

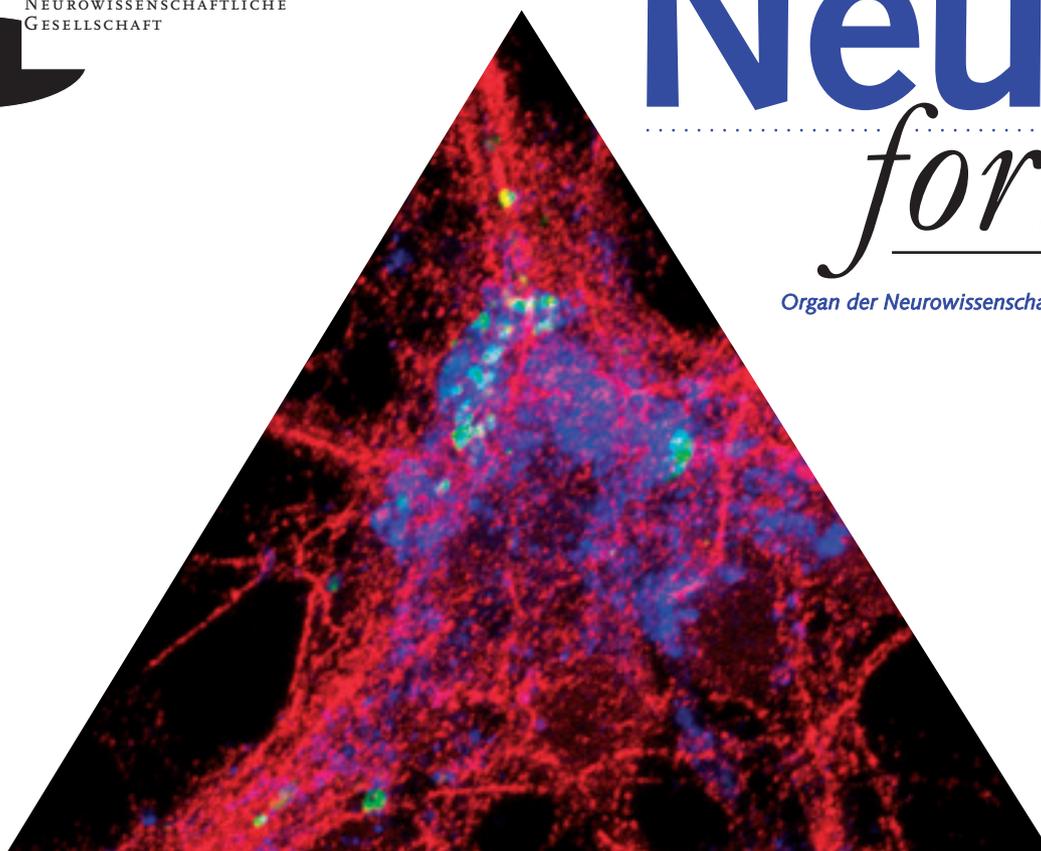
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT

# Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



*Die Rolle des Gehirns bei Adipositas*

*Lieferung auf Abruf: Exosomen als „Care“-Pakete von Gliazellen für gestresste Neurone*

*Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung*

# Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia. The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal: February 3, 2014

## Eleventh Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 18–21, 2015

### Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2015/>

### The programmes of the

last meetings are available at

<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>

### Program Committee:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Chair)  
Prof. Dr. Andreas Draguhn  
Prof. Dr. Herta Flor  
Prof. Dr. Charlotte Förster  
Prof. Dr. Eckhard Friauf  
Prof. Dr. Martin Göpfert  
Prof. Dr. Gerd Kempermann  
Prof. Dr. Michael Koch  
Prof. Dr. Sigrun Korsching  
Prof. Dr. Thomas F. Münte  
Prof. Dr. Erwin Neher  
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger  
Prof. Dr. Andreas Reichenbach  
Prof. Dr. Christian Steinhäuser  
Prof. Dr. Fred Wolf

### Local Organizers:

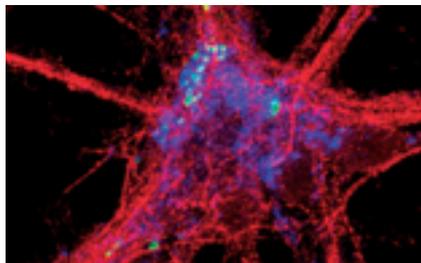
Prof. Dr. Martin Göpfert  
Zelluläre Neurobiologie  
Schwann-Schleiden-Forschungszentrum  
Julia-Lermontowa-Weg 3  
37077 Göttingen  
[mgoepfe@gwdg.de](mailto:mgoepfe@gwdg.de)

### Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)  
Berlin-Buch  
Robert Roessle Str. 10  
D-13092 Berlin  
Germany  
Phone: +49 30 9406 3336  
Fax: +49 30 9406 2813  
E-Mail: [korthals@mdc-berlin.de](mailto:korthals@mdc-berlin.de)  
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT





**Oligodendrozyten geben vesikuläre Pakete von Biomolekülen in Form von Exosomen ab (grün), die von Neuronen (rot) aufgenommen und in Endosomen (blau) verwertet werden. (siehe Seite 146 ff).**



**Vorstand der  
Amtsperiode 2013/2015**

*Präsident:*  
**Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin**

*Vizepräsident:*  
**Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin**

*Generalsekretär:*  
**Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn**

*Schatzmeister:*  
**Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg**

*Sektionssprecher  
Computational Neuroscience:*  
**Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen**

*Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:*  
**Prof. Dr. Gerd Kempermann, Dresden**

*Klinische Neurowissenschaften:*  
**Prof. Dr. Thomas F. Münte, Lübeck**

*Kognitive Neurowissenschaften:*  
**Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim**

*Molekulare Neurobiologie:*  
**Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln**

*Neuropharmakologie und -toxikologie:*  
**Prof. Dr. Michael Koch, Bremen**

*Systemneurobiologie:*  
**Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern**

*Verhaltensneurowissenschaften*  
**Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg**

*Zelluläre Neurobiologie:*  
**Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig**

INHALT 137

HAUPTARTIKEL  
**Annette Horstmann und Arno Villringer** 138  
Die Rolle des Gehirns bei Adipositas

**Eva-Maria Krämer-Albers und Carsten Frühbeis** 146  
Lieferung auf Abruf: Exosomen als „Care“-Pakete von Gliazellen für gestresste Neurone

**Christiane Thiel** 154  
Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung

INTERNETPORTAL  
Öffentlichkeitsarbeit auf [www.dasGehirn.info](http://www.dasGehirn.info) 162

NACHRICHTEN AUS DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT  
Neue DFG-Forschergruppe 163  
DFG schreibt Communicator-Preis 2014 aus 163  
Wissenschaftspreis 2014 der Fondation NRJ 163

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT  
Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Mailand 2014 (5. - 9. Juli) 164

AUSBLICK 164

IMPRESSUM 164



# Die Rolle des Gehirns bei Adipositas

Annette Horstmann und Arno Villringer

## Zusammenfassung

Die häufigste Ursache für Adipositas ist eine positive Energiebilanz, d.h. es wird mehr Energie über die Nahrung aufgenommen als z.B. durch körperliche Aktivität verbraucht wird. Die Ursache für steigende Adipositasraten in den Industriekulturen kann jedoch nicht ausschließlich in der veränderten Umwelt liegen, da es starke individuelle Unterschiede bezüglich der Gewichtsentwicklung gibt. Die Ursache liegt also wahrscheinlich in der Interaktion von individuellen Verhaltensmustern und der Umgebung. In diesem Kontext wird es spannend, die Rolle des Gehirns bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Adipositas zu untersuchen. Diese Frage rückt in letzter Zeit immer mehr in den Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung. Der vorliegende Reviewartikel soll einen Überblick über den aktuellen Kenntnisstand im Bereich der bildgebenden Neurowissenschaften zur Adipositas beim Menschen geben. Darüber hinaus wird das Zusammenspiel von Genvarianten, Essverhalten und Gehirn im Hinblick auf Adipositas beleuchtet. Abschließend werden offene Fragen des Forschungsfeldes zusammengefasst, in deren Beantwortung das Forschungsfeld in naher Zukunft investieren sollte.

## Abstract

The most common cause for obesity is a positive energy balance, i.e. more energy is being consumed than is expended. The rise in obesity rates cannot be explained on the basis of our obesogenic environment alone, because large interindividual differences in weight status exist between people. Therefore, the cause is most probably to be found in an interaction between individual behaviour and our changed environment. This warrants the investigation of the brain's role in the development and maintenance of obesity that indeed has become a growing field in the neurosciences. This article will give an overview about the findings in neuroimaging associated with human obesity. Further, this article will elucidate the relationship between common genetic variation, eating behaviour and brain structure in the context of obesity. Finally, important open questions in the field will be summarised.

**Keywords:** obesity; brain structure; functional connectivity; SNPs; reinforcement

## Einführung

Adipositas bezeichnet starkes Übergewicht, welches durch eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfettes gekennzeichnet ist. Nach der Definition der World Health Organization (WHO) gilt ein Mensch ab einem Körpermassenindex (Body Mass Index, BMI) von über 30 kg/m<sup>2</sup> als adipös. Adipositas ist ein hoher Risikofaktor für die Entwicklung von z.B. Herz-Kreislauferkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2 und erhöht darüber hinaus das Risiko, im Laufe des Lebens an verschiedenen Arten von Krebs oder Demenz zu erkranken. Laut einer repräsentativen Studie aus den Jahren 2008-11 ist in Deutschland inzwischen fast ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung adipös (Männer 23,3%, Frauen 23,9%). Die häufigste Ursache für

Adipositas ist eine positive Energiebilanz, d.h. es wird mehr Energie über die Nahrung aufgenommen als z.B. durch körperliche Aktivität verbraucht wird. Die Ursache für den Anstieg der Adipositasrate in den Industriekulturen kann allerdings nicht alleine in der Veränderung der Umgebung, z.B. durch ein Überangebot an energiereicher Nahrung und einer bewegungsfeindlichen Umgebung, liegen, da es sehr viele individuelle Unterschiede bezüglich der Gewichtsentwicklung gibt. Daraus ergibt sich, dass die Ursache wahrscheinlich in einer Interaktion von individuellen Verhaltensmustern und der Umgebung zu finden ist. In diesem Kontext wird es spannend, die Rolle des Gehirns zu untersuchen, welches unser Verhalten steuert. Reagiert das Gehirn von Übergewichtigen und Normalgewichtigen unterschiedlich auf Nahrungsreize in der

Umgebung? Wird Hunger anders wahrgenommen? Gibt es elementare Unterschiede in Hirnregionen, die die inhibitorische Verhaltenskontrolle steuern?

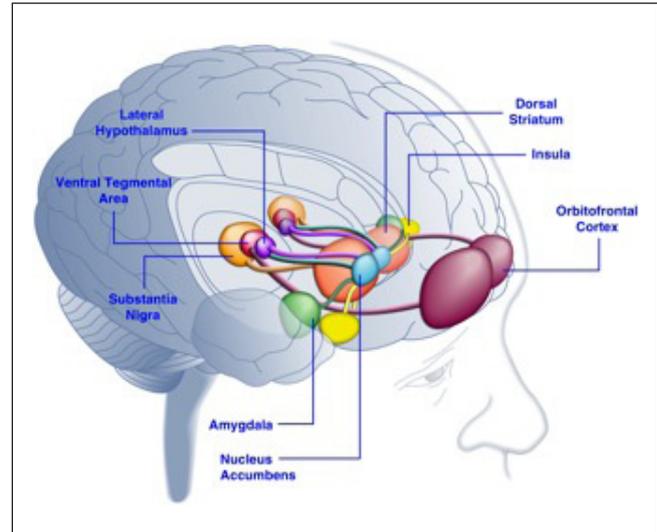
Welche genaue Rolle unser Gehirn bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Adipositas spielt, rückt in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung. In Leipzig forscht ein Verbund aus Neurobiologen, Medizinern, Psychologen und Informatikern als Teil des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Adipositas-Erkrankungen unter Beteiligung der Abteilung für Neurologie des Max-Planck-Institutes für Kognitions- und Neurowissenschaften gemeinsam an diesem Thema ([www.ifb-adipositas.de](http://www.ifb-adipositas.de), [www.sfb-1052.de](http://www.sfb-1052.de)). Zum Einsatz kommen dabei bildgebende nicht-invasive Methoden, wie die Magnetresonanztomografie (MRT), mit deren Hilfe Hirnstruktur und -funktion beim Menschen untersucht werden können.

## Homöostatisches und hedonisches System

Die zentralnervöse Regulation der Energiebilanz (d.h. die Summe von zugeführter und verbrauchter Energie) ist ein komplexes Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren. Grundlegend können auf der Ebene des Gehirns zwei Hauptanteile beschrieben werden, die jedoch nicht völlig unabhängig voneinander sind: Im homöostatischen System, dessen Regulierung weitestgehend unbewusst über Hormonlevel passiert, senden periphere Botenstoffe, die z.B. in den Verdauungsorganen oder dem Fettgewebe gebildet werden, über den Hypothalamus Informationen an das Gehirn und modulieren dessen Aktivität in verschiedenen Regionen und Netzwerken, um die Nahrungsaufnahme einzuleiten oder zu beenden. Das Hormon Leptin ist zum Beispiel in der Lage, die Aktivität des Belohnungssystems direkt zu modulieren.

Im hedonischen System wird die Nahrungsaufnahme weitestgehend über die Bewertung der sensorischen Eigenschaften oder der Folgen des Verzehrs von Lebensmitteln geregelt. Beide Systeme sind schon sehr alt und nicht nur beim Menschen zu finden. Große Teile des Gehirns sprechen auf Essen, dessen sensorische Eigenschaften (z.B. Aussehen, Geschmack, Geruch; Abbildung 1) oder sogar auf assoziierte Reize an (Kenny 2011). Dabei werden von den verschiedenen Hirnregionen unterschiedliche Funktionen übernommen (Tabelle 1): Die sensorischen Kortexes, wie z.B. der visuelle im Okzipitallappen, der gustatorische im

**Abb. 1:** Regionen des menschlichen Gehirns, die als Reaktion auf wohlschmeckendes Essen oder essensassoziierte Reize aktiviert werden (mit freundlicher Genehmigung von Kenny 2009). Der orbitofrontale Kortex und die Amygdala kodieren vermutlich Informationen über den Belohnungswert von Essen. Die Insel verarbeitet Informationen über den Geschmack und Geruch des Essens und seinen hedonischen Wert. Der Nucleus accumbens und das dorsale Striatum, welche beide doaminerge Eingänge aus dem ventralen Tegmentum und der Substantia nigra bekommen, regulieren die motivationalen Eigenschaften des Essens. Der laterale Hypothalamus könnte die Belohnungsantwort auf schmackhaftes Essen modulieren und Nahrungssuche stimulieren. Diese Hirnregionen agieren gemeinsam, um Lernverhalten bezüglich der hedonischen Eigenschaften von Essen zu regulieren, um Aufmerksamkeit und Aufwand auf die Beschaffung belohnender Nahrungsmittel zu richten und um die motivierenden Eigenschaften von Stimuli in der Umgebung, welche mit dem Vorhandensein von belohnendem Essen assoziiert sind, zu regulieren. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nicht alle Verbindungen zwischen diesen Hirnregionen dargestellt.



frontalen Operculum oder der olfaktorische im posterioren Orbitofrontalkortex kodieren die modalitätsspezifischen sensorischen Eigenschaften. Der Orbitofrontalkortex übernimmt eine weitgehend modalitätsübergreifende subjektive Bewertung, der anteriore insuläre Kortex integriert interozeptive Signale mit dem subjektiven Wert eines Nahrungsreizes und generiert Motivation.

Das Belohnungssystem in den Basalganglien (Nucleus accumbens, Striatum) signalisiert den subjektiven Belohnungswert von zu erwartetem oder tatsächlich verzehrtem Essen. Die Amygdala fungiert wahrscheinlich als Salienzmarker, welcher einen Reiz mit affektiven Attributen ausstattet, aber auch die Kopplung des Essverhaltens an emotionale Zustände bewerkstelligt.

Essen ist für jeden Organismus essenziell, daher haben sich auf der Ebene des Gehirns komplexe und sehr wirkungsvolle Mechanismen entwickelt, die dafür sorgen, dass energiereiche Nahrung bevorzugt und als angenehm empfunden wird. Der Fall einer übermäßigen Nahrungsaufnahme ist aus evolutionärer Sicht nicht gefährlich und daher anscheinend nicht strikt geregelt.

**F · S · T**<sup>®</sup>  
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS  
FOR RESEARCH<sup>™</sup>



Quality surgical  
instruments  
as pure as gold.

Fine Science Tools has been shipping world-renowned surgical and microsurgical instruments globally since 1974. With offices and dealers throughout the world, FST conveys convenience, expedient and superb customer service with no boundaries.

Visit us at  
**finescience.de** to explore our complete product line, and to locate our offices and dealers around the world.

**Tab. 1: Hirnregionen und ihre Rolle bei der Wahrnehmung von Essensreizen und der Regulation des Essverhaltens**

Name	Hirnregion	System	Abkürzung	Funktion im Essenskontext
Amygdala	mesiotemporaler Lappen	Limbisches System		Salienz, Stressantwort
Hippocampus				Gedächtnis, Lernen
anteriore Insula	Inselkortex			Interozeption, Homöostase, modalitätsunabhängige Integration sensorischer Signale
dorsolateraler präfrontaler Kortex	Frontallappen		DLPFC	zielgerichtete Verhaltenskontrolle
Frontales Operculum				primärer gustatorischer Kortex
Orbitofrontaler Kortex			OFC	Evaluation von Stimuli, sekundärer gustatorischer Kortex
ventromedialer präfrontaler Kortex				Evaluation von Stimuli, Berechnung eines subjektiven Wertes
fusiformer Gyrus	Okzipitallappen			visueller Assoziationskortex
Hypothalamus	Diencephalon			Integration homöostatischer Information aus dem Körper
Thalamus				sensorisches Portal
Nucleus accumbens	ventrales Striatum	Basalganglien	NAcc	Belohnungsprädiktion, Konditionierung
Nucleus caudatus	dorsales Striatum			Verarbeitung von Feedback
Putamen				Vermittlung von automatischem/habituellem Verhalten
Substantia nigra	Mittelhirn		SN	Kontrolle der Basalganglien, Dopaminversorgung
ventrales Tegmentum			VTA	Antwort auf neuartige Stimuli, unerwartete Belohnungen, und mit Belohnung assoziierter Stimuli
posteriores Cingulum	Parietallappen		PCC	Episodisches Gedächtnis

### Funktion von Nahrungsmitteln als natürlicher Verstärker

Da die Nahrungsaufnahme von essenzieller Bedeutung für den Organismus ist, hat sich ein natürliches Verstärkungssystem entwickelt, welches die Aufnahme physiologisch wertvoller Nahrung fördert. So empfinden wir den Geschmack von zucker- oder fetthaltigen Nahrungsmitteln mit hoher Kaloriendichte als angenehm, das Belohnungssystem des Gehirns sendet entsprechende Signale und die Assoziation zwischen den sensorischen und assoziativen Eigenschaften des Nahrungsmittels und einer positiven Bewertung wird gestärkt. Diese Funktionalität wird wahrscheinlich größtenteils durch den Neurotransmitter Dopamin vermittelt, der sowohl in subkortikalen als auch kortikalen Strukturen eine wichtige Rolle spielt.

Dieses System birgt aber bei einigen Menschen die Gefahr eines unerwünschten Nebeneffektes: Die Verstärkung geht mitunter zu weit und es entwickelt sich suchttähnliches Verhalten. In Analogie zur Suchtforschung wird angenommen, dass Übergewichtige mit der Zeit bei Nahrungsaufnahme eine unzulängliche Belohnungsantwort entwickeln und diese durch vermehrtes Essen kompensieren. Diese Hypothese wurde in mehreren Studien mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) geprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit höherem BMI die Antwort auf einen Milchshake im Striatum geringer ausfiel. Dieser Effekt scheint eine Konsequenz und keine Ursache für Adipositas zu sein. Mithilfe der fMRT-Antwort im Striatum gelang eine Vorhersage der Gewichtszunahme nach einem Jahr: Je niedriger die Antwort im dorsalen Striatum war, desto höher war die Gewichtszunahme (Stice, Yokum, Blum und Bohon 2010). In einer Studienpopulation mit erhöhtem Adipositasrisiko durch elterliche Adipositas konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen Risiko und Antwort im Belohnungszentrum festgestellt werden.

tomografie (fMRT) geprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit höherem BMI die Antwort auf einen Milchshake im Striatum geringer ausfiel. Dieser Effekt scheint eine Konsequenz und keine Ursache für Adipositas zu sein. Mithilfe der fMRT-Antwort im Striatum gelang eine Vorhersage der Gewichtszunahme nach einem Jahr: Je niedriger die Antwort im dorsalen Striatum war, desto höher war die Gewichtszunahme (Stice, Yokum, Blum und Bohon 2010). In einer Studienpopulation mit erhöhtem Adipositasrisiko durch elterliche Adipositas konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen Risiko und Antwort im Belohnungszentrum festgestellt werden.

### Neurowissenschaftliche Befunde

Die MRT liefert verschiedene Maße, mit deren Hilfe Hirnstruktur und -funktion untersucht werden können. T1-gewichtete Bilder bilden die Basis für volumetrische Methoden wie die voxel-basierte Morphometrie (VBM, ein Voxel ist ein dreidimensionales Pixel), bei welcher Volumen und Dichte der Hirnsubstanz für jedes Kompartiment (graue Substanz, weiße Substanz, intrakranielles Volumen) quantifiziert und analysiert werden können.

Mehrere Querschnittsstudien zeigen konsistent geringere Gesamthirnvolumina adipöser Probanden im Vergleich zu

normal- oder übergewichtigen Probanden. Zusätzlich war das Volumen der weißen Substanz bei adipösen im Vergleich zu übergewichtigen Probanden verringert. Bei Männern wurde zudem im Gegensatz zu Frauen ein negativer Zusammenhang zwischen BMI und dem Anteil der grauen Substanz am intrakraniellen Gesamtvolumen beobachtet.

Studien, die den Zusammenhang zwischen lokaler Struktur der grauen Substanz und Adipositas mittels VBM untersucht haben, sind bisher zu inkonsistenten Ergebnissen gekommen. Ursächlich dafür könnten einerseits eine erhebliche Varianz im Altersspektrum und andererseits ein variierender Anteil von Männern und Frauen in den untersuchten Populationen sein.

Im Vergleich zu schlanken Teilnehmern hatten adipöse Probanden eine signifikant verringerte Dichte der grauen Substanz in Hirnregionen, die eine Rolle bei der Regulation und Perzeption von Geschmack spielen (Gyrus postcentralis, frontales Operculum), die habituelle Verhaltenskontrolle unterstützen (Striatum, genauer Putamen) und die inhibitorische kognitive Verhaltenskontrolle stützen (dLPFC). Eine andere Studie zeigte bei adipösen Probanden eine generelle Atrophie der Frontallappen, des anterioren Cingulums, des Hippocampus und des Thalamus im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden.

In den letzten Jahren zeigten mehrere Studien, dass das Geschlecht der Probanden ein wichtiger Faktor bei der Untersuchung der Beziehung zwischen Gehirn und Adipositas ist. Eine Studie aus Japan konnte bei Frauen keine verlässlichen Beziehungen zwischen Hirnstruktur und Adipositas nachweisen. Bei Männern hingegen korrelierte das lokale Volumen der grauen Substanz beider Hippocampi und des Precuneus, Regionen die für die Enkodierung und das Abrufen von Erinnerungen wichtig sind, negativ mit dem BMI. Im Gegensatz dazu korrelierte das Volumen der inferioren frontalen Gyri, des Thalamus und der Nuclei Caudata positiv mit dem BMI. Der Altersbereich der Probanden reichte in dieser Studie von 12–81 Jahren. Da Ko-Morbiditäten von Adipositas wie z.B. Diabetes Typ II mit steigendem Alter der Probanden häufiger auftreten, haben wir Adipositas-abhängige Veränderungen der Hirnstruktur an jüngeren Erwachsenen untersucht (Horstmann et al. 2011). Als Korrelationsmaße für den Körperfettgehalt haben wir einerseits den BMI und andererseits den Serumspiegel

von Leptin genutzt. Leptin ist ein Hormon, welches proportional zum Körperfettgehalt sezerniert wird und damit ein gutes Maß für den Fettanteil am Körpergewicht ist. Beide Geschlechter zeigten proportional zu den Übergewichtsmarkern Strukturveränderungen in Hirnregionen, die die individuelle Wertigkeit der Nahrung kodieren (Nucleus accumbens, orbitofrontaler Kortex (OFC)), sowie im Hypothalamus, welcher die Energiehomöostase des Körpers kontrolliert (Abbildung 2, obere Reihe). Beide Befunde könnten ein Essverhalten erklären, bei dem hedonisch motiviertes Essen den homöostatischen Nutzen übersteigt. Die Kausalitätsbeziehung zwischen Hirnbefund und Essverhalten ist aber noch offen. Bei Frauen zeigten sich zusätzlich komplementäre Adipositas-abhängige Veränderungen der Hirnstruktur im dorsalen Striatum (Abbildung 2, untere Reihe) und im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Diese Areale vermitteln einerseits habituelles, d.h. gewohnheitsmäßiges, Verhalten (Striatum) und andererseits zielgerichtetes Verhalten (dLPFC).

Die Relevanz dieser Veränderungen in der Hirnstruktur wurde kürzlich durch andere Studien belegt: Eine Studie zeigte, dass reduziertes Volumen im dLPFC mit einer Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres assoziiert war, eine andere konnte belegen, dass Menschen, die gerade eine Diät einhalten, eine erhöhte Aktivierung in dieser Hirnregion haben, wenn sie Entscheidungen über den Verzehr von Nahrungsmitteln fällen (Hare, Camerer und Rangel 2009). Dies könnte bedeuten, dass ein geringeres Volumen von Hirnarealen, die an der inhibitorischen Verhaltenskontrolle beteiligt sind, mit einer perspektivischen Gewichtszunahme in Verbindung steht.

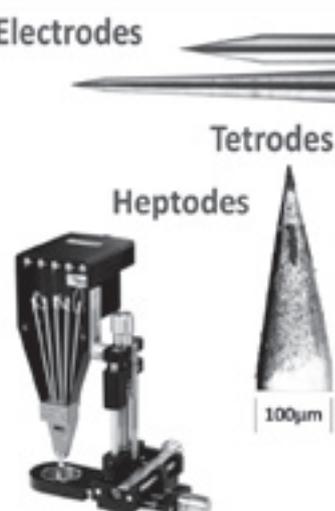
Die diffusionsgewichtete Bildgebung (engl. Diffusion tensor imaging, DTI) misst die Diffusivität von Wassermolekülen im Gewebe und hat sich als äußerst nützlich dabei erwiesen, die Architektur und Integrität der weißen Substanz des Gehirns zu untersuchen. Da die Zellmembranen und Myelinschichten der Neurone natürliche Barrieren darstellen, ist die Diffusivität orthogonal zur Faserrichtung (radiale Dif-



# Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

**Electrodes**



**Tetrodes**

**Heptodes**

100µm

**Microdrive Systems**

**Optical Stimulation Equipment**

LED Light Sources

Glass Fibers

Power Supplies

Computer Control

200µm

**Complete Solutions!**

**Motorized Electrode-Manipulator**



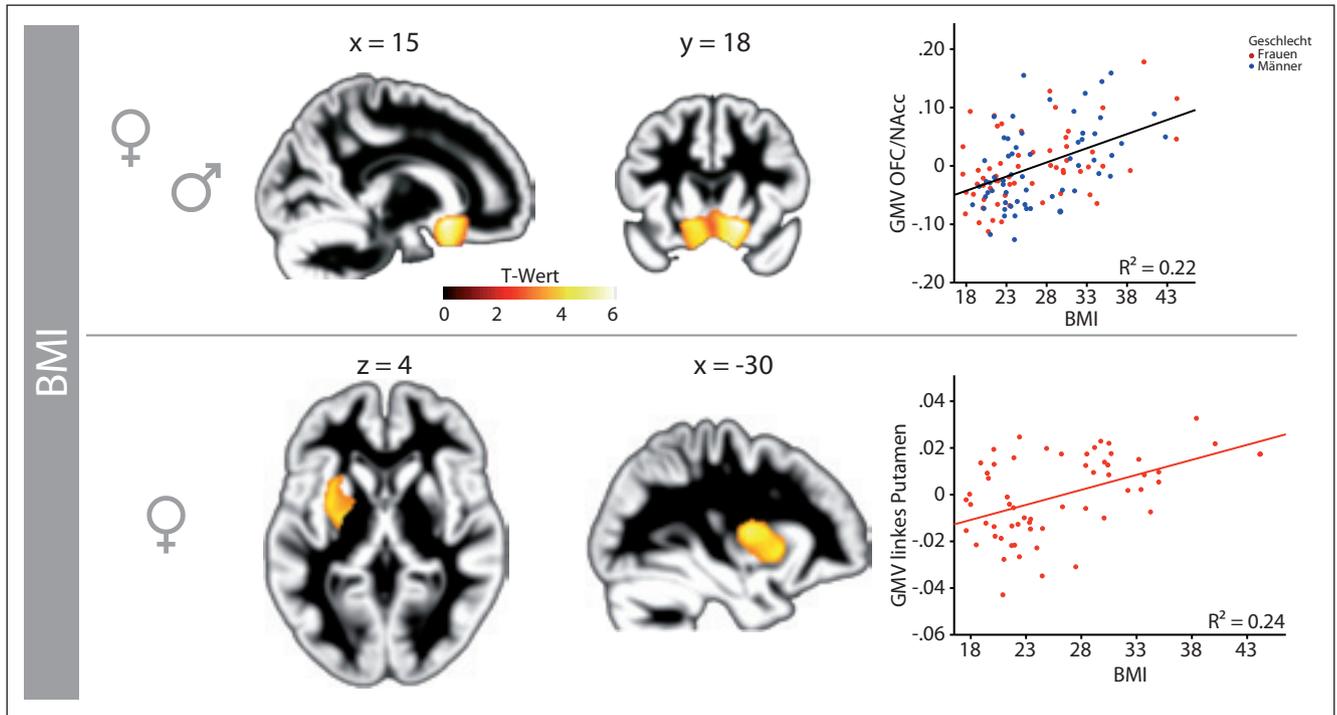
**NEW!**

also for custom-made electrodes

For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

**www.ThomasRECORDING.com**



**Abb. 2:** Adipositas ist mit geschlechtsabhängigen Veränderungen der Struktur in Hirnarealen assoziiert, welche eine Rolle bei der Belohnungsverarbeitung und der kognitiven sowie homöostatischen Kontrolle spielen. Das Volumen des posterioren medialen Orbitofrontalen Kortex (OFC), des Nucleus accumbens (NAcc) und des Hypothalamus steigt signifikant mit steigendem BMI (obere Reihe; warme Tönung; Streudiagramm) in beiden Geschlechtern. Für Frauen konnte zusätzlich eine positive Assoziation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem BMI im Putamen beobachtet werden (untere Reihe; warme Tönung; Streudiagramm). Quelle: Horstmann et al. 2011

fusivität) geringer als diejenige entlang der Trakte (axiale Diffusivität). Die Fraktionale Anisotropie (FA) ist ein Index, der das Ungleichgewicht zwischen diesen unterschiedlichen Diffusivitäten quantifiziert und ist ein sensibler Marker für Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz.

In zwei unabhängigen Kohorten wurde ein ähnlicher negativer Zusammenhang zwischen dem BMI und den Diffusionsparametern im Corpus Callosum und dort vor allem im Bereich des Spleniums beobachtet (Mueller et al. 2011; Stanek et al. 2011), was für einen relativ stabilen Effekt spricht. Auch hier spielt das Geschlecht der betroffenen Personen wieder eine Rolle: Bei Frauen war der Effekt viel größer als bei den Männern in der Studie. Zusätzlich scheint es eine Interaktion zwischen den Effekten von Adipositas und Alterungsprozessen auf die Mikrostruktur der weißen Substanz zu geben: Alterungsprozesse verstärken die beobachteten Effekte zusätzlich.

Eine mögliche Verbindung zwischen der Integrität der Hirnsubstanz und Adipositas-typischen Stoffwechselstörungen wurde kürzlich vorgeschlagen: Jugendliche mit metabolischem Syndrom hatten, abhängig von der Stärke des Syndroms, kleinere Hippocampi, einen verringerten Anteil

des Gehirns am gesamten intrakraniellen Volumen und eine Reduktion der mikrostrukturellen Integrität in Hauptfasertrakten der weißen Substanz. Voxel-weise Korrelationen zwischen dem Cholesterolprofil der Probanden und der FA ihres Gehirns ergab eine negative Abhängigkeit in beiden Frontallappen. Dies könnte bedeuten, dass auch die Befunde der anderen Studien eventuell auf ein abnormes Cholesterolprofil zurückzuführen sind. Die Konzentration an Fibrinogen, einem Entzündungsmarker, ist normalerweise bei übergewichtigen und adipösen im Vergleich zu schlanken Probanden mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung erhöht. Korreliert man diesen mit dem Volumen der grauen Substanz, so wird ein negativer Zusammenhang zwischen Fibrinogen und dem Orbitofrontalen Kortex deutlich. In der gleichen Gruppe von Probanden konnte eine positive Assoziation zwischen der Konzentration an Fibrinogen und der Diffusivität in der grauen Substanz von Amygdala und des Parietalkortex gezeigt werden. Diese Daten legen die Interpretation nahe, dass ein Teil der hirnanatomischen Befunde auf Adipositas-assoziierte Entzündung oder metabolische Auffälligkeiten zurückzuführen sind.

Die funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns wird anhand der Beziehung ihrer Signaländerungen über die Zeit gemessen. Eine Gruppe von Regionen, deren Signalzeitverläufe über eine bestimmte Zeit sehr ähnlich sind, kann als funktionelles Netzwerk interpretiert werden. Ohne externe Stimulation wird es als Resting-State-Netzwerk (RSN) bezeichnet. Die funktionelle Konnektivität spiegelt dabei wahrscheinlich die Koordination der Aktivität unterschiedlicher neuronaler Subpopulationen wider, die entsteht, wenn eine komplexe Berechnung innerhalb eines Netzwerkes von Hirnregionen geleistet wird. Auch in diesem Maß zeigen die Gehirne von Schlanken und Adipösen Unterschiede.

Hirnregionen, welche mit der Verarbeitung von Essen und Belohnungsreizen im Allgemeinen betraut sind, waren in der Stärke ihrer funktionellen Konnektivität sensitiv gegenüber dem peripheren Hormon Insulin: Im orbitofrontalen Kortex und dem Striatum war die funktionelle Konnektivität negativ mit der Insulinsensitivität assoziiert. Wurde Insulin intranasal gegeben, so modulierte es die Konnektivität zwischen Hypothalamus und orbitofrontalem Kortex (Kullmann et



al. 2012). Dies könnte darauf schließen lassen, dass hormonelle Signale die Nahrungsaufnahme reduzieren, indem sie direkt die intrinsische Aktivität des Gehirns modifizieren.

Im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen zeigten adipöse Frauen eine verringerte Modulation der Aktivität im orbitofrontalen Kortex und im Belohnungssystem durch die Amygdala während sie Essensbilder betrachteten. Zusätzlich wurde die Aktivität im Belohnungssystem stärker durch den orbitofrontalen Kortex moduliert. Der verringerte Einfluss aus der Amygdala könnte dafür sorgen, dass die affektiven Aspekte der Nahrungsmittel suboptimal moduliert werden. Die gesteigerte Konnektivität zwischen orbitofrontalem Kortex und dem Belohnungssystem spricht eventuell für eine höhere motivationale Saliens von Nahrungsreizen. Adipositas-abhängige Veränderungen in den Basalganglien beziehen sich nicht ausschließlich auf die Hirnstruktur, sondern auch auf die funktionelle Konnektivität während der Bewertung von Nahrungsmitteln. Adipöse Probanden zeigten stärkere funktionelle Verbindungen sowohl zwischen dem Putamen und dem Saliensnetzwerk als auch zwischen dem Nucleus caudatus einerseits und Amygdala und Insula andererseits.

Zusammengenommen könnten die zwischen Normal- und Übergewichtigen beschriebenen Unterschiede in Struktur und Interaktion von Hirnregionen, die an der Verarbeitung von Affekten, der Berechnung des motivationalen Wertes von Reizen, an der Gedächtnisbildung und an inhibitorischer Verhaltenskontrolle beteiligt sind, zum Überkonsum bestimmter Nahrungsmittel beitragen. Darüber hinaus scheinen mit Adipositas assoziierte metabolische Veränderungen ungünstige Veränderungen der Hirnsubstanz zu fördern.

Da die meisten der beschriebenen Studien Querschnittsstudien sind, ist eine wichtige offene Frage die nach Ursache und Effekt. Momentan laufen an mehreren Orten Längsschnittstudien an der normalen Bevölkerung oder an speziellen Patientengruppen (z.B. Patienten, die sich einer operativen Magenverkleinerung unterziehen), um Aufschlüsse darüber zu erhalten, welche Veränderungen im Laufe der Entwicklung einer Adipositas entstehen bzw. welche durch einen massiven Gewichtsverlust wieder rückgängig gemacht werden können.

Der Großteil der Studien, die die Antwort des Gehirns auf z.B. Nahrungsreize untersucht hat, ist bisher an Frauen durchgeführt worden. Verallgemeinerbare Schlussfolgerungen zum Zusammenhang zwischen Adipositas und der Hirnantwort sind daher bisher schwierig.

#### Genetische Einflüsse auf Adipositas und Essverhalten

Die sogenannte „Hypothese der wirtschaftlichen Gene“ postuliert, dass unser heutiger Genpool durch positive Selektion im Hinblick auf die Fähigkeit, Energiereserven für Zeiten schlechter Versorgung anzulegen, entstanden ist. Menschen, die besonders gut Energie speichern konnten, hatten demnach über lange Zeit hinweg bessere Überlebenschancen und waren damit auch erfolgreicher darin, ihre Gene weiterzugeben. In der heutigen Zeit gibt es in vielen Teilen der Welt ein Überangebot an energiereicher Nahrung. Hinzu kommt, dass im Allgemeinen weniger Energie im täglichen Leben verbraucht wird. Dies könnte demnach in der heutigen Zeit ganz automatisch zu Adipositas führen. Im letzten halben Jahrhundert haben sich Gesellschaft und Umweltbedingungen in vielen Gegenden der Welt sehr schnell geändert; schneller jedenfalls, als sich unser Genpool daran anpassen könnte.

Nach heutigem Stand der Forschung wird das Gewicht zu 40 bis 70% an die Nachkommen weitergegeben. Dabei spielen neben

npi  
Electronic Instruments  
for the Life Sciences

*made to measure*

### NEW Low-Price Instrument Series



ISO-STIM 01B  
basic stimulator

TMR-01B  
versatile timer

EXT-02 B  
EXT amplifier

AUD-08 B  
audio monitor

REL-08 B  
resistance meter

... highest Performance

**npi provides complete  
rigs for electrophysiology**

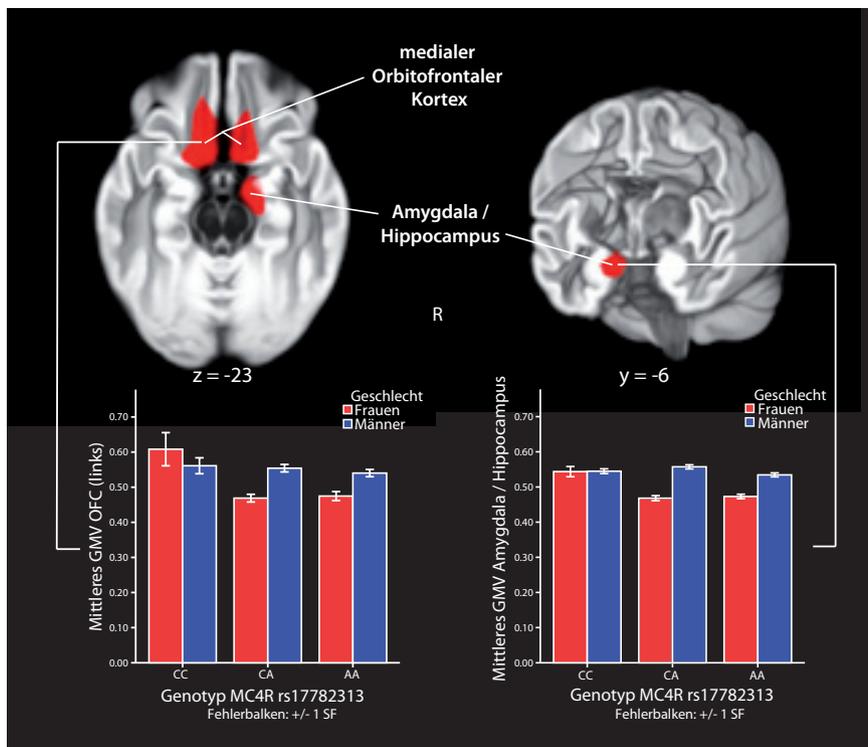
**npi is distributing:**

- **ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- **Burleigh** micromanipulators and mounts
- **Campden** vibrating microtomes
- **DataWave** data acquisition systems
- **DragonFly** commutators with up to 64 lines
- **Lumen Dynamics X-Cite** fluorescence illumination
- **Molecular Devices** amplifiers and data acquisition
- **NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- **Scientifica** micromanipulators, mounts, SliceScope, two-photon SliceScope
- **Sensapex** piezo driven micromanipulator
- **TMC** vibration isolation tables and Faraday cages

npi electronic GmbH

Bauhofring 16, D-71732 Tamm

Phone +49 (0)7141-97302-30; Fax: +49 (0)7141-97302-40  
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>



**Abb. 3: Geschlechtsspezifische Assoziation zwischen genetischer Variation in der Nähe des MC4R-Gens und dem Volumen der grauen Substanz. Genetische Variation in der Nähe des MC4R-Gens ist mit Adipositas assoziiert. Geschlechtsspezifischer Effekt des Genotypen in der rechten Amygdala/Hippocampus und im bilateralen medialen Orbitofrontalen Kortex, korrigiert für Alter und BMI der Probanden. Weibliche homozygote Träger des Adipositas-Risikoallels (CC) haben höhere Werte als heterozygote Probandinnen (AC) oder Nichtträger (AA). Für Männer wurden keine signifikanten Einflüsse festgestellt. Quelle: Horstmann et al. 2013**

genetischen Ursachen auch kulturelle und soziale Faktoren eine große Rolle, d.h. es finden stets Wechselwirkungen zwischen Genen und Umweltbedingungen statt. In den letzten zehn Jahren hat die Forschung zu den genetischen Ursachen der Adipositas durch technische Neuerungen erhebliche Fortschritte gemacht. Man kennt heute neun Gene, in welchen Mutationen zu übermäßigem Essen und starker Adipositas führen. Obwohl jedes dieser Gene einen starken Einfluss auf das Körpergewicht hat, kommen sie sehr selten vor (zusammen genommen nur in ungefähr in 5 bis 10% der stark Übergewichtigen) und können daher nur einen kleinen Teil des Anteils adipöser Menschen erklären.

Dem gegenüber stehen viele häufige genetische Varianten, die jede für sich nur einen kleinen Einfluss auf das Körpergewicht haben. Meist handelt es sich dabei um sogenannte „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), bei denen es sich um Variationen einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang handelt. Diese werden in genom-weiten Assoziationsstudien

(GWAS) identifiziert, indem der Einfluss jeder einzelnen Variante auf Phänotypen wie z.B. Adipositas bestimmt wird. Man geht davon aus, dass viele verschiedene SNPs gemeinsam bestimmen, wie ein Merkmal ausgeprägt ist, wie es zum Beispiel für die Körpergröße der Fall ist. Nimmt man den Einfluss aller bis heute mit Übergewicht in Verbindung gebrachten SNPs zusammen, so erklären sie allerdings nur ungefähr 2 bis 4% der Varianz im Körpergewicht.

Interessant ist allerdings, dass fast alle dieser SNPs ihren Einfluss über die Wahrnehmung von Hunger und Sättigung bzw. die Nahrungsaufnahme ausüben und damit einen direkten Bezug zum Gehirn haben; manche beeinflussen sogar die Hirnentwicklung (Speliotes et al. 2010; Willer et al. 2009). Dies legt den Schluss nahe, dass vor allem das Essverhalten genetisch bestimmt wird (d.h. was, wann und wie viel gegessen wird) und weniger die Verstoffwechslung der aufgenommenen Kalorien. Trotz des geringen Einflusses einzelner SNPs auf das individuelle Ge-

wicht konnten wir in eigenen Studien konsistente Unterschiede im Essverhalten und parallel sogar Veränderungen des Gehirns abhängig vom Genotyp zeigen (Horstmann et al. 2013).

Trägerinnen einer mit Adipositas assoziierten Veränderung nahe eines Melanocortinrezeptors (MC4R) zeigten gegenüber Trägerinnen des Wildtyps ein deutlich enthemmtes Essverhalten, welches mit strukturellen Veränderungen des Gehirns in der Amygdala, dem orbitofrontalen Kortex und dem dorsolateralen Präfrontalkortex (dLPFC) einhergingen (Abbildung 3). Ob diese Veränderungen ursächlich für den genetischen Einfluss auf das Gewicht sind, bleibt jedoch noch zu klären.

Für einige dieser SNPs ist jedoch bereits belegt, dass deren Einfluss auf das Körpergewicht durch sportliche Aktivität minimiert werden kann. Dies spricht für eine genetisch bedingte Prädisposition, die nicht in jedem Fall zu Übergewicht führt, sondern deren Ausprägung erheblich durch Lebensstil und Umweltbedingungen beeinflusst werden kann. So führen z.B. auch soziale Faktoren wie die Einkommensungleichheit innerhalb einer Gesellschaft zu einer höheren Adipositasrate.

Die Gene bestimmen sicherlich zu einem Großteil, ob sich ein einzelnes Individuum eher am unteren oder am oberen Rand der Gewichtsverteilung befindet. Adipositas wird allerdings in den seltensten Fällen ausschließlich vererbt. Die allgemeine Verschiebung der Gewichtsverteilung hin zu einem höheren Durchschnittsgewicht ist damit in der Hauptsache wahrscheinlich ein Phänomen unserer modernen Gesellschaft.

## Zusammenfassung

Adipositas scheint in den meisten Fällen durch ein verändertes Essverhalten hervorgerufen zu werden. Evolutionär hat sich kein Mechanismus entwickelt, der zuverlässig vor einer zu hohen Nahrungsaufnahme schützt. Bisher konnten viele Studien zeigen, dass es komplexe Unterschiede in der Struktur und intrinsischen Informationsverarbeitung zwischen den Gehirnen von normalgewichtigen und adipösen Menschen gibt. Ob diese Unterschiede Ursache oder Konsequenz der Adipositas sind, bleibt in den meisten Fällen noch zu klären. Genetische Variation, die mit Adipositas in Zusammenhang gebracht wurde, wirkt sich zum Teil auch auf Aufbau und Funktion des Gehirns aus. Offene Punkte sind die Spezifität der beobachteten Unterschiede für den Essenskontext und die eventuelle Umkehrbarkeit als Therapieansatz.

## Danksagung

Diese Arbeit wurde vom IFB Adipositas - Erkrankungen, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, [www.bmbf.de](http://www.bmbf.de)), Deutschland, FKZ: 01E01001 und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, [www.dfg.de](http://www.dfg.de)) im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 1052 „Mechanismen der Adipositas“, Projekte A1 und A5, gefördert.

## Literatur

- Hare, T. a, Camerer, C. F. und Rangel, A. (2009): Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* (New York, N.Y.) 324 (5927): 646-8. doi:10.1126/science.1168450
- Horstmann, A., Busse, F., Mathar, D., Mueller, K., Lepsien, J., Schloegl, H. und Pleger, B. (2011): Obesity-related differences between women and men in brain structure and goal-directed behavior. *Frontiers in Human Neuroscience* 5. doi:10.3389/fnhum.2011.00058
- Horstmann, A., Kovacs, P., Kabisch, S., Boettcher, Y., Schloegl, H., Tönjes, A. und Villringer, A. (2013): Common Genetic Variation near MC4R Has a Sex-Specific Impact on Human Brain Structure and Eating Behavior. (F. J. Esteban, Ed.) *PLoS ONE* 8 (9): e74362. doi:10.1371/journal.pone.0074362
- Kenny, P. J. (2011): Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 69 (4): 664-79. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.016
- Kullmann, S., Heni, M., Veit, R., Ketterer, C., Schick, F., Häring, H.-U. und Preissl, H. (2012): The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Human brain mapping* 33 (5): 1052-61. doi:10.1002/hbm.21268
- Mueller, K., Anwander, A., Möller, H. E., Horstmann, A., Lepsien, J., Busse, F. und Pleger, B. (2011): Sex-dependent influences of obesity on cerebral white matter investigated by diffusion-tensor imaging. *PLoS ONE* (February): 1-30.
- Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U. und Mägi, R. (2010): Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics* 42 (11): 937-48. doi:10.1038/ng.686
- Stanek, K. M., Grieve, S. M., Brickman, A. M., Korgaonkar, M. S., Paul, R. H., Cohen, R. A. und Gunstad, J. J. (2011): Obesity is associated with reduced white matter integrity in otherwise healthy adults. *Obesity* (Silver Spring, Md.) 19 (3): 500-4. doi:10.1038/oby.2010.312
- Stice, E., Yokum, S., Blum, K. und Bohon, C. (2010): Weight Gain Is Associated with Reduced Striatal Response to Palatable Food. *Journal of Neuroscience* 30 (39): 13105-13109. doi:10.1523/JNEUROSCI.2105-10.2010
- Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J. F., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M. und Lamina, C. (2009): Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature genetics* 41 (1): 25-34. doi:10.1038/ng.287

## Kurzbiografien

**Arno Villringer** (geb. 1958 in Schopfheim), studierte Medizin in Freiburg. Nach einem einjährigen Aufenthalt an der Harvard Universität war er von 1986 bis 1993 als Assistenzarzt an der Universität München tätig. Von 1996 bis 2003 war er leitender Oberarzt und stellvertretender

# Leadership

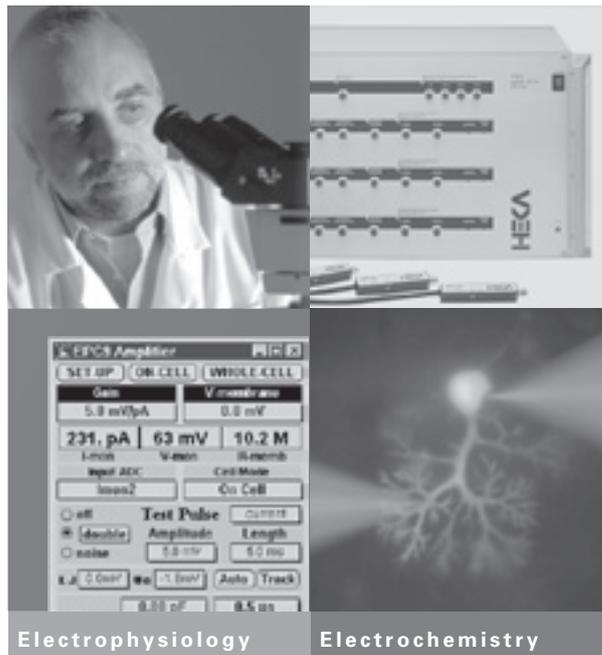
International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik  
Dr. Schulze GmbH  
Wiesenstraße 71  
D-67466 Lambrecht/Pfalz  
Germany  
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0  
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50  
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Incorporated  
643 Highway #14  
R.R. #2  
Chester, NS B0J 1J0  
Canada  
phone +1 902 624 0606  
fax +1 902 624 0310  
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.  
2128 Bellmore Avenue  
Bellmore, New York 11710-5606  
USA  
phone +1 516 882 1155  
fax +1 516 467 3125  
eMail ussales@heka.com



Electrophysiology

Electrochemistry

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

# HEKA



Klinikdirektor an der Neurologischen Klinik der Charité, von 2004 bis 2007 Klinikdirektor am Campus Benjamin Franklin der Charité. Seit 2007 ist er Direktor am MPI für Kognitions- und Neurowissenschaften sowie Klinikdirektor der Klinik für Kognitive Neurologie am Uniklinikum Leipzig. Prof. Villringer leitet seit 1999 das bundesweite Kompetenznetz Schlaganfall und hat 2006 im Rahmen der Exzellenzinitiative die Berlin School of Mind and Brain gegründet, deren Sprecher er seither ist. Sein Forschungsschwerpunkt sind der Schlaganfall und seine Risikofaktoren.

**Annette Horstmann** (geb. 1977 in Hamburg), studierte Biologie an der Ruhr-Universität in Bochum. Nach einem einjährigen Forschungsaufenthalt am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig (Arbeitsgruppe „Attention & Awareness“, Prof. John-Dylan Haynes) und der Promotion im Rahmen der „Internationalen Graduiertenschule Biowissenschaften“ in Bochum war sie von 2008 bis 2010 als PostDoc in der Abteilung für Neurologie desselben Institutes tätig. Von 2010 bis 2013 arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in einem Kooperationsprojekt zwischen dem MPI und dem IFB Adipositas-Erkrankungen, Universitätsmedizin Leipzig. Dr. Horstmann leitet seit 2013 die eigenständige Nachwuchsforschungsgruppe „Entscheidungsverhalten bei Adipositas: Neurobiologie, Verhalten und Plastizität“ im Rahmen des IFB Adipositas-Erkrankungen in Kooperation mit dem MPI für Kognitions- und Neurowissenschaften. Ihr Forschungsschwerpunkt sind die neurobiologischen Grundlagen der Adipositas beim Menschen.

#### Korrespondenzadressen

##### **Dr. Annette Horstmann**

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften  
Kognitive Neurologie  
Stephanstr. 1A  
04103 Leipzig  
Tel.: +49 341 99402258  
E-Mail: horstmann@cbs.mpg.de

##### **Prof. Dr. Arno Villringer**

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften  
Kognitive Neurologie  
Stephanstr. 1A  
04103 Leipzig  
Tel.: +49 341 99402220  
E-Mail: villringer@cbs.mpg.de

## Lieferung auf Abruf: Exosomen als „Care“-Pakete von Gliazellen für gestresste Neurone

*Eva-Maria Krämer-Albers und Carsten Frühbeis*

#### Zusammenfassung

Die Kommunikation zwischen Zellen ist eine grundlegende Voraussetzung für reibungslose Abläufe im Nervensystem. Gliazellen besitzen dabei eine Vielzahl von Aufgaben, die in enger Abstimmung mit Neuronen wahrgenommen werden. Forschungen der letzten Jahre zeigen, dass Zellkommunikation auch über den Austausch von extrazellulären Vesikeln stattfindet, die ebenfalls von Gliazellen und Neuronen sezerniert werden. Zu den extrazellulären Vesikeln gehören Exosomen und Mikrovesikel, welche Proteine und Ribonukleinsäuren zu Zielzellen transportieren. Nach erfolgtem Transfer können diese Komponenten dann den Phänotyp der Zielzelle verändern. In diesem Artikel diskutieren wir Eigenschaften und Funktionen von extrazellulären Vesikeln im Allgemeinen und speziell im zentralen Nervensystem. Dort geben myelinisierende Oligodendrozyten in Antwort auf Neurotransmittersignale Exosomen ab, die von Neuronen aufgenommen werden und neuroprotektive Eigenschaften besitzen.

#### Abstract

**Delivery on call: Exosomes as „Care packages“ from glia cells for stressed neurons. Communication between cells is a basic requirement for proper nervous system function. Glia cells execute versatile functions, which operate in close coordination with neurons. Recent research revealed that cell communication is mediated by the exchange of extracellular vesicles, which are also secreted by glia cells and neurons. Extracellular vesicles comprise exosomes and microvesicles, which deliver proteins and ribonucleic acids to target cells. As a result of transfer, the vesicle cargo components can modulate the phenotype of recipient cells. Here, we discuss the characteristics and functions of extracellular vesicles in general and in particular in the central nervous system. There, myelinating oligodendrocytes release exosomes in response to neurotransmitter signals, which are internalized by neurons and exhibit neuroprotective functions.**

**Keywords: oligodendrocytes; extracellular vesicles; exosomes; cell-cell communication; axon-glia interaction**

#### Einleitung

Gliazellen partizipieren aktiv an den verschiedensten Prozessen im Nervensystem. Die Vorstellung vom ursprünglich durch Rudolf Virchow terminierten „Leim“ des Nervengewebes ist längst überholt und die Liste der Fähigkeiten von Gliazellen erweitert sich kontinuierlich. Mikroglia, Astrozyten und Oligodendrozyten sind sowohl für die Entwicklung als auch für die alltäglichen Funktionen des Gehirns von enormer Bedeutung: Sie steuern das Wachstum von Axonen, gewährleisten die Nährstoffversorgung von Neuronen, modulieren Signalverarbeitungsprozesse, sorgen für elektrische Isolation (Myelinbil-

dung) und kontrollieren Immunprozesse. Die Koordination dieser Abläufe hängt in besonderem Maße von der Kommunikation zwischen Gliazellen und Neuronen ab. Nach der klassischen Sicht findet Zellkommunikation entweder durch direkten Zellkontakt oder die parakrine Wirkung löslicher Mediatoren statt. Allerdings hat man im Laufe des letzten Jahrzehnts festgestellt, dass auch ganze Vesikel zwischen Zellen ausgetauscht werden, die eine Kollektion von Biomolekülen, gleichsam als Paket, zu Zielzellen transportieren können. Die „angelieferten“ Moleküle können dann direkt in den Zielzellen agieren (Thery 2011). Aktuelle Forschungen zeigen, dass auch die Zellen des Nervensystems Vesikel

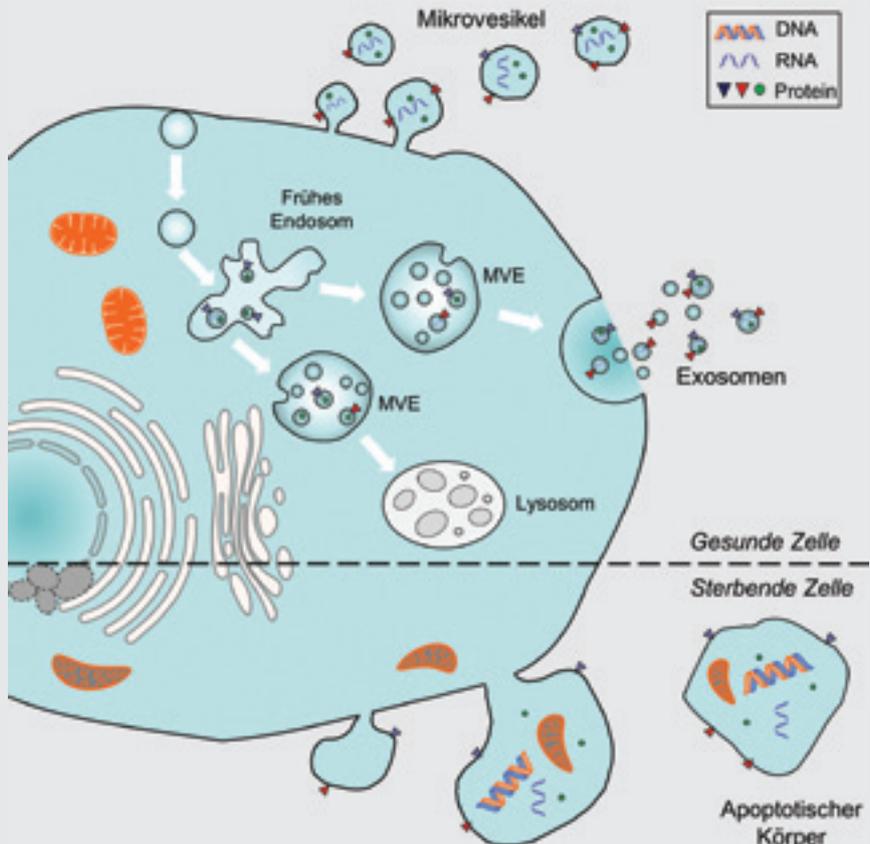
## Exkurs

### Extrazelluläre Vesikel und ihre Herkunft

Es ist schon lange bekannt, dass sich im Laufe der Apoptose große Vesikel von sterbenden Zellen abschnüren. Sogenannte apoptotische Körper enthalten DNA-Fragmente, RNA-Moleküle und Überreste von Mitochondrien. Gesunde Zellen hingegen sezernieren hauptsächlich zwei Typen von Vesikeln: Exosomen und Mikrovesikel. Letztere schnüren sich direkt von der Plasmamembran ab und weisen eine heterogene Größenverteilung auf (bis zu 1000 nm im Durchmesser). Exosomen dagegen stammen aus dem endosomalen System und sind kleiner (50-100 nm im Durchmesser). Sie entsprechen den intralumenalen Vesikeln (ILVs) der Multivesikulären Endosomen (MVEs), die durch Fusion mit der Plasmamembran ins extrazelluläre Milieu freigesetzt werden. Die Exosomenbiogenese setzt daher die Bildung der MVEs voraus, die durch das nach innen gerichtete Einstülpen der endosomalen Membran und Abschnüren der ILVs entstehen. Die MVEs können entweder mit Lysosomen fusionieren, was zum Abbau der ILVs und ihrem Inhalt führt, oder mit der Plasmamembran fusionieren, um Exosomen freizusetzen. Die Proteinsortierung in Exosomen läuft an der endosomalen Membran ab, wozu der ESCRT („Endosomal Sorting Complex Required for Transport“) -Komplex benötigt wird. Des Weiteren existieren ESCRT-unabhängige Mechanismen. Das Enzym Sphingomyelinase kann die lokale Bildung von Ceramid katalysieren, was eine Abschnürung der ILVs begünstigt. Außerdem kann eine Klasse von Transmembranproteinen, die sogenannten Tetraspanine, beteiligt sein. Das Andocken der MVEs an der Plasmamembran ist Voraussetzung für die darauf folgende Fusion und Freisetzung der Exosomen und wird von kleinen GTPasen der Rab-Familie (Rab11, Rab27 und Rab35)

kontrolliert. Exosomen enthalten charakteristische Lipide, verschiedene RNA-Species (hauptsächlich mRNA und miRNA), an der Exosomenbiogenese beteiligte Proteine, Tetraspanine, Integrine und Hitzeschockproteine. Außerdem tragen sie zelltypspezifische Komponenten, die sowohl die Identität als auch den Status der Donorzelle widerspie-

geln. Auf der anderen Seite enthalten sie keine ER- oder mitochondrialen Proteine. Über die spezifische Zusammensetzung von Mikrovesikeln und deren Biogenese ist weniger bekannt. Allerdings werden für die Bildung der Mikrovesikel auch Faktoren eingesetzt, die bei der Exosomenbiogenese eine Rolle spielen.



**Abb. Exkurs: Freisetzung von Exosomen und Mikrovesikeln. Mikrovesikel schnüren sich direkt von der Plasmamembran ab, während Exosomen aus dem endosomalen System stammen und durch die Fusion der MVEs mit der Plasmamembran freigesetzt werden. Andere MVEs fusionieren mit Lysosomen. Sowohl Exosomen als auch Mikrovesikel tragen Proteine und RNA. Sterbende Zellen geben apoptotische Körper ab, die DNA, RNA und Reste von Mitochondrien enthalten.**

als Fahren für Biomoleküle zur interzellulären Kommunikation benutzen (Frühbeis et al. 2013a).

Die von Zellen abgegebenen Vesikel werden allgemein als extrazelluläre Vesikel bezeichnet und lassen sich nach Herkunft, Zusammensetzung und Größe unterscheiden (siehe Exkurs). Dazu gehören sich von der Zelloberfläche abschnürende „shedding“ Mikrovesikel, dem endosomalen System entstammende, sezernierte Exosomen und apoptotische

Körper (Raposo und Stoorvogel 2013). Letztere werden während der Apoptose frei, die anderen Vesikeltypen werden von gesunden Zellen abgegeben. Ein Gemisch der extrazellulären Vesikel findet man in sämtlichen Körperflüssigkeiten, wie z.B. in Plasma, Urin oder auch in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). Aufgrund ihres zelltypspezifischen Inhalts besitzen sie großes Potenzial für die Entwicklung von Anwendungen in der nicht-invasiven Diagnostik. Eine Revolution bei der Erfor-

schung von extrazellulären Vesikeln war die Entdeckung von Ribonukleinsäuren in der Vesikelfracht und der Nachweis, dass diese RNA-Moleküle nach Aufnahme durch Empfängerzellen dort ihre Wirkung entfalten. So führt die Übertragung von mRNA zur Neusynthese von (möglicherweise zellfremden) Proteinen, wohingegen miRNAs die Produktion bestimmter zelleigener Proteine unterbinden. Durch den horizontalen Transfer von genetischer Information lassen sich ausgeprägte



phänotypische Effekte in den Zielzellen hervorrufen.

Alle Typen von neuronalen Zellen scheinen grundsätzlich in der Lage, verschiedene Arten der extrazellulären Vesikel zu generieren. Diese können im CSF und im Überstand von kultivierten Gliazellen und Neuronen dargestellt werden. Inwieweit solche Vesikel die Kommunikation zwischen Zellen im ZNS prägen, ist zum jetzigen Zeitpunkt sicher nur rudimentär verstanden. Am besten charakterisiert ist die Rolle von Exosomen bei der wechselseitigen Interaktion von Oligodendrozyten und Neuronen. Dabei stimulieren elektrisch aktive Neurone die Sekretion von oligodendroglialen Exosomen, die im Gegenzug von den Neuronen internalisiert werden und zu verbesserter Resistenz der Neurone gegen Stressfaktoren beitragen. Im Kontext der Komplexität des ZNS eröffnet die vesikelabhängige Zellkommunikation interessante und vielseitige Perspektiven.

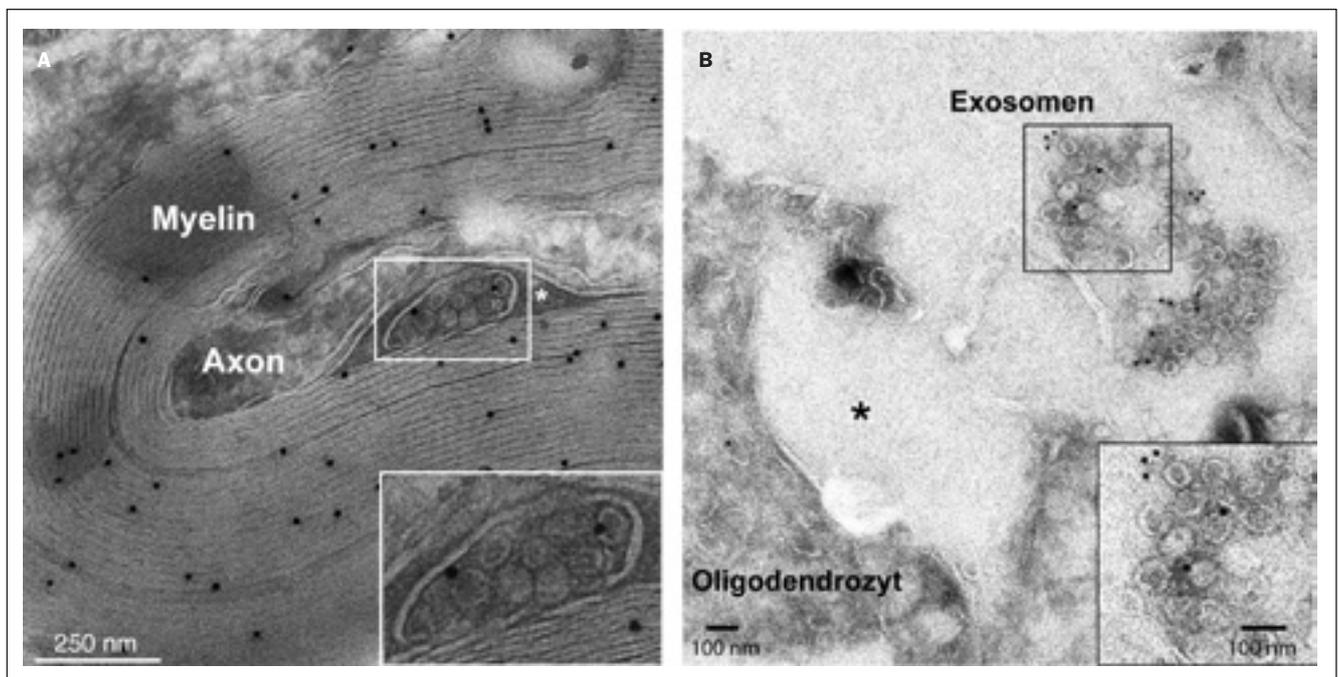
#### Allgemeine biologische Funktionen

Seit ihrer Entdeckung vor ca. 30 Jahren wurden den extrazellulären Vesikeln zahlreiche Funktionen zugeordnet. Eine

der ersten beschriebenen Funktionen war, dass unreife rote Blutkörperchen, die Retikulozyten, während der Zellreifung nicht mehr benötigte Membranproteine über Exosomenabgabe eliminieren. Somit können Zellen überschüssige zelluläre Komponenten freisetzen und dadurch eine Überlastung des intrazellulären Recyclingsystems vermeiden. Schon lange ist bekannt, dass von Thrombozyten gebildete Mikrovesikel eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung spielen. Die Erforschung der Bedeutung von extrazellulären Vesikeln für den Informationsaustausch zwischen Zellen hat ihren Ursprung vorwiegend in der Immunologie und der Tumorbiologie (Bobrie et al. 2011). Im Immunsystem geben Antigen-präsentierende Zellen und B-Zellen Exosomen ab, die MHC-Klasse II-Moleküle tragen und T-Zellen stimulieren können, was eine Rolle bei der adaptiven Immunantwort nahe legt. Tumorzellen sezernieren verhältnismäßig große Mengen von Mikrovesikeln und Exosomen, die recht heterogen in Zusammensetzung und Funktion erscheinen. Sie können zum einen durch Interaktion mit Antigen-präsentierenden Zellen tumorsuppressive Immunantworten auslösen, zum anderen jedoch durch Wirkung auf die Tu-

mormikroumgebung das Tumorwachstum und die Metastasierung begünstigen. Tumovesikel zirkulieren in der Blutbahn und können prognostisch relevante Information zu Tumorprogression und Therapieerfolgen im Rahmen einer nicht-invasiven Diagnostik liefern. Dies gilt auch für Mikrovesikel und Exosomen aggressiver Hirntumore. Tatsächlich können Vesikel, die Glioblastomen entstammen, in einigen Fällen die Bluthirnschranke passieren und in den Vesikeln enthaltene spezifische Tumormarker in der Zirkulation nachgewiesen werden.

Exosomen sind wohl auch an grundlegenden Entwicklungsprozessen beteiligt, z.B. indem sie Morphogene verbreiten (Gross und Boutros 2013). Exosomen von Drosophila- und humanen Zellen tragen das Morphogen Wnt und aktivieren Wnt-Signalwege in Zielzellen. Generell scheint die Kommunikation über Vesikel ein evolutionär konservierter Vorgang zu sein, der von Bakterien, Pilzen, Pflanzen, Invertebraten und Vertebraten gleichermaßen genutzt wird. Einzellige Parasiten, wie Leishmanien, Trypanosomen und Plasmodien, benutzen Exosomen zur Kommunikation mit Wirtszellen und zum Transfer von Virulenzfaktoren.



**Abb. 1:** Elektronenmikroskopische Darstellung von Exosomen und ihrer zellulären Vorstufe, den Multivesikulären Endosomen. **A)** Der Querschnitt einer myelinisierten Nervenfasern zeigt ein Multivesikuläres Endosom (vergrößert in der Box), das in direkter Nachbarschaft zum Axon liegt und nach Fusion mit der Plasmamembran die intraluminalen Vesikel als Exosomen freigeben kann. Multivesikuläre Endosomen befinden sich gehäuft an Stellen gegenüber dem Axon. **B)** Exosomen, die von kultivierten Oligodendrozyten in den extrazellulären Raum abgegeben wurden (Stern markiert die potenzielle Fusionsstelle des MVE). Oligodendrogliale Exosomen haben ein sehr homogenes Erscheinungsbild und sind im Durchmesser kleiner als 100 nm (nach Frühbeis et al., 2012 und 2013b.).

## Bedeutung von Exosomen und Mikrovessikeln im Nervensystem

Im Nervensystem gibt es Hinweise auf einen Transfer von Vesikeln sowohl unter Neuronen als auch zwischen Gliazellen und Neuronen (Frühbeis et al. 2013a und Referenzen darin). Der Transfer neuronaler Exosomen wird hauptsächlich im Kontext von synaptischer Plastizität diskutiert. Die besten Evidenzen dafür stammen aus der Fruchtfliege. An der neuromuskulären Verbindung von *Drosophila*-Larven werden Exosomen genutzt, um das Wnt-Signalprotein zusammen mit seinem Transportrezeptorprotein Evi/Wls sowie Synaptotagmin 4 von der Präsynapse zur postsynaptischen Muskelzelle zu übertragen. Dieser Transfer bewirkt retrograde Signale, welche die Ausdehnung der Synapse kontrollieren. Auch im Nervensystem von Säugtieren wird eine Beteiligung von Exosomen an synaptischen Prozessen vorgeschlagen. Kultivierte kortikale Neurone setzen Exosomen in Abhängigkeit von glutamaterger Aktivität frei, die unter anderem AMPA-Rezeptoruntereinheiten beinhalten. Dies führt möglicherweise zur Reduktion der Zahl funktionaler postsynaptischer AMPA-Rezeptoren und zur Verminderung der Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons. Die aktivitätsabhängige Freisetzung von Exosomen aus postsynaptischen, somato-dendritischen Bereichen der Neurone könnte der Regulation der Signalübertragungsstärke dienen und so einen Mechanismus von synaptischer Plastizität darstellen (Chivet et al. 2013). Folglich scheinen Exosomen sowohl bei Invertebraten als auch bei Vertebraten eine Rolle bei der transsynaptischen Kommunikation zu spielen.

Neben Neuronen sezernieren auch Mikroglia und alle Arten von Makroglia Exosomen oder Mikrovessikel. Mikroglia sind im Gehirn ansässige makrophagenartige Zellen, die für Gewebemöostase sorgen und in aktiviertem Zustand an Immunabwehr- und Gewebereparaturprozessen beteiligt sind. Astrozyten sind Teil der Blut-Hirn-Schranke, kontrollieren das extrazelluläre Ionengleichgewicht und sind zusammen mit den Mikroglia an der Reparatur und Vernarbung nach ZNS-Verletzungen beteiligt. Sowohl Mikroglia als auch Astrozyten schnüren Mikrovessikel in Antwort auf purinerge Signale nach Aktivierung des P2X<sub>7</sub>-Rezeptors von der Plasmamembran ab. Die von Mikroglia stammenden Mikrovessikel verstärken die Neurotransmission und beeinflussen damit die synaptische Aktivität von Neuronen (Prada et al. 2013). Interessanterweise enthalten Mikroglia-Mikrovessikel das proinflammatorische Zytokin Interleukin-1 $\beta$  und tragen wahrscheinlich zur Verstärkung und Verbreitung von Entzündungsreaktionen im ZNS bei. Im gesunden Gehirn sind verschiedene Vesikeltypen aller Gliazellen im CSF detektierbar. Im Fall von Entzündungen, z.B. bei Multipler Sklerose, nimmt die Menge an mikroglialen Mikrovessikeln erheblich zu.

Astrozyten generieren eine sehr heterogene Population von extrazellulären Vesikeln, deren Funktionen weniger gut erforscht sind. Sie enthalten neben verschiedenen protektiven oder trophischen Substanzen Enzyme des Energiestoffwechsels und zum Teil gar mitochondriale Elemente. Sie wurden daher im Zusammenhang mit Schutzfunktionen oder metabolischer Unterstützung für Neurone diskutiert.

## Oligodendrogliale Exosomen und Axon-Glia-Kommunikation

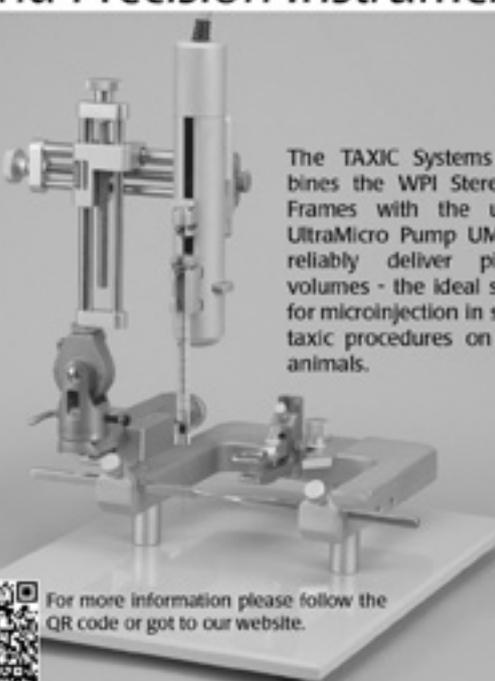
Oligodendrozyten bilden die Myelinscheide und ermöglichen damit die saltatorische Erregungsleitung. Die Umhüllung der

Axone mit einer mehrschichtigen Myelinmembran führt zur Bildung einer komplexen funktionellen Einheit und basiert auf kontinuierlichem wechselseitigen Signalaustausch zwischen beiden Zelltypen. So ist zur Aufrechterhaltung der axonalen Integrität Unterstützung durch den Oligodendrozyten notwendig. Fällt diese externe Versorgung weg, degenerieren die Axone (Nave 2010). Diese Versorgung scheint durch den Transfer von energiereichen Substraten über spezielle Transportkanäle zum Axon vermittelt zu werden. Nach der Myelinisierung gewinnen Oligodendrozyten ihre Energie vorwiegend aus der Glykolyse und könnten das dabei entstehende Laktat dem „energiehungrigen“ Axon zur Verfügung stellen (Morrison et al. 2013). Eine zusätzliche Rolle bei der Erhaltung der Axone spielt möglicherweise auch der Transfer von Exosomen von Oligodendrozyten zum Axon (Frühbeis et al. 2013b; Lewis 2013).

Oligodendrozyten sekretieren Exosomen durch Fusion von Multivesikulären Endosomen (MVEs) mit der Plasmamembran (Abbildung 1, Frühbeis et al. 2013a). Neben den typischen Exosomen-assoziierten Proteinen und RNA enthalten von Oligodendrozyten stammende Exosomen Myelinproteine, wie z.B. PLP und CNP, sowie verschiedene Enzyme. Ruhende Mikroglia können diese Exosomen mittels Makropinozytose internalisieren und degradieren, ohne immunologische oder inflammatorische Antworten zu erzeugen. Des Weiteren können oligodendrogliale Exosomen auch autokrin wirken und die Myelinsynthese inhibieren. Über ihre Wirkung auf Neurone jedoch war bisher nichts bekannt. Interessanterweise findet man die




### Neuroscience Solutions @ World Precision Instruments



The TAXIC Systems combines the WPI Stereotaxic Frames with the unique UltraMicro Pump UMP3 to reliably deliver picoliter volumes - the ideal system for microinjection in stereotaxic procedures on small animals.

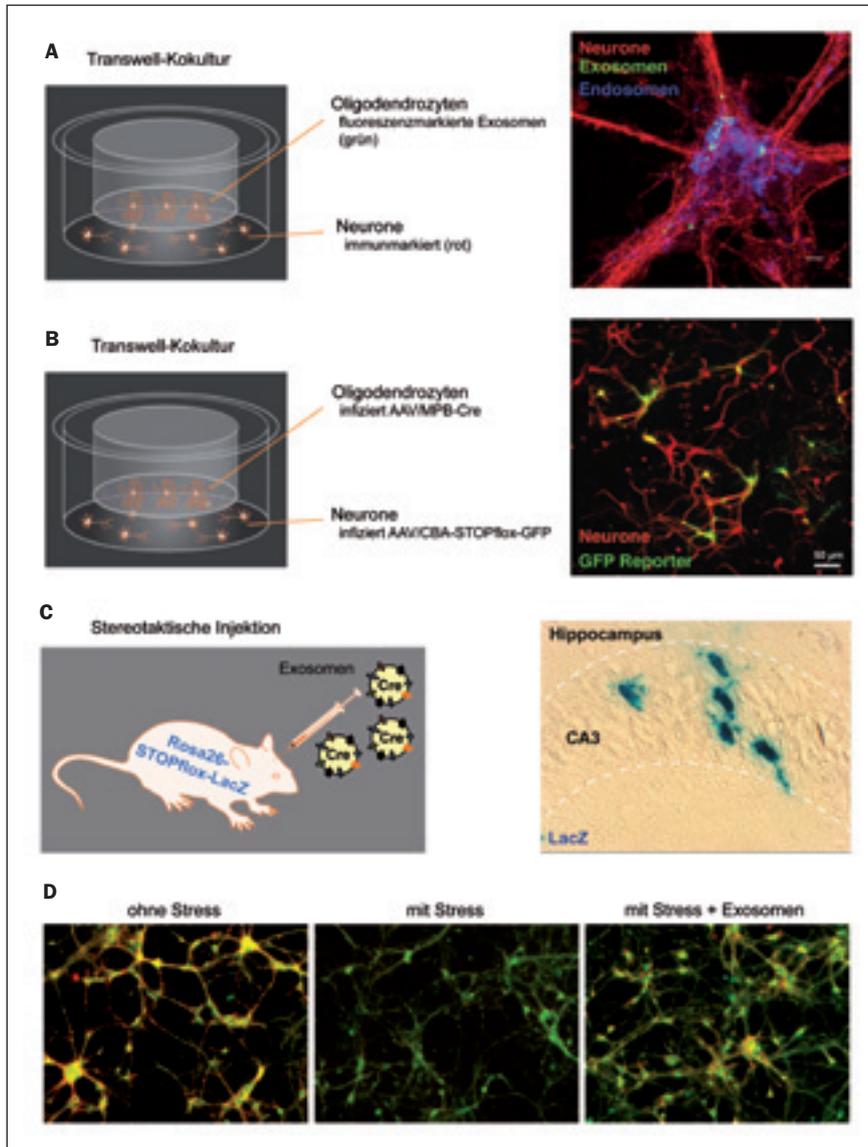


For more information please follow the QR code or go to our website.

**www.wpi-europe.com**

World Precision Instruments Germany GmbH  
Zossener Str. 55  
10961 Berlin, Germany

Tel +49 (0)30 6188845  
Fax +49 (0)30 6188670  
E-Mail wpi.de@wpi-europe.com



**Abb. 2:** Aufnahme und Verwertung von glialen Exosomen durch Neurone. **A, B)** Der Exosomen-transfer von Oligodendrozyten zu Neuronen kann im Transwell-Kultursystem dargestellt werden, wobei kein direkter Kontakt zwischen beiden Zelltypen besteht, jedoch Austausch über das Kulturmedium stattfinden kann (schematische Darstellung links). Oligodendrozyten wachsen auf einer Filtermembran, die Poren einer definierten Größe besitzt und Exosomen passieren lässt. Neurone sind in der Kulturkammer darunter platziert. Die spezifische Markierung der oligodendroglialen Exosomen mit einem Fluoreszenzfarbstoff (A) oder mit einem funktionalen Enzym (B) erlaubt dann den Nachweis des Transfers zu den Neuronen (Darstellung immungefärbter Neurone rechts). **B)** Die Infektion von Oligodendrozyten mit einem viralen Vektor, der die Cre-Rekombinase trägt, führt zum Exosomen-vermittelten Transfer von Cre zu Zielneuronen und zur Cre-vermittelten Rekombination eines dort präsenten GFP-Reportergens. Expression von GFP in Zielneuronen zeigt den glia-neuronalen Transfer und darüber hinaus die funktionale Gewinnung der exosomal Inhaltsstoffe durch die Zielneurone an. **C)** Stereotaktische Injektion von Cre-markierten oligodendroglialen Exosomen ins Gehirn von transgenen Mäusen, die in allen Zellen ein Cre-Reportergen tragen, bewirkt die Expression des Reportergens in Neuronen (z.B. im Hippocampus, Bild rechts) und beweist, dass die Aufnahme der injizierten glialen Exosomen durch Neurone im intakten Gewebe stattfinden kann. **D)** Färbung von Neuronen mit einem Fluoreszenzfarbstoff, der die Fähigkeit von Mitochondrien zur Energieproduktion anzeigt. Neurone, die durch Entzug von Nährstoffen unter Stress gesetzt werden, besitzen ein geringes mitochondriales Membranpotenzial (mittleres Bild, grün). Die Anwesenheit von Exosomen stützt das mitochondriale Potenzial (rechtes Bild, rot bzw. gelb) und schützt damit die Neurone (Adaptiert von Frühbeis et al., 2013b).

zellulären Vorstufen der Exosomen, die MVEs, in myelinisierten Nervenfasern vorwiegend in der innersten, nicht kompaktierten Windung der Myelinmembran in räumlicher Nähe zum Axon. So stellte sich die Frage, ob Exosomen eventuell in den periaxonalen Raum abgegeben werden und an Axon-Glia-Interaktion beteiligt sind. Tatsächlich nehmen Neurone durch Neurotransmittersignale Einfluss auf die Exosomensekretion der Oligodendrozyten. Die elektrische Aktivität von exzitatorischen Neuronen führt zur Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat. Dieses aktiviert oligodendrogliale ionotrope Glutamatrezeptoren, die den Einstrom von Kalziumionen vermitteln und so die Freisetzung von Exosomen stimulieren. Dabei scheinen Rezeptoren des NMDA-Typs von entscheidender Bedeutung zu sein. Die abgegebenen Exosomen werden von Neuronen über Clathrin- und Dynamin-abhängige Endozytose aufgenommen (Abbildung 2). Der Aufnahmeprozess kann nicht nur in den somatodendritischen sondern auch in den axonalen Regionen der Nervenzelle stattfinden und scheint zudem selektiv zu erfolgen, da Astrozyten und Oligodendrozyten diese Exosomen nur in sehr geringem Maße internalisieren. Eine wichtige Frage ist, ob die Fracht der Exosomen nach der Aufnahme von den Zielneuronen genutzt wird. Tatsächlich ist dies der Fall und konnte durch folgende experimentelle Strategie nachgewiesen werden: Nach ektopischer Expression von Cre-Rekombinase in Oligodendrozyten wird Cre in Exosomen verpackt und ist in einer Kokultur nach Transfer zu Zielneuronen in der Lage, dort ein Cre-induziertes Reportergen anzuschalten. Injiziert man Cre-enthaltende Exosomen ins Gehirn von Reportertermäusen, wird auch hier der Reporter in Neuronen aktiviert. So ist ein wichtiger Beweis erbracht, dass der Transfer von oligodendroglialen Exosomen nicht nur *in vitro*, sondern auch im Gehirn stattfinden kann. Dies wird von Beobachtungen unterstützt, dass auch bei Mäusen, in denen Cre unter Kontrolle eines Oligodendrozyten-spezifischen Promoters steht, vereinzelt die Rekombination von Neuronen in verschiedenen Hirnregionen festzustellen ist.

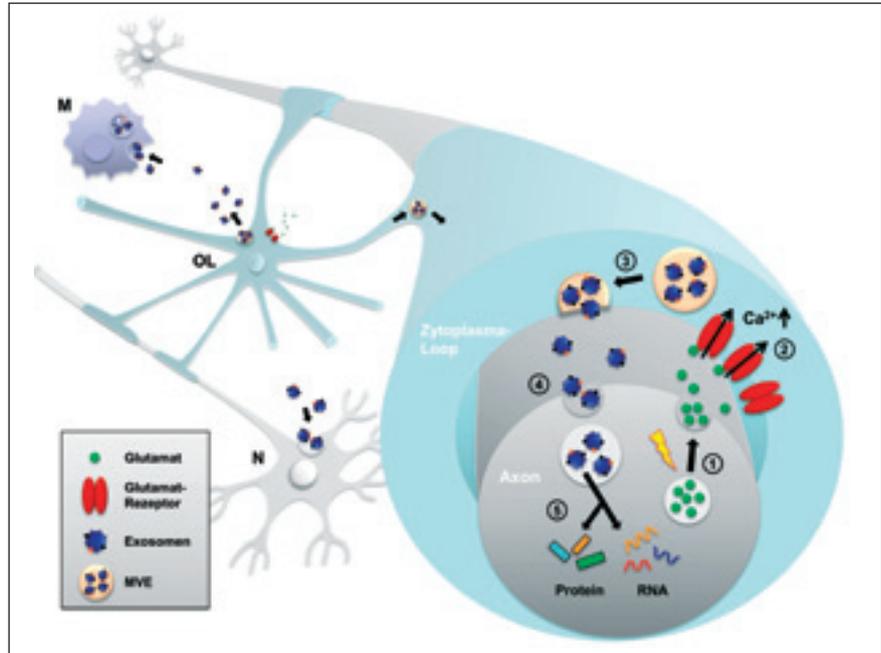
Was bewirken nun aber die Exosomen in den neuronalen Zielzellen? Experimente mit kultivierten Neuronen zeigen, dass die Beigabe von oligodendroglialen Exosomen die metabolische Aktivität der Neurone insbesondere bei Nährstoffdefiziten oder oxidativem Stress verbessert. Auch im Peripheren Nervensystem (PNS)

gibt es Evidenzen, dass myelinisierende Schwann-Zellen unterstützende Substanzen per Exosomen zu Axonen schicken, die sogar deren Regenerationsfähigkeit im Falle einer Verletzung erhöhen. Oligodendrogliale Exosomen scheinen wie „Care“-Pakete zu funktionieren und gemäß dem Prinzip „Lieferung auf Abruf“ neuroprotektive Eigenschaften zu übertragen (Abbildung 3). Besonders elektrisch aktive Neurone sind von Energiedefiziten und oxidativem Stress betroffen. Insofern erscheint es sinnvoll, die Exosomenabgabe an Neurotransmittersignale zu koppeln. Damit signalisieren aktive Neurone mit einer Art Hilferuf den Oligodendrozyten, dass sie externe Zufuhr von Biomolekülen benötigen. Die „Care“-Pakete in Form von Exosomen liefern dann Metabolite, protektive Proteine (z.B. Hitzeschockproteine), Glykolyseenzyme, mRNA und miRNA, welche vermutlich den Stoffwechsel des Axons unterstützen und dazu beitragen, die axonale Integrität aufrechtzuerhalten (Frühbeis et al. 2013b).

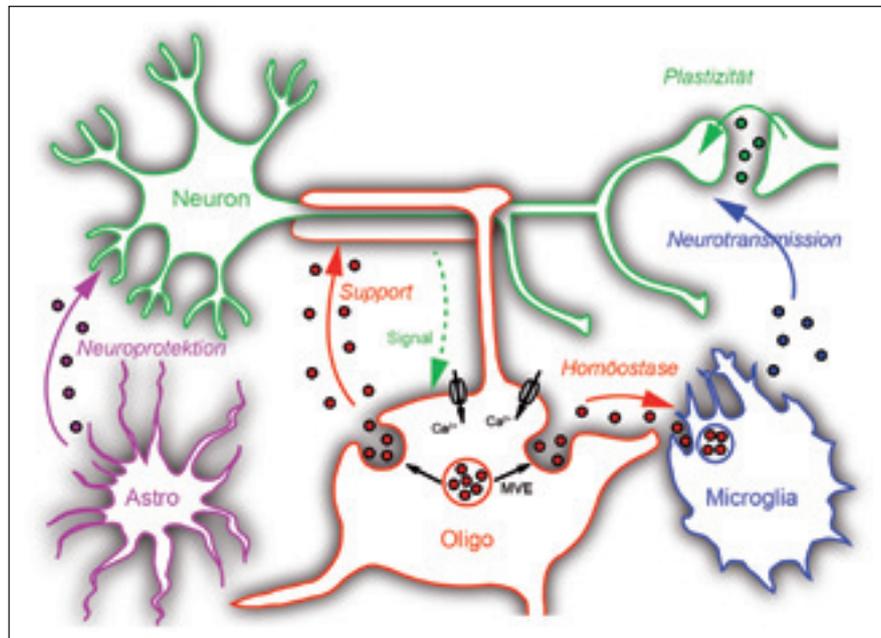
Die trophische Unterstützung von Neuronen durch die Oligodendrozyten offenbart sich in Knockout-Mäusen, denen die Gene der Myelinproteine CNP und PLP fehlen. Diese Tiere entwickeln axonale Schwellungen und eine sekundäre axonale Degeneration (Nave 2010). Da beide Proteine in oligodendroglialen Exosomen vorkommen, ist es durchaus möglich, dass ihre Funktion bei der glialen Unterstützung mit dem exosomal Transfer von Substanzen zusammenhängt. Die Abwesenheit von PLP und CNP könnte beispielsweise die Freisetzung von Exosomen beeinflussen und damit die Versorgung der Axone mit trophischen Faktoren. Dieser Sachverhalt lässt sich durch Analyse der oligodendroglialen Exosomensekretion in PLP- und CNP-Knockout-Tieren aufklären. Außerdem stellt sich die Frage nach der Natur der funktionellen Komponenten, die die unterstützende Wirkung auf Neurone haben. Exosomen enthalten eine ganze Reihe potenziell protektiver Substanzen, wie z.B. stressmildernde Proteine und verschiedene RNA-Arten. Offen ist zum aktuellen Zeitpunkt auch, ob RNA-Transfer via Exosomen tatsächlich in lokaler Translation im Axon resultiert.

### Klinische Relevanz

Mit der Strategie eines Trojanischen Pferdes könnte die vesikelabhängige Übertragung von Proteinen die Ausbreitung von ZNS-Pathologien begünstigen. Pathogene Proteine, wie z.B. Prionen, Amyloid- $\beta$ , Superoxid-



**Abb. 3:** Die regulierte Abgabe von Exosomen durch Oligodendrozyten und ihre Rolle bei der Axon-Glia Interaktion. Elektrisch aktive Axone setzen den Neurotransmitter Glutamat frei (1), was einen Kalziumeinstrom durch oligodendrogliale Glutamatrezeptoren bewirkt (2). Der Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration löst die Exosomenabgabe der Oligodendrozyten (OL) aus (3). Neurone (N) internalisieren die Exosomen an Axonen und Zellkörpern (4) und verwenden die Protein- und RNA-Fracht (5). Auch Mikroglia (M) nehmen oligodendrogliale Exosomen auf (Frühbeis et al. 2013b).



**Abb. 4:** Extrazelluläre Vesikel und Zellkommunikation im Nervensystem. Die Zellen des Nervensystems geben verschiedene Typen von extrazellulären Vesikeln ab. Neurone setzen Exosomen frei, die synaptische Plastizität beeinflussen können. Mikroglia modulieren Neurotransmission über Mikrovesikel. Astrozyten geben Exosomen ab, die neuroprotektive Fracht tragen. Oligodendrozyten sezernieren auf neuronale Signale hin Exosomen. Nach Aufnahme durch die Neurone unterstützen diese Exosomen die Neurone metabolisch. Mikroglia degradieren oligodendrogliale Exosomen (nach Frühbeis et al. 2012).



Dismutase (SOD1) und Tau, werden in Verbindung mit Exosomen aus Zellen freigesetzt. Alle diese Proteine haben die Eigenschaft die Bildung von Aggregaten zu begünstigen, die von Zellen nicht degradiert werden können. Von Zielzellen aufgenommen könnten sich diese pathogenen Proteine mithilfe von Exosomen nach der Art von infektiösen Agenzien im Nervengewebe verbreiten (Schneider und Simons 2012). Die exosomenabhängigen Verbreitungsprozesse der pathogenen Proteine im Gewebe sind jedoch bisher nicht gut verstanden. Schon eher durchschaut man die tumorfördernde Funktion von Mikrovesikeln/Exosomen, die von Gliomazellen in ihre Umgebung abgegeben werden. Sie tragen die onkogene Variante des EGF-Rezeptors EGFRvIII, verschiedene Arten von RNA, sowie Blutgefäß bildende Faktoren. Damit sind sie in der Lage, die Transformation von Zielzellen zu fördern und die Wachstumsbedingungen des Tumors zu verbessern.

Eine Entzündung im ZNS, wie sie z.B. die Multiple Sklerose darstellt, führt zu einer erhöhten Zahl von Vesikeln im CSF, die größtenteils von Mikrogliazellen stammen. Die relative Präsenz dieser Vesikel scheint mit den klinischen Symptomen zu korrelieren, und sie üben möglicherweise einen pro-inflammatorischen Effekt aus. In jedem Fall stellen die im CSF präsenten Vesikel (sowie ihr spezifischer Inhalt) ein potenzielles Mittel für die Diagnostik von ZNS-Erkrankungen dar. Allerdings ist die Liquorentnahme eher eine invasive Prozedur. In welchem Maße dem ZNS entstammende Vesikel tatsächlich im Plasma nachweisbar sind, ist bisher nicht ausreichend erforscht.

Exosomen könnten auch als therapeutische Vehikel für den Transfer von Wirkstoffen in das ZNS dienlich sein. Biotechnologisch modifizierte Exosomen aus dendritischen Zellen sind nach systemischer Injektion in der Lage, die Bluthirnschranke zu passieren und die Wirkung einer ektopischen regulatorischen RNA im ZNS zu erzielen. Der Tropismus kann dabei durch definierte Rezeptormoleküle in der Exosomenhülle bestimmt werden. Mäusen nasal applizierte, mit anti-inflammatorischen Substanzen beladene Exosomen gelangen auf bisher nicht weiter charakterisiertem Wege ins Gehirn. Sie werden dort von Mikroglia aufgenommen und sind in der Lage, Neuroinflammation zu vermindern. Auch wenn noch viel Grundlagenarbeit zur Biologie von Exosomen und Mikrovesikeln zu leisten ist, besteht die Aussicht, Exosomen vielleicht

eines Tages als „Cure“-Pakete zur Therapie von ZNS-Erkrankungen einzusetzen.

### Fazit

In der aktuellen Forschung entwickeln sich extrazelluläre Vesikel zu bedeutenden Akteuren im ZNS (Abbildung 4). Diese Vesikel beeinflussen Neurotransmission, unterstützen Neurone, verbreiten pathogene Faktoren und begünstigen Entzündungen. Nach der Devise „Lieferung auf Abruf“ geben Oligodendrozyten Exosomen auf neuronale Signale hin ab, die protektive Substanzen zu Neuronen transportieren und möglicherweise zur axonalen Integrität beitragen. Viele der Grundlagenerkenntnisse basieren auf Zellkulturexperimenten, deren Bedeutung sich in Zukunft *in vivo*, z.B. in genetischen Mausmodellen, validieren muss. Das Forschungsfeld der vesikelbasierten Zellkommunikation steht am Beginn und lässt spannende Entwicklungen in den Neurowissenschaften erwarten.

### Danksagung

Die Autoren danken Frau Prof. Jacqueline Trotter für die Unterstützung und allen Mitgliedern der Abteilung Molekulare Zellbiologie für die konstruktive Diskussion.

Unsere Arbeit wird von der DFG (KR-3668/1-1) und dem inneruniversitären Forschungsförderprogramm der Johannes Gutenberg Universität Mainz unterstützt.

### Literatur

- Bobrie, A. und Colombo, M., et al. (2011): Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 12 (12): 1659-1668.
- Chivet, M., Javalet, C. et al. (2013): Exosomes as a novel way of interneuronal communication. *Biochem Soc Trans* 41 (1): 241-244.
- Frühbeis, C., Fröhlich, D. et al. (2012): Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication. *Front Physiol* (3): 119.
- Frühbeis, C., Fröhlich, D. et al. (2013b): Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication. *PLoS biology* 11 (7): e1001604.
- Frühbeis, C., Fröhlich, D. et al. (2013a): Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication. *Front. Cell. Neurosci.* 7 (182).
- Gross, J. C. und Boutros, M. (2013): Secretion and extracellular space travel of Wnt proteins. *Current opinion in genetics & development* 23 (4): 385-390.
- Lewis, S. (2013): Glia: Transporting cargo from A to B. *Nature reviews. Neuroscience* 14 (9): 589.

Morrison, B. M., Lee, Y. et al. (2013): Oligodendroglia: metabolic supporters of axons. *Trends Cell Biol.* Aug 27, epub ahead of print.

Nave, K. A. (2010): Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature* 468 (7321): 244-252.

Prada, I., Furlan, R. et al. (2013): Classical and unconventional pathways of vesicular release in microglia. *Glia* 61 (7): 1003-1017.

Raposo, G. und Stoovogel, W. (2013): Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles and friends. *The Journal of cell biology* 200 (4): 373-383.

Schneider, A. und Simons, M. (2013): Exosomes: vesicular carriers for intercellular communication in neurodegenerative disorders. *Cell and tissue research.* 352 (1): 33-47.

Thery, C. (2011): Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biol Rep* 3: 15.

### Kurzbiografien

**Eva-Maria Krämer-Albers:** Studium der Biologie in Heidelberg. 1997 Promotion am Institut für Neurobiologie der Universität Heidelberg. 1998-2000 Postdoc am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg und am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen (Abt. Neurogenetik). Seit 2001 Wissenschaftlerin in der Molekularen Zellbiologie der Universität Mainz. Mitglied im Forschungszentrum Translationale Neurowissenschaften der Universität Mainz.

**Carsten Frühbeis** studierte Biologie an den Universitäten Mainz und Heidelberg und promovierte 2007 am Institut für Molekulare Biowissenschaften der Universität Frankfurt/M. Seitdem arbeitet er als Postdoc in der Molekularen Zellbiologie der Universität Mainz.

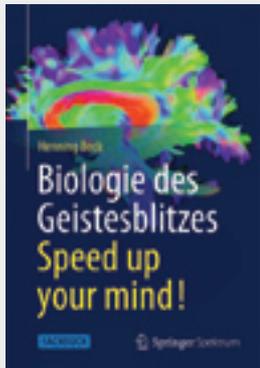
### Korrespondenzadresse

Dr. Eva-Maria Krämer-Albers  
Molekulare Zellbiologie  
Johannes Gutenberg - Universität Mainz  
55099 Mainz  
E-Mail: alberse@uni-mainz.de



# Spektrum Sachbücher

Aktuelle Neuerscheinungen & Highlights



2013, 243 S. 63 Abb. in Farbe. Brosch.  
ISBN 978-3-642-36532-4  
€ (D) 14,99 | € (A) 15,37 | \*sFr 16,50

**Henning Beck**  
**Biologie des Geistesblitzes**

Humorvoll und fachlich fundiert erklärt der deutsche Science-Slam-Meister 2012 Henning Beck anhand von Beispielen aus dem Alltag, was die Hirnforschung zum Thema „Kreativität“ zu sagen hat, was ein sogenannter Geistesblitz überhaupt ist: wie dieser entsteht. Dabei zeigt er nicht nur, wie und woran auf diesem Gebiet geforscht wird, sondern macht die kreativen Prozesse im Gehirn verständlich. Ein höchst stimulierendes Lesevergnügen!

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit \* gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.



2013, 310 S. 140 Abb. Brosch.  
ISBN 978-3-642-37713-6  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55  
\*sFr 25,00

**Boris Lemmer**  
**Bis(s) ins Innere des Protons**

Science Slam-Meister Boris Lemmer über die Weite der Teilchenphysik.  
*„Bei vielen seiner witzigen Ideen, Physik humorvoll zu erklären, war ich echt sauer. Ich dachte mir: Warum zum Teufel bin ich da nicht draufgekommen ...“* **Vince Ebert**



2013, 332 S. Geb.  
ISBN 978-3-642-34770-2  
€ (D) 24,95 | € (A) 25,65  
\*sFr 31,50

**Christof Koch**  
**Bewusstsein**

Autobiographische Überlegungen eines renommierten Hirnforschers zu Fragen wie z. B. „Wie erleben wir Gefühle, wie Bewusstsein?“ Koch vertritt die These, dass sich mit naturwissenschaftlichen Methoden erklären lässt, wie Gefühle entstehen.



2013, 264 S. 10 Abb. Geb.  
ISBN 978-3-642-37736-5  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,51  
\*sFr 25,00

**Thomas Grüter**  
**Offline!**

Das scheinbar so robuste Internet wird in wenigen Jahrzehnten zusammenbrechen. Die Informationsgesellschaft wird davon mitgerissen – möglicherweise unwiderruflich. Das ist die provozierende These des Sachbuchautors Thomas Grüter.



2013, 321 S. 53 Abb. Geb.  
ISBN 978-3-642-34294-3  
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69  
\*sFr 31,50

**Sebastian Seung**  
**Das Konnektom – Erklärt der Schaltplan des Gehirns unser Ich?**

Das Buch beschreibt die erstaunlichen technischen Fortschritte, die uns bald helfen werden, unser Gehirn zu kartieren und damit den Schaltplan des Geistes sichtbar zu machen. **Willkommen in der Zukunft der Neurowissenschaften!**

Einfach bestellen: [SpringerDE-service@springer.com](mailto:SpringerDE-service@springer.com)



2014, XVI, 214 S. Geb.  
ISBN 978-3-642-37775-4  
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 | \*sFr 31,50

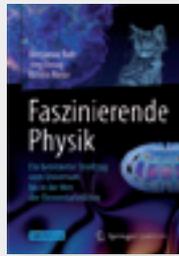
**Georg Glaeser, Hannes F. Paulus**  
**Die Evolution des Auges –  
Ein Fotoshooting**

Spektakuläre, großformatige Fotos auf Doppelseiten mit einem Erklärungstext machen die Leser neugierig auf das, was die Evolution im Bereich der Augen hervorgebracht hat: unabhängig bewegbare Augen, Stielaugen, Pigmentbecher, Lochkameraaugen, Komplexaugen, ...

Das Buch kann in beliebiger Reihenfolge, Doppelseite für Doppelseite, gelesen werden. Querverweise sorgen für bequemes Umspringen auf andere Doppelseiten. Die Textpassagen sind zumeist – abgesehen von der fundierten Einleitung in jedem der 10 Kapitel – unabhängig voneinander und besprechen besondere Highlights im evolutionären Prozess. Ergänzt wird die Doppelseite mit Literaturhinweisen und Verweisen auf instruktive Internet-Seiten.

**Stichworte zum Inhalt:** Auge - Augensprache - Augentypen - Evolution - Facettenaugen - Farbsehen - Homologie - Linsenaugen - Lochkameraauge - Optik - Pax-Gene - Retina - Räumliches Sehen - Sehen - Sehen unter Wasser

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit \* gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.



2013, 326 S., 680 Abb. in Farbe. Geb.  
ISBN 978-3-642-37811-9  
€ (D) 29,99 | € (A) 30,83 | \*sFr 37,50

**B. Bahr, J. Resag, K. Riebe**  
**Faszinierende Physik**

Dieses reich illustrierte Lesebuch bietet einen packenden Streifzug durch die spannendsten und aktuellsten Themen der modernen Physik! Auf jeweils einer Doppelseite wird dem Leser dabei mit vielen Bildern ein kompakter und klar verständlicher Einstieg – fast ganz ohne Formeln – in jeweils ein Thema und den Stand der Forschung geboten. Mit weltweit einmaligen Abbildungen!



2014, X, 239 S. 10 Abb. Geb.  
ISBN 978-3-642-37671-9  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 | \*sFr 25,00

**Catarina Katzer**  
**Cybermobbing – Wenn das Internet zur  
W@ffe wird**

Die international anerkannte Cyberpsychologin Catarina Katzer lässt in ihrem Buch einen spannenden Diskurs um das Cyberlife unserer Kinder aufleben bzw. um das Leben im Netz, das geprägt ist von einem ständigen Wechselspiel zwischen Faszination und Gefahr. Sie klärt anschaulich und fundiert über den Tatort Internet auf und gibt hilfreiche und wertvolle Tipps zur Prävention.



2013, 349 S. 43 Abb. Geb.  
ISBN 978-3-642-34758-0  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 | \*sFr 25,00

**Chad Orzel**  
**Einsteins Hund**

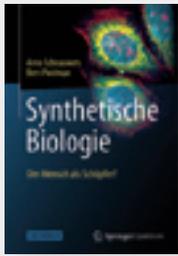
Begleiten Sie Physikprofessor Chad Orzel und seinen Hund Emmy auf eine neue Entdeckungsreise in die Welt der Physik! Nach „Schrödingers Hund“, der unterhaltsamen Einführung in die Quantenphysik, lernen Sie in diesem Buch nun die Relativitätstheorie mit anderen Augen kennen. Aus der Sicht eines Hundes werden Sie Einsteins Gedankengebäude viel leichter verstehen – zumindest haben Sie mehr Spaß, wenn es schwierig wird!



2013, X, 198 S. 10 Abb., Brosch.  
ISBN 978-3-642-38993-1  
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 | \*sFr 19,00

**Hans-Jürgen Gaugl**  
**Der Tiger und die Schwiegermutter**

Der Autor lädt Sie mit diesem Buch ein, zahlreiche beispielhafte Schilderungen aus der Begegnung von Schwiegermüttern mit Schwiegerkindern zunächst zu beschmunzeln und anschließend aus Sicht des Konfliktmanagements auf Lösungsmöglichkeiten hin zu untersuchen. Haben Sie Schwierigkeiten mit Ihrer Schiegermutter? Dann lesen Sie dieses Buch!



2013, 215 S. 216 Abb. in Farbe. Brosch.  
ISBN 978-3-642-34592-0  
€ (D) 29,95 | € (A) 30,79 | \*sFr 37,50

A. Schrauwers / B. Poolman

### Synthetische Biologie – Der Mensch als Schöpfer?

In diesem reich illustrierten Band erzählen die Autoren, wie das Erbgut, die DNA, entschlüsselt wurde und wie man sie heute synthetisch produzieren kann. Dabei geht es in diesem Buch nicht um neue Fabeltiere oder rekonstruierte Mammuts, vielmehr versuchen die Autoren, dem Leser einen Einblick darüber zu geben, was zurzeit in der Synthetischen Biologie geschieht und wohin sich dieses Forschungsgebiet vermutlich entwickeln wird.



2013, 292 S. 260 Abb. in Farbe. Geb.  
ISBN 978-3-8274-2324-5  
€ (D) 39,95 | € (A) 41,07 | \*sFr 50,00

Michael Wink

### Ornithologie für Einsteiger

Mit diesem reich illustrierten Band legt Michael Wink, Fachmann für Ornithologie, ein wissenschaftlich fundiertes, dennoch verständliches Werk über die verschiedenen Facetten der Ornithologie vor. Es dient zum einen als Einstieg in das faszinierende Hobby des Birdwatching, zum anderen liefert es dem erfahrenen Vogelbeobachter wissenschaftlich interessante Aspekte der Vogelbiologie (Evolution und Systematik der Vögel, Anatomie und Physiologie, Ernährung, Entwicklung, Verhalten, Zug u. v. m.).



2013, XI, 470 S. 2 Abb. Brosch.  
ISBN 978-3-642-37340-4  
€ (D) 19,99 / € (A) 20,51 / \*sFr 25,00

Kelly G. Lambert

### Lehrmeister Ratte

Was können uns ganz gewöhnliche Laborratten über das Menschsein verraten? Die Biopsychologin Kelly Lambert meint: sehr viel. Sie führt seit nunmehr fünfundzwanzig Jahren Forschungen an Ratten und anderen Nagetieren durch und ist dabei zu einer überraschenden Erkenntnis gekommen: Mit ihrer Anpassungsfähigkeit und ihren besonderen Lebensgewohnheiten vermögen uns diese bescheidenen Tierchen so einiges darüber beizubringen, wie wir als Menschen ein besseres Leben führen können. Von emotionaler Resilienz und strengem Arbeitsethos bis hin zur effektiven Betreuung des Nachwuchses und zur Erhaltung der eigenen Gesundheit kann die Laborratte für uns alle ein – zugegebenermaßen ungewöhnliches – Vorbild sein.

*„Ein faszinierendes Buch, das sich dank Lamberts anregendem und witzigem Stil nur so wegliest ... Es ist auch absolut überzeugend. Tatsächlich könnten Sie sich bei dem nächsten Dilemma, vor dem Sie stehen, die überraschende Frage stellen: Was würde eine Ratte jetzt tun?“*

**Richmond Times Dispatch**

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit \* gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.



## Neu auf Facebook: Springer Spektrum Sachbuchforum



BÜCHERFANS aufgepasst! Seit kurzem gibt es eine neue Springer Spektrum-Facebookseite für alle, die gerne (Sach)Bücher lesen: SPRINGER SPEKTRUM SACHBUCHFORUM. Hier finden Fans der Seite künftig Infos (und Diskussionen) zu aktuellen Neuerscheinungen, kostenlose Lese-Exemplare, Chats mit Autoren u. v. m.

**JETZT LIKEN : [www.facebook.com/springerspektrumsachbuchforum](http://www.facebook.com/springerspektrumsachbuchforum)**

Einfach bestellen: [SpringerDE-service@springer.com](mailto:SpringerDE-service@springer.com)



# Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung

Christiane Thiel

## Zusammenfassung

Durch Kombination von Psychopharmakologie mit funktioneller Bildgebung kann der Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und Neurotransmission im menschlichen Gehirn untersucht werden. Die neuropharmakologische funktionelle Bildgebung stellt auch Sicht der kognitiv-neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung eine wertvolle Ergänzung zu tierexperimentellen Studien dar und liefert darüber hinaus wichtige Erkenntnisse für das Verständnis und die Entwicklung pharmakologischer Behandlungsstrategien bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über die Methodik und illustriert anhand einiger ausgewählter Beispiele aus dem dopaminergen und cholinergen Neurotransmittersystem Erkenntnisse und Entwicklungen pharmakologischer funktioneller Magnetresonanztomografie-Studien der letzten Jahre.

## Abstract

Pharmacological functional neuroimaging. The marriage of psychopharmacology with functional neuroimaging enables the investigation of neurochemical modulation of cognitive functions in the human brain. From the point of basic neurocognitive research, pharmacological functional neuroimaging is hence a valuable completion of animal experiments. From the point of clinical neuroscience, pharmacological neuroimaging contributes to the understanding and development of pharmacological treatment approaches for patients with neurological and psychiatric disorders. The present paper provides an overview of the methodological approach and illustrates research findings and developments from pharmacological functional magnetic resonance imaging studies of the last years by means of selective examples from the dopaminergic and cholinergic neurotransmitter system.

**Keywords:** psychopharmacology; neuroimaging; cognition; acetylcholine; dopamine

## Einführung

Die Mehrzahl der Nervenzellen interagiert durch die Ausschüttung von Neurotransmittern, die an spezifischen Rezeptoren der nachgeschalteten Zellen binden. Neurochemische Kommunikation ist ein wesentliches Element für die Weiterleitung von Informationen zwischen Nervenzellen und damit zentral für sensorische, motorische und kognitive Prozesse. Veränderungen in Neurotransmittersystemen findet man bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie auch über die Lebensspanne. Darüber hinaus unterscheiden sich auch einzelne Personen aufgrund genetischer Unterschiede in der Verfügbarkeit von Neurotransmittern. Bei größeren Veränderungen in Neurotransmittersystemen kommt es zu Einbußen in sensorischen, motorischen oder kognitiven Leistungen. Ein Beispiel ist der Verlust cholinergischer Neurone und Rezeptoren beim Morbus Alzheimer, der mit kognitiven Defiziten einhergeht. Ein

besseres Verständnis des Zusammenhangs von Neurochemie und Verhalten ist deshalb sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die klinische Anwendung von zentralem Interesse. Methodisch kann dies mit einer Vielzahl von Ansätzen an verschiedenen Spezies untersucht werden. Die hier vorgestellte Methode der pharmakologischen funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) ist ein Ansatz, mit welchem man die Zusammenhänge von Neurotransmission und Kognition im menschlichen Gehirn systematisch untersuchen kann. Langfristig können neuropharmakologische Ansätze in der funktionellen Bildgebung wertvolle Beiträge zur Entwicklung geeigneter pharmakologischer Behandlungsstrategien bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen liefern.

## Pharmakologisches fMRT

*Methodischer Ansatz.* Durch die Entwicklung bildgebender Verfahren wie der funk-

tionellen Magnetresonanztomografie oder der Positronenemissionstomografie (PET) stehen der Hirnforschung Werkzeuge zur Verfügung, die beim Menschen die Untersuchung von Hirnmechanismen kognitiver Funktionen ermöglichen. Die fMRT macht sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffhaltigem und sauerstoffarmem Blut zu Nutze. Da Nervenzellaktivität zu einer Veränderung des Verhältnisses von sauerstoffhaltigem und sauerstoffarmem Blut führt, kann neuronale Aktivierung im MRT indirekt durch den sogenannten BOLD (blood oxygen level dependent)-Kontrast erfasst werden (Dechent und Frahm 2004). Das pharmakologische fMRT ist keine Methode für sich, wie der Name vielleicht nahe legen könnte, sondern die Kombination eines psychopharmakologischen Ansatzes mit der Messung von Hirnaktivität mittels fMRT. Der Begriff „pharmakologisches fMRT“ wird oft übergreifend für Studien verwendet, die die Verabreichung eines Pharmakons vor oder während der Durchführung einer fMRT-Untersuchung beinhalten. Dabei wird das Pharmakon nicht unbedingt dazu verwendet, um die therapeutische Wirksamkeit einer Substanz zu untersuchen, sondern mit dem Ziel, gezielt neurochemische Kommunikation im menschlichen Gehirn zu manipulieren. So kann beispielsweise die Aktivität des cholinergen Neurotransmittersystems durch die Verabreichung von Substanzen wie Skopolamin, welches Azetylcholinrezeptoren blockiert, experimentell reduziert werden oder auf der anderen Seite durch die Verabreichung von Substanzen wie Physostigmin, welches den Abbau von Acetylcholin verhindert, erhöht werden (Tabelle 1).

Die meisten pharmakologischen fMRT-Studien untersuchen die Effekte einer solchen experimentellen und vorübergehenden Manipulation im Rahmen kognitiver, sensorischer oder motorischer Paradigmen (siehe Exkurs). Das heißt, die Probanden führen während der Messung im MRT eine Aufgabe durch. Zu diesem Zeitpunkt wirkt das Pharmakon bereits, das entsprechend vor der Untersuchung verabreicht wurde. Durch diesen Ansatz soll herausgefunden werden, in welchen Hirnregionen Pharmaka aufgabenspezifische Hirnaktivität verändern. Beispielsweise könnte so untersucht werden, in welchen Regionen des Gehirns eine Verringerung cholinergischer Neurotransmission, die wie oben erwähnt zu Gedächtnisdefiziten führt, Hirnaktivität beeinflusst. Dies müssen nicht unbedingt diejenigen Hirnareale sein,

## Exkurs

### Verschiedene Ansätze bei pharmakologischen fMRT-Studien

Im Folgenden sollen anhand von drei pharmakologischen fMRT-Studien, die alle Nikotineffekte untersuchen, die verschiedenen methodischen Ansätze erläutert werden.

#### Methode 1: Pharmakaeffekte im Rahmen kognitiver Paradigmen

Zahlreiche Arbeiten weisen auf eine aufmerksamkeitsverbessernde Wirkung des cholinergen Agonisten Nikotin hin. Um zu untersuchen, wie Nikotin im menschlichen Gehirn diese aufmerksamkeitsverbessernden Effekte erzeugt, haben wir die Wirkung der Substanz im Rahmen eines Aufmerksamkeitsparadigmas untersucht. Die zugrunde liegende Fragestellung war, in welchen Hirnregionen Nikotin beim Reorientieren der Aufmerksamkeit BOLD-Aktivität verändert. Hierzu bekamen die Probanden vor der Untersuchung entweder Nikotin oder einen Placebo verabreicht und führten daraufhin eine visuelle Aufmerksamkeitsaufgabe im MRT durch. Die Aufgabe war ein Hinweiszreizparadigma, bei dem Zielreize vorher durch einen Hinweiszreiz valide oder invalide angezeigt wurden. Durch einen Vergleich der Hirnaktivität zwischen beiden Stimuli können Hirnregionen, die am Reorientieren der Aufmerksamkeit beteiligt sind, identifiziert werden. Diese „reorientierungsspezifische“ Hirnaktivität wurde dann zwischen Nikotin und Placebo verglichen und zeigte, dass Nikotin u. a. Hirnaktivität im Parietalkortex in invaliden Trials reduziert (Thiel et al. 2005; siehe auch Abbildung 1A und B).

#### Methode 2: Pharmakaeffekte auf funktionelle Konnektivität im Ruhezustand

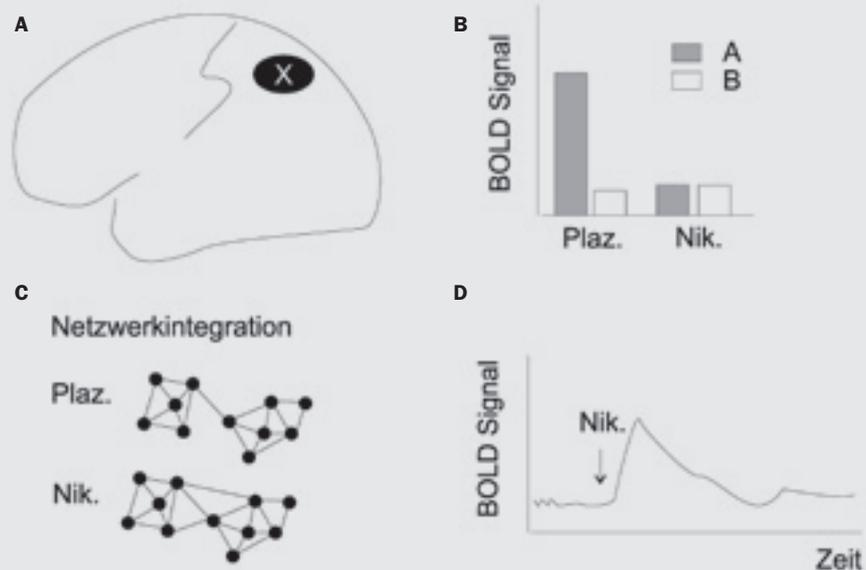
In den letzten Jahren ist im Bereich der funktionellen Bildgebung die Anzahl der Studien, die Probanden nicht wie oben beschrieben, während der Durchführung einer Aufgabe, sondern im Ruhezustand untersuchen, gestiegen. Einen kurzen Überblick gibt die Arbeit von Greicius (2008). Im Bereich neuerer pharmakologischer fMRT-Studien findet man einige solcher Ansätze, bei denen Hirnregionen identifiziert werden, die gemeinsame niederfrequente Fluktuationen im BOLD-Signal aufweisen. Im Vordergrund steht dabei die funktionelle Konnektivität, die mit unterschiedlichen Methoden analysiert werden

kann. Eine Methode sind Graphanalysen, die Hirnnetzwerke als eine Ansammlung von Knoten beschreiben, die durch ein überschaubares Netz von Kanten verknüpft sind. Das Ergebnis von Graphanalysen sind statistische Kennwerte, die ausdrücken, ob ein Netzwerk eine gute oder schlechte Organisation aufweist, um Informationen zu verarbeiten. Ein solcher Ansatz ermöglicht es, pharmakologisch hervorgerufene Veränderungen in der Organisation von Hirnnetzwerken festzustellen. Giessing und Kollegen (2013) wollten mit ihrer Studie untersuchen, ob die aufmerksamkeitsverbessernden Effekte von Nikotin mit einer veränderten Effizienz von Hirnnetzwerken zusammenhängen. Hierzu verabreichten sie ihren Probanden wie oben entweder Nikotin oder Placebo vor Versuchsbeginn und führten daraufhin eine Ruhe-Messung im MRT durch. Funktionelle Konnektivität wurde mit einem graphanalytischen Ansatz ausgewertet. Die mit dieser Methode erzielten Ergebnisse zeigten, dass Nikotin die Organisation der Hirnnetzwerke so verändert, dass Informationen leichter parallel verarbeitet werden können. Nikotin führte zu einer stärkeren Netzwerkinte-

gration, d.h. zu einem Netzwerk, dessen Bestandteile eng miteinander verknüpft waren (siehe auch Abbildung 1C).

#### Methode 3: Pharmakaeffekte anhand eines pharmakokinetischen Ansatzes

Ziel der Studie von Stein und Kollegen (1998) war es, mittels fMRT herauszufinden, wo Nikotin im menschlichen Gehirn bindet. Hierzu wurde den Probanden im MRT intravenös zuerst Placebo und danach drei aufsteigende Dosen Nikotin verabreicht und Hirnaktivität während des Anstiegs und Abfalls der Nikotinkonzentration gemessen. Im Gegensatz zu obigen Auswertungen werden primär pharmakokinetische Parameter, wie beispielsweise der Zeitpunkt der maximalen Konzentration des Pharmakons zur Datenauswertung herangezogen. An- und Abstieg der Pharmakonzentration erfolgt während der MRT-Messung. Somit können Hirnregionen identifiziert werden, deren Aktivierung über die Zeit mit den pharmakokinetischen Daten übereinstimmt (Abbildung 1D). Eine dieser Hirnregionen war beispielsweise der Nucleus accumbens.



**Abb. 1: Unterschiedliche pharmakologische fMRT-Ansätze. Pharmakaeffekte im Rahmen kognitiver Paradigmen beschreiben eine stimulus-spezifische Modulation von Hirnaktivität. Beispielsweise könnte die unter (A) eingezeichnete Hirnregion X eine wie in (B) dargestellte Modulation zeigen, bei der es zu einer Reduktion von Aktivität auf den Stimulus A kommt. Ein solches Muster wurde im Parietalkortex beim Reorientieren der Aufmerksamkeit gefunden, hier kam es zu einer Reduktion der BOLD-Aktivität in invaliden Trials unter Nikotin. Beim pharmakokinetischen Ansatz könnte sich hingegen Hirnregion X dadurch auszeichnen, dass es nach Pharmakagabe im MRT einen wie unter (D) dargestellten Anstieg im BOLD-Signal gibt, der den pharmakokinetischen Parametern entspricht. Ein solches Muster wurde beispielsweise im Nucleus accumbens gefunden. Unter (C) ist vereinfacht illustriert, wie Pharmaka die Organisation von Hirnnetzwerken verändern können. Das Netzwerk unter Nikotin weist eine stärkere Integration auf.**



**Tab. 1: Häufig verwendete Substanzen zur experimentellen Manipulation des dopaminergen und cholinergen Systems beim Menschen**

Neurotransmittersystem	Erhöhung der Aktivität		Erniedrigung der Aktivität	
	Substanz	Mechanismus	Substanz	Mechanismus
Dopamin	Amphetamine Methylphenidat	Erhöhung der Dopaminausschüttung	Sulpirid Haloperidol	Rezeptorantagonist (D2)
	l-dopa	Dopaminvorläufer		
	Bromocriptin	Rezeptoragonist (D2)		
	Pergolid	Rezeptoragonist (D1/D2)		
Azetylcholin	Physostigmin, Donepezil, Rivastigmin	Cholinesteraseinhibitor	Skopolamin	Rezeptorantagonist (muskarinerg)
	Nikotin	Rezeptoragonist (nikotinerg)		

in denen die Pharmaka eine hohe Bindung an Rezeptoren aufweisen, und kann je nach verwendeter Aufgabe sehr unterschiedlich sein. Es ist durchaus denkbar, dass ein und dasselbe Pharmakon in einer motorischen Aufgabe BOLD-Aktivität im motorischen Kortex beeinflusst, in einer Gedächtnisaufgabe hingegen BOLD-Aktivität im Präfrontalkortex.

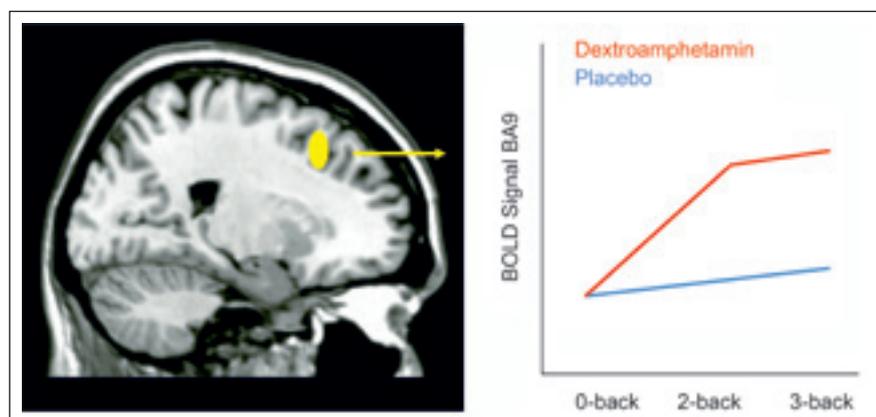
Darüber hinaus haben in den letzten Jahren Studien, die die Effekte von Pharmaka auf sogenannte Resting-State-Netzwerke untersuchen, zugenommen. Dabei werden Probanden nach Verabreichung eines Pharmakons im Ruhezustand mittels fMRT untersucht. Die so erhobenen Daten werden mit Methoden analysiert, die darauf abzielen, Hirnnetzwerke zu identifizieren, deren Hirnregionen gleichzeitig „schwingen“, d.h. zeitgleich einen Anstieg oder

eine Reduktion in der BOLD-Aktivierung aufweisen. Häufig liegen diese gemeinsamen Fluktuationen im BOLD-Signal in einem sehr niedrigen Frequenzbereich (< 1 Hz) und sind das Ergebnis gemeinsamer Informationsverarbeitung. Ein weiterer, etwas seltenerer Ansatz analysiert Veränderungen in der BOLD-Aktivität anhand pharmakokinetischer Parameter und untersucht die neuronalen Effekte der Pharmaka an sich und nicht die Modulation von aufgabenspezifischer Hirnaktivität oder Resting-State-Netzwerken. Hierdurch können Erkenntnisse über den Wirkort des Pharmakons sowie ortsabhängige Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge erzielt werden.

*Vor- und Nachteile.* Durch pharmakologische fMRT-Ansätze stehen im Bereich der humanen Psychopharmakologie erstmals Methoden zur Verfügung, die

es ermöglichen, die Hirnmechanismen einer veränderten Neurotransmission im Zusammenhang mit kognitiven Leistungen bei gesunden Probanden und Patienten zu untersuchen. Die Erkenntnisse gehen dabei weit über die mittels klassischer Psychopharmakologie zu erzielenden Befunde hinaus. So kann mittels klassischer Psychopharmakologie beispielsweise nur schwer unterschieden werden, ob substanzinduzierte Reaktionszeitverbesserungen in Aufmerksamkeitsaufgaben auf einer Veränderung der Aufmerksamkeit oder einer veränderten sensorischen oder motorischen Verarbeitung beruhen. Mittels fMRT kann dies leicht im menschlichen Gehirn differenziert werden. FMRT-Ansätze sind darüber hinaus oft sensitiver Pharmakoeffekte zu detektieren, die beispielsweise auf einer veränderten Verarbeitungsstrategie beruhen und sich nicht unbedingt in Reaktionszeiten oder richtigen Antworten widerspiegeln.

Im Gegensatz zum Tiermodell, wo die Rolle von Neurotransmittersystemen durch intrazerebrale Injektionen einer Vielzahl spezifischer Rezeptoragonisten und -antagonisten untersucht werden kann oder Rezeptoren mithilfe der Optogenetik an- und ausgeschaltet werden können, mag der beim Menschen notwendigerweise verwendete systemische Manipulationsansatz mit einer beschränkten Anzahl zugelassener Substanzen sehr unspezifisch wirken. Dennoch ermöglichen pharmakologische fMRT-Studien am Menschen die Untersuchung von Fragestellungen, die ansonsten nur im Tierexperiment realisiert werden können. Pharmakologische fMRT-Studien können damit wertvolle Aussagen über die neurochemische Modulation im menschlichen Gehirn machen. Dies ist besonders für Funktionen und Krankheitsbilder relevant,



**Abb. 2: Schematische, vereinfachte Illustration der Befunde von Mattay und Kollegen (2000). Eine Erhöhung dopaminergischer Aktivität mit Dextroamphetamin führt im Brodmann-Areal BA9 im Präfrontalkortex zu einer erhöhten Aktivität bei steigender Belastung des Arbeitsgedächtnisses. Als Arbeitsgedächtnisaufgabe diente die sogenannte n-back - Aufgabe, bei der Probanden angeben müssen, ob ein gerade präsentierter Stimulus der gleiche ist, wie derjenige n Durchgänge vorher. Die Aufgabe wird umso schwieriger, je weiter der Durchgang zurückliegt (also beispielsweise in der 3-back Bedingung).**

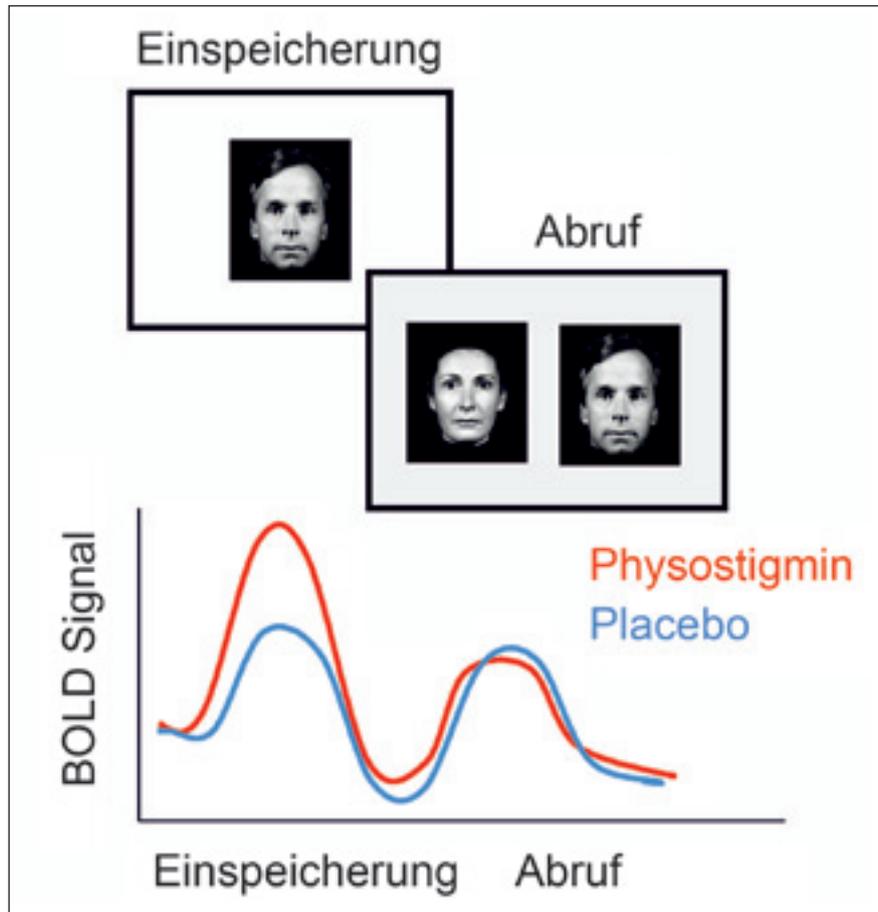
die nicht in ihrer vollen Ausprägung im Tiermodell gemessen werden können. Die im fMRT übliche Erfassung von neuraler Aktivität im gesamten Gehirn bietet sich darüber hinaus gut für Netzwerkanalysen an. In den letzten Jahren wurden solche Netzwerkanalysen auch dazu verwendet, Endophenotypen für verschiedene Krankheitsbilder zu identifizieren. Eine ähnliche Anwendung ließe sich langfristig auch für die Psychopharmakologie denken.

Im Folgenden sollen anhand einiger ausgewählter Beispiele die Erkenntnisse und Entwicklungen aus pharmakologischen fMRT-Studien der letzten zehn Jahre illustriert werden.

### Neurotransmitter und Kognition

In der funktionellen Bildgebung kam es in den vergangenen Jahren zu einer Vielzahl von Studien, die Karten kognitiver Funktionen des menschlichen Gehirns erstellten und eine „Spezialisierung“ verschiedener Hirngebiete für bestimmte kognitive Funktionen nahe legen. Analog kann in der Neuropsychopharmakologie diese Methode genutzt werden, um neben der funktionell-neuroanatomischen Korrelation höherer Hirnleistungen die neurochemische Basis kognitiver Funktionen zu untersuchen. Ebenso wie für die Spezialisierung bestimmter Hirngebiete gilt jedoch auch für Neurotransmittersysteme, dass es keine Zuordnung einer einzigen kognitiven Funktion zu einem einzigen Neurotransmittersystem gibt, sondern sich verschiedene Neurotransmitter durch spezifische, aber durchaus überlappende Profile unterscheiden. Ein neuerer Überblick über pharmakologische fMRT - Studien in verschiedenen Neurotransmittersystemen findet sich bei Thiel und Fink 2013. In diesem Teil soll lediglich exemplarisch auf einige ausgewählte Arbeiten zur dopaminergen und cholinergen Modulation von Gedächtnisleistungen eingegangen werden.

**Dopamin.** Im dopaminergen Neurotransmittersystem können drei Bahnen unterschieden werden. Das nigrostriatale System entspringt in der Substantia nigra und projiziert zum dorsalen Neostriatum, wohingegen das mesolimbische System im ventralen Tegmentum beginnt und im ventralen Neostriatum endet. In der gleichen Region entspringt die dritte Bahn, das mesokortikale dopaminerge System, welches Projektionen zum Frontalkortex, zum Zingulum und in entorhinale Gebiete entsendet. Dopaminerge Rezeptoren werden in solche der D1-Familie und D2-Familie unterteilt. Das mesokortikale Dopaminsystem wurde



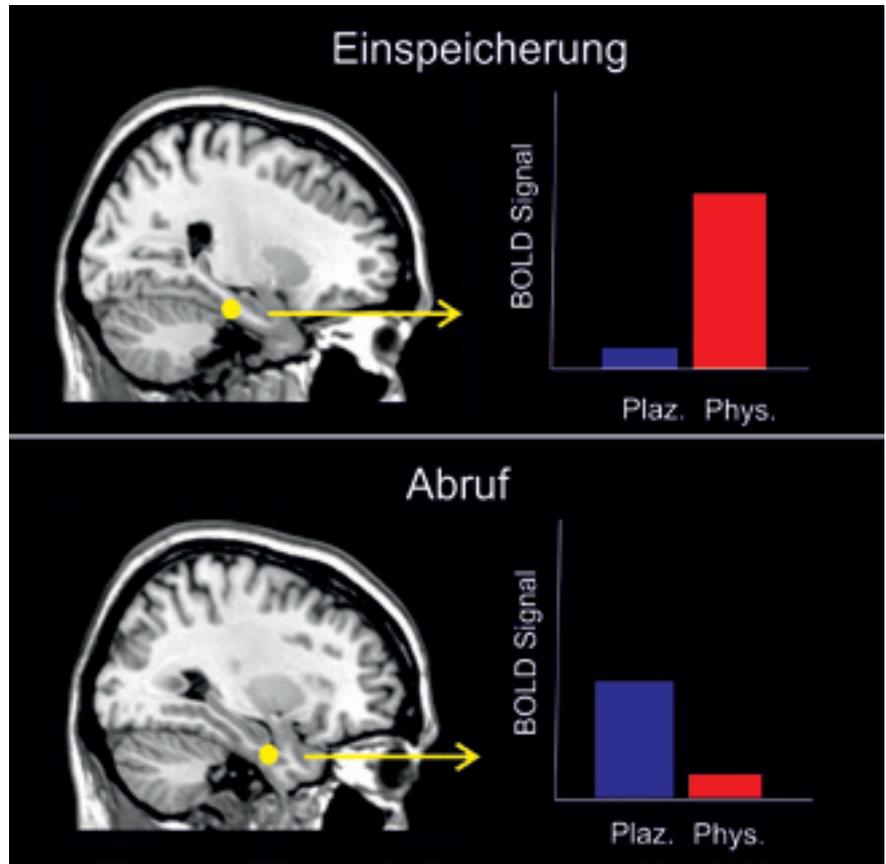
**Abb. 3: Schematische, vereinfachte Illustration der Befunde von Furey und Kollegen (2001). Die Probanden mussten sich ein Gesicht merken und kurz darauf entscheiden, welches von zwei dargebotenen Gesichtern zuvor gezeigt wurde. Eine Erhöhung cholinergischer Aktivität mit Physostigmin führte während der Einspeicherungsphase zu einem erhöhten BOLD-Signal in visuellen Hirnregionen.**

in tierexperimentellen Studien, durch die Möglichkeit spezifische neurochemische Läsionen im Präfrontalkortex durchzuführen, bereits Ende der 70er Jahre mit Arbeitsgedächtnisleistungen in Zusammenhang gebracht, die später elektrophysiologisch untermauert wurden. Beim Menschen konnte in den darauffolgenden Jahren lediglich gezeigt werden, dass dopaminerge Agonisten Gedächtnisleistungen verbessern. Eine Lokalisation der gedächtnis modulierenden Effekte im menschlichen Präfrontalkortex – und damit eine Parallele zu den tierexperimentellen Befunden – konnte jedoch erst durch einen pharmakologischen fMRT-Ansatz gezeigt werden. Mattay und Kollegen (2000) fanden heraus, dass die pharmakologische Stimulation dopaminergischer Neurotransmission mit Dextroamphetamin mit einer erhöhten BOLD-Aktivität im rechten Präfrontalkortex besonders bei steigender Belastung des Arbeitsgedächtnis einhergeht (Abbildung 2).

Im Bereich der klinischen Neurowissenschaften konnte darüber hinaus mittels pharmakologischer fMRTs gezeigt werden, dass atypische Antipsychotika, die bei Schizophrenen bessere Erfolge bei der Behandlung der Negativsymptomatik erzielen und darüber hinaus Leistungen in kognitiven Tests verbessern können, zu einem Anstieg präfrontaler BOLD-Aktivität bei Arbeitsgedächtnisaufgaben führen. Gerade im Bereich psychiatrischer Erkrankungen, wo Tiermodelle selten das gesamte Verhaltensspektrum erfassen, sind Methoden, die die neurophysiologischen Effekte von Psychopharmaka im menschlichen Gehirn erfassen, von besonderer Bedeutung. Ebenso sinnvoll können pharmakologische fMRT-Studien im Bereich der Altersforschung sein, wenn neurochemische Mechanismen spezifisch veränderter Aktivierungsmuster im menschlichen Gehirn untersucht werden sollen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die oft bei älteren Probanden

in verschiedenen kognitiven Aufgaben gefundene stärkere bilaterale Aktivierung auch bei jungen Probanden hervorgerufen werden kann. Erzielt wurde dies durch Blockade dopaminerger D1-Rezeptoren. Diese führten zu einer stärkeren bilateralen frontalen Konnektivität, die mit einer weniger starken Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch die Substanz einherging (Rieckmann et al. 2012). Diese Untersuchungen zeigen zum einen, dass neuronale Marker des Alterns durch eine Veränderung der Neurotransmission auch bei jungen Probanden hervorgerufen werden können. Da die erhöhte „Bilateralität“ dann auftrat, wenn auf Verhaltensebene weniger Gedächtnisdefizite gefunden wurden, kann man davon ausgehen, dass bilaterale Aktivierungsmuster einen kompensatorischen Mechanismus darstellen.

**Azetylcholin.** Die zwei großen cholinergen Projektionssysteme entspringen zum einen im Hirnstamm und projizieren zum Thalamus und anderen subkortikalen Gebieten, zum anderen entspringen sie im basalen Vorderhirn mit Projektionen zum Kortex und Hippokampus. Cholinerge Rezeptoren werden in nikotinerge und muskarinerge unterteilt. Die erste pharmakologische fMRT-Studie im cholinergen System untersuchte die Effekte einer cholinergen Stimulation durch den Cholinesteraseinhibitor Physostigmin. Die Substanz wurde Probanden intravenös verabreicht, die daraufhin eine Arbeitsgedächtnisaufgabe durchführten. In dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe konnte die BOLD-Aktivität in verschiedenen Gedächtnisphasen (Einspeicherung, Aufrechterhaltung, Abruf) gut analysiert werden. Auf Verhaltensebene führte die cholinerge Stimulation zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Verbesserung der Reaktionszeiten. Die fMRT-Daten konnten darüber hinaus zeigen, dass eine veränderte cholinerge Neurotransmission die Aktivität besonders in visuellen Gebieten während der Einspeicherung der Informationen in das Gedächtnis erhöht, wohingegen es kaum Unterschiede beim Abruf gab (Furey et al. 2000; Abbildung 3). Diese Befunde verdeutlichen die oben bereits erwähnten Vorteile des pharmakologischen fMRT, die es zum einen erlauben, die Effekte von Pharmaka auf unterschiedliche Komponenten kognitiver Leistungen zu differenzieren und zum anderen auch sensitiver als Verhaltensdaten sind. Zudem gibt es auch im cholinergen System eine Reihe von klinischen pharmakologischen fMRT-Studien, die beispielsweise gezeigt haben, dass die klinisch verwendeten

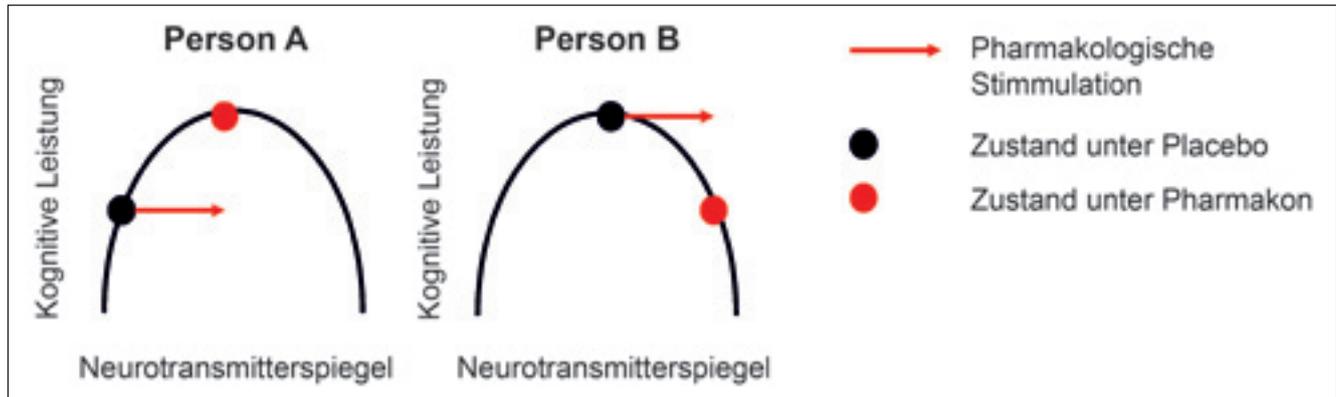


**Abb. 4:** Schematische, vereinfachte Illustration der Befunde von Kukulja und Kollegen (2009). Mediotemporale Hirnregionen, die in einer Quellengedächtnisaufgabe während der Einspeicherung später richtig erinnerte Gegenstände erhöhte Aktivität unter Physostigmin zeigen und während des Abrufs das entgegengesetzte Muster.

Cholinesteraseinhibitoren wie Donepezil frontokortikale BOLD-Aktivität in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) verbessern können.

Die cholinerge Innervation des Hippokampus ist tierexperimentell oft mit Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht worden. Ein sehr einflussreiches Modell von Hasselmo, das auf physiologischen tierexperimentellen Daten und Modellierungsansätzen beruht, geht davon aus, dass eine Erhöhung cholinergischer Aktivität die Einspeicherung neuer Reize fördert, wohingegen der Informationsabruf von niedriger cholinergischer Aktivität profitiert. In einer pharmakologischen fMRT-Studie konnten wir zeigen, dass eine cholinerge Stimulation mit Physostigmin BOLD-Aktivität im medialen Temporallappen während der Einspeicherung von Stimuli erhöht, wohingegen Physostigmin während des darauffolgenden Gedächtnisabrufs zu einer Erniedrigung von Aktivität im medialen Temporallappen führte (Kukulja et al. 2009; Abbildung 4).

Ein weiterer Bereich, in dem psychopharmakologische Ansätze beim Menschen über die tierexperimentelle Forschung hinaus wertvolle Erkenntnisse liefern können, sind kognitive Funktionen, die in ihrer vollen Ausprägung entweder spezifisch menschlich sind oder bei Mensch und Tier unterschiedlich gemessen werden. Ein Beispiel ist das prospektive Gedächtnis, welches die Fähigkeit bezeichnet, sich an eine in der Zukunft auszuführende Handlung zu erinnern. Einige klassische psychopharmakologische Studien weisen darauf hin, dass Nikotin prospektives Gedächtnis verbessert. Funktionell bildgebende Studien konnten zeigen, dass der Parietal- und Präfrontalkortex, und zwar insbesondere das Brodmann-Areal BA10, an prospektivem Gedächtnis beteiligt sind. Pharmakologische fMRT-Studien konnten dann den Hinweis erbringen, dass die nikotinerge Modulation primär auf einer Reduktion parietaler Aktivität beruht. Zudem wurden sowohl auf Verhaltens- als auch auf neuronaler Ebene individuelle Unterschiede in Abhängigkeit vom Genotyp gefunden (Evans et al. 2013).



**Abb. 5: Schematische Verdeutlichung des umgekehrt U-förmigen Dosis-Wirkungszusammenhangs. Zum einen zeigt die Kurve, dass sowohl zu niedrige Neurotransmitterspiegel als auch zu hohe zu niedrigen kognitiven Leistungen führen. Des Weiteren ist illustriert, dass zwei Personen je nach Ausgangsleistung unterschiedlich auf eine pharmakologische Stimulation reagieren können. Während sich Person A verbessert, verschlechtert sich Person B. Die unterschiedliche Ausgangsleistung kann beispielsweise mit genetisch bedingten Unterschieden in Neurotransmitterspiegeln zusammenhängen.**

**Individuelle Unterschiede.** Sowohl im dopaminergen, als auch im cholinergen System findet man in vielen Studien gedächtnisverbessernde Effekte der Substanzen oft nur bei Versuchspersonen mit einer ursprünglich niedrigen Leistung. Dieser Effekt wird mit einem umgekehrt U-förmigen Dosis-Wirkungszusammenhang erklärt, in dem sowohl zu wenig als auch zu viel an Dopamin oder Acetylcholin zu kognitiven Leistungseinbußen führt (Abbildung 5). Mit diesem umgekehrt U-förmigen Dosis-Wirkungszusammenhang können auch individuelle Unterschiede im Bereich des genetisch-pharmakologischen Neuroimaging, wie oben bereits fürs cholinerge System angesprochen, erklärt werden. Ähnliche Effekte wurden auch nach dopaminergem Stimulation bei Versuchspersonen mit genetisch bedingten Unterschieden in der Verfügbarkeit von Dopamin (Catechol-O-Methyltransferase val158-met Polymorphismus) gefunden. Hier kam es auf neuraler Ebene zu entgegengesetzten frontokortikalen Aktivierungen. Ein Überblick zur Rolle der individuellen Unterschiede im dopaminergen System findet sich bei Cools und D'Esposito (2011). In einer unserer eigenen Studien konnten wir zudem zeigen, dass bereits der Zustand des Gehirns vor Verabreichung eines Pharmakons zumindest teilweise ausschlaggebend für den dann erzielten pharmakologischen Verhaltenseffekt ist. Durch eine stärkere Fokussierung auf die Rolle solcher individueller „Hirnzustände“ könnte auf lange Sicht möglicherweise die mit fMRT gemessene Hirnaktivität als diagnostischer Marker für die durch Pharmaka zu erwartenden therapeutischen Effekte genutzt werden.

### Ausblick

Obwohl es bereits seit über zehn Jahren pharmakologische Bildgebungsstudien zu verschiedenen Neurotransmittersystemen gibt, haben sich die meisten Studien auf bestimmte kognitive Funktionen und Neurotransmittersysteme beschränkt. Sinnvoll wäre, in Zukunft die Effekte einer pharmakologischen Intervention auf verschiedene kognitive Funktionen zu vergleichen sowie der Vergleich der Effekte zweier pharmakologischer Interventionen bezüglich einer einzigen kognitiven Funktion. Beispielsweise könnten, wie oben beschrieben, gedächtnisfördernde Effekte sowohl durch cholinerge als auch dopaminerge Stimulation gefunden werden. Ob die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen ähnlich oder unterschiedlich sind, ist vollkommen ungeklärt.

Methodisch wird die Entwicklung im Bereich der neuropharmakologischen funktionellen Bildgebung den allgemeinen Entwicklungen im Bildgebungsbereich folgen. Diese sind zum einen geprägt durch eine stärkere Fokussierung auf Netzwerkanalysen und zum anderen durch eine Kombination von fMRT mit Methoden mit hoher zeitlicher Auflösung wie die Elektro- oder Magnetenzephalografie (E/MEG). Da systemisch verabreichte Pharmaka den Zustand des gesamten Gehirns beeinflussen, sind Netzwerkanalysen in der neuropharmakologischen Bildgebung sinnvoll. Zudem beeinflussen Pharmaka Gehirnaktivität nicht nur während der Bearbeitung von Reizen, sondern auch davor und danach, weshalb eine Kombination von Analysen, die Substanzeffekte sowohl im Ruhezustand als auch während der Bearbeitung kognitiver

Aufgaben untersuchen, von besonderem Interesse ist. Es ist beispielsweise denkbar, dass prokognitive Effekte verschiedener Substanzen zumindest teilweise auf einer erhöhten Effizienz von Hirnnetzwerken im Ruhezustand beruhen könnten. Ein besseres Verständnis solcher Aspekte würde letztendlich auch zu einer theoriegeleiteten Entwicklung von Psychopharmaka führen.

### Literatur

- Cools, R. und D'Esposito, M. (2011): Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 69: e113-125.
- Evans, S., Gray, M.A., Dowell, N.G., Tabet, N., Tofts, P.S., King, S.L. und Rusted, J.M. (2013): APOE E4 Carriers show prospective memory enhancement under nicotine, and evidence for specialisation within medial BA10. *Neuropsychopharmacology* 38: 655-663.
- Dechent, P. und Frahm, J. (2004): Funktionelle Magnetresonanztomografie des menschlichen Gehirns. *Neuroforum* 3.04: 229-236.
- Furey, M.L., Pietrini, P. und Haxby, J.V. (2000): Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* 290: 2315-2319.
- Giessing, C., Thiel, C.M., Alexander-Bloch, A.F., Patel, A.X. und Bullmore, E.T. (2013): Human brain functional network changes associated with enhanced and impaired attentional task performance. *J Neurosci* 33: 5903-5914.
- Greicius, M. (2008): Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 21: 424-430.
- Kukolja, J., Thiel, C.M. und Fink, G.R. (2009): Cholinergic stimulation enhances neural activity associated with encoding but reduces neural activity associated with retrieval in humans. *J Neurosci* 29: 8119-8128.
- Mattay, V.S., Callicott, J.H., Bertolino, A., Heaton, I., Frank, J.A., Coppola, R., Berman, K.F.,



Goldberg, T.E. und Weinberger, D.R. (2000): Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage* 12: 268-275.

Rieckmann, A., Karlsson, S., Fischer, H. und Backman, L. (2012): Increased bilateral frontal connectivity during working memory in young adults under the influence of a dopamine D1 receptor antagonist. *J Neurosci* 32: 17067-17072.

Stein, E.A., Pankiewicz, J., Harsch, H.H., Cho, J.K., Fuller, S.A., Hoffmann, R.G., Hawkins, M., Rao, S.M., Bandettini, P.A. und Bloom, A.S. (1998): Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 155: 1009-1015.

Thiel, C.M. und Fink, G.R. (2013): Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung. In: Schneider, F. und Fink, G. R. (Hrsg.) *Funktionelle Kernspintomographie in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg Berlin: Springer; 191-202.

Thiel, C.M., Zilles, K. und Fink, G.R. (2005): Nicotine modulates reorienting of visuospatial attention and neural activity in human parietal cortex. *Neuropsychopharmacology* 30: 810-820.

Eine vollständige Literaturliste kann bei der Autorin angefordert werden.

### Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die DFG (TH766-6/1) gefördert.

### Kurzbiografie

**Christiane Thiel** hat Psychologie und Neurowissenschaften an den Universitäten Koblenz-Landau, Sheffield (UK) und Düsseldorf studiert. Sie hat 1999 mit einer neuropharmakologischen tierexperimentellen Arbeit an der Universität Düsseldorf promoviert. Von 1999-2001 war sie Gastwissenschaftlerin am Wellcome Department of Imaging Neuroscience in London, wo sie mit pharmakologischen Bildgebungsstudien begonnen hat. Von 2001-2005 war sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Forschungszentrum Jülich tätig. Seit 2005 ist sie Professorin für Kognitive Neurobiologie am Department für Psychologie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg.

### Korrespondenzadresse

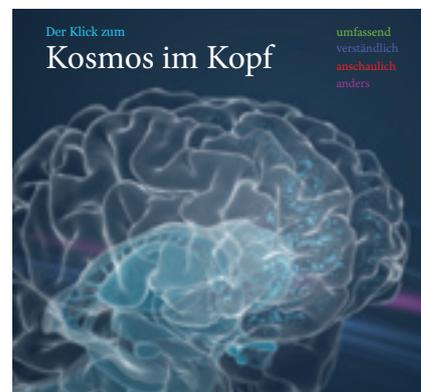
Prof. Dr. Christiane Thiel,  
Department für Psychologie, Fakultät für  
Medizin und Gesundheitswissenschaften  
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg,  
26111 Oldenburg  
Tel.: +49 441 7983641  
Fax: +49 441 7983848  
E-Mail: [christiane.thiel@uni-oldenburg.de](mailto:christiane.thiel@uni-oldenburg.de)

## Öffentlichkeitsarbeit auf www.dasGehirn.info

Seit mehr als vier Jahren ist die NWG Träger des Internetportals [www.dasGehirn.info](http://www.dasGehirn.info). In diesem Zeitraum hat sich eine beeindruckende Plattform für neurowissenschaftliche und angrenzende Bereiche entwickelt: Mit aktuell 150.000 Abrufen und 70.000 Besuchern pro Monat werden die interessierte Öffentlichkeit genauso wie Studenten und Wissenschaftler erreicht, Tendenz steigend. Im deutschsprachigen Internet gibt es nichts Vergleichbares.

2014 endet die kostendeckende Förderung durch die Hertie-Stiftung und das Portal ist auf zusätzliche Einnahmequellen angewiesen. Schon jetzt werden daher Themenpartnerschaften durchgeführt. Mit der Breuer-Stiftung fand eine Kooperation zum Thema „Alzheimer“ statt, zusammen mit dem SFB TRR43 wird der Bereich „Krank im Kopf“ um den Themenkomplex „inflammatorische Prozesse im Gehirn“ erweitert.

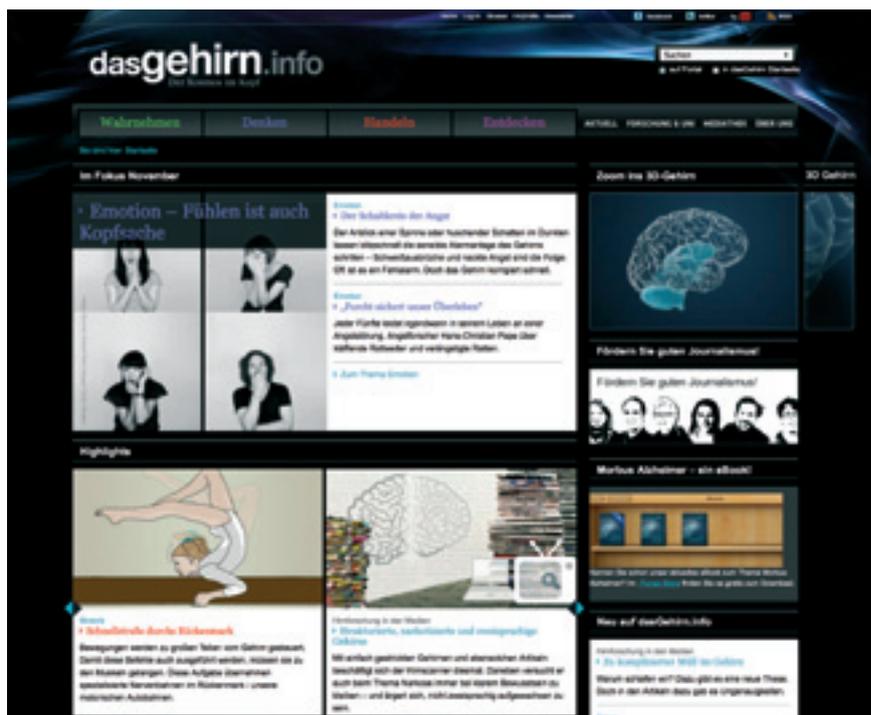
Diese Kooperationen haben Modellcharakter – NWG-Mitglieder können dasGehirn.info direkt unterstützen, indem sie bei künftigen DFG-Anträgen entsprechend Gelder für Öffentlichkeitsarbeit beantragen. In Kooperation mit der Redaktion von [www.dasGehirn.info](http://www.dasGehirn.info) kann so die eigene Forschung in Form von Hintergrundberichten und Interviews publikumswirksam und für die breite Öffentlichkeit verständlich dargestellt werden, womöglich auch als eigenes The-



ma, mit Grundlagen und im Kontext seiner Bedeutung. So erhöht sich die Sichtbarkeit für die Öffentlichkeit und erweckt das Interesse in der Studentenschaft, und zudem ist [www.dasGehirn.info](http://www.dasGehirn.info) weiterhin in der Lage, die Faszination für das Thema Gehirn zu vermitteln.

### Kontakt

**Joachim Radünz**  
Redaktionsleitung  
Gemeinnützige Hertie-Stiftung  
Friedrichstr. 180, 10117 Berlin  
Tel.: +49 30 259 219 364  
E-Mail: [s.blanke@dasgehirn.info](mailto:s.blanke@dasgehirn.info)





## Neue DFG-Forschergruppe

Rund 12 Millionen Euro stellt die DFG in den kommenden drei Jahren für fünf neue Forschergruppen zur Verfügung. Im Bereich Neurowissenschaft wird die Aufklärung physiologischer Grundlagen kognitiver Leistungen gefördert. Weitere Themengebiete sind Umweltforschung, mimetische Kulturtechniken, Protein-forschung und blutbildende Stammzellen.

Wer kognitive Leistungen wie Wahrnehmung oder Kommunikation verstehen will, muss die Informationsflüsse im Gehirn kennen, die diesen zugrunde liegen – beginnend auf neuronaler und synaptischer Ebene bis zu übergreifenden Interaktionen

zwischen Hirnarealen. Die Forschergruppe „**Physiologische Grundlagen verteilter Informationsverarbeitung als Grundlage höherer Hirnleistungen nicht humaner Primaten**“ führt Neurowissenschaftlerinnen und -wissenschaftler aus Tübingen, Göttingen, Frankfurt und Marburg zusammen, um die Informationsaufnahme und deren Modulationen in definierten neuronalen Schaltkreisen zu studieren. Mithilfe moderner elektrophysiologischer Methoden versprechen sich die Forscherinnen und Forscher neue Einsichten in zentrale kognitive Fähigkeiten und Abläufe, die so an Menschen und Nagetieren nicht zu gewinnen

wären. Dabei wollen die Projekte auch ethische Gesichtspunkte und Standards für das Experimentieren mit Primaten etablieren und transparent machen.

Sprecher ist Prof. Dr. Hans-Peter Thier am Universitätsklinikum Tübingen:

**Prof. Dr. Hans-Peter Thier**  
Neurologische Universitätsklinik  
Kognitive Neurologie  
Hoppe-Seyler-Straße 3  
72076 Tübingen  
Tel.: +49 7071 2983057  
E-Mail: [thier@uni-tuebingen.de](mailto:thier@uni-tuebingen.de)

## DFG schreibt Communicator-Preis 2014 aus

Zum 15. Mal schreibt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den „Communicator-Preis – Wissenschaftspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft“ aus. Dieser persönliche Preis ist mit 50.000 Euro dotiert und wird an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vergeben, die in herausragender Weise ihre wissenschaftlichen Ergebnisse und die ihres Faches in die Medien und in die breite Öffentlichkeit außerhalb der Wissenschaft vermitteln. Die wichtigsten Kriterien für

die Vergabe des Preises sind die Breite und Vielfalt sowie die Originalität und Nachhaltigkeit der Vermittlungsleistung. Bewerbungen auf Grundlage nur eines Projekts sind nicht möglich. Zudem müssen die Bewerberinnen und Bewerber im deutschen Sprachraum tätig sein.

Der Preis kann sowohl an einzelne Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als auch an eine Gruppe von Forscherinnen und Forschern verliehen werden, die ihre wissenschaftlichen Arbeiten oder die ihres

Faches kommunizieren. Größere Einheiten, wie Fakultäten oder ganze Universitäten mit ihren Kommunikationsstrategien, können nicht berücksichtigt werden.

Bewerbungen und Vorschläge können in digitaler Form ab sofort bis spätestens zum 31. Dezember 2013 bei der DFG eingereicht werden.

**Marco Finetti**  
Deutsche Forschungsgemeinschaft  
Leiter Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Kennedyallee 40  
53175 Bonn  
Tel.: +49 228 8852230  
E-Mail: [marco.finetti@dfg.de](mailto:marco.finetti@dfg.de)

## Wissenschaftspreis 2014 der Fondation NRJ

Dieser Forschungspreis in Höhe von 100.000 Euro wird alljährlich an eine international anerkannte europäische Wissenschaftlergruppe vergeben und soll für Forschungszwecke im Bereich Neurowissenschaften eingesetzt werden. Das Thema für den Preis 2014 ist:

„Developmental disorders of the central nervous system (excluding fetal malformation)“

Die Bewerbung muss folgende Angaben enthalten:

- Lebenslauf des Projektleiters
- Zusammensetzung der Forschergruppe mit Lebensläufen
- Eine chronologische Publikationsliste der letzten fünf Jahre

- Eine Beschreibung der Forschungsarbeiten des Projektleiters (max. 3 – 4 Seiten)
- Unterlagen, die der Jury die Bedeutung der Arbeit und ihren Anwendungsbereich erhellen
- Eine Beschreibung der gegenwärtig durchgeführten Forschung (geplante Experimente, Methoden, Kontrollen etc.)
- Ein oder zwei Empfehlungsschreiben von externen Wissenschaftlern
- Angaben zu anderen Preisen und Auszeichnungen, die der Projektleiter erhalten hat.

**Bewerbungsschluss ist der 10. Januar 2014.**

Die Bewerbung soll als ein PDF per E-Mail an [arthur.servin@institut-de-france.fr](mailto:arthur.servin@institut-de-france.fr) geschickt werden. Ein Ausdruck muss per Post geschickt werden an:

**Institut de France**  
**Fondation NRJ**  
75270 PARIS cedex 06  
Frankreich  
Tel.: +33 1 44 41 44 37  
<http://fondation.nrj.fr/actualite-communiqués-presse-detail.php?id=39>



## Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Mailand 2014 (5. - 9. Juli)

Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien für die Teilnahme am 9. Forum of European Neuroscience in Mailand im Sommer 2014 zur Verfügung.

Für eine Bewerbung sind folgende Kriterien zu erfüllen und Unterlagen mitzusenden:

- Bewerben können sich Studenten oder Doktoranden.
- Das Höchstalter ist 35 Jahre.
- Mitzusenden sind ein einseitiger Lebenslauf und eine Publikationsliste, eine Kopie des Abstracts sowie zwei kurze Empfehlungsschreiben.

Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung. Die Nationalität spielt keine Rolle.

Eine Bewerbung ist ab Dezember 2013 bis 1. Februar 2014 über die Website der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>) möglich.

### Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

- Ali, Amira (Düsseldorf)
- Allen, Dr. Kevin (Heidelberg)
- Bullmann, Dr. Torsten (Kobe)
- Dabels, Stephan (Aspach)
- Fathiazar, Elham (Oldenburg)
- Galliciotti, Dr. Giovanna (Hamburg)
- Pauls, Dr. Dennis (Würzburg)

Der Mitgliedsstand zum 30. Oktober 2013 beträgt 2.175 Mitglieder.

## Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von *Neuroforum* vorbereitet:

### Neurowissenschaften und „The Human Brain Project“ (HBP)

*Katrin Amunts und Karl Zilles*

### BDNF: ein Regulator von Lern- und Gedächtnisprozessen mit klinischem Potential

*Tanja Brigadski und Volkmar Leßmann*

### Neue Befunde zur Funktion der GABAergen Hemmung während post-läsionaler Reorganisation im visuellen Kortex der Ratte

*Barbara Imbrosci und Thomas Mittmann*

### Impressum

#### Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung  
Ausgabe 04/2013, 19. Jahrgang  
ISSN 0947-0875

#### Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg  
[www.springer-spektrum.de](http://www.springer-spektrum.de)

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg,  
HRB 91881 B  
USt-IdNr. DE170864101

#### Geschäftsführer

Derk Haank,  
Martin Mos, Peter Hendriks

#### Herausgeber

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Bankverbindung: Berliner Bank AG  
BLZ 100 200 00  
Kto.-Nr. 810 505 1800  
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

#### Editor in Chief

Prof. Dr. Heiko J. Luhmann  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Institut für Physiologie und Pathophysiologie  
Duesbergweg 6, 55099 Mainz  
Tel./Fax +49 (0)6131-39260-70 / -71  
[luhmann@uni-mainz.de](mailto:luhmann@uni-mainz.de), [www.neuroglia.de](http://www.neuroglia.de)

#### Redaktionsanschrift

Meino Alexandra Gibson  
Max-Delbrück-Centrum für  
Molekulare Medizin (MDC)  
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin  
Tel.: +49 (0)30-9406-3336  
Fax: +49 (0)30-9406-2813  
E-Mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

#### Redaktionsgremium

Andreas Draguhn, Heidelberg  
Herta Flor, Mannheim  
Charlotte Förster, Würzburg  
Eckhard Friauf, Kaiserslautern  
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum  
Sigmund Huck, Wien  
Gerd Kempermann, Dresden  
Helmut Kettenmann, Berlin  
Michael Koch, Bremen  
Sigrun Korsching, Köln  
Georg W. Kreutzberg, München

Thomas F. Münte, Lübeck  
Wolfgang Oertel, Marburg  
Hans-Joachim Pfüger, Berlin  
Andreas Reichenbach, Leipzig  
Christian Steinhäuser, Bonn  
Petra Störig, Düsseldorf  
Fred Wolf, Göttingen

#### Anzeigenleitung

top-ad Bernd Beutel  
Schlossergäßchen 10  
69469 Weinheim  
Tel.: +49 (0)6201-29092-0  
Fax: +49 (0)6201-29092-20  
[info@top-ad-online.de](mailto:info@top-ad-online.de)

#### Satz und Layout

it's FR!TZ, Heiko Fritz  
Weinbergweg 11A, 15806 Zossen  
Tel.: +49 (0)3377-303408  
Fax: +49 (0)3377-332372

#### Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

#### Kundenservice

Springer Customer Service Center GmbH  
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 (0)6221-345-4304  
Fax: +49 (0)6221-345-4229  
Montag-Freitag: 08:00-18:00 Uhr  
[subscriptions@springer.com](mailto:subscriptions@springer.com)

#### Titelgestaltung

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

*Neuroforum* ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

#### Bezugspreise

Die Bezugs- und Versandpreise für Normal-, Studenten- oder Institutions- bzw. Bibliotheksabonnements können Sie beim Kundenservice Zeitschriften erfragen (Kontaktinformationen siehe oben).

#### Anzeigenpreise

Es gelten die Mediadaten vom 01.11.2012.

© Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.

# 9<sup>th</sup> FENS FORUM OF NEUROSCIENCE

**Milan | Italy July 5 – 9, 2014**

Organised by the Federation of European  
Neuroscience Societies | FENS

Hosted by the Società Italiana  
di Neuroscienze | SINS



## Call for Abstracts

**Federation of  
European Neuroscience  
Societies | FENS**  
[www.fens.org](http://www.fens.org)

Scientific Programme  
of the FENS Forum 2014

- 9 plenary lectures
- 10 special lectures
- 56 symposia
- 6 technical workshops
- Special interest events
- Social events
- EJN special lecture
- Satellite events
- Poster sessions on 15.000 m<sup>2</sup>  
of exhibit space at the MiCo, Milan

Full details of the programme and instructions  
for registration and abstract submission  
can be obtained from [www.fens.org/2014](http://www.fens.org/2014)

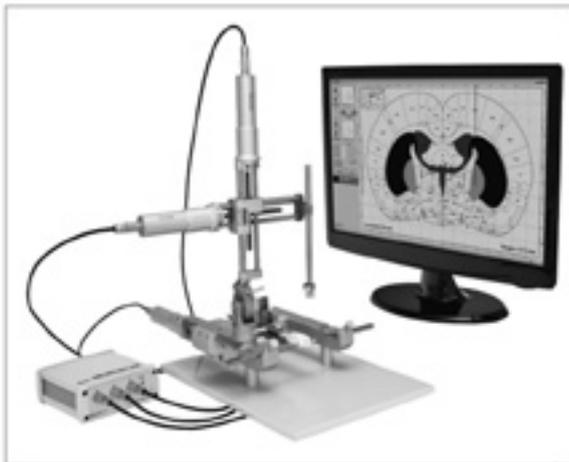
The website for registration and abstract  
submission opens: December 2, 2013

Deadline for early registration, abstract submission  
and travel grants application for young scientists:  
February 2, 2014

**A must in Europe for neuroscientists all over the world**

**FENS** | Federation of  
European  
Neuroscience  
Societies

## Motorized Stereotaxic



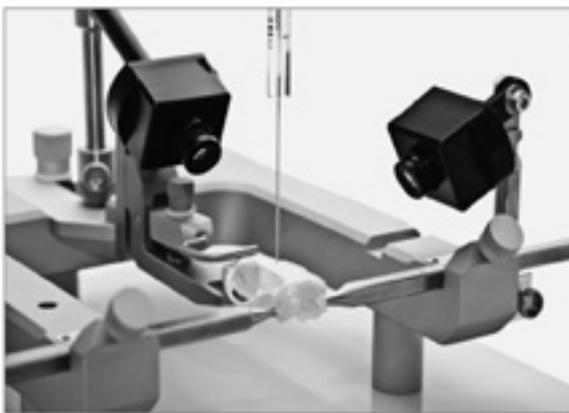
Computer Controlled  
Atlas Integration  
Head Tilt Correction  
Experiment Planning

## Drill & Injection Robot



High Throughput Drill & Inject  
No Tool Exchange  
Brain Windowing  
Skull Thinning

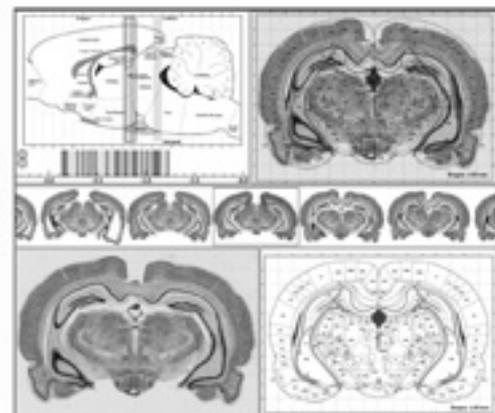
## Smart BregmaFinder



*Automated Camera-Driven Probe Positioning*

Bregma Detection  
Avoids Human Errors  
Highest Accuracy  
Experiment Monitoring

## HistoMatch



*Histology Atlas Matching*

Histology Slice Digitization  
Smart Atlas Matching  
Intuitive Slice Manipulation  
Easy and High Throughput