

Perspektiven der Hirnforschung

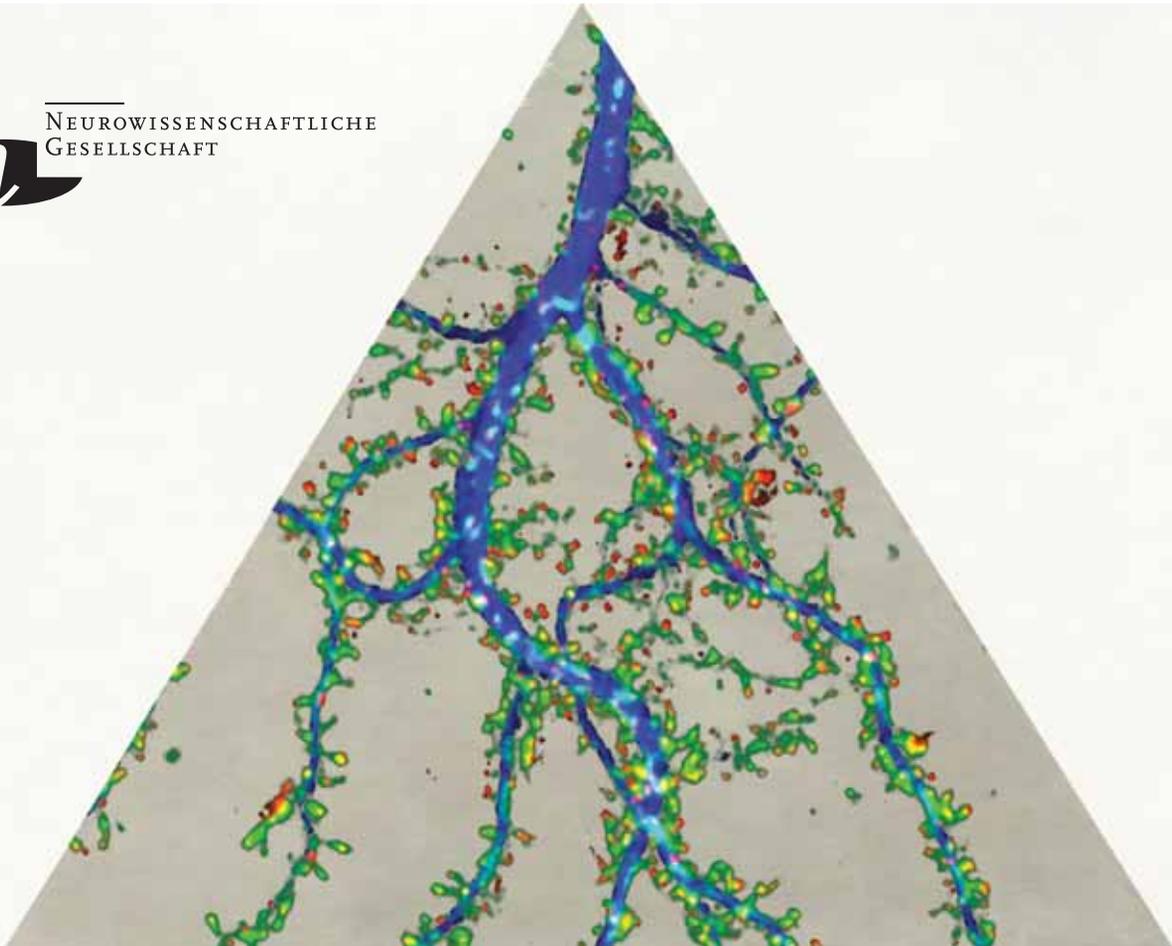
# Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

**Einfluss der Extrazellulären Matrix auf plastische Prozesse in jungen und alten Gehirnen**

**Neurobiologie von Nahrungsmittelentscheidungen – zwischen Energiehomöostase, Belohnungssystem und Neuroökonomie**

**Form follows function: Aktin-bindende Proteine als wichtige Regulatoren erregender Synapsen**



T. Bartsch, P. Falkai (Hrsg.)

## Gedächtnisstörungen

Diagnostik und Rehabilitation

2013. XXI, 381 S. 88 Abb., 80 in Farbe.

€ (D) 79,99 | € (A) 82,23 | \* sFr 100,00

ISBN 978-3-642-36992-6 (Print)

€ 62,99 | \* sFr 80,00

ISBN 978-3-642-36993-3 (eBook)



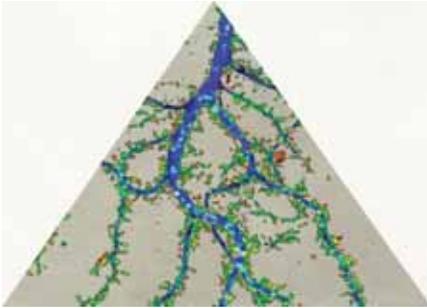
# Systematisch und praxisnah

- Das erste deutschsprachige klinisch orientierte Werk zu Gedächtnisstörungen – systematisch und praxisnah dargestellt
- Praktischer Nutzen für Neurologen, Psychiater und alle ärztlichen Mitarbeiter an Gedächtnisambulanzen
- Mit Fallbeschreibungen, Flussdiagrammen, Zusammenfassungen und praktischen Tipps

Neben neurophysiologischen Grundlagen stehen die verschiedenen Gedächtnisstörungen und ihre speziellen Störungsbilder im Zentrum des Buchs. Klinik, Pathophysiologie, therapeutische und rehabilitative Aspekte werden ausführlich beschrieben.

€ (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.

Jetzt bestellen: [springer.com](http://springer.com)



**Dissoziiertes Kortexneuron nach Anfärbung mit dem dendritischen Marker Map2 (blau) und dem Marker für exzitatorische Synapsen Homer (rot) sowie einem Marker für Hyaluronsäure, dem Hyaluronsäure Bindungs-Protein (HABP, grün) (s. Artikel von Renato Frischknecht und Max Happel in dieser Ausgabe).**



NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT

#### Vorstand der Amtsperiode 2015/2017:

##### Präsident;

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)

##### Vizepräsident:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

##### Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

##### Schatzmeister:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

#### Sektionssprecher

##### Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)

##### Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)

##### Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Albert Ludolph (Ulm)

##### Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)

##### Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)

##### Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

##### Systemneurobiologie

Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)

##### Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)

##### Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

#### Übersichtsartikel

*R. Frischknecht · M.F.K. Happel*

- 1 Einfluss der Extrazellulären Matrix auf plastische Prozesse in jungen und alten Gehirnen. Extrazelluläre Matrix und Hirnplastizität**

*M.B. Rust · K. Michaelsen-Preusse*

- 10 Form follows function: Aktin-bindende Proteine als wichtige Regulatoren erregender Synapsen**

*L. Enax · B. Weber*

- 17 Neurobiologie von Nahrungsmittelentscheidungen – zwischen Energiehomöostase, Belohnungssystem und Neuroökonomie**

#### Forschungsförderung

*T. Gasser · M. Jucker · H. Lerche · A. Proksch · P. Thier · U. Ziemann*

- 27 Das Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung. Ein Modell zukünftiger Universitätsmedizin?**

#### Rezension

- 30 Zeit. Was sie mit uns macht und was wir aus ihr machen**

#### Nachrichten

- 32 Alzheimer Forschung Initiative e. V. schreibt Fördergelder aus**

- 32 Erratum**

- 32 Neueintritte**

**Eigentümer und Herausgeber:** Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,  
http://nwg.glia.mdc-berlin.de

**Copyright:** Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Springer Spektrum/Springer-Verlag GmbH**, Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg  
Tel.: +49 6221/487-0, www.springer-spektrum.de

Springer Spektrum ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

**Geschäftsführung:** Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

**Editor in Chief:** Prof. Dr. Heiko Luhmann, Johannes-Gutenberg Universität Mainz,  
Institut für Physiologie, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Tel.: +49 6131/39260-70,  
luhmann@uni-mainz.de

**Redaktion:** Meino Alexandra Gibson, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10, 13125  
Berlin, Tel.: +49 30/9406-3336, gibson@mdc-berlin.de

**Redaktionsgremium:**

Prof. Dr. Mathias Bähr (Göttingen)  
Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen)  
Prof. Dr. Alexander Borst (Martinsried)  
Prof. Dr. Sebastian Brandner (London, Großbritannien)  
Prof. Dr. Katharina Braun (Magdeburg)  
Prof. Dr. Nils Brose (Göttingen)  
Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)  
Prof. Dr. Thomas Deller (Frankfurt am Main)  
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin)  
Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)  
Prof. Dr. Jens Eilers (Leipzig)  
Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)  
Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)  
Prof. Dr. Giovanni Galizia (Konstanz)  
Prof. Dr. Magdalena Götz (München)  
Prof. Dr. Benedikt Grothe (München)  
Prof. Dr. Sonja Grün (Jülich)  
Prof. Dr. Onur Güntürkün (Bochum)  
Prof. Dr. Eckhart Gundelfinger (Magdeburg)  
Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz (Hamburg)  
Prof. Dr. Andreas Heinz (Berlin)  
Prof. Dr. Charlotte Helfrich-Förster (Würzburg)  
Dr. Moritz Helmstädter (Frankfurt am Main)  
Prof. Dr. Michael Heneka (Bonn)  
Prof. Dr. Anton Hermann (Salzburg, Österreich)  
Prof. Dr. Andreas Herz (München)  
Prof. Dr. Isabella Heuser (Berlin)  
Prof. Dr. Sigismund Huck (Wien, Österreich)  
Prof. Dr. Mark Hübener (Martinsried)  
Prof. Dr. Reinhard Jahn (Göttingen)  
Prof. Dr. Sabine Kastner (Princeton, USA)  
Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Berlin)  
Prof. Dr. Frank Kirchhoff (Homburg)  
Prof. Dr. Christian Klämbt (Münster)  
Prof. Dr. Thomas Klockgether (Bonn)  
Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)  
Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)  
Prof. Dr. Arthur Konnerth (München)

Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)  
Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg)  
Prof. Dr. Trese Leinders-Zufall (Homburg)  
Prof. Dr. Wolfgang Löscher (Hannover)  
Prof. Dr. Siegrid Löwel (Göttingen)  
Prof. Dr. Michael Madeja (Frankfurt am Main)  
Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Bochum)  
Prof. Dr. Thomas Möller (Paramus, USA)  
Prof. Dr. Ulrike Müller (Heidelberg)  
Prof. Dr. Thomas Münte (Lübeck)  
Prof. Dr. Roger Nitsch (Zürich, Schweiz)  
Prof. Dr. Christian Pape (Münster)  
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)  
Prof. Dr. Josef Rauschecker (Washington, USA)  
Prof. Dr. Christine Rose (Düsseldorf)  
Prof. Dr. Susanne Schoch-McGovern (Bonn)  
Prof. Dr. Rainer Schwarting (Marburg)  
Prof. Dr. Mikael Simons (Göttingen)  
Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)  
Prof. Dr. Monika Stengl (Kassel)  
Prof. Dr. Christiane Thiel (Oldenburg)  
Prof. Dr. Stefan Treue (Göttingen)  
Prof. Dr. Bernd Weber (Bonn)  
Prof. Dr. Florentin Wörgötter (Göttingen)

**Herstellung:** Holger Frey, Tel.: +49 6221/487-8827,  
Fax: +49 6221/487-68827, holger.frey@springer.com

**Anzeigen:** top-ad Bernd Beutel, Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim,  
Tel.: +49 6201/29092-0,  
Fax: +49 6201/29092-20,  
info@top-ad-online.de

**Anzeigenpreise:** Es gelten die Mediainformationen vom 1.11.2015

**Satz:** Crest Premedia Solutions Pvt. Ltd., Pune, Indien

**Druck:** PHOENIX PRINT GmbH, Printed in Germany

**Papierausgabe:** ISSN 0947-0875

**Bezugspreis:** Preis für persönliches Abonnement: Euro 47,- (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und inkl. Versandkosten), Preis für Institute und Unternehmen: Euro 234,50 (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und zzgl. Versandkosten: Deutschland: Euro 25,68, Ausland Euro 29,96). Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraumes gekündigt werden.

Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. erhalten Neuroforum im Rahmen ihrer Mitgliedschaft kostenlos.

**Bestellungen oder Rückfragen:** Springer Customer Service Center GmbH,  
Haberstr. 7, 69126 Heidelberg, Tel.: +49 6221/345-4303, Fax: +49 6221/345-4229,  
customerservice@springer.com, Mo. – Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

**Copyright & allgemeine Hinweise:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags bzw. der Autoren. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet:

**Die Bluthirnschranke und ihre Regulation durch NF- $\kappa$ B-Signalwege**  
*Jan Wenzel und Markus Schwaninger*

## Auf der Suche nach dem Engramm

*Nikolai Axmacher*

## Neuronale Schaltkreise des Peinlichkeitserlebens

*Sören Krach, Laura Müller-Pinzler, Lena Rademacher, David Sören Stolz und Frieder Michel Paulus.*



Renato Frischknecht<sup>1</sup> · Max F.K. Happel<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> AG Perisynaptische Extrazellulärmatrix, Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>2</sup> Abteilung Systemphysiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Biologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

# Einfluss der Extrazellulären Matrix auf plastische Prozesse in jungen und alten Gehirnen

## Extrazelluläre Matrix und Hirnplastizität

### Einleitung

Nervenzellen und Gliazellen im Gehirn höherer Vertebraten sekretieren die Bestandteile der Extrazellulären Matrix (ECM). Pioniere der Zellbiologie des Nervensystems, wie Camillo Golgi und Santiago Ramon y Cajal, haben die netzartige Struktur erstmalig beschrieben, welche die meisten Nervenzellen und Synapsen im erwachsenen Gehirn umgibt. Zu Beginn wurde die ECM als Stützelement verstanden, welches der Gewährleistung struktureller Stabilität dient. Spätere Studien haben erkannt, dass die ECM sich im Laufe der Hirnentwicklung abwandelt und wichtige Leitfunktionen erfüllt. In späten embryonalen Phasen besteht die ECM weitgehend aus Proteoglykanen und Glykoproteinen, wie beispielsweise Neurocan und Tenascin-C. Diese Komponenten werden im adulten Gehirn herunterreguliert. Die ECM besteht dann vor allem aus dem Glykoprotein Tenascin-R und Chondroitin-Sulfat-Proteoglykanen (CSPGs), wie Brevican und Aggrecan. Das strukturelle Rückgrat der adulten ECM bildet das unverzweigte Polysaccharid Hyaluronsäure (HA; aus dem Englischen *hyaluronic acid*). Interessanterweise korreliert die Entstehung der adulten ECM im Gehirn mit der Beendigung sogenannter kritischer Phasen bestimmter Hirnregionen. Diese Erkenntnis hat zu der Hypothese geführt, dass durch die Entstehung der ECM im

Gehirn die Phase der juvenilen Plastizität endet. Die ECM-basierte, adulte Hirnplastizität zeichnet sich dann durch höhere strukturelle Stabilität und ein limitiertes Potenzial für neuronale Reorganisation aus [1]. Dieser effektive Mechanismus erlaubt es, erfahrungsabhängig entwickelte Nervenzellstrukturen im adulten Gehirn strukturell zu stabilisieren. Diese Stabilisierung ist essenziell für eine effektive Langzeitgedächtnisabspeicherung und -nutzung. Allerdings legen neueste Studien ebenfalls nahe, dass dynamische Anpassungen der ECM im erwachsenen Gehirn Formen der synaptischen Plastizität modifizieren können und sich dies auf verschiedene Lern- und Gedächtnisprozesse auswirkt.

### Strukturelle und funktionelle Eigenschaften der ECM im Gehirn

Das lineare HA-Rückgrat bindet und koordiniert Proteoglykane, vor allem der Lectican-Familie, welche über Glykoproteine verbunden werden und das Grundgerüst der adulten ECM formen. Die HA-basierte ECM ist reichhaltig an dem Glykosaminglykan Chondroitinsulfat (CS) in Form von CSPGs der Lectican-Familie wie unter anderem an Brevican und Aggrecan. Brevican und Aggrecan binden beide an das ECM-Glykoprotein Tenascin-R (Abb. 1a). Sogenannte Cartilage link Proteine

tragen weiterhin zur ECM-Stabilität durch eine Komplexbindung zwischen Lecticanen und HA bei. Eine Vielzahl weiterer Komponenten, inklusive Reelin, Laminine, Thrombospondine, Heparin-Sulfat-Proteoglykane, andere Signalmoleküle, sowie auch Transkriptionsfaktoren, sind in die komplexe Struktur der ECM mit eingebunden (Abb. 1a). Das Netzwerk der ECM umspannt lose Zellkörper und dendritische und synaptische Strukturen der meisten Nervenzellen. Im erwachsenen Gehirn existiert zudem eine hoch spezialisierte und kompakte ECM-Struktur, welche sich engmaschig um die Zellkörper und Synapsen weniger Nervenzellen legt. Diese Form ist besonders reich an Aggrecan und CS und wird als Perineuronale Netze (PNNs) bezeichnet. PNNs sind am zahlreichsten auf GABAergen Interneuronen, die das Kalzium-Puffer-Protein Parvalbumin (PV) exprimieren (Abb. 1b). Aktuelle Studien haben weiterhin gezeigt, dass PNNs sehr heterogen sind und auf zahlreichen Zelltypen im zentralen Nervensystem gefunden werden.

Die Funktionen der ECM sind mannigfaltig und nicht ausschließlich auf die mechanische Stabilität neuronaler Schaltkreise begrenzt. Im juvenilen Gehirn reguliert die ECM Prozesse wie Neuro- und Gliogenese, Zellmigration, axonales Wachstum und Synaptogenese. Im erwachsenen Gehirn kommender ECM verschiedene

Funktionen zu inklusive Regulation der Synaptogenese und synaptischer Plastizität, Kompartimentalisierung der Zelloberflächen, Neuroprotektion, Regulation der Ionenhomeostase und Neuron-Glia-Interaktionen. In diesem Artikel fassen wir verschiedene Mechanismen der ECM-Regulation zusammen, die im Zusammenhang mit synaptischer Plastizität und der Hirnentwicklung sowie Lernprozessen im adulten Gehirn stehen.

### Transfer von entwicklungsabhängigen zu adulten Formen der Plastizität

Im sich entwickelnden Gehirn erlauben Phasen hoher struktureller Plastizität die erfahrungsabhängige Ausprägung grundlegender Hirnschaltkreise. Eine Vielzahl an Experimenten hat belegt, dass diese kritischen Phasen durch die Extrazelluläre Matrix begrenzt werden, welche somit adulte Formen der Hirnplastizität implementiert. Beispielsweise entwickeln Mausmutanten des Cartilage link protein 1 (Crtl1/HPLN1 *-/-*) keine normalen PNNs im visuellen Kortex. Dies resultiert in verlängerten Phasen der sogenannten Okulardominanz (OD)-Plastizität und einer lebenslangen Sensitivität des visuellen Kortex gegenüber okularer Deprivation. Des Weiteren führt das Aufwachsen in Dunkelheit nicht nur zu einer Verlängerung der kritischen Phasen im visuellen System von Wildtyp-Ratten, sondern auch zu einer Reduktion der ausgebildeten PNNs. Die Schlüsselstudie, welche die Rolle der ECM als Regulator zwischen juveniler und adulter Plastizität zuerst nachgewiesen hat, stammt von Pizzorusso und Kollegen [2]. Die Autoren injizierten das ECM-verdauende Enzym Chondroitinase ABC (chABC) in den visuellen Kortex adulter Ratten und kombinierten dies mit monokularer Deprivation. Die lokale Schwächung der ECM „re-juvenilisierte“ den visuellen Kortex und stellte die Form der OD-Plastizität aus der kritischen Phase junger Ratten wieder her. In einer Folgestudie konnten die Autoren zudem die reduzierte Sehschärfe in adulten Tieren nach langzeitlicher monokularer Deprivation durch die gleiche Methode wieder korrigieren. In ähnlicher Weise

Neuroforum 2016 · 22:1–9 DOI 10.1007/s12269-015-0033-1  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

R. Frischknecht · M.F.K. Happel

### Einfluss der Extrazellulären Matrix auf plastische Prozesse in jungen und alten Gehirnen. Extrazelluläre Matrix und Hirnplastizität

#### Zusammenfassung

Die Balance zwischen struktureller Stabilität und funktioneller Flexibilität synaptischer Schaltkreise passt sich im Gehirn höherer Vertebraten ständig an die verschiedenen Lebensumstände an. Zunächst herrscht im juvenilen Hirnstadium hohe strukturelle Plastizität. Als kritischer Schritt in der Hirnreifung gilt die Entstehung der Extrazellulären Matrix (ECM, aus dem Englischen *extracellular matrix*), welche das Potenzial für neuronale Plastizität und Regeneration als strukturstabilisierende Einheit limitiert. Neueste Forschungen haben erst begonnen, den Einfluss dieser vermeintlichen Limitierung adulter Plastizität auf lernabhängige Plastizität, lebenslange Gedächtnisanpassungen und höhere kognitive Funktionen zu untersuchen. In diesem Übersichtsartikel fassen wir aktuelle Befunde zusammen, welche die aktivi-

tätsabhängige Modulation der ECM als Schlüsselement für die Regulation lernabhängiger Plastizität im adulten Gehirn beschreiben. Die experimentelle Modifikation der ECM in lokalen neuronalen Schaltkreisen kann darüber hinaus als Werkzeug genutzt werden, um kurze Zeitfenster aktivitätsabhängiger neuronaler Reorganisationen zu ermöglichen. Wir diskutieren die Einflüsse dieser Verfahren auf entwicklungsabhängige Plastizität sowie Möglichkeiten der kognitiv flexibleren Auswahl während unterschiedlicher Lern- und Verhaltensoptionen. Diese Befunde bieten Implikationen für neue regenerative und therapeutische Konzepte basierend auf zielgerichteter Neuroplastizität.

#### Schlüsselwörter

Lernen · Plastizität · Gedächtnis · Kortex · Proteinumsatz

### Impact of the extracellular matrix on plasticity in juvenile and adult brains. Extracellular matrix and brain plasticity

#### Abstract

In the higher vertebrate brain, the delicate balance between structural stabilization and remodeling of synaptic networks changes over the life span. The juvenile brain is characterized by high structural plasticity. A critical step in brain maturation is the occurrence of the extracellular matrix (ECM) that structurally stabilizes neuronal tissue restricting the potential for neuronal remodeling and regeneration. Current research has only begun to understand how this putative limitation of adult neuronal plasticity might impact on learning-related plasticity, lifelong memory reformation and higher cognitive functions. In this review, we summarize recent ev-

idence that recognizes the ECM and its activity-dependent modulation as a key regulator of learning-related plasticity in the adult brain. Experimental modulation of the ECM in local neuronal circuits further opens short-term windows of activity-dependent reorganization promoting complex forms of cognitive flexible adaptation of valuable behavioral options. This further bears implications for guided neuroplasticity with regenerative and therapeutic potential.

#### Keywords

Learning · Plasticity · Memory · Cortex · Protein turnover

kann die Injektion des gewebespezifischen Plasminogenaktivator tPA (aus dem Englischen: *serine protease tissue-type plasminogen activator*) die kritischen Phasen der OD-Plastizität im visuellen Kortex durch Proteolyse der Matrix verlängern. Spätere Studien bestätigten die Befunde zur Rolle der ECM als Regulator für andere Formen der entwicklungsabhängigen Plastizität während der Hirnentwicklung. Beispiels-

weise erlernen Zebrafinken das Singen von Paarungsgesängen in bestimmten sensiblen Perioden, ähnlich der Sprachentwicklungsphasen beim Menschen. Mit Beendigung dieser Phasen entstehen die PNNs um Parvalbumin-positive Interneurone in den für den Vogelgesang entscheidenden Hirnarealen. In einem anderen Experiment konnten Gogolla et al. [3] zeigen, dass ECM-Netzwerke in der Amygdala erwachsener Tiere essenziell

für ein langzeitliches Furchtgedächtnis sind. Ein durch Furcht-Konditionierung erzeugtes Angstgedächtnis lässt sich durch ausgiebiges Extinktionslernen, also dem wiederholten Präsentieren des konditionierten Reizes ohne dem aversiven Reiz, wieder verlernen. Allerdings lässt sich eine permanente Auslöschung des Angstgedächtnisses dadurch nur in Ratten unter vier Wochen erzielen. Danach konservieren ECM-Netzwerke in der Amygdala das Angstgedächtnis. Die Extinktion schwächt in diesem Falle die Angstreaktion nur ab, welche aber augenblicklich wiederkehrt, sobald der aversive Reiz erneut dargeboten wird (*reinstatement*). Nach Gogolla et al. [3] führt eine Abschwächung der ECM in der Amygdala durch lokale chABC-Injektion in adulten Ratten hingegen zu einer kompletten Auslöschung des Angstgedächtnisses nach einer Extinktionsphase, selbst wenn der aversive Reiz wieder präsentiert wird.

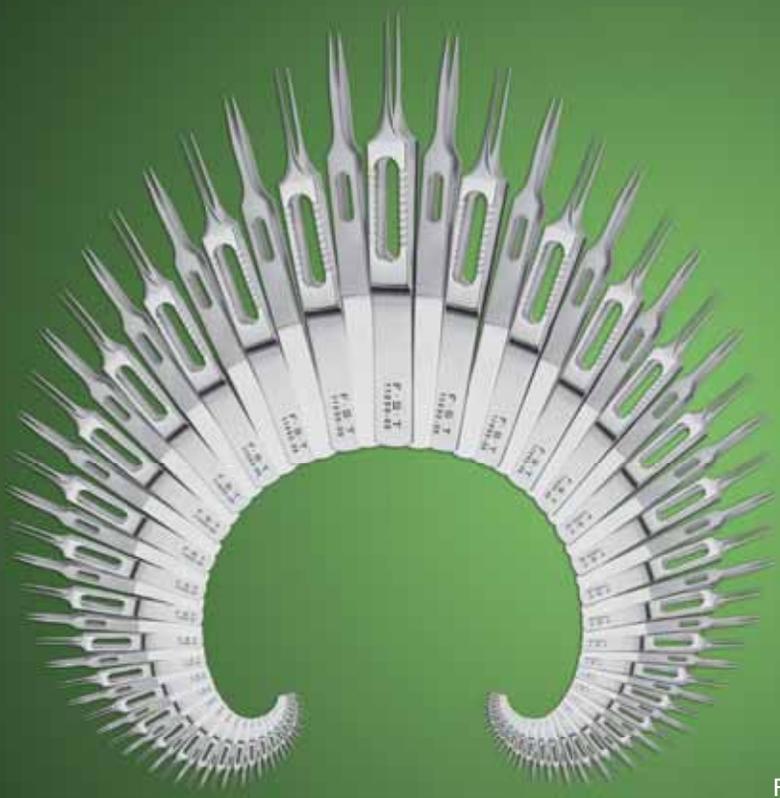
Die hier zitierten Studien zeigen, dass verschiedene Formen der entwicklungsabhängigen Plastizität durch eine Änderung der juvenilen Form der

ECM zu einer kompakteren, adulten ECM-Form limitiert werden. Eine solche Restriktion der adulten neuronalen Reorganisation und regenerativer Plastizität durch die hoch entwickelte ECM hat sich ausschließlich in höheren Vertebraten entwickelt. Der evolutionäre Vorteil mag vor allem auf der Konservierung der in der frühen Entwicklung aufwendig generierten neuronalen Verbindungen liegen, welche die notwendigen, schnellen Anpassungen komplexer Verhaltensweisen in höheren Vertebraten ermöglichen [1]. Nichtsdestotrotz behält das adulte Gehirn eine beachtliche Fähigkeit für plastische Reorganisation, welche die Anpassung an die sich ständig ändernden Umweltbedingungen erlaubt.

### Der extrazelluläre Raum beeinflusst die adulte synaptische Plastizität

Die funktionellen Mechanismen, durch welche die ECM die adulte Hirnplastizität bestimmt, sind bislang nicht ausreichend verstanden. Bisher hat man vor allem

Auswirkungen auf klassische (Hebb'sche) und homeostatische synaptische Plastizität beschrieben (für einen Überblick siehe [4]). Erste Hinweise auf den Einfluss der ECM auf adulte synaptische Plastizität lieferten Untersuchungen an Knockout-Modellen, denen bestimmte ECM-Komponenten fehlen. So zeigen Mäuse mit einem Knockout von Tenascin-R, Brevican oder Neurocan alle eine verringerte hippocampale Langzeitpotenzierung (LTP). Allerdings können mögliche kompensatorische Mechanismen während der Hirnentwicklung der Knockout-Tiere die Aussagekraft zur Funktion bestimmter Proteine verschleiern. Alternativ haben verschiedene Studien daher anhand Matrix-degradierender Enzyme die Auswirkungen einer akuten enzymatischen Abschwächung der ECM untersucht. Eine Verringerung der ECM kann beispielsweise durch lokale Injektion des Enzyms chABC erreicht werden, welches vor allem CS, aber auch zu weiten Teilen HA spaltet. Hippokampale Hirnschnittpräparate zeigen nach Behandlung mit chABC eine

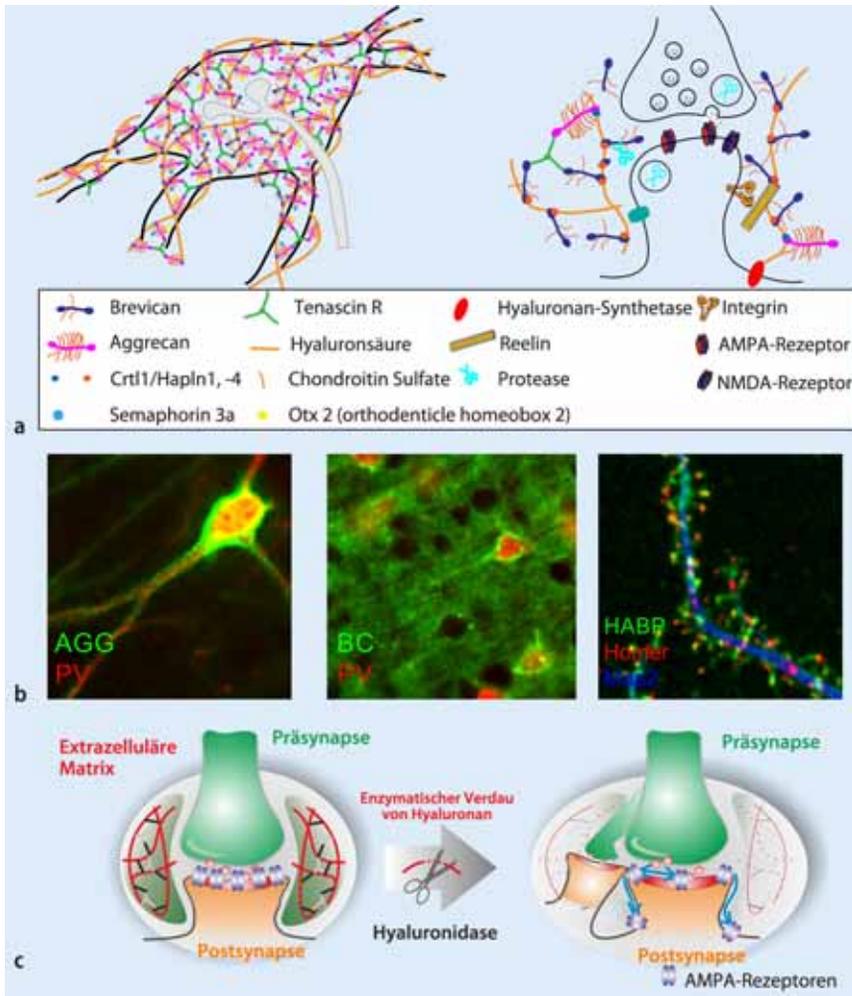


F · S · T<sup>®</sup>  
FINE SCIENCE TOOLS

## WORK OF ART

Fine Science Tools is committed to serving the world's scientific and biomedical research communities with a full range of precision surgical and micro-surgical instruments. Unparalleled quality and customer service has made us the leading distributor of fine European surgical instruments worldwide.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™  
Visit us at [finescience.de](http://finescience.de) or call +49 (0) 6221 90 50 50



**Abb. 1** ▲ Zelltyp-spezifische Formen der Hyaluronan-basierten ECM. **a** Schema der PNN (*links*) und der losen Form der ECM (*rechts*), welche Synapsen umgeben. *Links*, PNNs sind eng gepackt und reich an CS und Aggrecan. Moleküle wie Semaphorin 3a oder Otx2 sind innerhalb der PNNs an die CS-Moleküle gebunden und erfüllen Signalfunktionen oder regulieren die Genexpression. Synapsen werden in den Zwischenräumen der PNNs gebildet. *Rechts*, Die lose ECM um exzitatorische Spine-Synapsen ist reich an Brevican und beinhaltet deutlich weniger Aggrecan und entsprechend auch CS. ECM-Proteine (z. B. Reelin) wirken über ihre Rezeptortypen (z. B. Integrine) und regulieren verschiedene zelluläre Prozesse, unter anderem die Beweglichkeit von Glutamaterezeptoren (siehe **c**). Die ECM-Funktionen werden durch Proteasen (Scheren) moduliert, welche unter anderem Synapsen aus rigidem ECM-Netzwerken lösen können oder Signalmoleküle herstellen. **b** *Links*, Parvalbumin-positive Interneurone (PV, rot) mit typischen Aggrecan (AGG, grün)-basierten PNNs. *Mitte*, Dendritische Spines und Synapsen der PV-Neurone (rot) sind ebenfalls diffus umgeben von Brevican (BC, grün). *Rechts*, Dissoziiertes Kortexneuron nach Anfärbung mit dem dendritischen Marker Map2 (blau) und dem Marker für exzitatorische Synapsen Homer (rot), sowie einem Marker für Hyaluronsäure, dem Hyaluronsäure Bindungs-Protein (HABP, grün). Zu beachten ist die lose Anreicherung um Dendriten, Spines und Synapsen. **c** Experimentelle enzymatische Abschwächung der ECM durch Glykosidasen (z. B. Hyaluronidase) verstärken strukturelle Plastizität, wie die Formierung neuer Synapsen, und erhöhen die laterale Diffusion und den synaptischen Austausch von AMPA-Rezeptoren (blaue Pfeile *links*)

verringerte Form der LTP-Induktion, was vermutlich an einer erhöhten Erregbarkeit GABAerger perisomatischer Interneurone liegt [4]. Die Injektion der Hyaluronidase (HYase) von *Streptomyces hyalurolyticus*, welche im Gegensatz zu anderen Hyaluronidasen hoch spezifisch HA und nicht CS schneidet, verringert

ebenfalls signifikant die hippocampale LTP-Ausprägung. Dieser Phänotyp kann durch Gabe von HA kompensiert werden. Hierbei wurde diskutiert, dass HA direkt L-Typ spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (L-VDCC; Cav1.2) in CA1 Neuronen reguliert und somit den postsynaptischen Ca<sup>2+</sup>-Einstrom und

Hippokampus-abhängige Lernformen [4]. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass akuter ECM-Verdau durch Hyase auch Auswirkungen auf synaptische Kurzzeit-Plastizität hat [5]. Wir haben in dissoziierten Hippokampuskulturen anhand gepaarter Pulsraten eine robuste *paired pulse depression* (PPD) unter Kontrollbedingungen gemessen. Der Verdau der ECM hat die Ausprägung der PPD allerdings verhindert. Durch Folgeexperimente konnten wir zeigen, dass dieser Effekt auf einer erhöhten lateralen Diffusion von extrasynaptischen AMPA-Rezeptoren nach dem Verdau beruht. Dadurch kommt es zu einem schnelleren Austausch der synaptischen desensitivierten Rezeptoren mit dem extrasynaptischen Pool an aktivierbaren Rezeptoren [5] (■ **Abb. 1c**). Unter solchen Bedingungen sind Synapsen unter anderem in der Lage, höheren Feuerfrequenzen zu folgen. Somit formt die perisynaptische ECM eine Kompartimentalisierung der Zelloberfläche, welche als Diffusionsbarriere für Membranproteine, wie beispielsweise AMPA-Rezeptoren, fungiert. Des Weiteren führt das Fehlen der wichtigsten Hyaluronan-Synthetase HAS3 im Hippokampus nicht zu einem signifikanten morphologischen Defizit der ECM. Allerdings ist aufgrund einer höheren Zelldichte der extrazelluläre Raum sowie die Diffusion löslicher Moleküle in der CA1-Region *Stratum pyramidale* reduziert. Solche Tiere zeigten auch eine höhere Anfälligkeit für epileptische Attacken, was die regulatorische Funktion der HA-basierten ECM, beispielsweise für Volumentransmission und Ionenhomeostase, unterstreicht. Entsprechend resultiert die Änderung der ECM und des extrazellulären Milieus in einer geänderten Form der synaptischen Plastizität auf Ebene einzelner Synapsen.

### Aktivitätsabhängige synaptische Plastizität durch Proteolyse der ECM

Endogene ECM-modulierende Enzyme haben einen wichtigen Einfluss auf die Funktion von Synapsen in jungen und alten Gehirnen. Diese Enzyme ändern das extrasynaptische Milieu durch

Spaltung der ECM und generieren proteolytische Fragmente, welche als Signalmoleküle fungieren können. Eine wichtige Gruppe solcher Enzyme ist die der ADAMTS-Metalloproteasen (aus dem Englischen: *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*). Vor allem ADAMTS-4/-5 sind seit Langem bekannt dafür, Aggrecan und Brevican zu spalten – und waren daher zuvor auch als Aggrecanase-1/-2 bekannt. Mittlerweile ist gezeigt worden, dass diese Enzyme alle Moleküle der Lectican-Familie spalten. Bemerkenswert ist, dass ihre Aktivität in epileptischen Zuständen oder Zuständen erhöhter homeostatischer Plastizität erhöht ist [6]. Ihr Einfluss auf synaptische Plastizität ist allerdings wenig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung. Die am besten untersuchte extrazelluläre Protease ist die Matrix Metalloprotease 9 (MMP9). Die aktivitätsabhängige Expression von MMP9 beeinflusst synaptische Plastizität durch Regulierung der Größe von synaptischen Dornfortsätzen (*Spines*)

und synaptischer Potenzierung. In ähnlicher Weise wird die hirnspezifische Serinprotease Neurotrypsin in Abhängigkeit einer zusätzlichen postsynaptischen Aktivierung reguliert [1]. Die proteolytische Spaltung von Agrin durch Neurotrypsin generiert ein kleines Signalmolekül mit einer einzelnen Laminin-G3-Domäne. Dieses 22 kDa große Molekül beeinflusst die Spine-Morphologie und die *de-novo* Synaptogenese. Beim Menschen gilt Neurotrypsin als wichtige Komponente für kognitive Funktionen. Defizite im Genotyp korrelieren mit schwerer mentaler Retardierung. Die hier dargestellten Zusammenhänge demonstrieren, dass die Proteolyse der ECM durch Exoenzyme nicht ausschließlich die strukturelle Rigidität beeinflusst, sondern durch kleine Signalmoleküle die Funktion der synaptischen Übertragung reguliert [7]. Dadurch werden temporär lokale Bereiche „juvener“ plastischer Formbarkeit erzeugt, was die Balance zwischen Flexibilität und Stabilität im reifen Gehirn maßgeblich bestimmt.

## Einfluss der ECM auf adulte Lernprozesse und kognitive Flexibilität

Eine experimentelle Abschwächung der ECM durch lokale Injektion Matrix-verdauernder Enzyme kann die funktionelle Neurorehabilitation bei Hirnverletzungen unterstützen. Dies wurde vornehmlich anhand von Verletzungen des peripheren Nervensystems oder des Rückenmarks gezeigt [1]. Erfahrungsabhängige Plastizität ist jedoch nicht ausschließlich für die sensorische Entwicklung oder die Neurorehabilitation wichtig, sondern auch unentbehrlich für Lernen, Gedächtnisbildung und –änderung während der gesamten Lebensspanne. Daraus ergibt sich die Frage, wie ECM-abhängige Prozesse synaptischer Plastizität im adulten Hirn die lernabhängige Plastizität, lebenslang flexible Gedächtnisprozesse und die Organisation kognitiv flexibler Verhaltensweisen beeinflussen. In dieser Hinsicht haben bisher nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen ECM-



## Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com



### Motorized Electrode Manipulator (MEM)



„The solution for multicontact electrodes“

For more than 25 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

[www.ThomasRECORDING.com](http://www.ThomasRECORDING.com)

Funktionen und Gedächtnisfunktionen im adulten Tier untersucht. Am besten charakterisiert wurde der Zusammenhang für hippocampales Langzeitgedächtnis und das Angstgedächtnis der Amygdala. Jedoch liefern die verfügbaren Studien hierzu noch kontroverse Ergebnisse, wie die ECM sich auf Lern- und Gedächtnisprozesse auswirkt.

So zeigen beispielsweise Tenascin-R Knockout-Mäuse (TNR<sup>-/-</sup>) eine normale Akquisition des räumlichen Gedächtnisses während Hippokampus-abhängigem Watermaze-Lernen. In anschließenden Umlernphasen zeigten die Tiere allerdings ein vulnerableres räumliches Langzeitgedächtnis, welches zu einem schnelleren Umlernen dank weniger Konflikte zwischen alten und neuen Lernkontingenzen führte. Allerdings fanden andere Studien eine verschlechterte Akquisition des Hippokampus-abhängigen Kontextlernens in den gleichen Knockout-Mäusen [8].

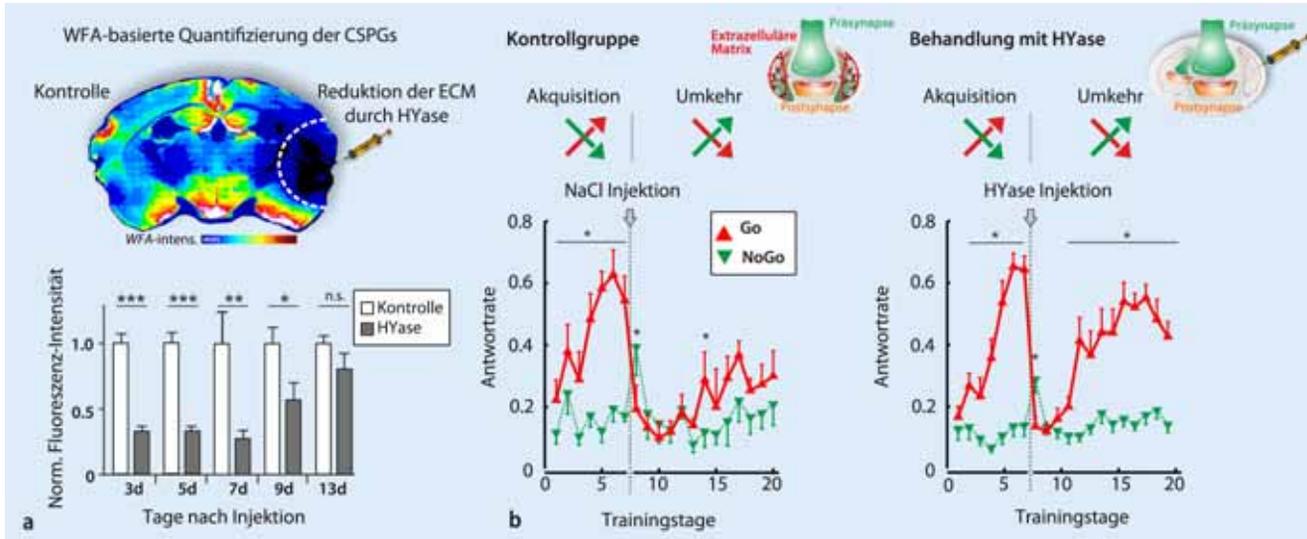
Zusätzlich zu den Defiziten in Matrixkomponenten haben andere Studien auch Effekte bei Defiziten von Exoproteasen gefunden. Der Verlust der MMP9-Aktivität wurde in Zusammenhang gebracht mit verschlechtertem Hippokampus-abhängigem und Amygdala-abhängigem Lernen. In Wildtyp-Mäusen wurde zudem gezeigt, dass hippocampale LTP nach erfolgreichem inhibitorischem Vermeidungslernen mit gesteigerter Expression von MMP3 und MMP9 einhergeht. Beide Proteasen wurden für mindestens ~48 h hochreguliert, was lokale Bereiche erhöhter plastischer Formbarkeit ermöglicht, welche dem Lernprozess zugrunde liegen. Denn die intrahippokampale Injektion von MMP9-Blockern verhindert die Lernleistung gänzlich. Ähnliche Befunde zu gesteigerten Levels von MMP3 und MMP9 im Hippokampus hat man beim räumlichen Watermaze-Lernen in Abhängigkeit mit einer NMDA-Rezeptoraktivierung gefunden. Injektion des breit wirksamen MMP9-Inhibitors FN-439 im Hippokampus verhindert den Anstieg der MMP9-Expression und führt entsprechend zu verminderter LTP und stört die Akquisition räumlichen Lernens. Entsprechend lässt sich schlussfolgern,

dass Hippokampus-abhängiges Lernen eine Phase lokaler MMP-regulierter Proteolyse initiiert, welche langzeitliche synaptische Modifikationen während Lernprozessen ermöglicht. Die Auswirkungen von Änderungen der ECM auf das initiale Lernen sind hingegen noch unklar [7, 8].

In jüngerer Zeit haben Studien den Einfluss der ECM auf Verhalten vor allem durch die lokale experimentelle, enzymatische Abschwächung der ECM untersucht. In der Studie von Gogolla et al. [3] wurde der langzeitliche Abruf eines Angstgedächtnisses in adulten Tieren untersucht. Die Studie legte nahe, dass sich schon der Akquisitionsprozess in jungen und adulten Gehirnen aufgrund der sich erst entwickelnden ECM-Strukturen unterscheidet. Die Autoren argumentieren weiter, dass die intra-amygdaläre Injektion von chABC in adulten Ratten keinen Einfluss auf die Akquisition des Furchtgedächtnisses hat, allerdings auf die Extinktion, den Wiederabruf und die Erneuerung [3]. Ähnliche Befunde haben gezeigt, dass sich das Langzeitgedächtnis in einem kognitiv anspruchsvollem Furchtkonditionierungsparadigma, welches einer zeitlichen Reizkoppelung bedarf (*trace conditioning*), durch HYase-Injektion im Hippokampus oder Präfrontalkortex verringern lässt. Für diese Befunde scheint unter anderem die Verringerung der L-VDCC-abhängigen Komponente der hippocampalen LTP durch das gespaltene HA verantwortlich zu sein. Neben räumlichen Lernparadigmen haben andere Studien die Rolle der ECM bei der Entwicklung eines Drogengedächtnisses untersucht. Intrazerebrale Injektion von FN-439 verringert bei Ratten die Akquisition einer durch Kokain bedingten Platzpräferenz (CPP; aus dem Englischen: *conditioned place preference*). Behandelt man vormals kokainabhängige Ratten nach längerer Abstinenz 30 min vor einer Reaktivierung des Kokaingedächtnisses mit FN-439, so ist die CPP signifikant abgeschwächt. Neuere Befunde zeigten zudem, dass durch eine intra-amygdaläre Injektion von chABC während einer aktiven Extinktionsphase des Kokaingedächtnisses eine nachträgliche stoffinduzierte Reaktivierung des CPP-Gedächtnisses

effektiv verhindert werden kann. Eine reine chABC-Injektion in der Amygdala hat hingegen keine Auswirkungen auf die Beibehaltung, den Wiederabruf oder die Langlebigkeit des Kokaingedächtnisses [8].

Hinsichtlich der Auswirkung auf kognitiv flexible Verhaltensanpassungen haben wir kürzlich zeigen können, dass eine Abschwächung der ECM im auditorischen Kortex von Mongolischen Wüstenrennmäusen komplexe Formen von kortexabhängigem Umlernen verbessern kann [9]. In unserem Experiment wurden die Tiere auf die Unterscheidung zweier frequenzmodulierter Töne anhand ihrer Modulationsrichtung in einem Go/Nogo-Paradigma trainiert. Diese Form des akustischen Lernens ist bekanntermaßen abhängig von lernabhängiger Plastizität neuronaler Schaltkreise im auditorischen Kortex. Nachdem die Tiere die Unterscheidung beider Töne entsprechend der unterschiedlichen Kontingenz gelernt haben, werden die Tiere darauf trainiert, ihre Verhaltensauswahl durch Kontingenzumkehr umzudrehen. Hierbei haben wir zeigen können, dass eine Abschwächung der ECM durch HYase-Injektion im bilateralen auditorischen Kortex das anspruchsvolle Umlernen signifikant verbessert. Im Speziellen müssen die Tiere hierbei zunächst die zuvor erlernte, aber jetzt obsoleete Verhaltensstrategie inhibieren und anschließend die entgegengesetzte Unterscheidungsstrategie entwickeln (■ **Abb. 2**). Wesentlich ist, dass die Behandlung keinen Einfluss auf das generelle sensorische Lernen hatte, noch bereits erlernte Gedächtnisinhalte per se auslöschte. Entsprechend hat die Reduktion der ECM im sensorischen Kortex der Tiere die flexible Anpassung von Verhaltensstrategien während kortexabhängigem Lernen, basierend auf zuvor erlernten Gedächtnisinhalten, ermöglicht. Nach wenigen Tagen bis Wochen werden die ECM-Bestandteile wieder aufgebaut und die Phase der erhöhten kognitiven Flexibilität wieder limitiert (■ **Abb. 2a**). Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Untersuchung des Langzeitgedächtnisses bei der Objekterkennung in Knockout-Mäusen des Link Proteins Crt11/Hapln1 – einem Schlüssel-



**Abb. 2** ▲ Lokale enzymatische Reduktion der Extrazellulären Matrix im auditorischen Kortex von Mongolischen Wüstenrennmäusen zur Steigerung der kognitiven Flexibilität in einem Umlern-Paradigma. **a** Oben, Quantifizierung der ECM-Dichte nach lokaler Injektion der HYase im auditorischen Kortex (rechts) anhand einer *Wisteriafloribunda* (WFA)-Fluoresceinfärbung gegen Zuckerketten der CSPG-Moleküle. Injektion von 0,9%iger Kochsalzlösung (NaCl) dient als Kontrollbedingung (links). Unten, Nach HYase-Injektion ist die ECM für etwa eine Woche signifikant reduziert und bildet sich dann bis etwa zwei Wochen nach Injektion wieder zurück. **b** Wüstenrennmäuse zeigen innerhalb einer Woche ein erfolgreiches Akquisitionslernen der Diskriminierung zweier frequenzmodulierter Töne (Modulationsrichtung symbolisiert durch auf- und absteigende Pfeile) entsprechend ihrer Kontingenz als Go-Reiz (rot) und Nogo-Reiz (grün). Nach sieben Trainingstagen wurde diese Kontingenz umgekehrt. Entsprechend geht die Lernleistung beider Tiergruppen zunächst drastisch zurück, was die Inhibition der zuvor erlernten Diskriminationsstrategie widerspiegelt. Den mit HYase behandelten Tieren fällt es nun jedoch signifikant leichter, die Lernstrategie zu korrigieren und erfolgreich umzulernen. Modifiziert nach [9]

Make reliable and healthy slices with **Campden** Instrument **7000smz-2** or **5100mz** vibrating microtomes for *in vitro* experiments



**npi provides complete rigs for electrophysiology**

and is distributing:

- ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- CoolLED** LED fluorescence illumination
- DragonFly** commutators with up to 36 lines
- Lumen Dynamics X-Cite** fluorescence illumination
- Molecular Devices** Axon amplifiers and data acquisition
- NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- Neurotar** Mobile HomeCage for *in vivo* experiments
- Scientifica** micromanipulators, mounts, SliceScope, 2P-Scope
- Sensapex** piezo driven micromanipulator
- TMC** vibration isolation tables and Faraday cages

...or use **Neurotar's** Mobile HomeCage™



for your *in vivo* electrophysiology, imaging and optogenetics in awake and behaving rodents

**npi**  
Electronic Instruments  
for the Life Sciences  
*made to measure*

**npi electronic GmbH**  
Phone: +49-(0)7141-97302-30  
<http://www.npielectronic.com>  
[support@npielelectronic.com](mailto:support@npielelectronic.com)

element für die Stabilisierung von PNNs. Die Tiere weisen deutlich abgeschwächte PNNs im perirhinalen Kortex auf – einer Region, die maßgeblich an der langzeitlichen Objekterkennung beteiligt ist. Die verringerten PNNs korrelieren dabei mit einem signifikant verbesserten Langzeitgedächtnis dieser Tiere. Lokale Injektion der chABC in Wildtypen hat den gleichen gedächtnisverlängernden Effekt, schwächte sich aber ebenfalls über die Zeit hin ab [10]. In dieser Studie ging die Abschwächung der PNNs mit einer Steigerung der perirhinalen Langzeitdepression einher, welche als wichtige synaptische Grundroutine bei der Ausbildung eines Objekterkennungsgedächtnisses gilt.

Die beiden zuletzt zitierten Studien legen nahe, dass die perineuronale, extrazelluläre Matrix im adulten Gehirn aktiv die Balance zwischen Gedächtnisstabilität und –flexibilität organisiert. Abschwächung der kortikalen ECM im reifen Gehirn kann entsprechend durch gesteigerte aktivitätsabhängige Gedächtnis-Plastizität einen kognitiv flexibleren Umgang mit bereits Erlerntem ermöglichen. Die Regenerierung der ECM stellt graduell die normale, restriktive adulte Plastizität wieder her. Grundsätzlich unterstützen alle in dieser Übersicht zitierten Artikel die Sicht, dass die erhöhte erfahrungsabhängige Plastizität nach akuter, enzymatischer PNN-Reduktion nur aktivitätsabhängig zum Tragen kommt und den eher geringfügigen Effekt der ECM-Abschwächung per se.

In Bezug auf das Alter mag die Wichtigkeit der Stabilität profunder erfahrungsabhängiger Gedächtnisinhalte im Laufe des Lebens zunehmen. Tatsächlich wurde für die hippokampale ECM ein altersabhängiger Anstieg gezeigt, bei dem vermutet wird, dass er altersbedingtem kognitivem Verfall entgegenwirken könnte. In ähnlicher Weise zeigen Tiere des Mausmodells der Alzheimer-Erkrankung APP/PS1 verschiedene signifikant hochregulierte Matrixkomponenten, welche mit einer Verringerung der hippokampalen LTP und Defiziten im Kontextlernen korrelieren. Eine intrahippokampale Injektion von chABC kann dabei beide Phänotypen ausgleichen. Dies legt eine

wichtige, aber bislang doch unklare Rolle der ECM bei frühen Gedächtniseinbußen der Alzheimer-Erkrankung nahe, da weitere kontroverse Befunde keine klaren Rückschlüsse über den Zusammenhang zwischen der ECM und Demenzerkrankungen erlauben [8].

## Ausblick

Wir haben aktuelle Befunde zusammengefasst, welche zeigen, dass die experimentelle Modulation der ECM kurze Phasen hoher Plastizität ermöglicht, welche wir als „*windows of opportunity*“ bezeichnen. In diesen Phasen erlaubt die gesteigerte lernabhängige Plastizität flexiblere Anpassungen zuvor erlernter kognitiv komplexer Verhaltensweisen und Gedächtnisinhalte. Wie der Zustand der ECM sich darüber hinaus auf mentale Krankheiten auswirkt, welche sich ebenfalls erst nach bestimmten Entwicklungsphasen höher-kognitiver Funktionen manifestieren, wie beispielsweise bei Affektstörungen oder Schizophrenie, ist Bestandteil neuer, interessanter Forschungsbewegungen. Wir sehen zukünftigen Herausforderungen entgegen, diese Kenntnisse für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien gegen Gedächtnisstörungen, Schlaganfallbehandlung oder neuroprothetische Anwendungen basierend auf einer zielgerichteten Neuroplastizität zu nutzen.

## Korrespondenzadresse



**Dr. R. Frischknecht**  
AG Perisynaptische  
Extrazellulärmatrix,  
Abteilung Neurochemie und  
Molekularbiologie,  
Leibniz-Institut für  
Neurobiologie  
Brenneckestraße 6,  
39118 Magdeburg  
Renato.Frischknecht@lin-  
magdeburg.de



**Dr. Max F.K. Happel**  
Abteilung Systemphysiologie  
Leibniz-Institut für  
Neurobiologie  
Brenneckestraße 6,  
39118 Magdeburg  
Max.Happel@lin-magdeburg.  
de

Dr. Renato Frischknecht studierte Biochemie an der Universität Zürich, wo er im Anschluss am Biochemischen Institut in der Gruppe von Prof. Peter Sonderegger seinen PhD erwarb. Während seiner Dissertation arbeitete er an zellulären Transport-Mechanismen und insbesondere an der Sekretion neuronaler Proteasen. 2005 erhielt er ein Forschungsstipendium des Schweizerischen Nationalfonds, um als Postdoc am Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN) in die Abteilung von Prof. Eckart Gundelfinger zu wechseln. Dort interessierte er sich hauptsächlich für die extrazelluläre Matrix (EZM) des Gehirns und ihren Einfluss auf synaptische Plastizität und Lernen. Nach einigen Gastaufenthalten am CNRS in Bordeaux wurde er 2009 Arbeitsgruppenleiter am LIN Magdeburg, wo sich seine Forschung weiterhin auf EZM-abhängige Signalwege, deren Umbau und Einfluss auf synaptische Plastizität und Lernen fokussiert.

Dr. Max F. K. Happel studierte Biologie in Frankfurt/Main und Neurowissenschaften in Magdeburg. Im Jahr 2011 promovierte er unter Prof. Frank Ohl an der Universität Magdeburg zum Thema kortikaler Physiologie während Lernprozessen in Nagetieren. Im Anschluss forschte er während eines einjährigen Postdoc-Aufenthalts als DAAD-Stipendiat an der Universität Oxford zu zellulären Grundlagen der Hörperzeption von Frettchen. Seit 2013 forscht Herr Happel als Postdoc am Leibniz-Institut für Neurobiologie für Neurobiologie (LIN) in Magdeburg zu den neuronalen Mechanismen von Lernen und Gedächtnis mit den Schwerpunkten kortikale Physiologie und Hörforschung. Seit 2015 ist er als Habilitand und *Leibniz Postdoctoral Fellow* der Leibniz-Gemeinschaft dabei, seine Forschungsgruppe am LIN zu etablieren.

## Literatur

- Gundelfinger ED, Frischknecht R, Choquet D, Heine M (2010) Converting juvenile into adult plasticity: a role for the brain's extracellular matrix. *Eur J Neurosci* 31:2156–2165
- Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L (2002) Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 298:1248–1251
- Gogolla N, Caroni P, Lüthi A, Herry C (2009) Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science* 325:1258–1261
- Dityatev A, Schachner M, Sonderegger P (2010) The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 11:735–746
- Frischknecht R, Heine M, Perrais D, Seidenbecher CI, Choquet D, Gundelfinger ED (2009) Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 12:897–904
- Valenzuela JC, Heise C, Franken G, Singh J, Schweitzer B, Seidenbecher CI, Frischknecht R (2014) Hyaluronan-based extracellular matrix under conditions of homeostatic plasticity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369(1654):20130606
- Huntley GW (2012) Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 13(11):743–757
- Dityatev A, Wehrle-Haller B, Pitkänen A (2014) Brain extracellular matrix in health and disease. Bd 214. Elsevier, Amsterdam

9. Happel MFK, Niekisch H, Castiblanco Rivera LL, Ohl FW, Deliano M, Frischknecht R (2014) Enhanced cognitive flexibility in reversal learning induced by removal of the extracellular matrix in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:2800–2805
10. Romberg C, Yang S, Melani R, Andrews MR, Horner AE, Spillantini MG, Bussey TJ, Fawcett JW, Pizzorusso T, Saksida LM (2013) Depletion of perineuronal nets enhances recognition memory and long-term depression in the perirhinal cortex. *J Neurosci* 33:7057–7065

## Kompakter Überblick zur Zell- und Molekularbiologie

Daniel Boujard et al.

### Zell- und Molekularbiologie im Überblick

2014. XI, 487 S. mit 411 Abb. Br.

ISBN 978-3-642-41760-3

€ (D) 39,99 | € (A) 41,11 | \*sFr 50,00

Neu



Dieses Buch gibt einen Überblick über die Gebiete der Zellbiologie und der Molekularbiologie (Genexpression, Kompartimentierung, Bioenergetik, Immunsystem etc.) sowie die entsprechenden experimentellen Methoden (Elektrophorese, Immunopräzipitation, Fluoreszenz u.a.). Die Darstellung (mit biomedizinischem Fokus) ist an die Bedürfnisse der Studierenden angepasst, die sich auf eine Prüfung vorbereiten: 200 Themen der Zell- und Molekularbiologie in leicht zu erlernenden Zusammenfassungen ermöglichen ein effizientes Erlernen des Stoffs, der anhand von ca. 160 Multiple-Choice-Fragen und den korrekten Antworten überprüft werden kann.

€ (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.

Mehr Infos unter [springer-spektrum.de](http://springer-spektrum.de)



Marco B. Rust<sup>1</sup> · Kristin Michaelsen-Preusse<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Molekulare Neurobiologie, Institut für Physiologische Chemie, Universität Marburg, Marburg, Deutschland

<sup>2</sup> Zelluläre Neurobiologie, Zoologisches Institut, Universität Braunschweig, Braunschweig, Deutschland

# Form follows function: Aktin-bindende Proteine als wichtige Regulatoren erregender Synapsen

## Einleitung

Chemische Synapsen sind spezialisierte Verbindungen, über welche zwei Neurone (oder ein Neuron und eine nicht-neuronale Zelle) miteinander kommunizieren können und welche es Neuronen erlauben, funktionale Netzwerke innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) auszubilden. Es existieren sehr unterschiedliche Typen hemmender und erregender Synapsen, welche jedoch alle bestimmte strukturelle und funktionelle Eigenschaften teilen (■ **Abb. 1**): Das präsynaptische Kompartiment enthält kleine, membranumschlossene Organellen (synaptische Vesikel), die mit Signalmolekülen (Neurotransmitter) gefüllt sind. Bei Ankunft eines Aktionspotenzials schütten die synaptischen Vesikel ihre Neurotransmitter in den synaptischen Spalt mittels Vesikel-Exozytose aus, welche zuvor an der präsynaptischen aktiven Zone angedockt und für die Fusion mit der Plasmamembran vorbereitet wurden. Ausgeschüttete Neurotransmitter diffundieren durch den synaptischen Spalt, einem schmalen Raum von 20–50 nm Breite, der die prä- und postsynaptische Membranen voneinander trennt. Nach Diffusion binden die Neurotransmitter an Rezeptoren, die sich in der postsynaptischen Membran befinden und dort durch ein komplexes Proteingerüst, der postsynaptischen Dichte (PSD), verankert werden. Die Interaktion der Neurotransmitter mit den Rezeptoren bedingt einen Ionenfluss über die postsynaptische Membran, wodurch

sich das Membranpotenzial ändert, und/oder es moduliert intrazelluläre Signalkaskaden im postsynaptischen Neuron.

Aktin ist in chemischen Synapsen stark angereichert und Aktin-Filamente (F-Aktin) sind Bestandteil präsynaptischer Endigungen und postsynaptischer Kompartimente (■ **Abb. 1a, c**). Als wesentliche Strukturkomponente chemischer Synapsen bestimmt F-Aktin deren Morphologie. Dies ist besonders offensichtlich bei dendritischen Dornen (spines), die als kleine, spezialisierte protoplasmatische Fortsätze die dendritische Oberfläche vieler Neuronen bedecken und maßgeblich an der Transmission erregender Synapsen im Gehirn beteiligt sind [1]. Dementsprechend haben frühe Studien die Bedeutung der Aktin-Dynamik, also des schnellen Auf- und Abbaus von F-Aktin (siehe Exkurs zu Aktin-Dynamik), für die Morphologie und Ultrastruktur chemischer Synapse aufgezeigt. Beispielsweise bewirkt der Abbau von F-Aktin durch Latrunculin A, ein natürliches, von bestimmten Schwammarten einschließlich *Latrunculia* gebildetes Toxin, welches Aktin-Monomere bindet und dessen Polymerisierung verhindert, morphologische Veränderungen präsynaptischer Endigungen, sowie die Eliminierung von spines. Interessanterweise ergaben diese pharmakologischen Studien auch Defekte in der Synapsenfunktion, z. B. in der Neurotransmitterausschüttung und in postsynaptischen Mechanismen wie Langzeit-Potenzierung (LTP) und Langzeit-Depression (LTD). LTP und LTD

sind lang andauernde Veränderungen in der Übertragungsstärke erregender Synapsen, welche unter anderem durch eine Erhöhung (LTP) oder Verminderung (LTD) in der Oberflächenexpression postsynaptischer Glutamat-Rezeptoren hervorgerufen werden und welche heute als grundlegende, zelluläre Mechanismen von Lernen und Gedächtnis betrachtet werden. Zusammengenommen haben diese Studien somit gezeigt, dass Aktin-Dynamik nicht nur für die Morphologie chemischer Synapsen verantwortlich ist, sondern auch prä- und postsynaptische Prozesse reguliert. Folglich wurde für Regulatoren der Aktin-Dynamik, also für Aktin-bindende Proteine (ABPs) und die diese wiederum regulierenden Signalmoleküle, angenommen, dass sie für die Physiologie von Synapsen und somit für die Funktion des Gehirns wichtig sind. Tatsächlich haben neuere Studien an Neuronenkulturen und an Knockout-Mausmodellen die synaptische Funktion einiger ABPs aufgeklärt, darunter auch Aktin-Dynamik-regulierende Proteine, die in unseren Laboren untersucht und daher in diesem Übersichtsartikel thematisiert werden: Mitglieder der ADF/Cofilin-Familie Aktin-depolymerisierender Proteine und Profilin, was den Aufbau von F-Aktin unterstützt. Ferner wurde eine gestörte neuronale Aktin-Dynamik mit schwerwiegenden Entwicklungsstörungen beim Menschen wie Schizophrenie, Autismus oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Verbindung gebracht. Dies verdeutlicht einerseits die wichtige

Bedeutung von Aktin-Dynamik für die Synapsenphysiologie und für die Hirnfunktionen, unterstreicht andererseits aber auch die Notwendigkeit, Aktin-Dynamik-regulierende Mechanismen besser zu verstehen.

## Synaptische Funktionen von ADF/Cofilin

Aktin-depolymerisierende Proteine der ADF/Cofilin-Familie sind wichtige Regulatoren der Aktin-Dynamik, die einerseits die Dissoziation von G-Aktin am Minus-Ende des Filaments beschleunigen und andererseits F-Aktin durchtrennen (■ **Abb. 2a**). Darüber hinaus kann ADF/Cofilin die Polymerisierung von F-Aktin durch Nukleation von G-Aktin und Stabilisierung von F-Aktin fördern, wenn ein hohes ADF/Cofilin-Aktin-Verhältnis vorliegt. In Säugern besteht die ADF/Cofilin-Familie aus drei Proteinen: Cofilin1 (nicht-muskuläres Cofilin, n-Cofilin), Cofilin2 (muskuläres Cofilin, m-Cofilin) und ADF (Aktin-depolymerisierender Faktor, Destrin). Cofilin1 und ADF werden beide breit im Gehirn exprimiert und konnten in erregenden Synapsen nachgewiesen werden [2–4]. Ihre Interaktion mit Aktin wird durch Phosphorylierung eines evolutionär konservierten Serin-Restes an Position 3 (Ser3) kontrolliert und LIM – Kinasen (LIMK) wurden als wichtige Regulatoren von ADF/Cofilin identifiziert, welche ADF/Cofilin durch Ser3-Phosphorylierung inaktivieren. Folglich ist in LIMK1-Knockout-Mäusen die ADF/Cofilin-Phosphorylierung stark reduziert, was mit synaptischen Defekten wie verkleinerten spines und einer gestörten synaptischen Plastizität einhergeht. Weiterführende Studien an Neuronenkulturen, in denen Cofilin1-Expressionslevels verändert wurden oder in denen synthetische Peptide eingesetzt wurden, die aktives oder inaktives Cofilin1 nachbildeten, haben die Bedeutung von Cofilin1 für die Morphologie von spines und für synaptische Plastizität bekräftigt. Insgesamt führten diese Studien zu der Annahme, dass Cofilin1 ein wichtiger Regulator der synaptischen Aktin-Dynamik ist, der die Morphologie dendritischer spines und

Neuroforum 2016 · 22:10–16 DOI 10.1007/s12269-015-0035-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M.B. Rust · K. Michaelsen-Preusse

## Form follows function: Aktin-bindende Proteine als wichtige Regulatoren erregender Synapsen

### Zusammenfassung

Aktin-Filamente (F-Aktin) sind ein wesentlicher struktureller Bestandteil erregender Synapsen. In erregenden Synapsen ist F-Aktin sowohl in präsynaptischen Endigungen als auch in dendritischen Dornen (spines) angereichert. Aktin-Dynamik – der räumlich und zeitlich kontrollierte Auf- und Abbau von F-Aktin – ist wichtig für zahlreiche prä- und postsynaptische Prozesse. Folglich wurde für Aktin-Dynamik-regulierende Aktin-bindende Proteine (ABPs) angenommen, dass diese wichtig für die Funktion und Struktur erregender Synapsen sind. Unter Verwendung von Knockout-Mausmodellen sowie mittels Genmodifikationen (loss- und gain-of-function) in akuten Hirnschnitten und in dissoziierten Neuronenkulturen wurden in den

letzten Jahren die vielseitigen, synaptischen Funktionen für Mitglieder zweier wichtiger ABP-Familien, ADF/Cofilin und Profilin, entdeckt. Nach einer kurzen Einführung in die Funktion chemischer Synapsen und in Aktin-Dynamik werden wir aktuelle Ergebnisse zur synaptischen Funktion von ADF/Cofilin und Profilin in diesem Übersichtsartikel zusammenfassen und diskutieren. Abschließend werden wir zukünftige Ausrichtungen und Perspektiven in diesem Forschungsfeld aufzeigen.

### Schlüsselwörter

Aktin-Dynamik · Cofilin · Profilin · Dendritischer Dorn · Synaptische Plastizität

## Form follows function: actin-binding proteins as critical regulators of excitatory synapses

### Abstract

Actin filaments (F-actin) are the major structural component of excitatory synapses. In excitatory synapses, F-actin is enriched in presynaptic terminals and in dendritic spines, and actin dynamics—the spatiotemporally controlled assembly and disassembly of F-actin—have been implicated in pre- and post-synaptic physiology. Hence, actin-binding proteins that control actin dynamics emerged as important regulators of excitatory synapses linking synaptic function and structure, and therefore they are of vital importance for behavior. By the analyses of gene-targeted mice and by loss- and gain-of-function approaches in acute brain slices or dissociated neuronal

cultures, studies of the last decade, including studies from our own labs, unraveled the versatile synaptic functions for members of two important families of actin dynamics regulating proteins, namely ADF/cofilin and profilin. After a short introduction into chemical synapses and actin dynamics, we will summarize and discuss recent findings on the synaptic functions of ADF/cofilin and profilin in this review article, and we will outline future directions and perspectives in the field.

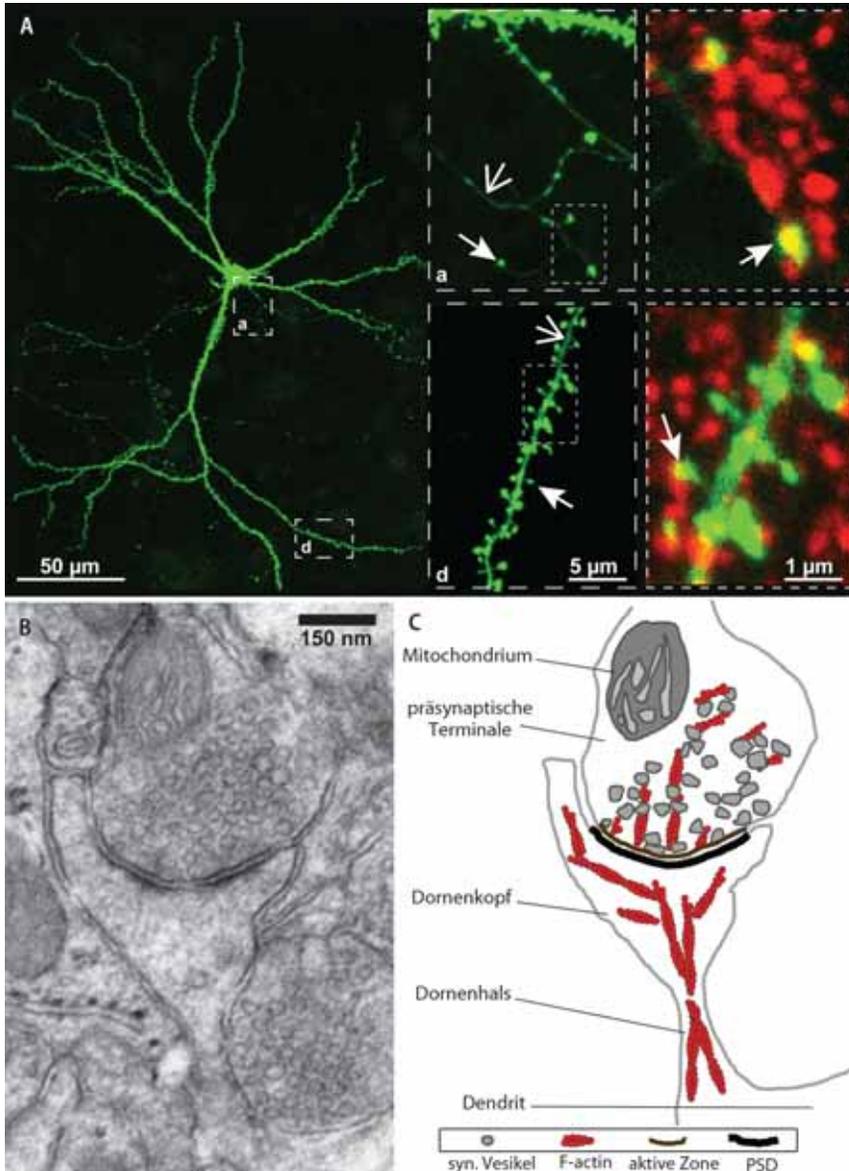
### Keywords

Actin dynamics · Cofilin · Profilin · Dendritic spine · Synaptic plasticity

synaptische Plastizität Aktin-abhängig kontrolliert [5].

Um die synaptische Funktion von ADF/Cofilin und dessen mögliche Bedeutung für Verhalten zu untersuchen, haben wir Knockout-Mausmodelle für Cofilin1 und ADF verwendet. Diese wurden in dem Labor von Walter Witke am EMBL – Mouse Biology Unit (jetzt Institut für Genetik, Universität Bonn) generiert, um die Funktion von ADF/Cofilin bei der Neuronenmigration und -differenzierung zu untersuchen [2]. Im Einklang mit der ver-

muteten synaptischen Funktion von Cofilin1 war das F/G-Aktin-Verhältnis in Synaptosomen (Nervenendigungen, isoliert aus frischem Hirnmaterial) aus Cofilin1-Mutanten erhöht und ihre spines waren vergrößert [3]. Außerdem war in den Cofilin1-Mutanten die synaptische Plastizität beeinträchtigt (reduziertes LTP, fehlendes LTD), während die präsynaptische Physiologie unverändert war [3, 6]. Folglich haben erregende Synapsen in den Cofilin1-Mutanten ihre Fähigkeit verloren, mit strukturellen und funktionellen Adaptionen auf



**Abb. 1** ▲ **a** links: primäre, hippocampale Nervenzelle (14 Tage in Kultur), welche GFP-Aktin exprimiert; rechts: Aufnahme des Axons (**a**) und eines Dendriten-Abschnitts (**d**) mit höherer Vergrößerung. GFP-Aktin ist Grün dargestellt, präsynaptische Endigungen wurden mithilfe eines Antikörpers gegen Synapsin angefärbt und sind Rot dargestellt. GFP-Aktin ist stark in präsynaptischen Endigungen und in postsynaptischen *spines* angereichert (*geschlossene Pfeile*), weniger stark dagegen in Axon und Dendriten (*offene Pfeile*); **b** Elektronenmikroskopische Aufnahme einer erregenden Synapse im *Stratum Radiatum* der hippocampalen CA1-Region einer adulten Maus; **c** schematische Darstellung der erregenden Synapse aus **b**, in welcher Aktin-Filamente (F-Aktin) in Rot dargestellt sind. Die Verteilung von F-Aktin innerhalb der präsynaptischen Endigung und im *spine* ist im Einklang mit der aktuellen Literatur

Änderungen in der neuronalen Aktivität zu reagieren. Als Konsequenz dieser synaptischen Störungen zeigten Cofilin1-Mutanten Defekte in assoziativen Lern-tests. Beispielsweise erlernten Cofilin1-Mutanten nicht die Assoziation zwischen einem schmerzhaften Fußschock und der Versuchskammer bzw. einem spezifischen Ton bei der Angst-

konditionierung oder die Position einer versteckten Plattform im 'Morris Wasserlabyrinth' [3]. Im Gegensatz dazu zeigten Cofilin1-Mutanten jedoch keine Defekte im Arbeitsgedächtnis und, abgesehen von einem leicht verminderten Angstverhalten, keine weiteren Verhaltensauffälligkeiten [3, 7]. In Übereinstimmung mit den zuvor erwähnten *in*

*vitro* Studien verdeutlichen unsere Analysen die wichtige Funktion von Cofilin1 für strukturelle und funktionelle Plastizität und zeigten darüber hinaus dessen Bedeutung für Lernen und Gedächtnis auf.

Neben Cofilin1 konnten wir ebenfalls ADF in prä- und postsynaptischen Kompartimenten erregender Synapsen nachweisen [4]. Da beide Proteine sehr ähnliche biochemische Funktionen ausüben, nahmen wir an, dass ADF, ebenso wie Cofilin1, wichtig für synaptische Plastizität und Lernen ist. Überraschenderweise waren jedoch sowohl die Morphologie als auch die Funktion erregender Synapsen in systemischen ADF-Mutanten unverändert und diese Mäuse zeigten keinerlei Verhaltensauffälligkeiten oder Lerndefizite [4]. Allerdings fanden wir erhöhte synaptische Cofilin1-Level in ADF-Mutanten und außerdem erhöhte synaptische ADF-Level in Cofilin1-Mutanten, was auf Kompensationsmechanismen in den Einzelmutanten hindeutet. Tatsächlich war das F/G-Aktin-Verhältnis in Synaptosomen von Doppelmutanten, denen ADF und Cofilin1 fehlt, im Vergleich zu Cofilin1-Mutanten stark erhöht [6]. Die gestörte Aktin-Dynamik in den Doppelmutanten ging mit präsynaptischen Defekten einher, die in den Einzelmutanten nicht auftraten, und beinhalteten eine erhöhte Anzahl gedockter Vesikel und eine veränderte Vesikel-Verteilung innerhalb der präsynaptischen Endigung. Diese Veränderungen bedingten präsynaptische Defekte in den Doppelmutanten, in denen die Vesikel-Exozytose erhöht, die Vesikel-Rekrutierung zur aktiven Zone bei andauernder Stimulation jedoch vermindert war [6]. Zusammengefasst könnten wir aus unseren Analysen der ADF/Cofilin-Mutanten schlussfolgern, dass Cofilin1 und ADF gleich wichtig für präsynaptische Mechanismen sind, während Cofilin1 als limitierender Faktor der *spine*-Morphologie und der synaptischen Plastizität erscheint.

Interessanterweise zeigten unsere Doppelmutanten Verhaltensauffälligkeiten, die eine stark erhöhte Lokomotion in vertrauter (Haltungskäfig) und neuer Umgebung, Defekte im Arbeitsgedächtnis, impulsives Verhalten und eine paradoxerweise beruhigende Wirkung von

Psychostimulanzien wie Methylphenidat (Ritalin) umfassten [7] und die somit stark an ADHS erinnerten. Unsere pharmakologischen Verhaltensanalysen ergaben eine gestörte dopaminerge Transmission in den Doppelmutanten und unsere physiologischen Experimente lassen auf eine gesteigerte nigrostriatale Innervation schließen, bedingt durch eine erhöhte Aktivität von Glutamat im Striatum, der Eingangstation der Basalganglien, welche wichtig für die Initiierung und Modulation von Bewegungen sind. Zusammenfassend ergaben unsere Verhaltensanalysen spezifische Lerndefekte in Cofilin1-Mutanten, während der Verlust von ADF keine nachteiligen Effekte auf das Verhalten hat [3, 4]. Dagegen führte die gemeinsame Inaktivierung von Cofilin1 und ADF zu komplexen Verhaltensveränderungen, die stark an ADHS-Leitsymptome erinnern [7]. Unsere Ergebnisse lassen uns daher vermuten, dass Defekte in der synaptischen Aktin-Dynamik komplexe neuropsychiatrische Störungen ver-

ursachen oder zu ihrer Entstehung beitragen können.

### Synaptische Funktionen von Profilin

Profilin ist ein weiterer wichtiger Regulator der Aktin-Dynamik, welcher den ATP zu ADP Austausch an G-Aktin vermittelt und dieses dem Plus-Ende von F-Aktin zur Polymerisierung zur Verfügung stellen kann (■ **Abb. 2a**; [9]). Abhängig von der Konzentration kann Profilin jedoch auch G-Aktin sequestrieren und daher die F-Aktin-Elongation unterbinden. Profilin-Gene sind in nahezu allen Organismen zu finden, von Hefe und Pflanzen bis hin zu Vertebraten. In Säugern wurde gezeigt, dass Profilin1 ubiquitär exprimiert wird und wichtig für die embryonale Entwicklung ist, während Profilin2a die stärkste Expression im Gehirn zeigt und andere Profiline in der Niere oder im Hoden vorkommen [8]. Neben Aktin interagieren Profiline mit Aktin-verwandten Proteinen und können

darüber hinaus Poly-L-Prolin (PLP)-reiche Domänen, wie sie beispielsweise in Proteinen der Ena/VASP-Familie, WAVE oder den Forminen vorkommen, sowie membrangebundene Phospholipide wie Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP2) binden [8].

Obwohl eine Reihe spezifischer Interaktionspartner bekannt ist, ist die Funktion der verschiedenen Profilin-Isoformen und insbesondere die des Gehirnspezifischen Profilin2a nur teilweise verstanden. Beide im Gehirn exprimierten Profiline, Profilin1 und Profilin2a, wurden sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert [9, 10], und sie scheinen beide von Bedeutung für die Stabilität von *spines in vitro* und *in vivo* zu sein: Experimente in hippocampalen Neuronenkulturen zeigten eine aktivitätsabhängige Translokation sowohl von Profilin1 als auch von Profilin2a in *spines*. Ferner wurde eine angstkonditionierungsabhängige Anreicherung von Profilin (ohne weitere Spezifizierung der Isoform) in *spines* der Amygdala von Ratten gezeigt. Zu-



WORLD  
PRECISION  
INSTRUMENTS  
Instrumenting scientific ideas

## New Motorized Stereotaxic Frame

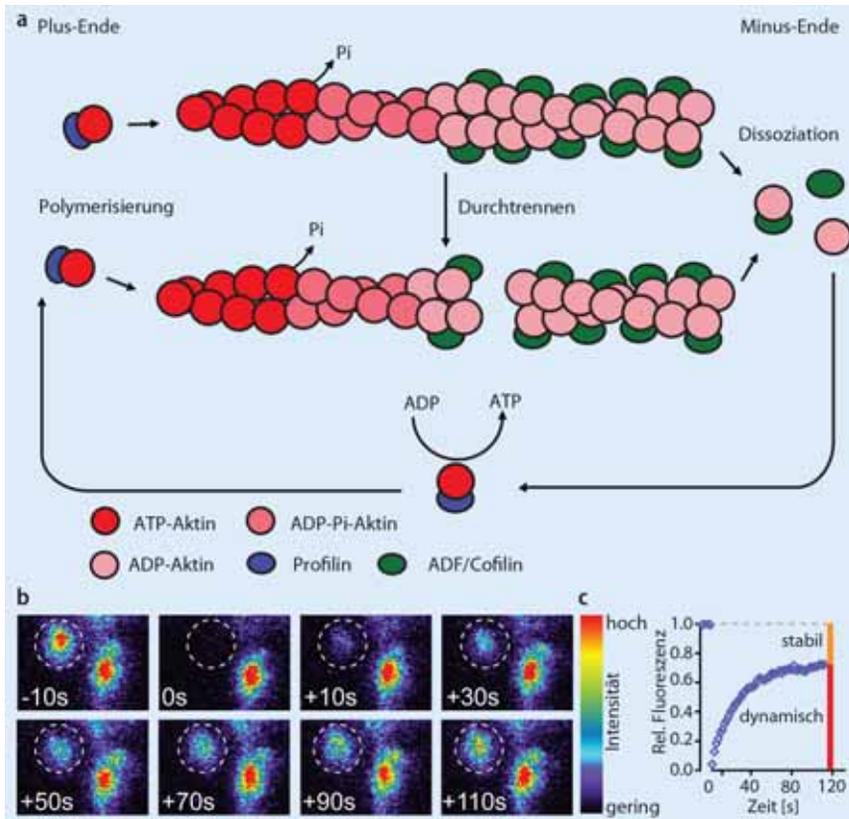
Increased Precision and Repeatability of motion over traditional manual Stereotaxic Frames.



- Accurate microstepping motor drive for high resolution placement
- Touch screen for ease of control
- Graphic controller display for instant operational feedback
- Brain atlas coordinates can be input into the controller, no computer required
- Coordinate distances are automatically calculated
- No more error resulting from reading Vernier scales

For more information please visit us at [wpi-europe.com](http://wpi-europe.com)

World Precision Instruments Germany GmbH Tel +49 (0)30 6188845 E-Mail [wpide@wpi-europe.com](mailto:wpide@wpi-europe.com)



**Abb. 2** **a** schematische Darstellung, welche die Funktionen von ADF/Cofilin und Profilin im Aktin-Tretmühlen-Mechanismus zeigt. ADF/Cofilin bindet bevorzugt ADP-Aktin und beschleunigt dadurch die Dissoziation von G-Aktin am Minus-Ende und durchtrennt F-Aktin. Profilin beschleunigt den ATP-ADP-Austausch am Aktin-Monomer und leitet die Monomere dem Plus-Ende von F-Aktin zu; **b** mikroskopische Aufnahmen eines einzelnen *spines* (Durchmesser des Kreises: 1  $\mu$ m) einer GFP-Aktin-exprimierenden hippocampalen Nervenzelle. Der Farbcode gibt die Fluoreszenzintensität an. Der *spine* wurde vor und an verschiedenen Zeitpunkten nach dem Ausbleichen mit einem 405 nm-Laserpuls aufgenommen. FRAP (*fluorescence recovery after photobleaching*) wurde über die Zeit ermittelt; **c** die Kurve gibt die Erholung der Fluoreszenz an und lässt eine dynamische und eine eher stabile F-Aktin-Fraktion im *spine* erkennen

dem wurde beschrieben, dass Profilin2a indirekt mit der kleinen GTPase RhoA durch die RhoA-spezifische Kinase ROCK interagiert und auf diesem Wege die *spine*-Morphologie NMDA-Rezeptor-abhängig beeinflussen kann. Auf der anderen Seite wiesen Witke und Kollegen kürzlich nach, dass Profilin2a präsynaptisch agiert und dort die Vesikel-Exozytose und neuronale Erregbarkeit kontrolliert und dass der Funktionsverlust von Profilin2a in der Maus mit Hyperaktivität und anderen Verhaltensauffälligkeiten einhergeht [10].

In unseren Arbeiten konnten wir unter Verwendung eines akuten, RNAi-vermittelten Funktionsverlusts in hippocampalen Neuronenkulturen zeigen, dass ausschließlich Profilin2a wichtig für die Stabilität von Dendriten

ist, während beide Profilin-Isoformen in *spine*-Wachstum und Stabilisierung involviert sind [11]. Daher ist es überraschend, dass vorangegangenen Studien weder eine veränderte *spine*-Anzahl noch eine Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität in Profilin1 wie auch in Profilin2a-Knockouts zeigen konnten [10, 12]. Eine Erklärung hierfür liegt möglicherweise in der teilweise überlappenden Funktion beider Proteine, die kompensatorische Effekte in den Knockouts bedingen könnten. Dies wird durch Arbeiten aus unserer Gruppe unterstützt, die zeigen, dass ein akuter Verlust von Profilin2a tatsächlich wichtige Funktionen in dendritischen *spines* beeinträchtigt und dass rekombinantes Profilin1 den RNAi-vermittelten Verlust von *spines* in Profilin2a-defizienten

Neuronen ausgleichen kann [11]. Allgemein könnte funktionale Redundanz von ABPs und die dadurch bedingte Anpassung der Aktin-Dynamik einen Kompensationsmechanismus darstellen, um schädliche und ansonsten wahrscheinlich letale Auswirkungen für den Organismus zu verhindern; eine Tatsache, die möglicherweise die Analyse von ABPs in Knockout-Mäusen erschwert. In weiterführenden Experimenten wurde daher der Vorteil eines akuten, RNAi-vermittelten Knockdown-Ansatzes genutzt, um die Isoform-spezifische Funktion der Profiline im ZNS weiter zu untersuchen. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass Profilin1 von großer Bedeutung für die Bildung von *spines* ist und dass damit einhergehend die Expression von Profilin1 im Hippocampus im Laufe der postnatalen Entwicklung abnimmt. Im Gegensatz hierzu ist Profilin2a wichtig für die Stabilisierung von *spines* und für aktivitätsabhängige strukturelle Plastizität. Interessanterweise scheinen die beiden Isoformen Aktin-Dynamik in gegensätzlicher Art und Weise in *spines* zu regulieren (unveröffentlichte Daten).

Veränderungen in der *spine*-Form sind direkt mit dem dynamischen Aktin-Zytoskelett verbunden, welches in *spines* stark angereichert ist (Abb. 1). Tatsächlich werden bis zu 80% des F-Aktins in weniger als zwei Minuten im *spine*-Kopf umgesetzt (Abb. 2). Ein Verständnis der molekularen Maschinerie und die Identifikation von Schlüssel-molekülen, welche Aktin-Dynamik örtlich und zeitlich regulieren, wird helfen, die *Spine*-Funktionen im Detail zu verstehen. Dies könnte darüber hinaus auch zu einem besseren Verständnis zahlreicher neurologischer Erkrankungen führen, welche häufig mit Defekten in der Bildung, Stabilität und Plastizität von *spines* einhergehen. In diesem Zusammenhang ist es interessant anzumerken, dass in *Drosophila* die Expression des Profilin-Homologes *Chickadee* durch das ‚Fragile X Mental Retardation Protein‘ (FMRP) reguliert wird, dessen Verlust im Menschen mit Hyperaktivität, Hypersensitivität und kognitiver Beeinträchtigung assoziiert ist. Tatsächlich wird das *Fragile X Syndrome* (FXS) bisher als die häufigste mono-genetische Ursache

## Exkurs: Aktin-Dynamik

Aktin liegt in der Zelle in hohen Konzentrationen vor und ist eines der evolutionär am stärksten konservierten Proteine in Eukaryoten. Die Fähigkeit von G-Aktin zu F-Aktin zu polymerisieren und somit als strukturgebendes Protein zu wirken, ist für eine Vielzahl zellulärer Prozesse in allen Zelltypen von großer Bedeutung. Die Polymerisierung von F-Aktin geschieht in drei Schritten: die Nukleationsphase, die Elongationsphase und der Gleichgewichtszustand. Obwohl G-Aktin bei sehr hohen Konzentrationen spontan Oligomere bildet, werden in der Zelle ‚Nukleationsfaktoren‘ wie Formine und der Arp2/3-Komplex benötigt, um einen stabilen Aktin-Kern aus drei Monomeren zu bilden. Nach Nukleation setzt die Elongation ein, wobei verschiedene Faktoren den Einbau von G-Aktin insbesondere am ‚Plus-Ende‘ von F-Aktin vorantreiben. Hierbei wird Profilin benötigt, welches den Austausch von ADP zu ATP an G-Aktin beschleunigt und somit dem wachsenden Filament polymerisationsfähiges ATP-Aktin zur Verfügung stellt (Abb. 2a). Im Filament wird ATP zu ADP hydrolysiert, wodurch in älteren Bestandteilen des Filaments ADP-Aktin entsteht, welches schließlich vom ‚Minus-Ende‘ des Filaments dissoziiert. Die Dissoziation von ADP-Aktin wird durch depolymerisierende Faktoren wie ADF und Cofilin 1 beschleunigt. Beide Proteine haben zudem die Fähigkeit, F-Aktin zu durchtrennen und somit neue Polymerisierungsstellen zu erzeugen. Im Gleichgewichtszustand finden Aktin-Polymerisierung am ‚Plus-Ende‘ und die Dissoziation von ADP-Aktin am ‚Minus-Ende‘ mit ähnlichen Geschwindigkeiten statt – ein Prozess, der als Aktin ‚Treadmilling‘ (Aktin-Tretmühlen-Mechanismus) bezeichnet wird. Wie in allen Zellen, so kann auch in kultivierten Neuronen Aktin-Treadmilling durch die Expression Fluoreszenz-markierten GFP-Aktins sichtbar gemacht werden (Abb. 2a). Das starke Fluoreszenzsignal, welches aus der Akkumulation von GFP-Aktin im *spine* resultiert, wird mithilfe eines 405 nm -Laserpulses ausgeblencht. Daran anschließend kann der erneute Anstieg des Fluoreszenzsignals über die Zeit quantifiziert werden (FRAP, *Fluorescence Recovery After Photobleaching*). Ausgeblenchte GFP-Aktin-Untereinheiten werden durch neues GFP-Aktin ersetzt, welches den *spine* durch Diffusion erreicht und eine partielle Erholung der Fluoreszenz im untersuchten Zeitfenster gewährleistet. Mittels FRAP lassen sich verschiedene F-Aktin-Fraktionen in einzelnen *spines* unterscheiden: Bis zu 80 % sind hochdynamisch mit einer Umsatzrate von weniger als zwei Minuten, während die restlichen 20 % eine Umsatzrate von mehr als 20 min zeigen. Diese Experimente ermöglichen es, aktivitätsabhängige Veränderungen der Aktin-Dynamik in einzelnen Synapsen nach einer schwachen oder starken Stimulation zu analysieren und tragen so zu einem detaillierteren Verständnis des strukturellen Umbaus im *spine* bei, der überaus wichtig für die Bildung von Gedächtnisinhalten vor allem in sehr plastischen Gehirnregionen wie dem Hippocampus oder Neokortex ist.

für Autismus angesehen und ein wesentliches Kennzeichen dieser Erkrankung ist ein Defekt in der *spine*-Entstehung und -Reifung. Künftige Studien werden daher hoffentlich dazu beitragen, den Isoform-spezifischen Einfluss einer Profilin-Fehlregulation im Kontext von FXS und den hieraus resultierenden Einfluss auf die *spine*-Morphologie und -Funktion zu entschlüsseln. Dies lenkt den Fokus der Aufmerksamkeit immer stärker auf die zentrale Bedeutung fein regulierter Aktin-Dynamik an der Synapse und ihre potenzielle Fehlregulation im Verlauf neurologischer Erkrankungen.

## Zusammenfassende Anmerkungen

‚Form follows function‘ oder ‚function follows form‘ – im ZNS sind die Struktur und Funktion von Synapsen so untrennbar miteinander verbunden, dass diese Frage unmöglich zu beantworten ist. F-Aktin ist als zentrales Strukturelement nicht nur für die Morphologie prä- und postsynaptischer Strukturen verantwortlich, vielmehr moduliert Aktin-Dynamik sowohl präsynaptische als auch postsynaptische Mechanis-

**SCIENCE PRODUCTS GmbH**  
for Research in Life Sciences



2-Photon Microscopy  
Amplifiers  
Data Acquisition and Data Analysis Systems  
Electrodes, Wires and Glasses  
Micropipette Pullers, Microforges and  
Bevelers Micromanipulators  
Microinjection Systems, Perfusion Systems  
Stereotaxic Instruments  
Stimulators and Stimulus Isolators  
Tables and Faraday Cages  
Temperature Controllers ... and more!



**SCIENCE PRODUCTS GmbH**  
Hofheimer Str. 63 · 65719 Hofheim  
Tel.: 06192/ 901396 · Fax: 06192/901398  
info@science-products.com · www.science-products.com

men, wie z. B. Vesikeltransport, Neurotransmitterausschüttung oder die Anreicherung von Neurotransmitterrezeptoren in der PSD [3, 6]. Wir und andere konnten in multidisziplinären Ansätzen, welche elektrophysiologische Messungen, mikroskopische Analysen der aktivitätsabhängigen *spine*-Plastizität bis hin zu Mausverhaltensanalysen beinhalteten, faszinierende Belege dafür liefern, dass ABPs wichtig für die Funktion und Struktur von Synapsen sind. Die Funktionen einzelner ABPs in der Synapse konnten bislang jedoch noch nicht im Detail entschlüsselt werden. Die Beschreibung der räumlichen und zeitlichen Funktionen (z. B. während der synaptischen Plastizität) verschiedener ABPs wird nur mithilfe extrem hochauflösender Bildgebungsverfahren wie etwa der Super-Resolution – Mikroskopie möglich sein, die es erlaubt, Aktin-Dynamik in verschiedenen *spine*-Domänen (z. B. in der PSD, in der Basis des *spine*-Kopfes oder im *spine*-Hals) zu untersuchen. Mit den im Abschnitt „Exkursion zur Aktin-Dynamik“ ausgeführten FRAP-Experimenten kann beispielsweise weder zwischen den verschiedenen F-Aktin-Populationen mit ihren spezifischen Funktion unterschieden werden, noch können Informationen über die Aktin-Dynamik in einzelnen Sub-Kompartimenten des *spines* gesammelt werden. Die Verwendung von photoaktivierbarem ‚green fluorescent protein‘-(GFP)-Aktin, welches durch einen 2-Photonen-Laserpuls gezielt in einzelnen *spines* an der PSD oder im *spine*-Hals angeregt werden kann, könnte zusammen mit einem hochauflösenden STED-Mikroskop verwendet werden, um den Auf- und Abbau von F-Aktin in Anwesenheit bzw. Abwesenheit von ABPs wie Profilin oder ADF/Cofilin zu untersuchen. Dieser Ansatz würde es zudem erlauben, die aktivitätsabhängige Lokalisation der ABPs über die Zeit zu untersuchen, z. B. vor und an verschiedenen Zeitpunkten nach LTP-Induktion. Zukünftig könnte so nicht nur aufgeklärt werden, ob und wann sich ein ABP in einen stimulierten *spine* bewegt, sondern auch wo genau es sich im *spine*-Kopf befindet und wie es dort Aktin-Dynamik zu genau diesem Zeitpunkt moduliert.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. M.B. Rust**  
Molekulare Neurobiologie,  
Institut für Physiologische  
Chemie,  
Universität Marburg  
Karl-von-Frisch-Str. 1  
35032 Marburg  
marco.rust@  
staff.uni-marburg.de



**Dr. K. Michaelsen-Preusse**  
Zelluläre Neurobiologie,  
Zoologisches Institut,  
Universität Braunschweig  
Spielmannstr. 7  
38106 Braunschweig  
k.michaelsen@tu-braun-  
schweig.de

Prof. Dr. Marco B. Rust (geboren 1973 in Nordhorn) studierte Biologie an der Universität Bielefeld. Von 2000 bis 2005 forschte er zunächst als Doktorand und anschließend als Postdoktorand am Institut für Molekulare Neuropathobiologie (Prof. Dr. Dr. Thomas J. Jentsch) am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH). Anschließend arbeitete er für zweieinhalb Jahre in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Walter Witke am EMBL – *Mouse Biology Unit* in Rom, Italien. Im Jahr 2008 folgte er dem Ruf auf eine Juniorprofessur für Neurobiologie/Neurophysiologie an der TU Kaiserslautern, wo er eine unabhängige Forschungsgruppe aufbaute, die an die Abteilung Tierphysiologie von Prof. Dr. Eckhard Friauf assoziiert war. Seit 2014 leitet er als W2-Professor die Arbeitsgruppe Molekulare Neurobiologie am Institut für Physiologische Chemie (Direktor: Prof. Dr. Gerhard Schratt) an der Philipps-Universität Marburg.

Dr. Kristin Michaelsen-Preusse (geboren 1979 in Wolfenbüttel) studierte Biologie an der TU Braunschweig. Unter der Betreuung von Prof. Dr. Martin Korte fertigte sie von 2005 bis 2009 ihre Doktorarbeit am Institut für Zelluläre Neurowissenschaften am Biozentrum in Braunschweig an. Von 2009 bis 2011 forschte sie als Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe von Dr. Christian Lohmann am Niederländischen Institut für Neurowissenschaften (NIN) in Amsterdam, bevor sie nach Braunschweig zurückging, wo sie nun ihre eigene Arbeitsgruppe am Institut für Zelluläre Neurowissenschaften leitet.

**Danksagung.** Wir danken Dr. Martin Korte und Dr. Walter Witke für die Unterstützung bei unseren Forschungsprojekten. Der Text wurde aus dem Englischen übersetzt von Julia Abele.

### Literatur

1. Sala C, Segal M (2014) Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev* 94:141–188
2. Bellenchi GC, Gurniak CB, Perlas E, Middei S, Ammassari-Teule M, Witke W (2007) N-cofilin is associated with neuronal migration disorders and cell cycle control in the cerebral cortex. *Genes Dev* 21:2347–2357

3. Rust MB, Gurniak CB, Renner M, Vara H, Morando L, Görlich A, Sasso-Pognetto M, Banachabouchi MA, Giustetto M, Triller A, Choquet D, Witke W (2010) Learning, AMPA receptor mobility and synaptic plasticity depend on n-cofilin-mediated actin dynamics. *EMBO J* 29:1889–1902
4. Görlich A, Wolf M, Zimmermann AM, Gurniak CB, Al Banachabouchi M, Sasso-Pognetto M, Witke W, Friauf E, Rust MB (2011) N-cofilin can compensate for the loss of ADF in excitatory synapses. *PLoS One* 6:e26789
5. Rust MB (2015) ADF/cofilin: a crucial regulator of synapse physiology and behavior. *Cell Mol Life Sci* 72:3521–3529
6. Wolf M, Zimmermann AM, Görlich A, Gurniak CB, Sasso-Pognetto M, Friauf E, Witke W, Rust MB (2015) ADF/cofilin controls synaptic actin dynamics and regulates synaptic vesicle mobilization and exocytosis. *Cereb Cortex* 25:2863–2875
7. Zimmermann AM, Jene T, Wolf M, Görlich A, Gurniak CB, Sasso-Pognetto M, Witke W, Friauf E, Rust MB (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder-like phenotype in a mouse model with impaired actin dynamics. *Biol Psychiatry* 78:95–106
8. Jockusch BM, Murk K, Rothkegel M (2007) The profile of profilins. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 159:131–149
9. Murk K, Wittenmayer N, Michaelsen-Preusse K, Dresbach T, Schoenenberger CA, Korte M, Jockusch BM, Rothkegel M (2012) Neuronal profilin isoforms are addressed by different signalling pathways. *PLoS One* 7:e34167
10. Pilo Boyl P, Di Nardo A, Mülle C, Sasso-Pognetto M, Panzanelli P, Mele A, Kneussel M, Costantini V, Perlas E, Massimi M, Vara H, Giustetto M, Witke W (2007) Profilin2 contributes to synaptic vesicle exocytosis, neuronal excitability, and novelty-seeking behavior. *EMBO J* 26:2991–3002
11. Michaelsen K, Murk K, Zagrebelsky M, Dreznjak A, Jockusch BM, Rothkegel M, Korte M (2010) Fine-tuning of neuronal architecture requires two profilin isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:15780–15785
12. Görlich A, Zimmermann AM, Schober D, Bottcher RT, Sasso-Pognetto M, Friauf E, Witke W, Rust MB (2012) Preserved morphology and physiology of excitatory synapses in profilin1-deficient mice. *PLoS One* 7:e30068



# Neurobiologie von Nahrungsmittelentscheidungen – zwischen Energiehomöostase, Belohnungssystem und Neuroökonomie

## Einführung

Jeden Tag treffen wir unzählige bewusste und unbewusste Entscheidungen. Nahrungsmittelentscheidungen werden, im Gegensatz zu vielen anderen Entscheidungen, sehr oft und mit großer Regelmäßigkeit getroffen (Wansink und Sobal 2007). Ob, was, wann und wie viel wir essen, hängt von verschiedensten physiologischen, psychologischen und externen Faktoren ab. So gibt es beispielsweise Menschen, die auf Grund von Unter- oder Überernährung einen unterschiedlichen Energiebedarf haben. Andere Menschen kontrollieren hingegen restriktiv, was und wie viel sie zu sich nehmen. Zudem ändert sich das Nahrungsverhalten kontextabhängig, beispielsweise in stressigen Situationen oder in Gesellschaft. Auch visuelle und olfaktorische Reize beeinflussen, ob und wie viel wir essen.

Im Gegensatz zu anderen Formen von Entscheidungen, wie etwa dem Kauf von Aktien und der Wahl des Arbeitsweges, erfüllt der Konsum von Nahrung auch ein physiologisches Bedürfnis, welches notwendig für das Überleben ist [1]. Die biologische Notwendigkeit, genug Nahrung zu sich zu nehmen, könnte der Grund dafür sein, dass es verschiedene wirksame und interagierende physiologische Subsysteme gibt, welche die Nahrungsmittelaufnahme regeln (Saper et al. 2002). Zirkulierende hormonelle Signale informieren das Gehirn über ver-

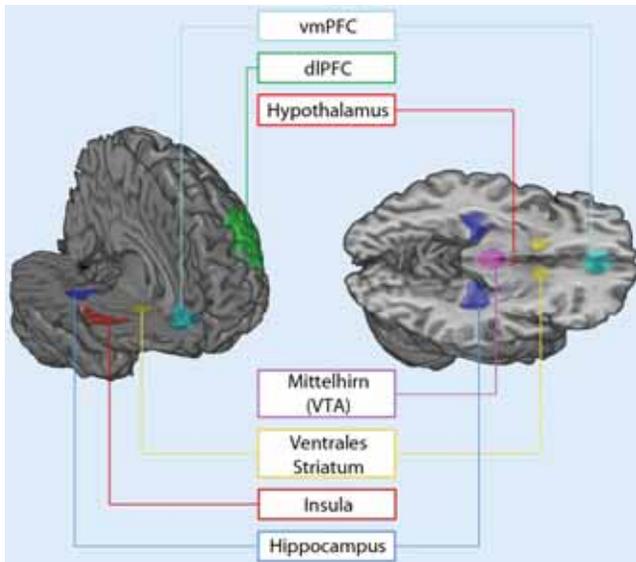
fügbare Energiespeicher; zum Beispiel beeinflussen Hormone wie Leptin und Insulin unter anderem das Hungergefühl, das subjektive Sättigungsempfinden und den Fettspeicher, wohingegen Faktoren wie Belohnung und Erwartungen auf die Nahrungsinittierung und -aufnahme wirken (Kenny 2011, Williams und Elmquist 2012). Bestimmte Genvarianten und ihre Interaktion mit Umwelteinflüssen können das Risiko, Übergewicht zu entwickeln, erhöhen (Andersen und Sandholt 2015). Auch psychologische Mechanismen der kognitiven Kontrolle beeinflussen, ob und in welchem Maß Gesundheitsaspekte in unsere Entscheidungen einfließen. Öffentliche Interventionsstrategien können zudem die Umwelt verändern und über externe Faktoren, wie gezielte Verbraucherinformation, Nahrungsmittelverfügbarkeit und Preis, individuelle Präferenzen modifizieren und ein positives Ernährungsverhalten fördern (Hawkes et al. 2015).

Im Folgenden legen wir als erstes einen Schwerpunkt auf die physiologischen Faktoren der Nahrungsmittelentscheidungen. Zu diesem Zweck werden wir eine Einführung in die molekularen Mechanismen der Energiehomöostase geben. Daraufhin beschreiben wir Erkenntnisse der Genetik der Adipositas und stellen das Belohnungssystem und dessen Rolle in der Nahrungsaufnahme vor. Diese Ergebnisse werden wir dann mit den Erkenntnissen der Neuroökonomie,

also der Entscheidungsforschung mithilfe neurowissenschaftlicher Methoden, verknüpfen. Es existieren Phänomene, die nicht durch ein alleiniges Subsystem, wie etwa dem System der Energiehomöostase, erklärt werden können. Die verschiedenen, hier beschriebenen Bereiche wurden bisher selten kombiniert [1], erlauben aber einen umfassenderen Einblick in die stark verflochtenen Subsysteme, welche die Nahrungsaufnahme regulieren. Die umfassende Betrachtung der zentralen, peripheren und externen Faktoren der Nahrungsaufnahme ist essenziell, um sowohl die zugrunde liegenden Mechanismen umfassender zu verstehen, als auch um therapeutische Strategien bei Krankheiten wie der Adipositas und Diabetes zu verbessern (Williams und Elmquist 2012).

## Mechanismen der Energiehomöostase

Unter normalen Bedingungen herrscht ein relativ stabiles Gleichgewicht („Homöostase“) zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch, reguliert durch ein homöostatisches System. Durch dieses Gleichgewicht bleiben Körperfettanteil und -gewicht relativ stabil [2]. Die Fähigkeit, die Energieaufnahme je nach Energiebedürfnis anzupassen, ist essenziell für das Überleben [3]. Eine wichtige Gehirnregion, welche die Energiehomöostase reguliert, ist der Hypothalamus (■ Abb. 1). Frühe



**Abb. 1** ◀ Verschiedene Gehirnareale sind sehr wichtig für Energiehomöostase, Belohnung und Entscheidungsverhalten. Wichtige Regionen, welche im Text genannt werden, sind hier markiert. VTA ventrales tegmentales Areal; vmPFC ventromedialer Präfrontalkortex; dlPFC dorsolateraler Präfrontalkortex

Studien konnten zeigen, dass eine Läsion (Schädigung) in einer hypothalamischen Subregion einen großen Einfluss auf Nahrungsmittelaufnahme und Körpergewicht hat und, je nach Ort der Läsion, zu starkem Über- oder Untergewicht führt (Abizaïd et al. 2006). Der Grund hierfür liegt unter anderem darin, dass metabolische Hormonsignale im Hypothalamus ihre Wirkung entfalten. Der Hypothalamus ist außerdem beidseitig mit anderen Gehirnstrukturen verbunden, zum Beispiel mit dem Hippocampus (■ **Abb. 1**) und dem sogenannten Belohnungssystem (siehe unten, Abschnitt „Das Belohnungssystem bei der Nahrungsmittelwahl“). Der Hypothalamus projiziert ferner zum Rückenmark, um die Wärmebildung und den peripheren Metabolismus zu regulieren (Gao und Horvath 2007).

Verschiedene zirkulierende metabolische Signale nehmen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme, eine Übersicht findet sich in ■ **Abb. 2**. Unter anderem erhält das Gehirn Signale der „negativen Rückkopplung“ über vorhandene Energievorräte, wodurch das Gehirn korrigierend die Energieaufnahme und den Verbrauch anpasst (Schwartz et al. 2000, Saper et al. 2002, [2]). Das Adipozyten-Hormon Leptin wird von Körperfettzellen ausgeschüttet und zirkuliert proportional zum vorhandenen Körperfett. Benoit und Kollegen (2004) stellten fest, dass sich die Nahrungsaufnahme nach Gabe von Leptin reduziert. Wenn Leptin durch

eine Mutation nicht produziert werden kann, wie es beispielsweise in der sogenannten „ob/ob Maus“ der Fall ist, entwickelt die Maus starkes Übergewicht, neben weiteren schweren Störungen des Hormonsystems und Verhaltens. Andererseits kann von außen zugeführtes Leptin das Übergewicht reduzieren (Zhang et al. 1994). Dies führte zu der Idee, Leptin als Pharmakotherapie bei Übergewicht zu nutzen. Allerdings reagieren übergewichtige Menschen weniger auf das „Sättigungssignal“ Leptin, sodass von einer sogenannten „Leptinresistenz“ (in Anlehnung an die Insulinresistenz bei Diabetes Typ 2) gesprochen wird (Lustig et al. 2004). Rezeptoren für Leptin finden sich unter anderem im Hypothalamus und in Teilen des Belohnungssystems (Cottrell und Mercer 2012), wie dem ventralen tegmentalen Areal im Mittelhirn (VTA, siehe ■ **Abb. 1**), welches eine Vielzahl an dopaminergen Neuronen (Neuronen, welche Dopamin synthetisieren, speichern und freisetzen (Toates 2007) enthält. Die dopaminergen Neuronen im VTA sind unter anderem wichtig für motiviertes Verhalten, Belohnung und Sucht. Die Gabe von Leptin in das VTA reduziert die Nahrungsaufnahme, wohingegen die langzeitige Ausschaltung des Gens für Leptinrezeptoren in Mäusen, spezifisch im VTA, die Nahrungsaufnahme und die Motivation, hochkalorische Nahrung zu sich zu nehmen, steigert (Hommel et al. 2006). Dies zeigt, wie periphere metabolische

Signale Dopaminsignalwege beeinflussen können. Außerdem interagieren verschiedene Sättigungssignale miteinander. So beeinflusst Leptin zum Beispiel, wie stark der Körper auf andere Sättigungssignale, wie die des Magen-Darm-Traktes, reagiert (Barrachina et al. 1997, Emond et al. 1999). Die Interaktion verschiedener Signale erlaubt eine komplexe Feinstuerung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs. Ähnlich wie Leptin zirkuliert auch das Bauchspeicheldrüsenhormon Insulin proportional zum Körperfett und reduziert die Nahrungsaufnahme. Insulin ist ein wichtiger Regulator des Glukose-Metabolismus. In primitiven Organismen wurde bisher Insulin, jedoch nicht Leptin, als negatives Rückkopplungssignal des Fettspeichers gefunden (Kimura et al. 1997). Leptin als Regulator der Energiehomöostase scheint sich daher später in der Evolution entwickelt zu haben (Doyon et al. 2001). Da beide Hormone Signale über den vorhandenen Energiespeicher senden, werden diese Signale auch „Langzeitsignale“ genannt, wobei Leptin allerdings einen größeren Effekt auf die Nahrungsaufnahme hat [2].

Neben diesen Langzeitsignalen erhält das Gehirn ebenfalls Informationen über die aktuelle Nahrungsaufnahme („Kurzzeitsignale“). So können sowohl Signale aus dem gastrointestinalen Trakt als auch aufgenommene Nährstoffe selbst die Nahrungsaufnahme beeinflussen [2]. Beispielsweise wurde gezeigt, dass Hormone im Darm, die während und nach der Nahrungsaufnahme ausgeschüttet werden, das subjektive Sättigungsgefühl beeinflussen und sich dadurch kurzzeitig auf die Menge der aufgenommenen Nahrung auswirken. Zu diesen Signalen aus dem gastrointestinalen Trakt gehören unter anderem Glukagon-ähnliche Peptide (GLP1), PeptidYY (PYY) und Cholecystokinin (CCK) (Turton et al. 1996, Gibbs et al. 1997, [2]). Nährstoffe selbst, wie Fettsäuren oder Glucose, oder auch die Ausdehnung des Magens, können die Nahrungsaufnahme terminieren (Lam 2010). Diese Signale erreichen das zentrale Nervensystem (ZNS) in den meisten Fällen über den Vagusnerv, welcher vom Magen-Darm-Trakt zum Nucleus Solitarius in der Medulla

Oblongata (verlängertes Rückenmark) projiziert (Schwartz et al. 2000).

Im Gegensatz zu den oben genannten Signalen, welche Informationen über die Sättigung vermitteln, stimuliert das Hormon Ghrelin, über verschiedene Spezies hinweg, die Nahrungsaufnahme (Nakazato et al. 2001). Der endogene Ghrelinspiegel steigt vor dem Konsum einer Mahlzeit und fällt nach der Nahrungsaufnahme ab (Cummings et al. 2001). Die exogene Gabe von Ghrelin erhöht die Nahrungsaufnahme in sowohl normalgewichtigen als auch übergewichtigen Menschen (Druce et al. 2005). Ghrelin bindet an den GHSR1a-Rezeptor (Growth Hormone Secretagogue) und stimuliert neben Hunger auch die Ausschüttung von Wachstumshormonen und beeinflusst unter anderem den Glukosemetabolismus und die Magen-Darm-Motilität (Müller et al. 2015). Rezeptoren für Ghrelin finden sich unter anderem im Hypothalamus, dem VTA und ventralem Striatum (Nakazato et al. 2001, Abizaid et al. 2006). Im VTA kann gebundenes Ghrelin die Aktivität dopaminerger Neuronen stimulieren und so ebenfalls das Belohnungssystem beeinflussen (Abizaid et al. 2006). Ghrelin wurde ursprünglich die Rolle als reines „Hungerhormon“ zugeschrieben, was allerdings durch jüngste Erkenntnisse angezweifelt wird (Müller et al. 2015). So haben Diano und Kollegen (2006) gezeigt, dass Ghrelin unter anderem auch im Hippocampus an Rezeptoren bindet und auf diese Weise Lernen und Gedächtnis beeinflusst. Auch zeigen Mäuse, welche kein Ghrelin produzieren, kaum Veränderungen in der Nahrungsaufnahme (Müller et al. 2015).

Es bleibt die Frage, wie diese verschiedenen Signale im Hypothalamus ihre Wirkung entfalten und so die Energiehomöostase aufrechterhalten. Ein wichtiges System, welches die neuronale Kontrolle der Energiehomöostase erklärt, ist das sogenannte Melanocortin-System. Neurone im hypothalamischen Nucleus Arcuatus produzieren Rezeptoren für die meisten metabolischen Hormone und reagieren zügig auf Nährstoffe (Gao und Horvath 2007). Zwei Arten von Neuronen finden sich im Nucleus Arcuatus, welche gegensätzliche Effekte auf die Nahrungsaufnahme haben. Neurone,

Neuroforum 2016 · 22:17–26 DOI 10.1007/s12269-015-0034-0  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

L. Enax · B. Weber

## Neurobiologie von Nahrungsmittelscheidungen – zwischen Energiehomöostase, Belohnungssystem und Neuroökonomie

### Zusammenfassung

Die Rate der an Adipositas erkrankten Menschen hat rapide zugenommen, und dies zieht immense Kosten für das Gesundheitssystem nach sich. Im Kern stehen Nahrungsmittelscheidungen, die unter starkem Einfluss verschiedener interner und externer Faktoren stehen. Basierend auf der biologischen Notwendigkeit, genug Nahrung zu sich zu nehmen und den Energieverbrauch anzupassen, existieren verschiedene Systeme zur Regulation der Nahrungsmittelaufnahme. Dieser Artikel fokussiert zunächst neurobiologische und hormonelle Grundlagen und erläutert verschiedene metabolische Kurz- und Langzeitsignale wie Leptin, Insulin und Ghrelin. Wir stellen anschließend genetische Faktoren vor, welche entweder direkt, oder erst in der Interaktion

mit anderen Genen und der Umwelt, zu Übergewicht führen können. Daraufhin wird die enge Verflechtung mit dem Belohnungssystem dargestellt, denn vor allem der Verzehr hochkalorischer Nahrungsmittel geht mit einer Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin sowie einer Aktivierung des Belohnungssystems im Gehirn einher. Als letztes werden die Erkenntnisse der Neuroökonomie, also der neurowissenschaftlichen Entscheidungsforschung, mit den zuvor dargelegten Forschungserkenntnissen verbunden.

### Schlüsselwörter

Nahrungsmittelscheidungen · Neuroökonomie · Entscheidungsverhalten · Neurobiologie

## Neurobiology of food choices—between energy homeostasis, reward system and neuroeconomics

### Abstract

The rate of patients with obesity has been rapidly increasing, and this imposes a heavy economic burden on health care systems. Food decisions, under the influence of different internal and external factors, lie at the core of this increasing health problem. Due to the biological necessity to consume sufficient amounts of food and to correctly regulate energy expenditure, there are different systems that control food intake. This article first focuses on neurobiological and hormonal foundations and explains various metabolic short- and long-term signals, such as leptin, insulin and ghrelin. We then also present genetic factors, which directly or indi-

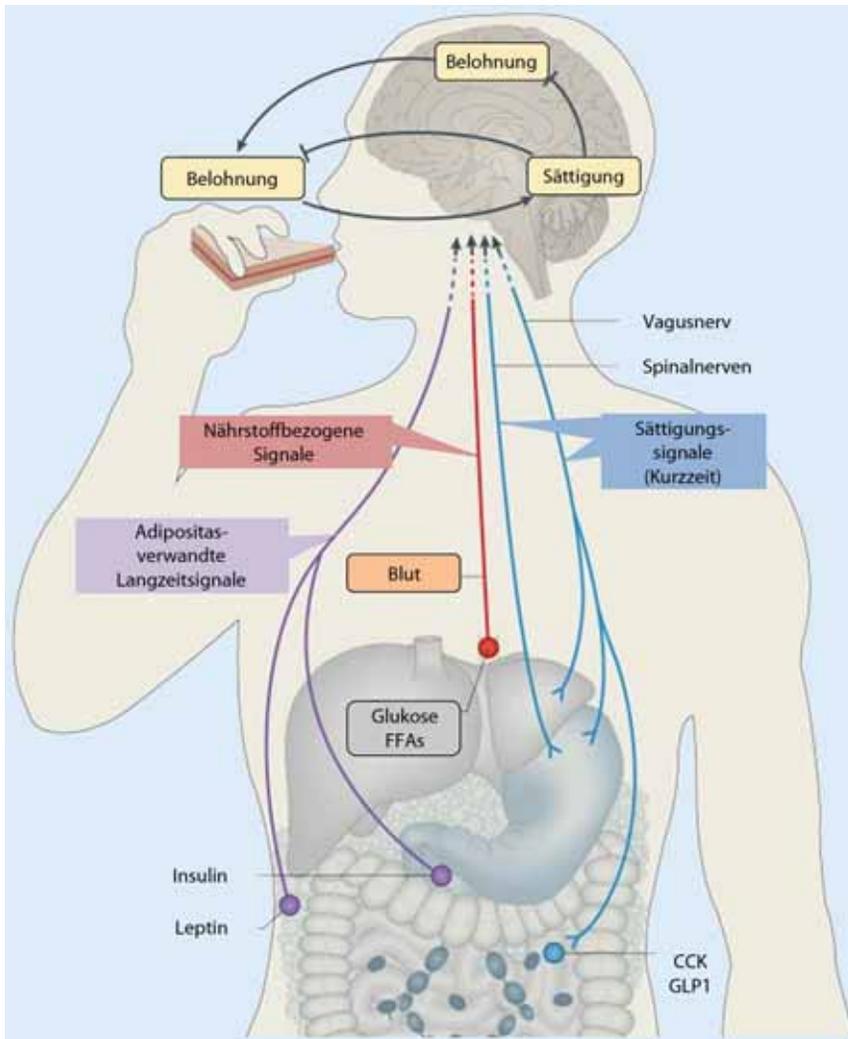
rectly (via other genes or environmental influences) may affect nutritional status. Since the consumption of high-caloric foods is accompanied by dopamine release and the activation of the brain's reward system, we will then present the interdependence of metabolic and reward systems. Last, we will present a neuroeconomic perspective that complements research on metabolic and hedonic feeding regulation.

### Keywords

Food decisions · Neuroeconomics · Decision-making · Neurobiology

welche Proopiomelanocortin, eine Vorform der Melanokortine, exprimieren, führen bei Aktivierung zu einer Appetitzügelung und einem erhöhten Energieverbrauch, wohingegen Neurone, welche Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-verbundene Peptide (AgRP) exprimieren, bei Aktivierung den Appetit anregen und den Energieverbrauch reduzieren. Diese neuronalen Populationen im Nucleus Arcuatus werden direkt von Ghrelin, Insulin und Leptin beeinflusst (Elmquist et al. 2005, Stecutorum et al. 2015) und

regulieren daraufhin über verschiedene Signalwege Nahrungsaufnahme, Aktivität und Glukosemetabolismus (Cone 2005). Das Melanocortin-System ist notwendig für die Regulation der Nahrungsaufnahme (Gropp et al. 2005). Wenn dieses System allerdings in einer sehr frühen Entwicklungsphase nach der Geburt ausgeschaltet wird, scheint eine kompensatorische Reorganisation stattzufinden, sodass andere Schaltkreise die Funktion des Melanocortin-Systems teilweise übernehmen können (Luquet et al.



**Abb. 2** ▲ Im Zentralen Nervensystem werden verschiedene Lang- und Kurzzeitsignale integriert, um ein Gleichgewicht zwischen Energieaufnahme und -verbrauch sicherzustellen. Zu den Langzeitsignalen gehört zum Beispiel Leptin, wohingegen Nährstoffe (wie Glukose oder freie Fettsäuren) sowie gastrointestinale Signale (wie Cholecystokinin oder Glukagon-ähnliche Peptide) zu den Kurzzeitsignalen gehören. Diese Signale werden genutzt, um Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch zu steuern. Bei Sättigung werden Nahrungsmittel als weniger belohnend empfunden und Sättigungssignale stärker wahrgenommen, wodurch sich die Nahrungsaufnahme reduziert. Die gegensätzlichen Mechanismen treten bei Energiemangel auf, sodass die Energievorräte wieder aufgefüllt werden. CCK Cholecystokinin; FFA freie Fettsäuren; GLP1 Glukagon-ähnliche Peptide 1. Nachdruck mit Genehmigung der Macmillan Publishers Ltd. Nature Reviews Neuroscience [2], Copyright 2014

2005). Auch beeinflussen andere Kerne des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch. Bestimmte Neurone im ventromedialen Hypothalamus reagieren zum Beispiel auf Leptin und führen bei Aktivierung zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme, wohingegen Zellen im lateralen Hypothalamus die Nahrungsaufnahme induzieren können. Es existieren beidseitige Verbindungen zwischen verschiedenen hypothalamischen Kernen. Zudem sind die hypothalamischen Kerne mit ver-

schiedenen Gehirnnarealen verbunden, wodurch auch Lernen, Motivation und motorische Antworten, je nach Energiestatus, beeinflusst werden können (Gao und Horvath 2007).

### Genetik der Adipositas

Die Entwicklung der Adipositas resultiert aus einer exzessiven Akkumulation von Fett auf Grund einer langfristigen positiven Energiebilanz, das heißt, dass mehr Energie konsumiert als verbraucht

wird. Die Adipositas ist eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit, sie erhöht das Risiko für viele verschiedene chronische Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen. In den letzten Dekaden hat sich die Prävalenz der Adipositas stark erhöht (James et al. 2001). Parallel zum Anteil der Übergewichtigen ist auch die Verfügbarkeit von hochkalorischen Nahrungsmitteln sowie die Wahrscheinlichkeit eines bewegungsärmeren Lebensstils gewachsen (Xia und Grant 2013). Allerdings kann die veränderte Umwelt als alleiniger Faktor nicht alle Phänotypen erklären. Denn obwohl sich der Lebensstil in sehr vielen Industrienationen verändert hat, ist nicht jedes Individuum adipös [4]. Zudem zeigt der Body Mass Index (BMI) eine hohe Vererbbarkeit (Silventoinen et al. 2010).

Allerdings ist es auf Grund des oben genannten komplexen Systems der Energiehomöostase sowie der nachfolgend erläuterten Interaktion mit Belohnungs- und Entscheidungssystemen des Gehirns schwierig, die Ursache der Adipositas durch wenige Gene vollständig zu erklären. Bei monogenetischen Formen der Adipositas resultiert die Erkrankung auf Grund der Veränderung eines einzigen Gens. Wie sehr viele monogenetische Erkrankungen ist auch die monogenetische Form der Adipositas sehr selten und resultiert zumeist in einem stark ausgeprägten, früh einsetzenden Phänotypen (Farooqi und O’Rahilly 2005, [4]). Über 200 verschiedene Genmutationen wurden bisher beschrieben, welche zur humanen (nicht-syndromalen) Adipositas führen, wobei die Mutationen in nur wenigen spezifischen Genen gefunden wurden (Rankinen et al. 2006, Mutch und Clément 2006). Viele der gefundenen Gene kodieren Proteine, welche eine Rolle im Melanocortin-Signalweg im Hypothalamus spielen und dadurch Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch beeinflussen (González-Jiménez et al. 2012). Unter anderem wurde gezeigt, dass eine Mutation im Proopiomelanocortin-Gen zu einem Funktionsverlust des Gens und früh einsetzender Adipositas führt. Proopiomelanocortin-Neuronen synthetisieren normalerweise ein Peptid, welches den Hunger reduziert

(Krude et al. 1998). Im Gegensatz dazu können Neurone, welche Neuropeptid Y produzieren, Signale des Hungers induzieren. Genetische Mutationen in einem Gen, welches einen Rezeptor in diesem Signalweg produziert, führen ebenfalls zu einer starken erblichen Form der Adipositas (Huszar et al. 1997).

Die weiter verbreitete, polygenetische Form der Adipositas (also die Veränderungen mehrerer Gene) ist auf Grund der Komplexität und individuellen Variabilität schwieriger zu untersuchen. Hier werden genetische Variationen (beispielsweise Einzel-Nukleotid-Polymorphismen) untersucht, welche nahe oder innerhalb spezifischer Kandidatengene liegen. Im Gegensatz zu monogenetischen Formen führen einzelne Polymorphismen nicht direkt zur Adipositas, sondern benötigen weitere Genvarianten und/oder Umweltfaktoren [4]. Zum Beispiel wurde durch genomweite Assoziationsstudien gefunden, dass das Fettmassen- und Adipositas-assoziierte (FTO) Gen einen Einfluss auf den BMI hat, wobei wahrscheinlich ebenfalls die hypothalamische Kontrolle der Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (Frayling et al. 2007). Auch genetische Einzel-Nukleotid-Polymorphismen im Melanocortin-Signalweg (beispielsweise im MC4R-Gen) wurden gefunden, welche Einfluss auf Körpergewicht, Fettmasse und das Risiko, Übergewicht zu entwickeln, haben (Loos et al. 2008). Auch subtilere Unterschiede in der Nahrungsaufnahme, wie Zuckeraufnahme, Variationen im Essverhalten allgemein und Essstörungen, scheinen eine genetische Komponente zu haben (Rankinen und Bouchard 2006, Eny et al. 2008). Obwohl bis heute sehr viele andere Gene gefunden wurden, erklären diese meist nur einen kleinen Anteil der Varianz in BMI oder Fettverteilung [4]. Dies ist verwunderlich, da die Adipositas eine größere erbliche Komponente zu haben scheint (Walley et al. 2009). Es herrscht die Annahme, dass Umweltfaktoren und genetischer Hintergrund interagieren, sodass manche Menschen zum Beispiel anfälliger sind, an Gewicht zu zunehmen. Zudem könnte „genetische Redundanz“, also in diesem Fall das Vorhandensein mehrerer ähnlicher Signalwege, zu

weniger ausgeprägten Phänotypen führen [3]. Manche genetische Variationen sind gegebenenfalls nicht häufig genug, um in genomweiten Studien statistische Signifikanz zu erlangen. Epigenetische Veränderungen (die Veränderung der Genexpression, aber nicht der Gensequenz selbst durch Umweltfaktoren) könnten die Steigerung der Adipositasprävalenz teilweise erklären (Herrera et al. 2011). Neuere Methoden der Genetik wie „Next-Generation-Sequencing“ bieten vielversprechende Möglichkeiten, weitere Kandidatengene und Polymorphismen zu finden. Die Erforschung der genetischen Ursachen und Risikofaktoren ist wichtig, um die Signalwege besser zu verstehen, aber auch um Interventionsstrategien individueller zu gestalten. Denn obwohl es verschiedene Behandlungsformen gibt, sind nicht-operative Strategien der Adipositasbehandlung bisher meist nicht sehr effektiv, und Strategien wie Diät, körperliche Aktivität und Einnahme von Medikamenten führen meist zu maximal 10 % Gewichtsverlust (Cummings und Schwartz 2003). Auch scheinen genetische Variationen in Genen, welche mit der Adipositas in Verbindung gebracht wurden, nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern auch die Häufigkeit und Intensität körperlicher Aktivität zu beeinflussen (Lee et al. 2015, Klimentidis et al. 2015). Eine Variation im FTO-Gen scheint zudem auf dopaminerge Aktivität im Mittelhirn einzuwirken. Dadurch ändern sich zum Beispiel, sowohl in Mäusen als auch in Menschen, Aspekte des Belohnungslernens (Hess et al. 2013, Sevgi et al. 2015).

### Das Belohnungssystem bei der Nahrungsmittelwahl

Neben den Gehirnregionen, welche Hunger und Sättigung regulieren, haben auch andere Neurotransmitter und Gehirnregionen einen Einfluss auf Nahrungsaufnahme und die Entwicklung der Adipositas (Rolls 2008). Außerdem existiert eine stetige Interaktion zwischen Systemen der Energiehomöostase und kortikalen und subkortikalen Regionen. Beispielsweise beeinflussen, wie oben erwähnt, metabolische Signale die Aktivierung von dopaminergen

Neuronen und die Aktivität im Belohnungssystem (Volkow et al. 2011). Das Belohnungssystem beinhaltet Gehirnstrukturen, welche bei der Regulation von Verhalten und dessen Erlernen bei positiven, wünschenswerten Stimuli involviert sind. Über verschiedenste Spezies hinweg hat das Belohnungssystem im Gehirn eine zentrale Rolle bei der Nahrungsmittelwahl und -aufnahme, wahrscheinlich, um dieses überlebenswichtige Verhalten zu stärken (Stice et al. 2013). Auch können hochkalorische Nahrungsmittel das Belohnungslernen beeinflussen (Volkow et al. 2011). Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter aus der Gruppe der Katecholamine und fördert unter anderem die Motivation und das Annäherungsverhalten. Im Bereich der Nahrungsmittelaufnahme ist Dopamin der am besten untersuchte Neurotransmitter. Dopaminerge Neurone projizieren vom VTA, neben anderen Hirnarealen, zum ventralen und dorsalen Striatum, Hippocampus und Hypothalamus (Volkow et al. 2011).

Die Nahrungsmittelaufnahme wird unter anderem begleitet von der Ausschüttung von Dopamin, wobei die Menge der Ausschüttung mit der subjektiven Geschmacksbewertung der Nahrung korreliert (Szczytko et al. 2001, Small et al. 2003). Allerdings ist die Rolle des Dopamins komplexer als die des Kodierens eines Belohnungswertes. Beim ersten Kontakt mit einer Belohnung, oder auch bei einer unerwarteten Belohnung, erhöht sich die Feuerrate der dopaminergen Neuronen im VTA, was zu einer erhöhten Ausschüttung des Dopamins im ventralen Striatum führt (Norgren et al. 2006). Diese Dopaminantwort reduziert sich jedoch bei wiederholter Gabe des gleichen Stimulus und überträgt sich auf Stimuli, die mit der Belohnung assoziiert wurden, wie etwa dem Geruch eines bestimmten Lebensmittels. Dieser neue Stimulus dient dann als Prädiktor für die Belohnung. Das Dopaminsignal übermittelt daraufhin den sogenannten Belohnungs-Prädiktions-Fehler, ob zum Beispiel der Geruch eines Lebensmittels richtig vorher sagt, dass ein belohnendes Lebensmittel daraufhin konsumiert werden kann (Epstein et al. 2009, Schultz 2010).

Dass das dopaminerge System eine wichtige Rolle bei der Nahrungsmittelaufnahme spielt, zeigt sich unter anderem dadurch, dass adipöse Menschen eine erhöhte Aktivierung des Belohnungssystems beim Anblick hochkalorischer Lebensmittel zeigen (Rothenmund et al. 2007). Allerdings führt die eigentliche Aufnahme der hochkalorischen Nahrung bei adipösen Menschen zu einer schwächeren Aktivierung des Belohnungssystems, im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden (Stice et al. 2008). Auch scheint die Verfügbarkeit an Dopamin D2-Rezeptoren, proportional zum BMI, zu sinken (Wang et al. 2001). Daher wird angenommen, dass übergewichtige Menschen die verminderte Ausschüttung von Dopamin bei der Nahrungsaufnahme, oder die geringere Verfügbarkeit an Dopamin-Rezeptoren, mit einer erhöhten Zufuhr an Nahrung kompensieren (Stice et al. 2008). Ein ausgeprägter Dopaminmangel in Mäusen führt zu stark verringerter Nahrungsaufnahme (Szczycka et al. 1999). Auch wird Saccharose in diesen Tieren zwar präferiert, aber weniger konsumiert (Cannon und Palmiter 2003). Dopamin scheint also die Motivation, Nahrungsmittel konsumieren zu wollen und die dafür nötigen Verhaltensweisen zu zeigen, zu steigern; es beeinflusst das sogenannte „wanting“ (Volkow et al. 2011). Auch reagieren Mäuse mit Dopaminmangel nicht mehr auf Glukose- oder Leptinmangel (Szczycka et al. 2000, Hnasko et al. 2004), das heißt, dass der dopaminerge Signalweg zum einen erforderlich und zum anderen dem Melanocortin-System nachgelagert („downstream“) ist (Gao und Horvath 2008). Von den Regionen des Belohnungssystems besteht eine beidseitige Verbindung zum Hypothalamus, um, vorherrschenden Theorien zufolge, homöostatische und Belohnungssignale zu integrieren [2]. So beeinflussen unter anderem Leptin und Hormone des Magen-Darm-Traktes den Belohnungswert von Nahrung. Beispielsweise blockiert die exogene Gabe von Leptin ins VTA die Dopamintransmission und reduziert die Nahrungsaufnahme (Hommel et al. 2006).

Auch die Schmackhaftigkeit von Nahrungsmitteln ist ein wichtiger Faktor, welcher die Nahrungsmittelaufnahme beeinflusst; sehr schmackhafte und dadurch belohnende Nahrungsmittel können die Nahrungsaufnahme auslösen, auch wenn es kein physiologisches Bedürfnis gibt. Das endogene Cannabinoid-System spielt eine wichtige Rolle beim sogenannten „liking“, also der Bewertung der Schmackhaftigkeit eines Lebensmittels (Berridge 1996). Die Schmackhaftigkeit (das „liking“) wird ebenfalls in Regionen des Belohnungssystems, aber auch in der Insula, dem primären Geschmackszentrum, prozessiert (Volkow et al. 2011). Eigentlich gesättigte Ratten präferieren negative Reize, wie etwa das Applizieren eines Schocks, wenn sie dafür hochkalorische, wohlschmeckende Lebensmittel essen dürfen, obwohl normales Futter frei verfügbar wäre – ein Verhalten, welches auch bei Drogensüchtigen beobachtet wurde (Cabanac und Johnson 1983). Zudem existiert eine positive Korrelation zwischen BMI und Belohnungsbewertung (Ikeda et al. 2010). Der regelmäßige und starke Konsum hochkalorischer Nahrungsmittel kann zu neuroadaptiven Veränderungen führen, welche den neuronalen Veränderungen bei einer Drogenabhängigkeit nahekomen. Auch scheint es ähnliche genetische Risikofaktoren des Belohnungssystems für Drogenabhängigkeit und Adipositas zu geben (Kenny 2011). So konnte gezeigt werden, dass Menschen mit einem genetischen Polymorphismus im Dopamin D2 Rezeptor-Gen, welches mit abgeschwächter Dopaminausschüttung im Striatum und veränderter Belohnungsverarbeitung in Verbindung gebracht wird, das Risiko für Drogenabhängigkeit, aber auch für Adipositas, erhöht (Stice et al. 2013). Auch demonstrieren Experimente an Ratten, dass sich während der Entwicklung des Übergewichts die Belohnungsverarbeitung verändert und striatale Dopamin D2-Rezeptoren herunterreguliert werden, ähnlich wie es auch bei Drogenabhängigen beobachtet wurde. Die Ausschaltung des striatalen D2-Rezeptorgens beschleunigte diesen Verlauf (Johnson und Kenny 2010). Allerdings ist die Analogie von Adipositas und Sucht

nicht unumstritten. Denn viele adipöse Menschen zeigen nicht die gleichen charakteristischen Verhaltensweisen, welche von Drogensüchtigen gezeigt werden, wie etwa Entzugserscheinungen, eine erhöhte Toleranz (immer höhere Mengen müssen konsumiert werden, um Sättigung zu erzielen) und die Aufgabe anderweitiger Aktivitäten. Ferner spricht die starke Heterogenität in der Erkrankungsausprägung gegen diese Annahme (Ziauddeen et al. 2012). Aus diesem Grunde ist tieferegehende Forschung nötig, um weitere Überlappungen, aber auch Unterschiede, zwischen der Adipositas und anderen, stoffgebundenen Süchten zu identifizieren.

### Erkenntnisse aus der Neuroökonomie

Die Felder der Energiehomöostase und der Neuroökonomie wurden in der Wissenschaft bisher weitestgehend unabhängig voneinander betrachtet. Auf der einen Seite fokussierte die Forschung zur homöostatischen Regulation der Nahrungsaufnahme vor allem auf Systeme, die spezifisch für die Nahrungsaufnahme sind und untersuchte selten den Zusammenhang mit anderen Entscheidungssituationen. Auf der anderen Seite hat die Neuroökonomie das Ziel, die neurobiologischen Substrate und die internen Berechnungen bei wertebasierten Entscheidungen über verschiedene Domänen hinweg auf Gehirnebene zu verstehen [1]. Die Neuroökonomie möchte ein biologisch fundiertes Modell menschlichen Entscheidungsverhaltens bieten [5]. Eine gemeinsame Betrachtung ist auch aus dem Grund gerechtfertigt, da es starke Hinweise darauf gibt, dass verschiedenste Entscheidungsprozesse, auch Nahrungsmittelentscheidungen, ähnlich ablaufen ([5], Kable und Glimcher 2009). Ferner spricht für eine interdisziplinäre Betrachtung, dass es, im Gegensatz zu den meisten anderen täglichen Entscheidungen, lebenswichtig ist, genug Nahrung zu sich zu nehmen. Es gibt starke Hinweise darauf, dass Faktoren der homöostatischen Regulation Entscheidungsprozesse beeinflussen [1]. Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) bietet eine Möglichkeit, neuro-

nale Prozesse nicht-invasiv im Menschen zu untersuchen. Diese Technik basiert auf der Beobachtung, dass der Blutfluss in neuronal aktiven Arealen erhöht ist. Die derzeitige Technik erlaubt es, metabolische Aktivitätsveränderungen örtlich im Millimeterbereich und zeitlich im Sekundenbereich aufzunehmen (Huettel et al. 2014). Diese Technik ist eine von vielen Methoden, welche in der Neuroökonomie genutzt wird, um Entscheidungsprozesse besser zu verstehen.

Einen wichtigen Einflussfaktor auf Nahrungsmittelentscheidungen stellt die Bewertung der zu verzehrenden Lebensmittel da. Eine wertebasierte Entscheidung wird getroffen, wenn ein Individuum (hiermit sind auch nicht-menschliche Lebewesen gemeint) zwischen Alternativen, basierend auf dem subjektiven Wert der jeweiligen Alternative, eine Entscheidung trifft [5]. Diese allgemeine Definition schließt sowohl sehr einfache (wie etwa Entscheidungen zwischen zwei Nahrungsmitteln) als auch komplexe Entscheidungen (wie finanzielle Investitionen) ein. Ein weit verbreitetes theoretisches Modell unterteilt wertebasierte Entscheidungen in fünf Phasen (Abb. 3). Als erstes muss eine Entscheidungssituation erkannt werden, wobei interne und externe Zustände und mögliche Handlungsalternativen identifiziert werden müssen. In Bezug auf Nahrungsmittelentscheidungen wäre ein interner Zustand zum Beispiel das Gefühl von Hunger, während ein externer Zustand das Vorhandensein von Nahrung sein könnte, wobei eine Handlungsalternative die Zubereitung eines Gerichtes wäre.

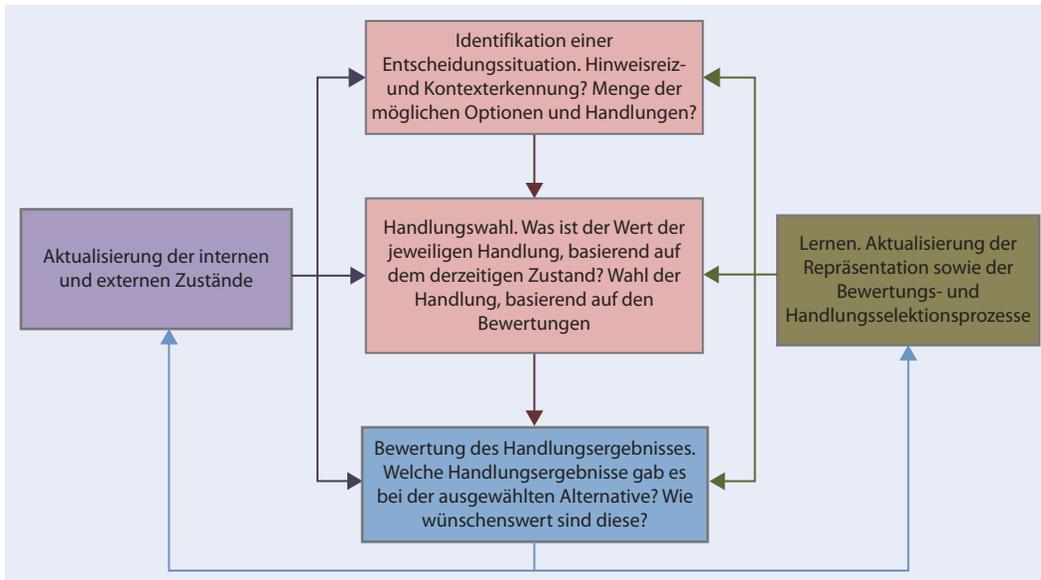
Als zweites müssen die Handlungsalternativen bewertet werden, wobei dies von den genannten internen und externen Zuständen beeinflusst werden kann [5]. Auf der Ebene der Bewertungen werden üblicherweise drei Systeme unterschieden, welche sich unter anderem in Handlungsflexibilität und Erlernen neuer Alternativen unterscheiden: 1) relativ automatische (auch als Pawlowsche Verhaltensweisen bezeichnet), 2) habituelle sowie 3) zielgerichtete Bewertungssysteme. Diese Systeme scheinen unterschiedliche, wenngleich auch teilweise überlappende, neuronale Netzwerke in

Anspruch zu nehmen. Ein Beispiel für die automatische Handlungskontrolle (1) wäre die räumliche Verfügbarkeit von Nahrung oder die Wahrnehmung eines Restaurantschilds, welches den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme und die Art der Nahrung, welche wir zu uns nehmen, beeinflussen kann [1]. Im Bereich des Erlernens von positiven Nahrungsmittelassoziationen scheinen Amygdala, orbitofrontaler Kortex und das ventrale Striatum eine wichtige Rolle zu spielen. Ein Beispiel für eine Werteberechnung des „Gewohnheitssystems“ (2) wäre beispielsweise der Wunsch, zu einer bestimmten Zeit des Tages einen Kaffee zu trinken. Über verschiedene Spezies hinweg scheint das dorsolaterale Striatum eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Gewohnheiten zu spielen. Das dorsolaterale Striatum ist eng mit dem Motorkortex verbunden, sodass zügig eine motorische Handlung initiiert werden kann (Daw und O’Doherty 2014). Zielgerichtete Verhaltenssysteme (3) sind flexibler und basieren auf der dynamischen Werteberechnung basierend auf dem Belohnungswert der verschiedenen angenommenen Handlungsergebnisse. So ändert sich nur im zielgerichteten Verhaltenssystem der Wert eines Nahrungsmittels bei Sättigung, das heißt, der Wert der Handlungsalternative „noch mehr Essen zu sich nehmen“ wird auch durch Informationen über interne Zustände beeinflusst [5]. Evidenz für solch ein zielgerichtetes Entscheidungssystem gibt es nicht nur im Menschen, sondern auch bei Tieren, wie etwa Ratten (Balleine und Dickinson 1998).

Eine Alternative kann verschiedene Subattribute enthalten, die in zwei Klassen aufgeteilt werden können – unmittelbare und abstrakte Attribute. Während die unmittelbaren Attribute, wie zum Beispiel der Geschmack eines Nahrungsmittels, von einfacher Beschaffenheit sind, beinhalten die abstrakten Merkmale verzögerte Aspekte, wie etwa langfristige Gesundheitsfolgen. Der Wert jedes Attributes muss in ein globales Wertesignal überführt werden, um die Alternativen vergleichen und eine zielgerichtete Entscheidung treffen zu können [1]. Nur das zielgerichtete Entscheidungssystem kann abstraktere Attribute (wie Langzeit-

folgen) in die Entscheidung einbeziehen. Forschung mittels funktioneller Bildgebung sowie Läsionsstudien haben verschiedene Bereiche im Gehirn identifiziert, welche für den Bewertungs- und Verrechnungsprozess wichtig sind. Vor allem eine präfrontale Region, der ventromediale Präfrontalkortex (vmPFC, siehe Abb. 1) scheint eine zentrale Rolle bei der Berechnung eines subjektiven Wertes zu spielen. Eine Reihe konsistenter Studien zeigt, dass der vmPFC reliabel und über Kategorien hinweg mit dem subjektiven Wert einer Option korreliert ([1, 5], Hare et al. 2011, Bartra et al. 2013, Clithero und Rangel 2014). Der vmPFC ist stark mit verschiedenen anderen Regionen, unter anderem dem prä-supplementären Motorkortex, vernetzt, wahrscheinlich, um basierend auf Wertungsprozessen direkt motorische Handlungen vorzubereiten und umzusetzen (Hare et al. 2011). Auch bekommt der vmPFC Informationen von allen Sinnen, um eine interne Repräsentation des Reizes zu erstellen. Zum Beispiel können Informationen von der Zunge über den primären Geschmackskortex, der Inselrinde, das Wertesignal beeinflussen (Balleine und Dickinson 2000).

Die Repräsentation im vmPFC basiert jedoch nicht nur auf der chemischen Zusammensetzung eines Nahrungsmittels und dem physiologischen Zustand des Individuums, sondern auch auf kognitiven Faktoren und Erfahrungen. Beispielsweise ändert der Preis eines identischen Weins die Geschmacksbewertung und das Signal im vmPFC (Plassmann et al. 2008). Dies zeigt, dass der vmPFC verschiedene Informationsquellen und -ebenen nutzt, um einen subjektiven Wert zu ermitteln [1]. Von großer Bedeutung für Interventionen im Nahrungskontext ist, dass dieses zielgerichtete Wertungssystem sehr dynamisch arbeitet. So kann der Wert eines gesundheitsrelevanten Attributes höher sein, wenn man gerade eine Untersuchung beim Allgemeinarzt durchlaufen hat und sich somit seiner Gesundheit bewusster ist, wohingegen diese Attribute weniger Gewicht bekommen, wenn Hunger- oder Stresslevel steigen. Auch können externe Signale die Aufmerksamkeit auf bestimmte Attribute lenken und so den Gewichtung- und Wertungs-



**Abb. 3** Zusammenfassung der Berechnungen vor, während und nach der Entscheidungsfindung. Nachdruck mit Genehmigung der Macmillan Publishers Ltd.: Nature Neuroscience [1], Copyright 2013

prozess beeinflussen (Hare et al. 2011). So wurde gezeigt, dass der dorsolaterale Präfrontalkortex (dlPFC, siehe **Abb. 1**) eine wichtige Rolle bei der Integration von Gesundheitsattributen und Verhaltenskontrolle bei der Nahrungsmittelwahl spielt (Hare et al. 2009, 2011). Gesundheits- und Geschmacksattribute werden dann im vmPFC verrechnet. Allerdings zeigen Menschen, die sich eher ungesund ernähren, dass lediglich die Geschmacksattribute die Werteberechnung im vmPFC beeinflussen (Hare et al. 2009). Es gibt starke Hinweise darauf, dass in adipösen Menschen die Fähigkeit zur kognitiven Kontrolle beeinträchtigt ist (Gunstad et al. 2007). Die Fähigkeit, den Konsum sehr schmackhafter Lebensmittel zu unterdrücken, könnte daher ein Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht sein (Wang et al. 2009). Auch konnte gezeigt werden, dass adipöse, im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden, eine geringere Masse an grauer Substanz in präfrontalen Regionen, welche unter anderem für kognitive Kontrolle wichtig sind, aufweisen (Pannacciulli et al. 2006). Basierend auf der im vmPFC verrechneten Bewertung der Alternativen wird eine Handlungsoption ausgewählt. Verschiedene Bewertungssysteme können dabei unter Umständen in der gleichen Situation unterschiedliche Handlungsalternativen „bevorzugen“ – so würde ein automatisches System beim Anblick eines hochkalorischen Lieblingsgerichtes unmittelbar den Konsum der Nahrung

initiiieren, wohingegen das zielgerichtete System auch langzeitige Gesundheitsfolgen mit abwägen könnte.

Als Drittes wird die Konsequenz der gewählten Alternative festgestellt und im Hinblick darauf, wie wünschenswert sie ist, bewertet und mit den Erwartungen verglichen. Die Feststellung der Konsequenzen sowie deren Bewertung führen dazu, dass interne Repräsentationen aktualisiert werden können, also ein Lernprozess eintritt, um spätere Entscheidungen zu verbessern. Außerdem beeinflusst der Konsum eines Nahrungsmittels interne und externe Zustände, zum Beispiel den Energiespeicher, was die komplexe Interaktion mit dem homöostatischen System hervorhebt [1, 5].

Wie oben geschildert, spielen auch Belohnungserfahrungen und darauf basierende Erwartungen eine Rolle bei der Nahrungsmittelwahl. Erwartungen werden durch Lern- und Gedächtnisprozesse geformt und können die Nahrungsmittelaufnahme beeinflussen (Berthoud et al. 2011). Markeninformationen, Vertrauen in die Qualität eines Produktes und Behauptungen über das Nährwertprofil eines Produktes können Erwartungen induzieren und somit physiologische Bedürfnisse beeinflussen oder sogar außer Kraft setzen (Ariely und Norton 2009, Plassmann und Wager 2014). Ein interessantes Phänomen, welches nicht allein durch homöostatische Regulierung erklärt werden kann, ist die Beobachtung, dass Erwartungen unter

bestimmten Umständen die Produkterfahrung verändern können, wenn gleich die physikalischen Attribute gleich gehalten werden. Neben Preisen können auch Marken oder Wortbeschreibungen den wahrgenommenen Geschmack sowie neuronale Aktivität während des Verzehr eines identischen Produktes beeinflussen (McClure et al. 2004, Grabenhorst et al. 2008). Auch die Leistung in einem kognitiven Test kann sich durch Qualitätserwartungen an bestimmte Preise eines Produktes ändern (Shiv et al. 2005). Zudem können Informationen über ein Produkt sogar Hormonantworten beeinflussen. In einem Versuch bekamen Probanden einen identischen Milchshake, allerdings wurden verschiedene Erwartungen induziert. Wenn Probanden erwarteten, dass sie einen hochkalorischen Shake konsumierten, fiel das Ghrelinlevel stark ab, was normalerweise zu einer Appetitreduktion und einem Sättigungsgefühl führt. Im Gegensatz dazu änderte sich das Ghrelinlevel kaum, wenn ein niedrigkalorischer Shake erwartet wurde. Diese Studie zeigt, wie höhere kognitive Funktionen, wie zum Beispiel Erwartungen, metabolische Regulationskreise beeinflussen können (Crum et al. 2011).

Wie würde nun die Neuroökonomie versuchen, Übergewicht zu erklären? Aus der neuroökonomischen Perspektive gehört zu einer „guten“ Entscheidung, dass Handlungsalternativen und deren assoziierter Belohnungswert,

inklusive der Langzeitkonsequenzen, im Bewertungsprozess in Betracht gezogen werden. In diesem Sinne wäre ein gescheiterter Versuch, Gewicht zu verlieren, nicht nur eine Konsequenz der homöostatischen Regulation, sondern auch das Ergebnis der Nichtbeachtung von Langzeitfolgen des Konsums hochkalorischer Lebensmittel bei der Entscheidungsfindung [1]. Da die Rate an Übergewichtigen erst in den letzten Jahren rapide anstieg, ist es unwahrscheinlich, dass lediglich biologische Mechanismen und eine bestimmte Genkonstellation für hohe Übergewichtsraten verantwortlich sind. Umweltbedingungen, wie etwa eine typische „Cafeteria – Ernährung“, können auch in Ratten eine starke Gewichtszunahme auslösen (Sampey et al. 2011). Auch haben externe Faktoren einen großen Einfluss auf Präferenzen, Nahrungsmittelverständnis und Verhaltensänderungen (Hawkes et al. 2015). Umweltbedingungen scheinen also einen wichtigen Faktor bei der Entwicklung der Adipositas-„Epidemie“ zu spielen und interagieren mit den anderen Systemen [1]. Durch das omnipräsente Nahrungsmittelangebot mit einer Vielzahl an günstigen, hochkalorischen Nahrungsmitteln, ist es schwieriger, zielgerichtete und kontrollierte Entscheidungen zu treffen. Dies basiert zum einen auf der Annahme, dass automatische Verhaltensweisen bei einem Überangebot an Nahrung leichter aktiviert werden und dass zielgerichtetes Verhalten aus diesem Grund ein „Überwinden“ der automatisch aktivierten Verhaltensmuster notwendig macht. Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das zielgerichtete Verhaltenssystem Fehler produziert, vor allem, wenn eine Vielzahl von Ablenkungen und Stress vorhanden sind [1]. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass akuter Stress die Selbstkontrolle in zielgerichteten Nahrungsmittelentscheidungen verringert (Maier et al. 2015) und kognitive Belastung zu einem Verlust der kognitiven Kontrolle und einem höheren Einfluss automatischer Verhaltensweisen führt (Mann und Ward 2007).

Der erhöhte Konsum hochkalorischer Lebensmittel kann Konsequenzen auf mehreren Ebenen haben. Zum einen

können Fette und Zucker aus der Nahrung das homöostatische Gleichgewicht stören (Lustig et al. 2004, Clegg et al. 2005). Auch kann eine hochkalorische Nahrung kognitive Prozesse beeinträchtigen und die Reaktion auf Belohnungen erhöhen (Kanoski et al. 2007). Eine Beeinträchtigung der kognitiven Kontrolle könnte das Treffen zielgerichteter Entscheidungen weiter erschweren [1]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, auch Umweltbedingungen zu ändern (Marteau et al. 2012), zum Beispiel durch gezielte, der Zielgruppe angepasste Interventionsstrategien (Hawkes et al. 2015).

## Zusammenfassung

Die Nahrungsmittelaufnahme ist nötig für das Überleben. Deshalb existieren verschiedene regulatorische Systeme im Körper, welche dafür sorgen, dass Energieaufnahme und Verbrauch im Gleichgewicht gehalten werden. So gibt es Signale, welche die Initiierung der Nahrungsaufnahme fördern oder mindern und die Menge an Nahrung und Makronährstoffen, die wir zu uns nehmen, kontrollieren. Mutationen in bestimmten Genen des homöostatischen Systems können zu bedeutsamen Veränderungen in diesem fein abgestimmten System führen, wobei monogenetische Formen der Adipositas sehr selten sind und zu einem ausgeprägten Phänotyp führen (Mutch und Clément 2006). Die Nahrungsaufnahme ist von Natur aus belohnend, wahrscheinlich um dieses überlebensnotige Verhalten zu fördern. Dabei beeinflusst das Belohnungssystem den Zeitpunkt, die Menge und Art der aufgenommenen Nahrung, wobei hochkalorische Nahrungsmittel über Spezies hinweg als belohnender empfunden werden (Cabanac und Johnson 1983, Stice et al. 2008).

Die heutige Umwelt bietet eine sehr große Anzahl hochkalorischer und dadurch oft stark belohnender Reize, sodass dies zu einer positiven Energiebilanz führen kann. Obwohl den meisten Menschen bewusst ist, dass der Konsum hochkalorischer Lebensmittel langfristig negative Konsequenzen haben kann, behalten viele Menschen dieses Verhalten bei. Die relativ erfolglose Bilanz des Trainings

kognitiver Kontrolle zeigt, dass unser Verhalten oft automatisch, basierend auf Hinweisreizen in der Umwelt, abläuft. Daher könnten Interventionen, welche diese automatischen Prozesse beeinflussen, wie etwa die Veränderung des Nahrungsmittelangebotes oder dessen Darbietung, einen positiven Effekt mit sich bringen ([3], Marteau et al. 2012). Auf Grund der komplexen Interaktion der metabolischen Regulierung der Nahrungsaufnahme auf der einen Seite und den Entscheidungsprozessen auf der anderen Seite, ist eine gemeinsame Betrachtung auch auf lange Sicht sicherlich fruchtbar. Bisherige Versuche, einzelne neuronale Rezeptoren des homöostatischen Systems, wie etwa Leptin- oder Ghrelinrezeptoren, zu beeinflussen, blieben als Pharamakotherapie gegen Adipositas im Menschen relativ erfolglos. Dies könnte zum einen daran liegen, dass ein interagierendes homöostatisches System die Ausschaltung eines einzelnen Signalmoleküls durch erhöhte Aktivität eines anderen Signalweges kompensiert [3]. Zum anderen könnten Veränderungen im Belohnungssystem oder in der kognitiven Kontrolle die Entwicklung der Adipositas begünstigen. Eine integrative Betrachtung der Systeme auf verschiedenen Ebenen ermöglicht die Gewinnung neuer Erkenntnisse und kann die Entwicklung neuer Interventionsstrategien fördern, welche Ergebnisse aus den verschiedenen Forschungsfeldern vereinen [1].

---

## Korrespondenzadresse

**L. Enax**  
Universität Bonn  
Nachtigallenweg 86, 53127 Bonn  
Laura.Enax@uni-bonn.de

---

**B. Weber**  
Universität Bonn/ Life & Brain GmbH  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn  
Bernd.Weber@ukb.uni-bonn.de

---

Laura Enax studierte, gefördert von der Studienstiftung des deutschen Volkes, Psychologie und Neurowissenschaften an der Universität Osnabrück, Nelson Mandela Metropolitan University in Südafrika und an der Universität Bonn. Ihren Abschluss zum Master of Science erhielt sie 2014 und promoviert seitdem an der Universität Bonn unter der Betreuung von Prof. Dr. Weber und Prof. Dr. Ettinger in der Neuroökonomie im Bereich der Nahrungsmittelentscheidungen im Rahmen des Kompetenzclusters für Ernährungsforschung Diet-Body-Brain.

Bernd Weber studierte Humanmedizin in Bonn und promovierte zur Untersuchung pathologischer Ursachen zentralnervöser Erkrankungen. Seit dem Jahr 2005 leitet er am Life & Brain Center die Abteilung für strukturelle und funktionelle Bildgebung des Gehirns und beschäftigt sich mit den neurobiologischen Grundlagen menschlichen Entscheidungsverhaltens. Er ist Mitbegründer und Vorstandsmitglied der zentralen wissenschaftlichen Einrichtung Center for Economics and Neuroscience an der Universität Bonn. Seit Juli 2010 hat er eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Heisenbergprofessur für Neuroökonomie an der medizinischen Fakultät der Universität Bonn inne.

## Literatur

1. Rangel A (2013) Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci* 16:1717–1724. doi:10.1038/nn.3561
2. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW (2014) Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 15:367–378. doi:10.1038/nrn3745
3. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG et al (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289–295. doi:10.1038/nature05026
4. Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R et al (2015) Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics* 290:1191–1221. doi:10.1007/s00438-015-1015-9
5. Rangel A, Camerer C, Montague PR (2008) A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9:545–556. doi:10.1038/nrn2357

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

# Systematisch und praxisnah

T. Bartsch; P. Falkai (Hrsg.)

## Gedächtnisstörungen

Diagnostik und Rehabilitation

2013. XXI, 381 S. 88 Abb., 80 in Farbe.

€ (D) 79,99 | € (A) 82,23 | \* sFr 100,00

ISBN 978-3-642-36992-6 (Print)

€ 62,99 | \* sFr 80,00

ISBN 978-3-642-36993-3 (eBook)



- Das erste deutschsprachige klinisch orientierte Werk zu Gedächtnisstörungen – systematisch und praxisnah dargestellt
- Praktischer Nutzen für Neurologen, Psychiater und alle ärztlichen Mitarbeiter an Gedächtnisambulanzen
- Mit Fallbeschreibungen, Flussdiagrammen, Zusammenfassungen und praktischen Tipps

€ (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.

Jetzt bestellen: [springer.com](http://springer.com)



Thomas Gasser · Mathias Jucker · Holger Lerche · Astrid Proksch · Peter Thier · Ulf Ziemann

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

# Das Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung. Ein Modell zukünftiger Universitätsmedizin?

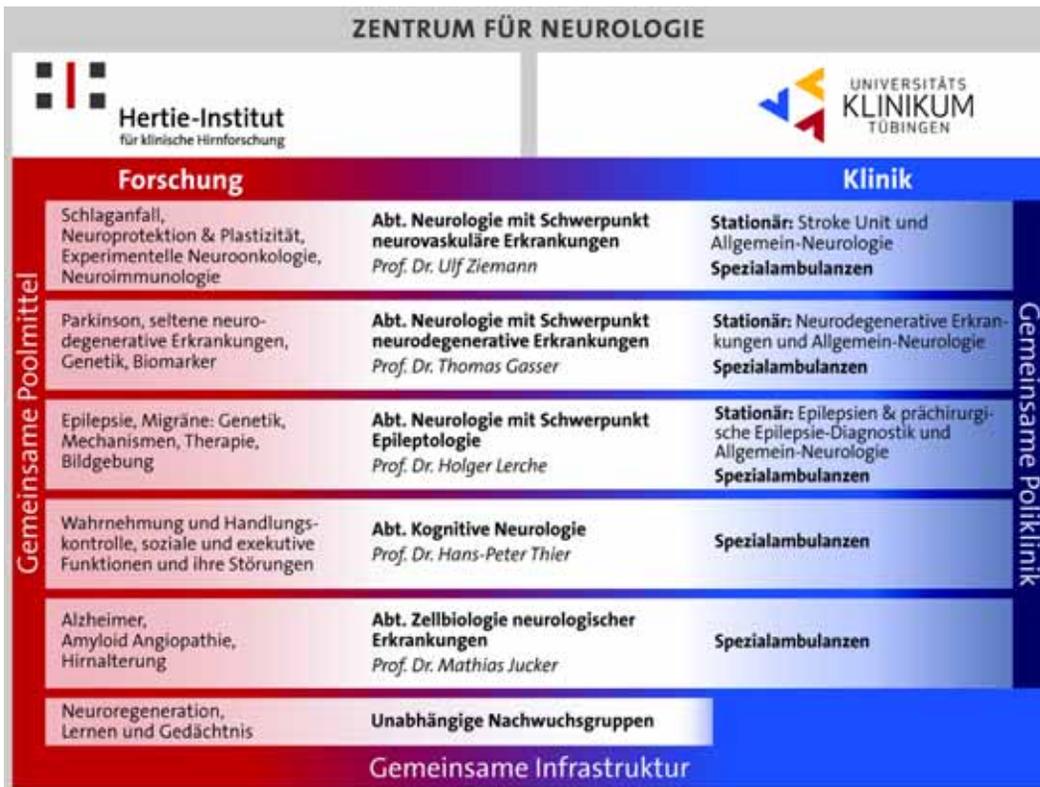


Aufbauend auf den Denkschriften der DFG zur klinischen Forschung wurde am Standort Tübingen das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung als Reformprojekt durch das Land Baden-Württemberg und die Gemeinnützige Hertie-Stiftung gegründet. 15 Jahre nach seiner Gründung wurden nun Leistungen und Erfolg dieses Instituts durch den Wissenschaftsrat als modellhafte Ver-

bindung von Forschung und Krankenversorgung gewürdigt.

Die Klinische Forschung umfasst nach der Definition der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) einen weiten Bereich von der grundlagen- und krankheitsorientierten bis zur patientenorientierten Forschung und der Durchführung von klinischen Studien. Angesichts der Herausforderungen einer

alternden Gesellschaft und des rasanten technologischen und wissenschaftlichen Fortschritts besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass die klinische Forschung zu den vordringlichsten Aufgaben der modernen Medizin zählt. Träger der klinischen Forschung in Deutschland sind in erster Linie die medizinischen Fakultäten in engem Verbund mit den Universitätskliniken.



**Abb. 1** ◀ „Zentrum für Neurologie“: Die besonders enge Verknüpfung von Klinik und Grundlagenforschung innerhalb jeder einzelnen Abteilung und die „Department-Struktur“ sind fundamentale Aspekte des Hertie-Konzeptes (Quelle: HIH)



**Abb. 2** ◀ Vorstände und Geschäftsführung des Hertie-Instituts: (v.l.n.r.) Prof. Hans-Peter Thier, Prof. Mathias Jucker, Prof. Thomas Gasser; Dr. Astrid Proksch, Prof. Holger Lerche, Prof. Ulf Ziemann (Quelle: HIH//Fotograf: Ingo Rappers)

Dass die klinische Forschung in Deutschland im internationalen Vergleich wesentliche strukturelle Defizite aufweist, wird bereits seit Jahrzehnten von vielen Seiten beklagt. So bemängelte die DFG in einer Denkschrift „Klinische Forschung“ ([http://dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/reden\\_stellungnahmen/download/denkschrift\\_klin\\_forschung.pdf](http://dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/denkschrift_klin_forschung.pdf)) bereits im Jahre 1999 unter anderem die mangelnde Institutionalisierung der klinischen Forschung an deutschen Universitätskliniken, eine unzureichende Verankerung der Ausbildung zur Forschung in der Facharztausbildung und ganz allgemein wenig forschungsfreundliche Strukturen.

Die in der Denkschrift gestellten Diagnosen sind heute weitgehend unumstritten. Auch hat die Universitätsmedizin insgesamt in den vergangenen Jahren durchaus erfolgreiche Anstrengungen unternommen, die Situation der klinischen Forschung zu verbessern, z. B. durch die Einführung von Modellen leistungsorientierter Mittelvergabe, durch die bewusste Schärfung der wissenschaftlichen Profile der Fakultäten und durch eine Verbesserung der Nachwuchsförderung. Viele andere Defizite bestehen allerdings weiterhin. Diese Tatsache ist nicht zuletzt dem zunehmenden Kostendruck in der Gesundheitsversorgung

und der mit ihm einhergehenden zunehmenden Verdichtung der Arbeitsabläufe in der Hochleistungsmedizin zu schulden, die immer weniger Freiräume für Forschung und forschungsorientierte Ausbildung belassen und Managementstrukturen fördern, die den Anforderungen einer international kompetitiven Forschung, die sowohl ein hohes Maß an Spezialisierung und Fokussierung als auch intellektuelle Freiräume erfordert, zuwider laufen. Wie können an universitätsmedizinischen Einrichtungen die widerstreitenden Anforderungen versöhnt und sowohl hervorragende Wissenschaft als auch Krankenversorgung gewährleistet und nicht zuletzt auch die Aus- und Weiterbildung des Nachwuchses sichergestellt werden?

Um den traditionellen Strukturen mit ihren erkannten Problemen ein alternatives Organisationsmodell entgegenzusetzen und in der Praxis zu erproben, wurde im Jahre 2001 mit substanzieller finanzieller Unterstützung der gemeinnützigen Hertie-Stiftung das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) in Tübingen gegründet. Es bildet gemeinsam mit der neurologischen Universitätsklinik das „Zentrum für Neurologie“ (siehe [Abb. 1](#)).

Hier wurden neue Wege beschritten: Angesichts der Anforderungen der zu-

nehmend ausdifferenzierten klinischen Neurowissenschaften wurde die klassische Struktur einer generalistisch geführten neurologischen Klinik aufgegeben. Durch die Schaffung von gleichrangigen Spezialabteilungen in einer Department-Struktur sollten zugleich die Qualität der klinischen Versorgung als auch die wissenschaftliche Kompetenz in der Breite des neurologischen Fachgebiets verbessert werden. Durch die Integration von Naturwissenschaftlern in die verschiedenen Abteilungen einschließlich der Eröffnung attraktiver Karriereperspektiven und die Förderung von Karrierewegen für forschende Ärztinnen und Ärzte sollte einerseits die Begeisterung von Naturwissenschaftlern an klinischen Fragestellungen geweckt und andererseits die Freude der Ärzte an wissenschaftlicher Arbeit gefördert werden.

Die besonders enge Verknüpfung von Klinik und Grundlagenforschung innerhalb jeder einzelnen Abteilung und die „Department-Struktur“ sind fundamentale Aspekte des Hertie-Konzeptes und in dieser Konsequenz ein Alleinstellungsmerkmal gegenüber anderen Institutionen der Hirnforschung in Deutschland. In der Department-Struktur sind die Professorinnen und Professoren mit Leitungsfunktion akademisch und korporationsrechtlich

gleichgestellt. Sie bilden den Vorstand des Zentrums. Aus ihrer Mitte werden der Vorstandsvorsitzende und der Geschäftsführende Ärztliche Direktor zeitlich befristet gewählt (■ **Abb. 2**).

Die Einheit der Neurologischen Klinik in Lehre, Ausbildung und Krankenversorgung wird dabei durch eine gemeinsame Infrastruktur (Patientenaufnahme, Behandlungspfade, Poliklinik, diagnostische Labors, Bettenmanagement, Pflegedienst) und die in der Geschäftsordnung geregelten Organisationsabläufe gesichert. In der Forschung wird die Zusammenarbeit durch die gemeinsame Nutzung wissenschaftlicher Infrastruktur (Mikroskope, Studienambulanz, Biobank) und die Einrichtung eines „Budget-Pools“ von gemeinsam flexibel einsetzbaren Mitteln gefördert.

Bei der erfolgreichen Weiterentwicklung der Neurowissenschaften in Tübingen nimmt das HIH seit Jahren eine prominente Rolle ein. So trugen Arbeitsgruppen des HIH wesentlich zu der erfolgreichen Bewerbung um die Einrichtung eines „Exzellenzclusters“ im Rahmen der Exzellenzinitiative von Bund und Ländern bei. Dieses „Werner-Reichardt-Zentrum für Integrative Neurowissenschaften (CIN)“ war eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg der Universität Tübingen als „Elite-Universität“ im Rahmen der 3. Förderlinie des Programms. Das HIH war zudem entscheidend bei der erfolgreichen Bewerbung von Tübingen als Partnerstandort des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

Um nach 15 Jahren den Erfolg dieses Modells zu überprüfen, führte der Wissenschaftsrat (WR) im Juni 2015 auf Bitten des Landes Baden-Württemberg und der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung eine Evaluation des Zentrums durch. In seinem im Oktober 2015 veröffentlichten Bericht würdigte der WR diese Einrichtungen als modellhaft für die Universitätsmedizin in Deutschland. Dabei wurde hervorgehoben: „Das Zentrum für Neurologie ist ein herausragendes Beispiel für die erfolgreiche Etablierung einer Department-Struktur in der Universitätsmedizin in Deutschland.“ ... „Am Beispiel des HIH respektive des Zentrums für Neurologie wird deutlich, dass durch

die Bündelung öffentlicher Ressourcen und zusätzlicher privater Stiftungsmittel ein Zentrum mit innovativen Strukturmerkmalen gegründet und zu einer international sichtbaren Forschungseinrichtung mit herausragender nationaler und internationaler Reputation weiterentwickelt werden kann“.

Die im Zentrum gelebte Matrixorganisation mit der Vernetzung der Abteilungen mit ihren unterschiedlichen Schwerpunkten (horizontal) und der Vernetzung von Grundlagenforschung und Klinik (vertikal) hat sich für die Forschung als förderlich erwiesen und verfolgt einen überzeugenden Bottom-up-Ansatz, der viele Freiheitsgrade bietet.

Als Erfolgsfaktoren erkannte der WR dabei insbesondere „in ihrer Größe und Leistungsfähigkeit ausgewogene Abteilungen, vergleichbare und verlässliche Finanzierungsgrundlagen einschließlich eines gemeinsam zu vergebenden Budgets, Augenhöhe der Abteilungsleitungen und die gemeinschaftliche Wahrnehmung der Verantwortung für wirtschaftliche Belange genauso wie für Belange von Forschung und Lehre“. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren könne „das Zentrum für Neurologie als Modell für Departmentstrukturen in der Universitätsmedizin in Deutschland dienen“.

---

## Korrespondenzadresse

---

### Prof. Dr. T. Gasser

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH),  
Zentrum für Neurologie,  
Universitätsklinikum Tübingen  
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen  
Thomas.Gasser@uni-tuebingen.de

---

## Zeit. Was sie mit uns macht und was wir aus ihr machen

*Besprochen von Georg W. Kreutzberg, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Direktor Max-Planck-Institut für Neurobiologie, 82152 Martinsried*

Zeit ist der Stoff, aus dem wir gemacht sind.

Seit Menschen aufschreiben, was sie denken, seit es Literatur, Philosophie oder Theologie gibt, ist die Zeit ein Thema, das Bücher füllt. Und jetzt noch ein Buch über die „Zeit. Was sie mit uns macht und was wir aus ihr machen.“ Cui bono? Für uns alle, denn „Zeit ist der Stoff, aus dem wir gemacht sind“.

Angesichts der Erfolge der Chronobiologie könnte man glauben, die Problematik des Zeitverständnisses sei inzwischen eine Domäne der Naturwissenschaften geworden. Gerade deshalb ist eine Rückbesinnung auf die Welt der subjektiven Wirklichkeiten von Zeit, wie sie sich uns in den Werken der Philosophie, der Künste, der Literatur und im kollektiven Bewusstsein unserer Kultur darbietet, von größtem Interesse, ganz besonders für die Hirnforschung.

Wer wäre dieser Aufgabe besser gewachsen als Rüdiger Safranski. Er hat uns schon beschenkt mit den besten biografischen Analysen unserer großen Meister aus Klassik und Romantik und aus der Philosophie von Kant bis Heidegger. Nun aber das Unerwartete, er schreibt ein Buch über die Zeit. Was hat er uns zu sagen?

Zehn Kapitel führen uns durch die vielen Aspekte, denen sich unser fühlender, erkennender, erinnernder, planender Geist in der Zeit ausgesetzt sieht. Doch wie und wann erleben wir Zeit? „Der Mensch ist im Gegensatz zum Tier ein Wesen, das sich langweilen kann“, so beginnt das Buch und dann folgt ein spannendes Kapitel über die Langeweile, die uns die intensivste Wahrnehmung von Zeit aufzwingt. Unsere Aufmerksamkeit ist dann dem Vergehen von Zeit

gewidmet, so in der Schlaflosigkeit, im Wartezimmer, bei Verspätung am Treffpunkt, in Samuel Becketts „Godot“. Der ganze Reichtum unserer Wahrnehmungswelt wird paralytisch im zweitönigen Tick-Tack des Uhrengeräuschs. Ein Mönch hat mich einmal belehrt, wie damit umzugehen sei: Er übe sich in Geduld.

Der eintönigen Zeit entspricht im Raum dessen Regelmäßigkeit, die gleichermaßen Langeweile erzeugt. „Der ausgedörrte Geist der Geometrie“ zu besichtigen in den betonierten Vorstädten des unsozialen Wohnungsbaus. „Der gleichförmig gegliederte Raum entspricht dem Erlebnis des Immergleichen in der Zeit“. Der Raum erweist sich dann als eine Metapher der Zeit und beide ziehen uns hinein in die große existenzielle Leere. So hat das Martin Heidegger verstanden: „Durch Auslegung des Wesens der Langeweile zum Wesen der Zeit durchzudringen und schließlich dadurch die Freiheit des Daseins zu erleben“.

„Wer kennt sie nicht, die Zeit des Anfangens. Eine neue Liebe, eine neue Arbeit, ein neues Jahr.“ Man muss nicht Hermann Hesse zitieren, um den Zauber zu spüren. Es ist eine universelle Erfahrung, dass zu all unserem Handeln immer ein Anfang gehört, und dass dieser Anfang auf ein Wollen in Freiheit gründet. Doch haben wir überhaupt einen freien Willen? Oder sind wir determiniert? Etwa durch Gottes Ratschluss oder die Biologie, d. h. die Gene, die unser Verhalten bestimmen sollen. Freier Wille sei eine Illusion, wurde von einigen Hirnforschern lautstark als Ergebnis einiger Experimente behauptet. Wie so oft in Streitfragen der Naturwissenschaften ist die Wirklichkeit kein Entweder-Oder, sondern ein Sowohl-als-Auch. Für tausend Entscheidungen, die wir täglich machen, hat uns die Evolution mit dem Instrument der determinierten Verhaltensmuster beschenkt. Als der Mensch aus Überlebensnotwendigkeit in eine soziale und

kulturelle Evolutionsphase durch freie Hände und mit Sprachvermögen eintrat, reichten determinierte, vorgemünzte Verhaltensmuster nicht mehr aus. Im Zusammenleben von so komplizierten „Gehirnen“ wie den unsrigen, wird die Identifizierung von Urheberschaft aller Handlungen unverzichtbar. Diese ist aber nur sinnvoll und möglich, wenn dem Handeln eine Bewusstheit und ein Wollen in Freiheit zugrunde liegen. So wird aus einem determinierten Zeitkorsett die offene Zeit als subjektive Wirklichkeit. Im Dialog von Subjekten entstanden das Bewusstsein, die Erfahrung von freiem Willen und von Freiheit.

Als eine weitere Frucht der Homination durch dialogische, soziokulturelle Evolution hat man das „Samaritergen“ interpretiert, bei Safranski ist es die „Zeit der Sorge“. Es sind dies Sorge für Selbst und Andere, Vorsorge, Verantwortung, Einhaltung von Verträgen, Versprechen, sozialen Normen, kurz, was unsere menschlichen Existenzen zusammen hält. Es ist eben zu kurz gesprungen, den Menschen zu verdinglichen, als sei er ein System von Zellen, Neuronen und Informationen. Zwar hat der Mensch das alles aber er ist mehr. Neue Qualitäten entstehen durch Zunahme der Komplexität auch in der Neurobiologie, das Erlebnis offener Zeit ist ein solches Resultat, wenn aus Millionen von zellulären Uhren unseres Organismus schließlich der zirkadiane Rhythmus unserer Tage und Nächte wird und ein Zeiterlebnis entsteht als mentales Universum, das die „Family of man“ zusammenbindet.

Diese einheitliche Weltzeit koordiniert die unterschiedlichsten Kulturen. Räumliche Distanzen, früher einmal Schutz gewährend, lösen sich in der Gleichzeitigkeit auf. Die Welt wird zum Dorf, in dem Geld in vielfachen Billionen bewegt wird – ohne Zeitverlust durch „Entfernung der Entfernung“. Safranski fasst das Wesen

der Vergesellschaftung der Zeit so zusammen: Der Gegenwart alle Macht, die Vergangenheit gespeichert und die Zukunft bewirtschaftet. Was den alten Griechen einmal ihr Kairos war, die gut gelebte Zeit und ein gelungenes Leben, ist den Heutigen ihr Zeitregime. Alles hat seine Zeit und muss in seiner Zeit getan werden: Die Arbeit, die Muße, die Schule, die Elternschaft, der Beruf, die Karriere, der Ruhestand. Da wird die Zeit zum knappen Gut und wie alles, was knapp ist, muss auch die Zeit bewirtschaftet werden. Zeit wird zur Ware und konsequent zu Geld.

Das Wirtschaften mit der Zukunft wird zum Geschäft der Kreditwirtschaft. Die Banken erfinden Geld, das ihnen nicht gehört und das es eigentlich in der Gegenwart noch nicht gibt. Es existiert nur als Option auf die Zukunft, also auf die Zeit die kommt. Wir blicken in die Zukunft und fragen, wie wir leben wollen, wie sich die Gesellschaft für unsere Kinder und Enkel entwickeln wird. Das sind eminent politische Fragen. Aber ist die Politik noch in der Lage, Antworten darauf zu finden? In seinen doch recht kulturpessimistischen Betrachtungen konfrontiert uns der Autor mit der Problematik der politisierten Zeit. Die Technologien von Raum und Zeit haben zu einer grenzwertigen Beschleunigung geführt. Obwohl die Zeit an sich nicht knapp werden kann, verbrauchen wir immer mehr davon. Alexander Kluge sieht einen „Angriff der Gegenwart auf den Rest der Zeit“. Der Soziologe und Zeitforscher Hartmut Rosa sieht den Grund für die Steigerung des Lebenstempos im messbaren Wachstum der Zahl der Erlebnis- und Handlungsepisoden pro Zeiteinheit. In dem Bestreben immer mehr in

kürzerer Zeit zu tun, macht sich das Gefühl breit, es nicht mehr zu schaffen. Der Zeitgenosse und -konsument nähert sich in zeitlicher Hinsicht dem Bankrott. Für die Einleitung der „Temporalinsolvenz“ ist der Psychotherapeut die richtige Adresse.

Hatte der Leser bis zur Seite 153 reichlich Gelegenheit, sich an der wunderbaren Belesenheit und dem Kenntnissreichtum eines Wanderers in den Welten der Philosophie, Geschichte und Literatur zu erfreuen, so ist er von Kap. 7 völlig überrascht. Ein *homme de lettre* erklärt kompetent und allgemeinverständlich Einsteins Relativitätstheorie und ihre Bedeutung für das Verständnis von Zeit in der modernen Physik. Das muss man lesen und nicht besprechen.

Wie um den Leser nach so viel Abstraktion zu versöhnen, wird es noch einmal feuilletonistisch leicht mit dem Spiel mit der Zeit, der Geburt des Erzählens und dem bezaubernden Augenblick von Musik und Kunst als Überwinder der Zeit. Wie sollte der Schluss von etwas anderem handeln als von der Endlichkeit der Zeit, die uns Sterblichen vergönnt ist, von unserem Tod und dem je einmaligen Moment, wenn wir das Zeitliche segnen.

Wie so oft ist es nicht ohne Schmerz, als Leser ein Buch zu beenden, hier überwiegt Dankbarkeit. Cicero meinte einst „*timeo virum unius libri*“, frei verdeutscht „Ehrfurcht vor dem Mann, der ein einziges Buch geschrieben hat“. Safranskis „Zeit“ ist eigentlich eine mentale Autobiografie, ein Itinerarium durch die Landschaften des Geistes, eine Wanderschaft durch die Gedankenwelt der Großen in Literatur, Philosophie, Kunst und Wissenschaft. Zeit war auch der Stoff, aus dem diese Unsterblichen gemacht waren.



*Rüdiger Safranski  
Zeit. Was sie mit uns macht und was wir  
aus ihr machen.*

*Hanser Verlag München 2015,  
72 Seiten, Fester Einband  
ISBN 978-3-446-23653-0  
€ 24,90*

### Alzheimer Forschung Initiative e. V. schreibt Fördergelder aus



Die gemeinnützige Alzheimer Forschung Initiative e. V. (AFI) stellt auch in diesem Jahr wieder Forschungsgelder für engagierte Alzheimer-Forscher bereit.

Wissenschaftler an deutschen Universitäten und öffentlichen Einrichtungen können die finanzielle Förderung eines Forschungsvorhabens auf dem Gebiet der Ursachen-, Diagnose- und klinischen Forschung beantragen. Ausgeschrieben werden bis zu 80.000 € für maximal zwei

Jahre. Für junge promovierte Alzheimer-Forscher stellt die AFI Mittel von bis zu 40.000 € bereit. Internationale Forscherkooperationen werden gemeinsam mit den Partnerorganisationen aus den Niederlanden (ISAO) und Frankreich (LECMA) unterstützt.

Alle Anträge werden vom Wissenschaftlichen Beirat der AFI unter dem Vorsitz von NWG-Mitglied Prof. Dr. Thomas Arendt, Universität Leipzig, zu-

sammen mit den Beiräten der Partnerorganisationen in den Niederlanden und Frankreich sowie externen Gutachtern bewertet. Die Antragsteller werden Anfang November über die Möglichkeit einer Forschungsförderung benachrichtigt. Die Antragstellung erfolgt über ein Online-Portal, das unter [www.alzheimer-research.eu](http://www.alzheimer-research.eu) zu erreichen ist.

### Der Einsendeschluss für Anträge auf Forschungsförderung ist Montag, der 7. März 2016

Informationen zu weiteren Förderungsmöglichkeiten der AFI wie Reisekostenzuschüsse oder Weiterbildungsaufenthalte finden interessierte Forscher im

Internet unter [www.alzheimer-forschung.de/forschung](http://www.alzheimer-forschung.de/forschung). Die AFI hat bisher insgesamt 177 Forschungsaktivitäten mit über 7,7 Mio. Euro unterstützen. Damit

ist die AFI der größte private Förderer öffentlicher Alzheimer-Forschung in Deutschland.

### Erratum

Im Artikel „Förderprogramm für Glia-Forschung in Japan – Das ‚Glial Assembly‘-Konsortium“ von Kazuhiro Ikenaka

(übersetzt von Frank Kirchhoff) in Neuroforum 3/2015 (Themenheft Glia) auf S. 117–118 ist leider die Website des

Konsortiums falsch wiedergegeben. Der korrekte Link lautet: <http://square.umin.ac.jp/gliallasembl/en/>

### Neueintritte

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

Brömer, Dr. Meike (Bonn)  
Constantin, Oana (Bremen)  
Czechowska, Nicoletta (Bonn)  
Ferber, Roland (Aachen)  
Garg, Pretty (Düsseldorf)  
Gruenewald, Dr. Benedikt (Jena)

Leyk, Janina (Oldenburg)  
Maamoun, Amr (Göttingen)  
Manrique Castano, Daniel (Bochum)  
Mueller, PD Dr. Bernhard W. (Essen)  
Nozaki, PhD Chihiro (Bonn)  
Peter, Franziska (Rostock)  
Pitz, Vanessa (Biedenkopf)  
Roeske, Dr. Sandra (Bonn)  
Ruff, Tobias (Heidelberg)  
Sadangi Chinmaya, (Marburg)

Sarasola-Sanz, Andrea (Tübingen)  
Schmid-Hertel, Dr. Nicole (Jena)  
Sesia, PhD Thibaut (Köln)  
van Rienen, Antonia (Bonn)  
Weissflog, Dr. Lena (Frankfurt)  
Yildizoglu, Behiye Tugce (München)

Der Mitgliedsstand zum 1. Februar 2016 beträgt 2073 Mitglieder.



# Guter Rat muss nicht teuer sein



5., aktualisierte u. erw. Aufl.  
2014. XIII, 326 S. Brosch.  
978-3-662-43664-6  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



2015. IX, 227 S. Geb.  
978-3-662-45336-0  
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |  
\* sFr 19,00



5., korr. Aufl. 2014.  
X, 192 S. 36 Abb. in Farbe.  
Brosch.  
978-3-642-41676-7  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



2015. IX, 100 S. 19 Abb.  
Mit Online-Extras. Brosch.  
978-3-662-44403-0  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



2014. XI, 115 S. 5 Abb.  
Brosch.  
978-3-642-54822-2  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



2014. XI, 230 S. 172 Abb.  
in Farbe. Brosch.  
978-3-662-43755-1  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



2014. X, 244 S. 79 Abb.  
Brosch.  
978-3-642-38356-4  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



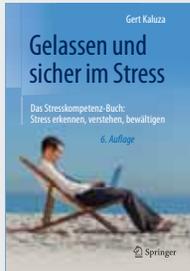
2015. XIII, 205 S. 30 Abb.,  
29 Abb. in Farbe. Brosch.  
978-3-662-44346-0  
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |  
\* sFr 25,00



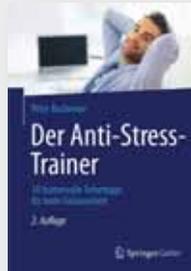
2015. IX, 250 S. 25 Abb.  
Geb.  
978-3-662-45206-6  
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 |  
\* sFr 31,50

€ (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.

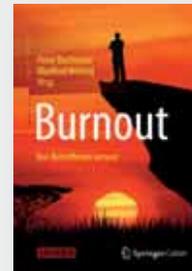
# Hilfe zur Selbsthilfe



6. Aufl. 2015. 190 S.  
33 Abb. in Farbe.  
Brosch.  
978-3-662-45807-5  
€ (D) 19,99 | € (A)  
20,55 | \*sFr 25,00



2. Aufl. 2014. X,  
154 S. Geb.  
978-3-658-02393-5  
€ (D) 19,99 | € (A)  
20,55 | \*sFr 25,00



2015. XII, 326 S.  
Brosch.  
978-3-658-07702-0  
€ (D) 17,99 | € (A)  
18,49 | \*sFr 22,50



3. Aufl. 2015. XI,  
124 S. Brosch.  
978-3-662-44157-2  
€ (D) 22,99 | € (A)  
23,63 | \*sFr 29,00



2014. XVI, 220 S.  
19 Abb. Geb.  
978-3-642-54317-3  
€ (D) 14,99 | € (A)  
15,41 | \*sFr 19,00



2., vollst. überarb.  
Aufl. 2014. XI,  
111 S. 26 Abb.  
Mit Online-Extras.  
Brosch.  
978-3-642-39325-9  
€ (D) 19,99 | € (A)  
20,55 | \*sFr 25,00



2014. X, 165 S. Geb.  
978-3-642-45002-0  
€ (D) 19,99 | € (A)  
20,55 | \*sFr 25,00



2015. XVIII, 269 S.  
9 Abb. Geb.  
978-3-642-54973-1  
€ (D) 24,99 | € (A)  
25,69 | \*sFr 31,50



2015. X, 217 S.  
41 Abb., 22 Abb. in  
Farbe. Brosch.  
978-3-662-45263-9  
€ (D) 19,99 | € (A)  
20,55 | \*sFr 25,00

Beitrittserklärung:  
Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

**Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:**

Name \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Titel \_\_\_\_\_

**Dienstadresse**

Universität/Institut/Firma \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Tel./Fax/eMail \_\_\_\_\_

**Privatadresse**

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Tel./Fax \_\_\_\_\_

**Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds**

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

**Datum/Unterschrift**

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

**Datum/Unterschrift**

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Stefanie Korthals  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin  
Zelluläre Neurowissenschaften  
Robert-Rössle-Straße 10  
  
13092 Berlin

**Ich optiere für folgende 2 Sektionen:**  
(bitte ankreuzen)

- Verhaltensneurowissenschaften
- Zelluläre Neurobiologie
- Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Molekulare Neurobiologie
- Klinische Neurowissenschaften
- Computational Neuroscience
- Kognitive Neurowissenschaften

**Ich bin Student** (Bescheinigung anbei)  ja  nein

**Ich bin**  weiblich  männlich

**Jahresbeitrag:**  
(bitte ankreuzen)

- 70,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- 30,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im  
Ruhestand, Arbeitslose

**Überweisung:**

Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05  
BIC: DEUTDEB110

**Einzug über VISA-Kreditkarte:  
Einzug über EUROcard:**

Kartennummer \_\_\_\_\_  
  
Exp. Date \_\_\_\_\_  
  
Betrag \_\_\_\_\_  
  
Name \_\_\_\_\_  
  
Unterschrift \_\_\_\_\_

**BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG**

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
von meinem Konto

bei der Bank \_\_\_\_\_  
  
IBAN \_\_\_\_\_  
  
BIC \_\_\_\_\_

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von  
€ \_\_\_\_\_ einzuziehen

Ort, Datum \_\_\_\_\_  
  
Unterschrift \_\_\_\_\_  
  
Kontoinhaber \_\_\_\_\_  
  
Anschrift \_\_\_\_\_

## Glass Capillary Nanoinjector



- Ultraprecise Nanoinjection
- Wireless Injection Control
- *In Vitro* or *In Vivo* Experiments
- PC and Smartphone Control

## Wireless Digital Stereotaxic



- Atlas Integration
- Wireless Monitoring of the Probe
- Individual Atlas Adaptation
- Angled Trajectories

## Smart BregmaFinder



- Bregma Detection
- Camera-Driven Positioning
- Experiment Monitoring
- Video Streaming

## Drill and Injection Robot



- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections
- No Tool Exchange