



Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung

Christiane Thiel

Zusammenfassung

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

Abstract

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

Keywords: psychopharmacology; neuroimaging; cognition; acetylcholine; dopamine

Einführung

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

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

Pharmakologisches fMRT

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

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

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

Exkurs

Verschiedene Ansätze bei pharmakologischen fMRT-Studien

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

Methode 1: Pharmakaeffekte im Rahmen kognitiver Paradigmen

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

Methode 2: Pharmakaeffekte auf funktionelle Konnektivität im Ruhezustand

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

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

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

Methode 3: Pharmakaeffekte anhand eines pharmakokinetischen Ansatzes

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

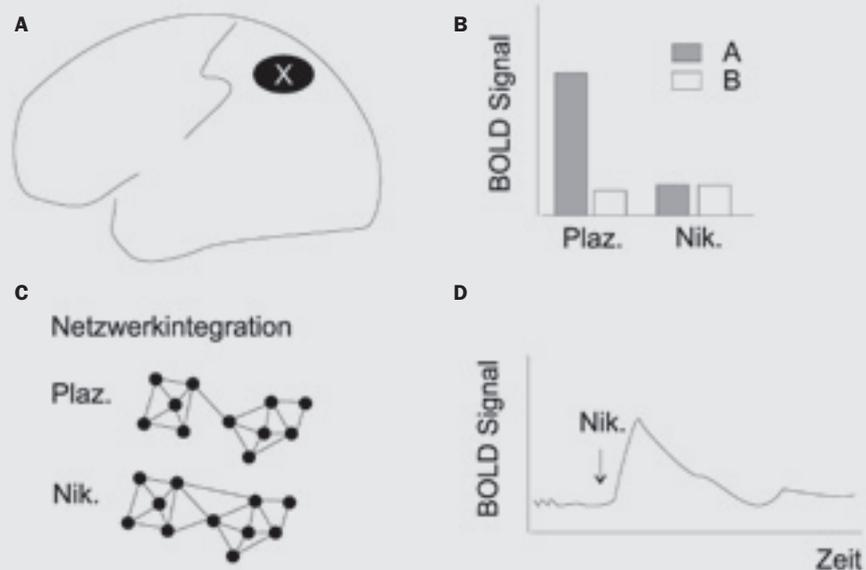


Abb. 1: Unterschiedliche pharmakologische fMRT-Ansätze. Pharmakaeffekte im Rahmen kognitiver Paradigmen beschreiben eine stimulus-spezifische Modulation von Hirnaktivität. Beispielsweise könnte die unter (A) eingezeichnete Hirnregion X eine wie in (B) dargestellte Modulation zeigen, bei der es zu einer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



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

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

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

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

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

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

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

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

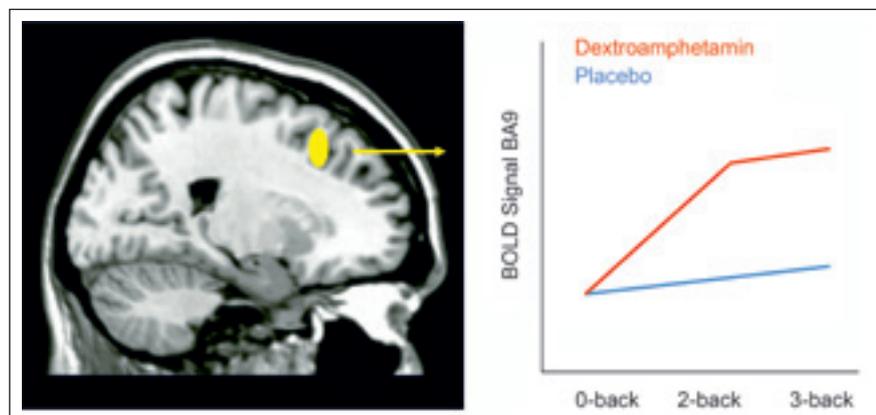


Abb. 2: Schematische, vereinfachte Illustration der Befunde von Mattay und Kollegen (2000). Eine Erhöhung dopaminergischer Aktivität mit Dextroamphetamin führt im Brodmann-Areal BA9 im Präfrontalkortex zu einer erhöhten Aktivität bei steigender Belastung des Arbeitsgedächtnisses. Als Arbeitsgedächtnisaufgabe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

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

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

Neurotransmitter und Kognition

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

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

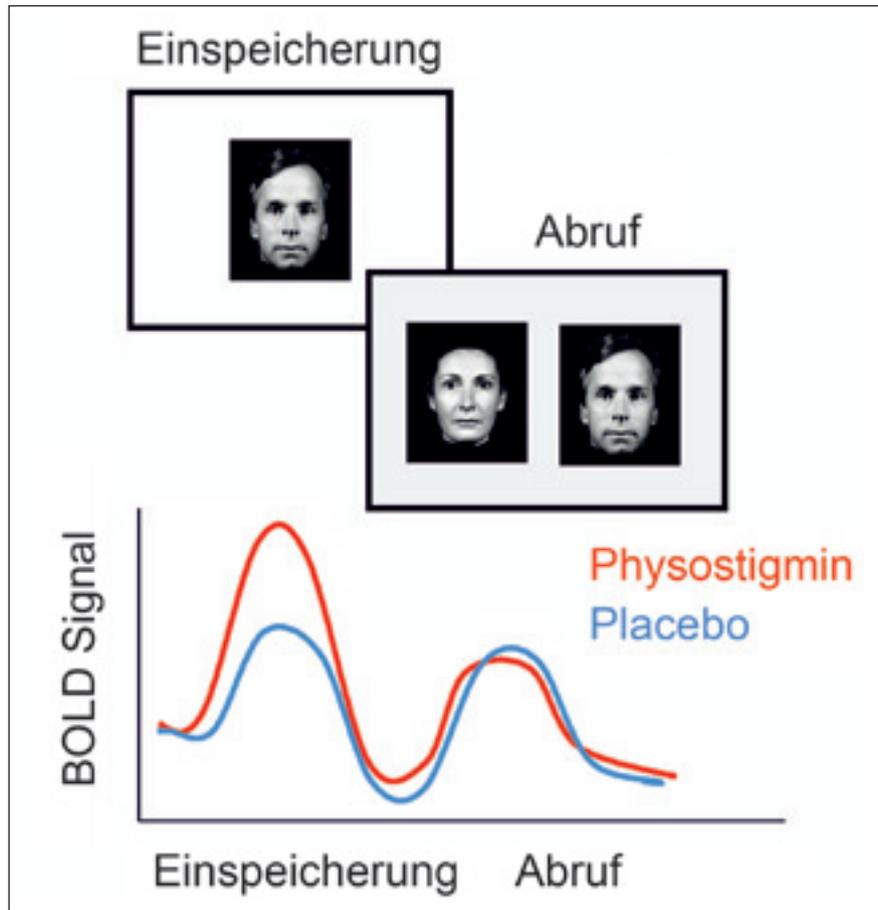


Abb. 3: Schematische, vereinfachte Illustration der Befunde von Furey und Kollegen (2001). Die Probanden mussten sich ein Gesicht merken und kurz darauf entscheiden, welches von zwei dargebotenen Gesichtern zuvor gezeigt wurde. Eine Erhöhung cholinergischer Aktivität mit Physostigmin führte während der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

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

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

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

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

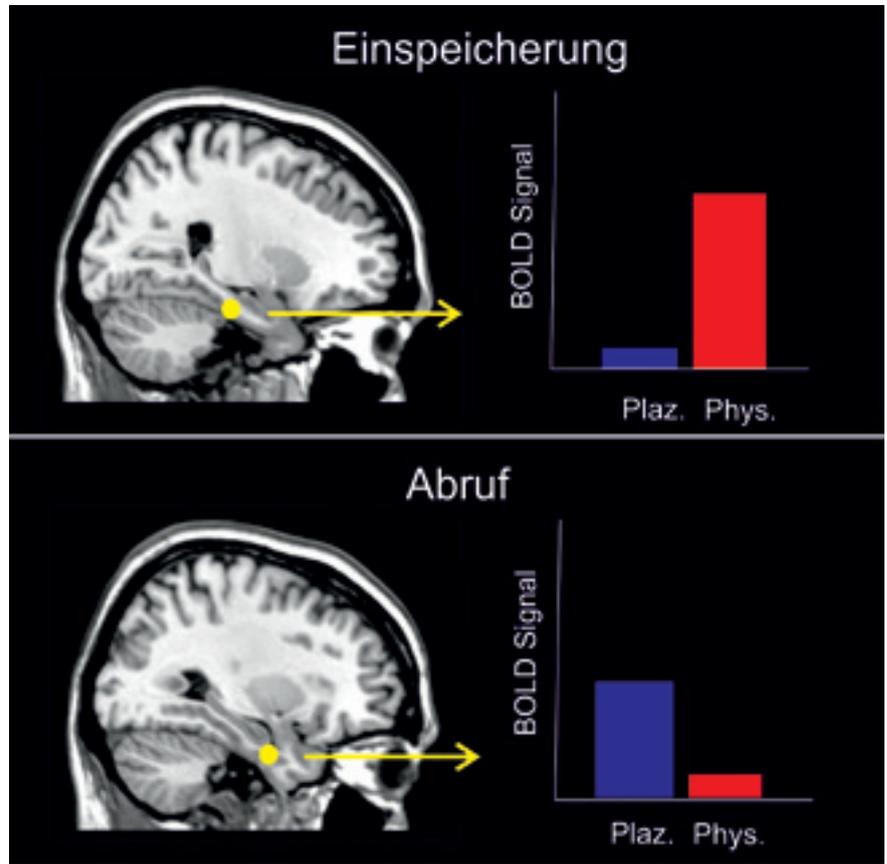


Abb. 4: Schematische, vereinfachte Illustration der Befunde von Kukulja und Kollegen (2009). Mediotemporale Hirnregionen, die in einer Quellengedächtnisaufgabe während der Einspeicherung später richtig erinnerte Gegenstände erhöhte Aktivität unter Physostigmin zeigen und während des Abrufs das entgegengesetzte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

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

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

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

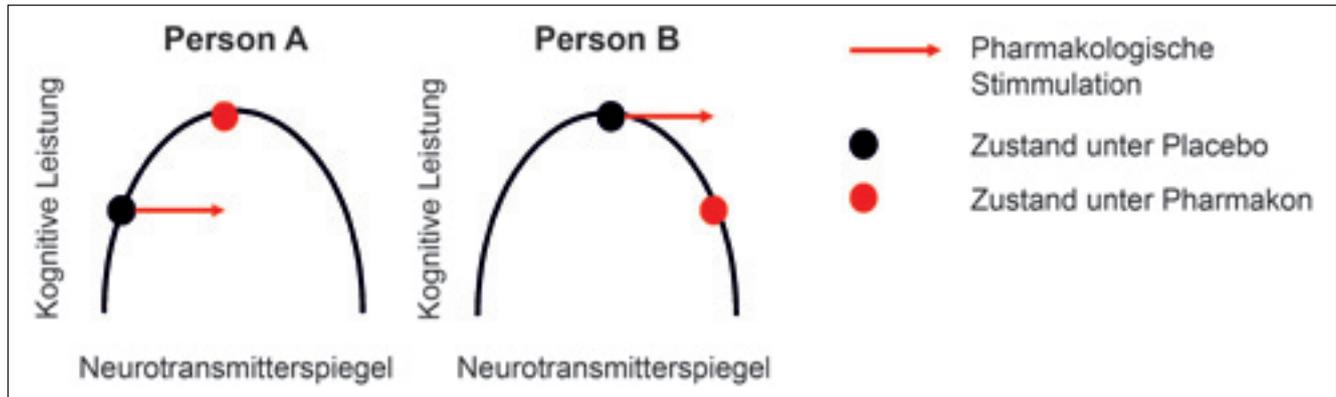


Abb. 5: Schematische Verdeutlichung des umgekehrt U-förmigen Dosis-Wirkungszusammenhangs. Zum einen zeigt die Kurve, dass sowohl zu niedrige Neurotransmitterspiegel als auch zu hohe zu niedrigen kognitiven Leistungen führen. Des Weiteren ist illustriert, dass zwei Personen je nach Ausgangsleistung unterschiedlich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

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

Ausblick

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

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

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

Literatur

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



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

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

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

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

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

Eine vollständige Literaturliste kann bei der Autorin angefordert werden.

Danksagung

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

Kurzbiografie

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

Korrespondenzadresse

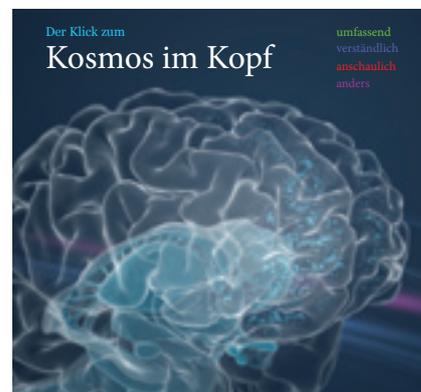
Prof. Dr. Christiane Thiel,
Department für Psychologie, Fakultät für
Medizin und Gesundheitswissenschaften
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg,
26111 Oldenburg
Tel.: +49 441 7983641
Fax: +49 441 7983848
E-Mail: christiane.thiel@uni-oldenburg.de

Öffentlichkeitsarbeit auf www.dasGehirn.info

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

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

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



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

Kontakt

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

