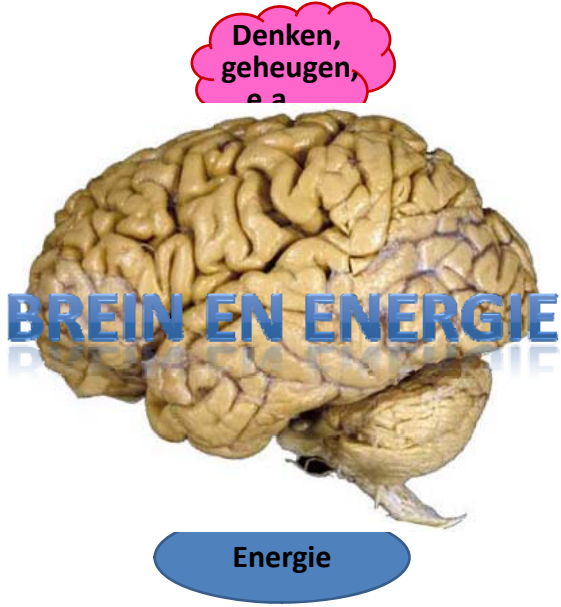




**BREIN EN ENERGIE:  
HEEFT ONS DENKEN ENERGIE NODIG?**

**Luc LEYBAERT**  
Afdeling Fysiologie - Dept. Medische Basiswetenschappen  
Fac. Geneeskunde & Gezondheidswetenschappen  
Universiteit Gent

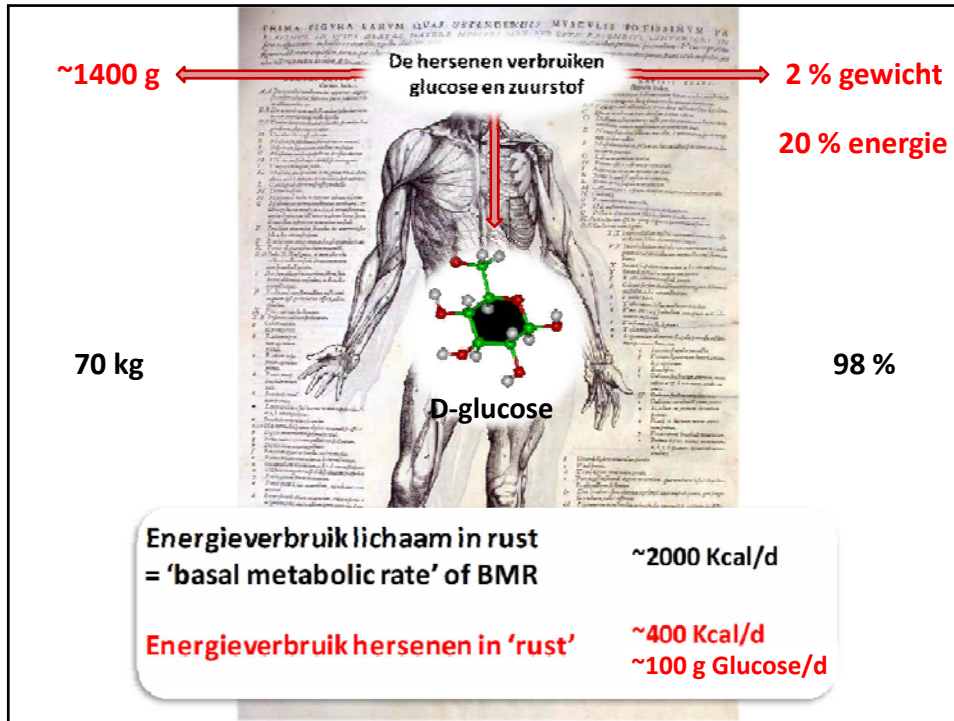
12 Juni, 2014



Denken,  
geheugen,  
...

**BREIN EN ENERGIE**

Energie



1400 g hersenen ...

TABLE 2. Mean Organ Weights by BMI

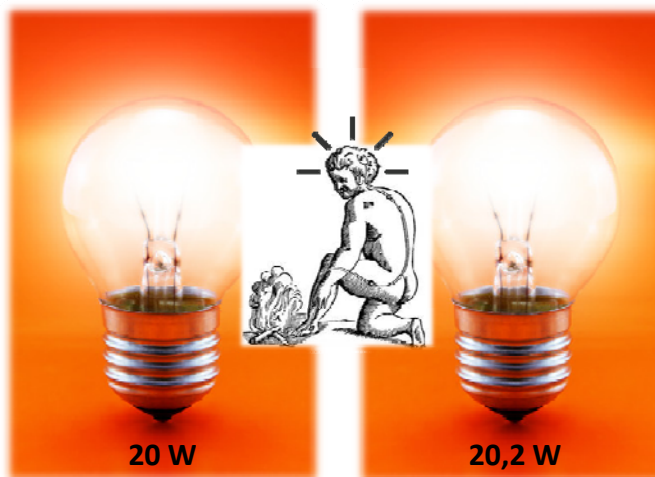
Organ	Overall		BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup>		18.5 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>		25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>		BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	
	Mean, g	Range, g	Mean, g	Range, g	Mean, g	Range, g	Mean, g	Range, g	Mean, g	Range, g
Brain	1407	1070-1767	1320	1100-1476	1400	1166-1646	1415	1070-1695	1425	1143-1767
Liver	1561	838-2584	1236	945-1689	1414	838-2013	1633	1115-2584	1874	1238-2530
Spleen	139	43-344	117	51-335	127	53-299	140	43-250	172	79-344
Right lung	445	185-967	400	193-702	437	187-811	456	185-967	433	194-901
Left lung	395	186-885	340	191-582	393	192-780	404	186-795	381	196-885
Right kidney	129	79-223	103	81-131	121	84-200	134	93-189	146	79-223
Left kidney	137	74-235	112	74-142	129	93-201	141	97-195	154	84-235

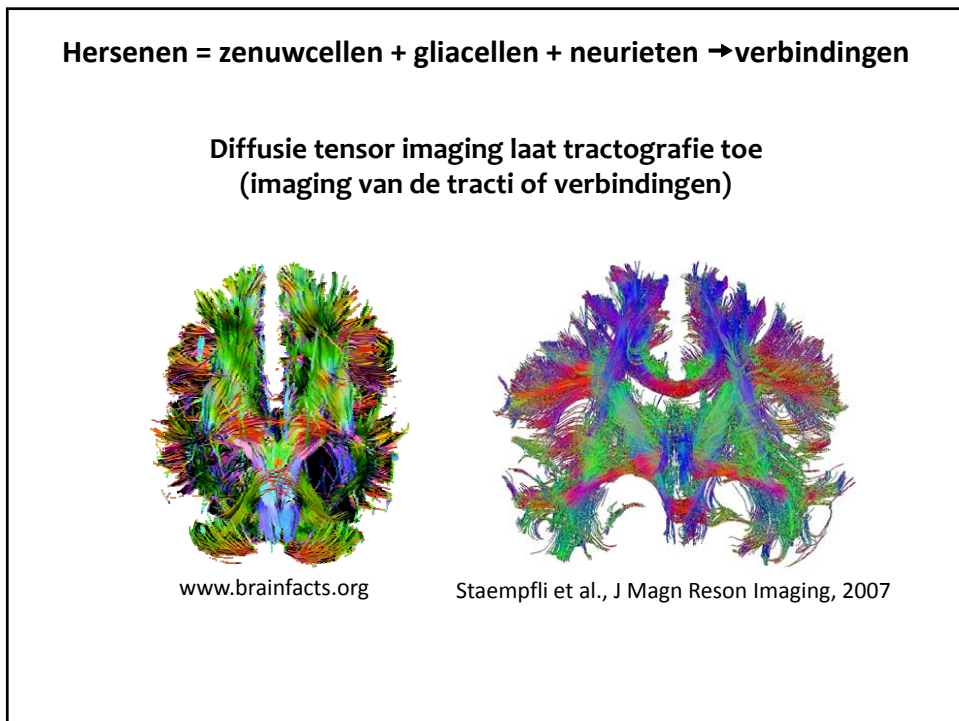
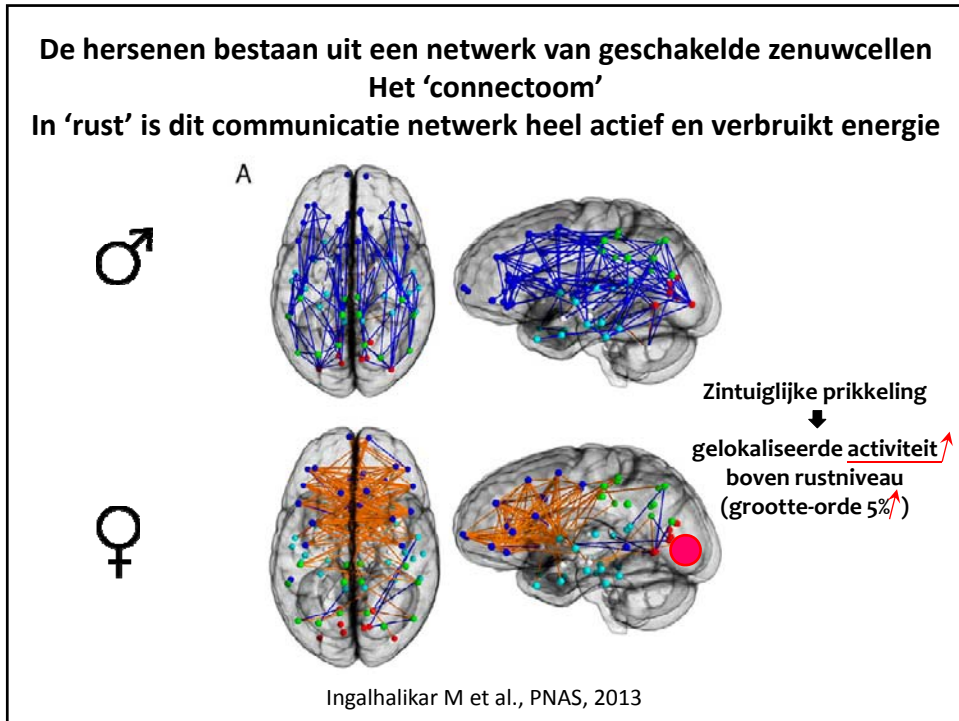
Molina & DiMaio, Am.J.Forensic Med.Pathol., 2012

**De hersenen verbruiken een vermogen van ongeveer 20 W**



**Zintuiglijke prikkeling veroorzaakt lokale activatie van de hersenen  
... maar geeft slechts een heel beperkte toename  
van het globale energieverbruik van de hersenen**

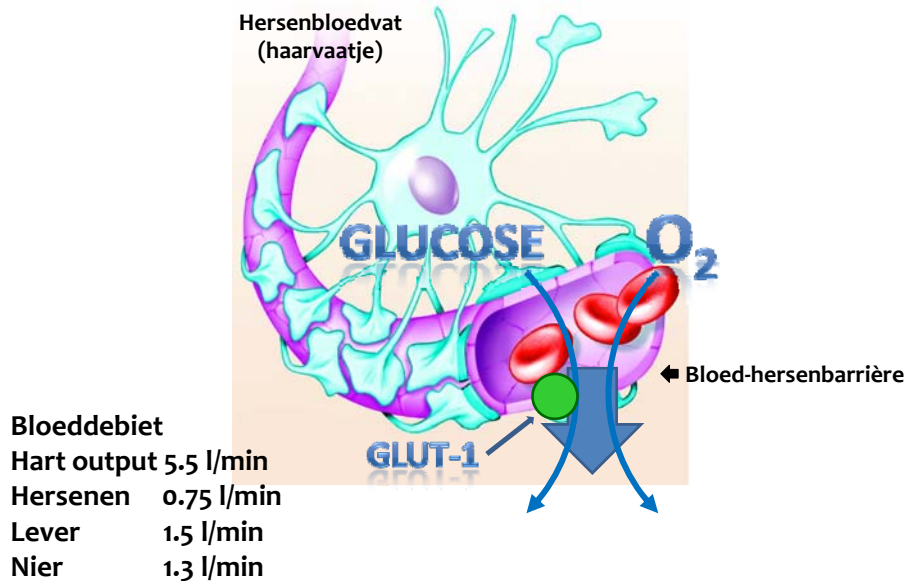


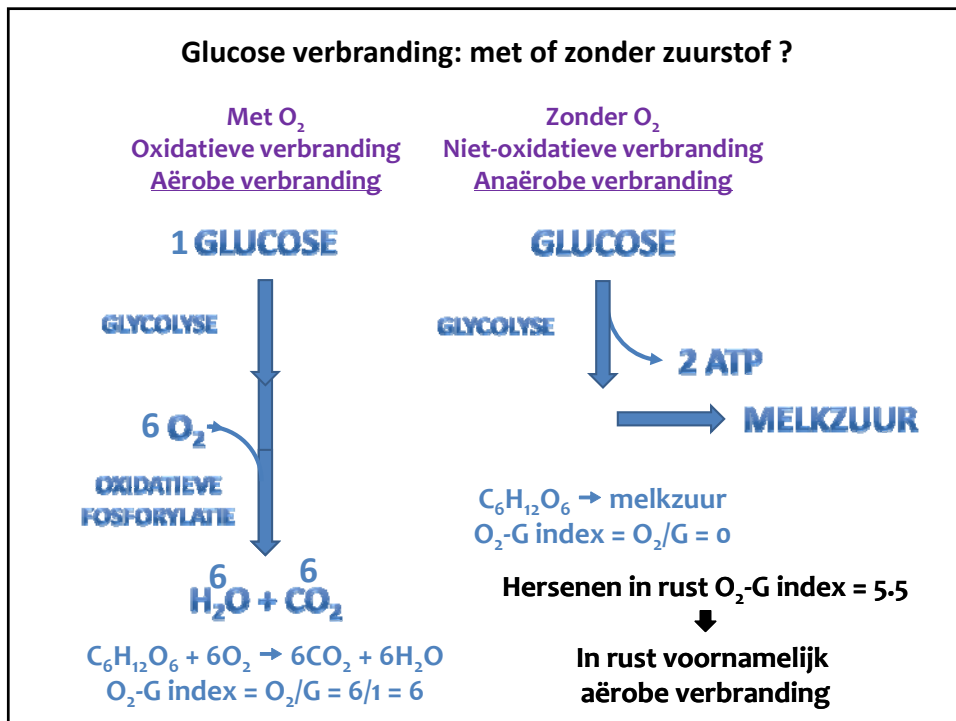
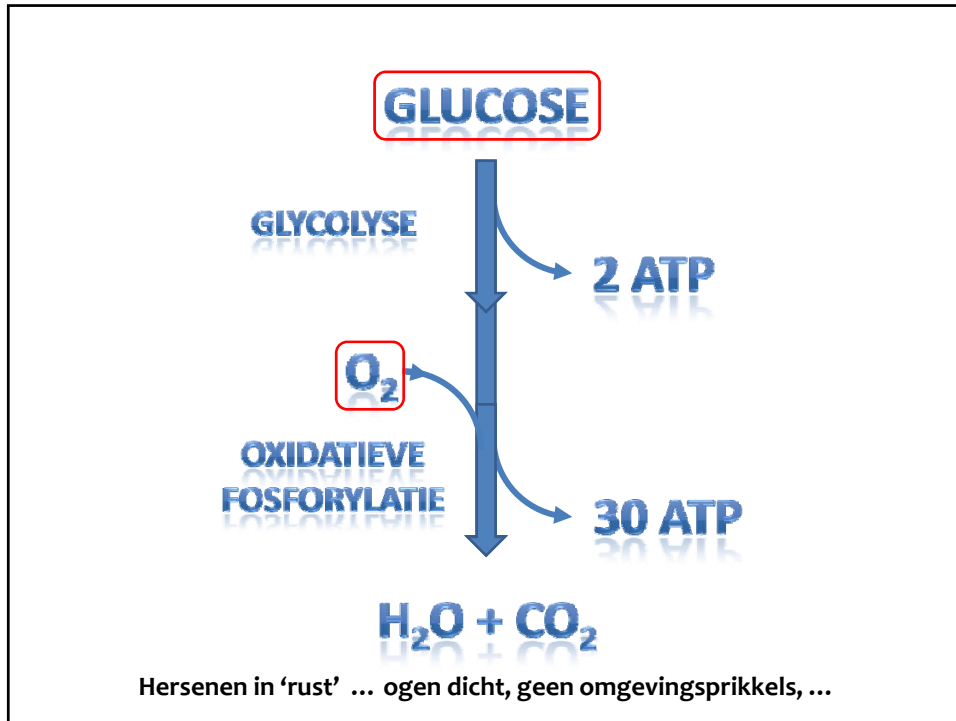


Glucose en zuurstof wordt aangevoerd via de hersenbloedvatjes

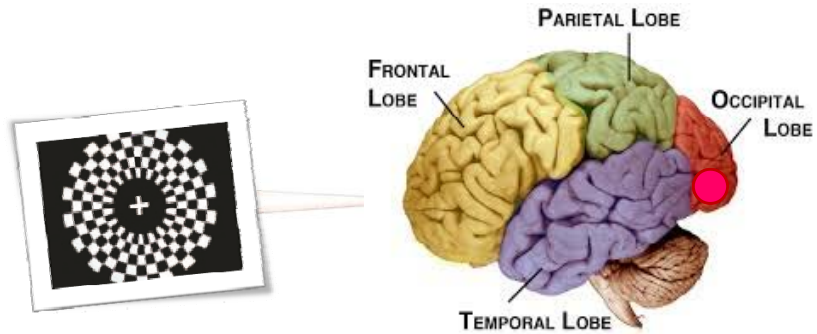


Glucose en zuurstof komen in de hersenen na passage over de **bloed-hersenbarrière**





**De hersenen worden geactiveerd bij zintuiglijke prikkeling**



Visuele prikkels activeren de hersenschors achteraan de hersenen

V1 = primaire visuele area ter hoogte van de occipitale hersenkwab

**Visual Cortex**  
Mapping receptive fields

Hubel & Wiesel, Nobelprijs 1981 (samen met Roger Sperry)

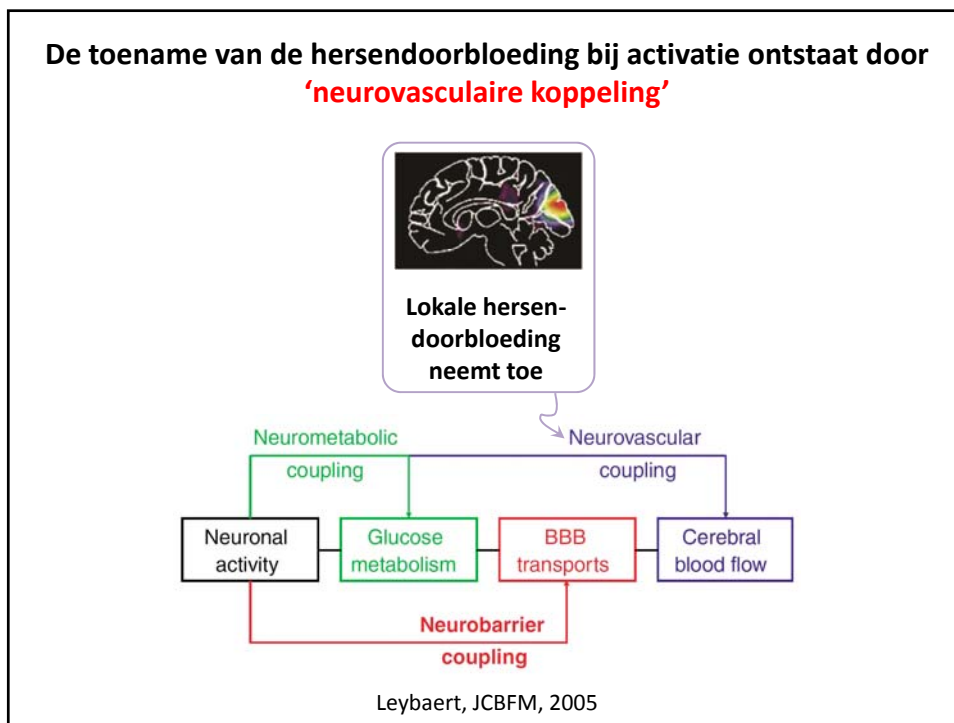
**Hersenactivatie kan in kaart gebracht worden met beeldscanners gebaseerd op positron emissie tomografie (PET)**

PET scan met $^{15}\text{O}_2\text{-H}_2\text{O}$ meet hersendoorbloeding <b>CBF</b>	PET scan met $^{18}\text{F-FDG}$ meet glucose opname <b>CMR<sub>G</sub></b>	PET scan met $^{15}\text{O}_2\text{-H}_2\text{O}$ meet O <sub>2</sub> opname <b>CMR<sub>O2</sub></b>
		
Lokale hersen- doorbloeding neemt toe	Lokaal glucose verbruik neemt toe	Lokaal zuurstof verbruik neemt <u>weinig</u> toe

Hersenactivatie stimuleert de lokale doorbloeding en glucose verbruik  
 maar heeft (onverwacht) weinig effect op het zuurstofverbruik

→ tijdelijke ont koppeling van glucose- en zuurstofverbruik

Fox & Raichle, PNAS, 1986



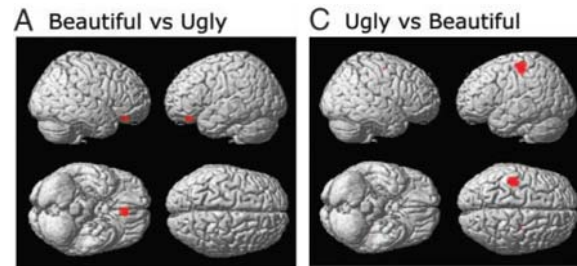


Neurovasculaire koppeling vormt de basis voor het meten van hersenactiviteit d.m.v.

**functionele magnetische resonantie imaging (fMRI)**

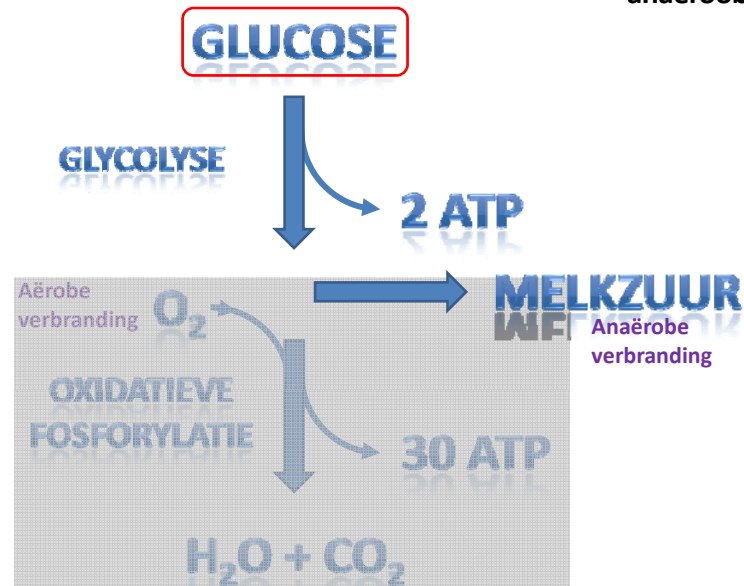
**Blood O<sub>2</sub>-Level Dependent fMRI (BOLD fMRI)**

BOLD fMRI meet geen zenuwcel activiteit  
maar wel de toename van de doorbloeding bij verhoogde zenuwcel activiteit



Kawabata & Zeki, J.Neurophysiol., 2004

Bij hersenactivatie gebeurt de initiële glucose afbraak in belangrijke mate anaëroob



## Marathon



### Aërobe verbranding

Hersenen in rust verbranden glucose zoals de spieren tijdens een marathon, d.w.z. met voorziening van voldoende zuurstof

## Sprint



### Anaërobe verbranding

Glucose afbraak bij hersenactivatie verloopt (initieel) zoals bij een sprint, nl. met een relatief tekort aan zuurstof en met vorming van melkzuur

**De hersenen gebruiken hoofdzakelijk glucose als energiestruaat**

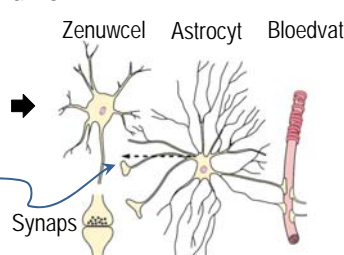
... maar kunnen ook ...

**-ketonen** gebruiken:     -β-OH boterzuur en acetoazijnzuur  
                                   -gevormd bij toename van de lipidenconcentratie  
                                   in het bloed (o.a. als complicatie bij diabetes mellitus)

↳ toepassing bij o.a. epilepsie behandeling bij kinderen:  
       dieet hoog in vetten en laag in koolhydraten




-zenuwcellen kunnen ook **monocarboxylaten** gebruiken  
       ↳ -lactaat = **melkzuur** anion  
       - pyruvaat

↳ melkzuur wordt gevormd in de astrocyten en opgenomen door de zenuwcellen  
       = 'astrocyt-neuron lactaat shuttle'



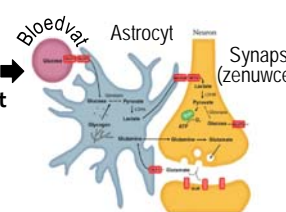
**Astrocyten bevatten ook nog glycogeen**

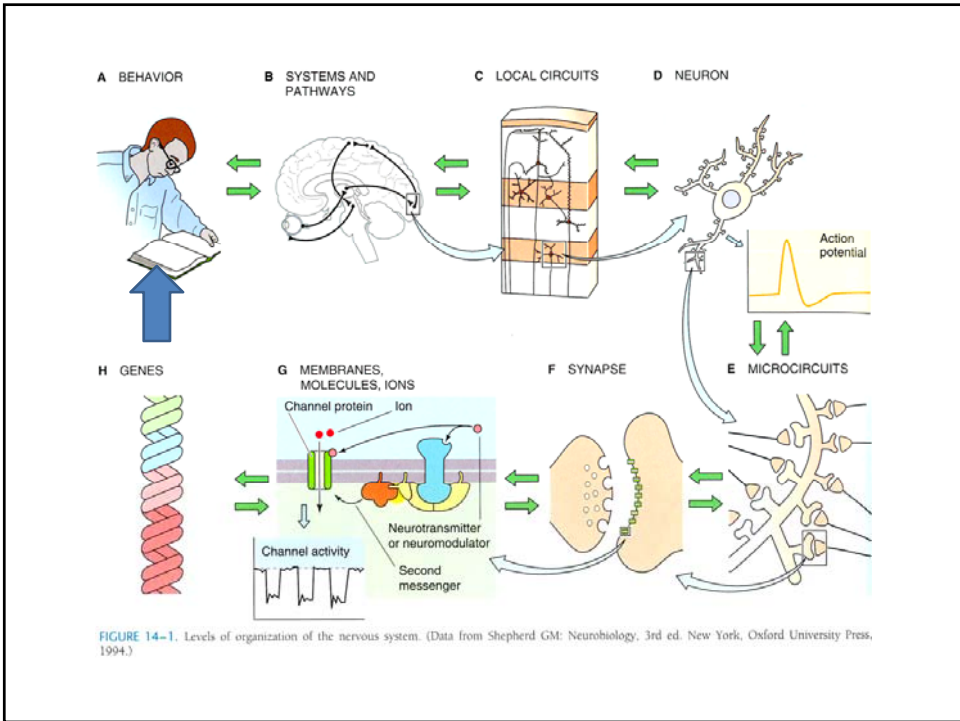
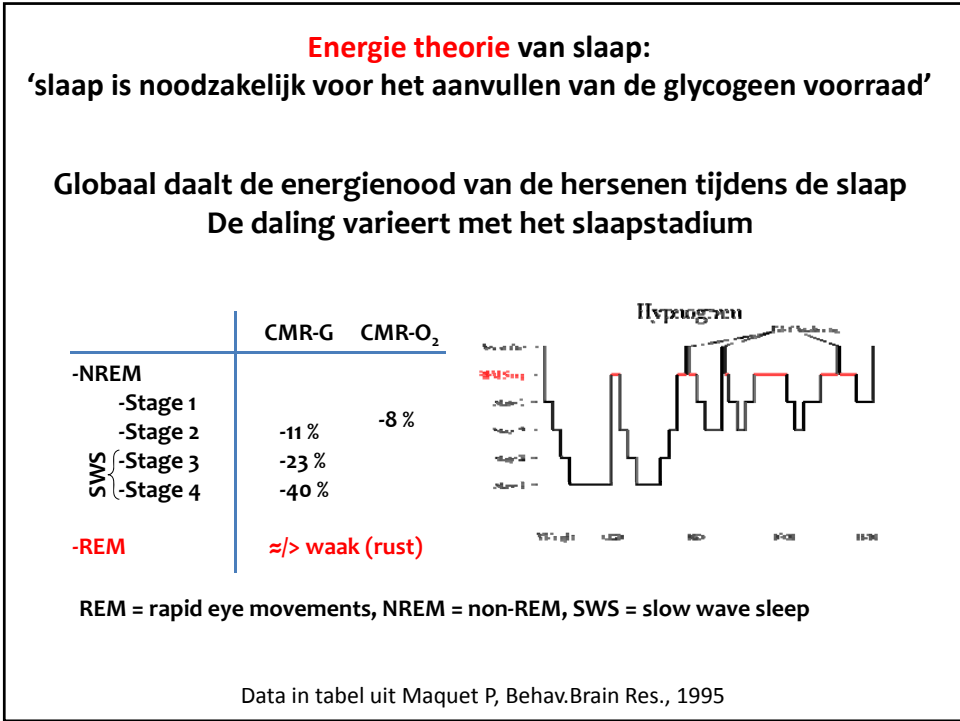
Zoals de lever glucose naar het bloed kan brengen tussen de maaltijden zijn de astrocyten mogelijks ook glucose leverancier bij hersenactivatie

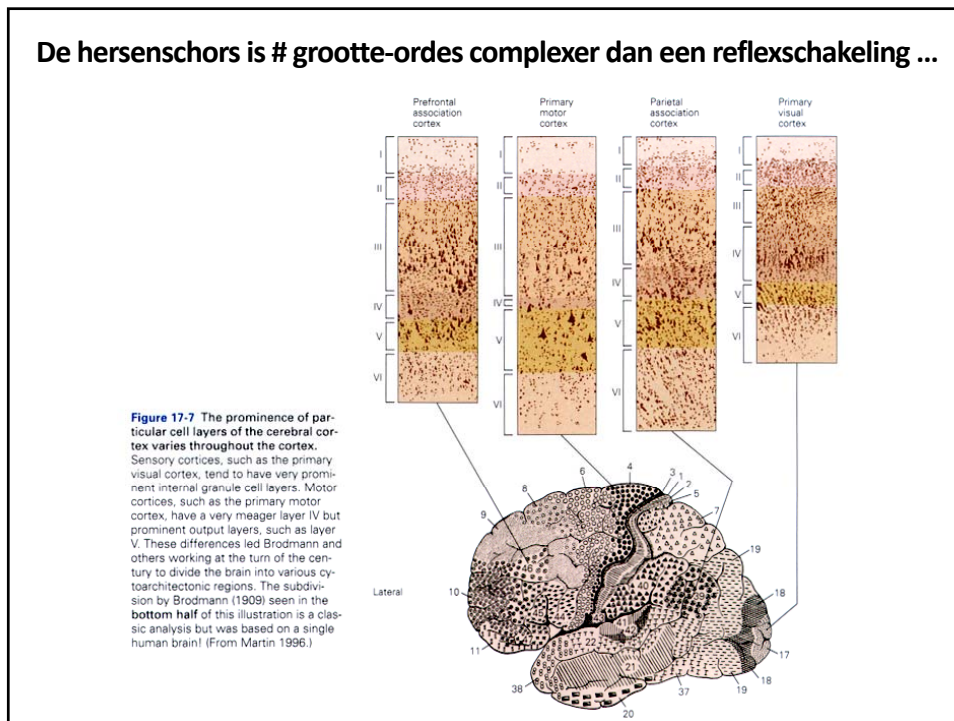
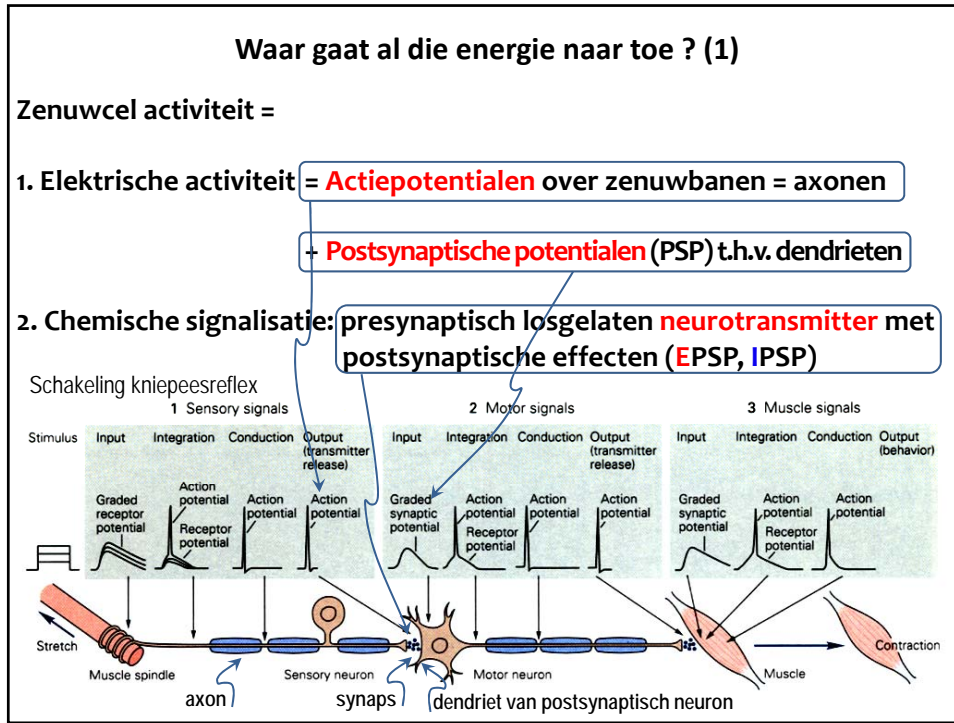
		Glycogeen inhoud relatief	Glycogeen inhoud absoluut	Glycogeen totaal
	Lever	100	100-500 μmol/g	100 g
	Skeletspier	10	30-100 μmol/g	400 g
	Hersenen	1	3-12 μmol/g	~3 g

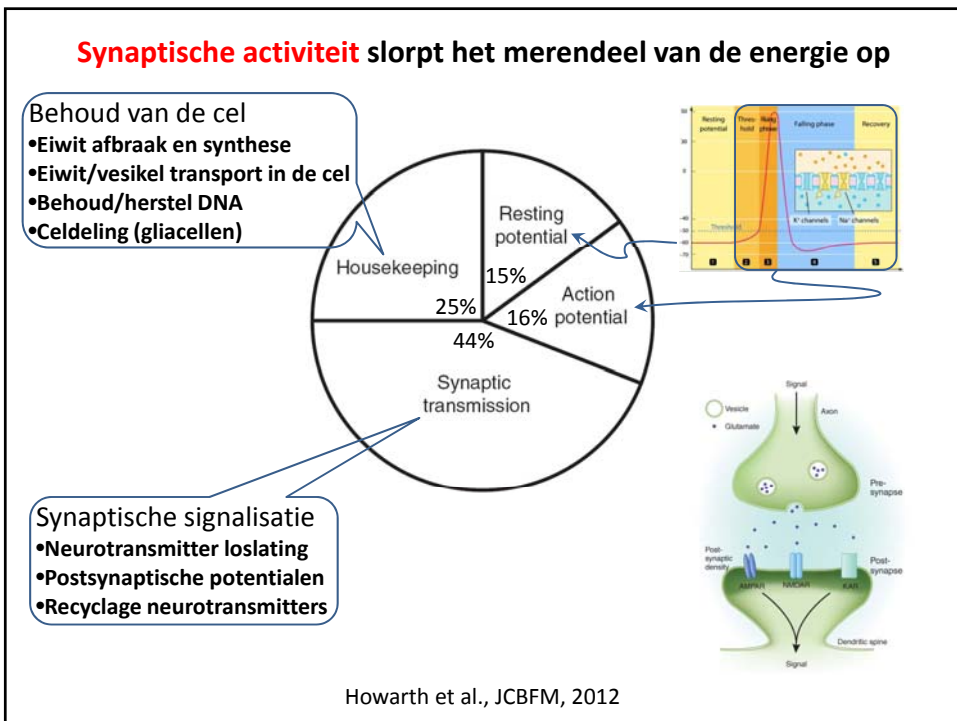
De glycogeen voorraad in astrocyten is beperkt en voldoende voor het ondersteunen van enkele minuten hersenactiviteit

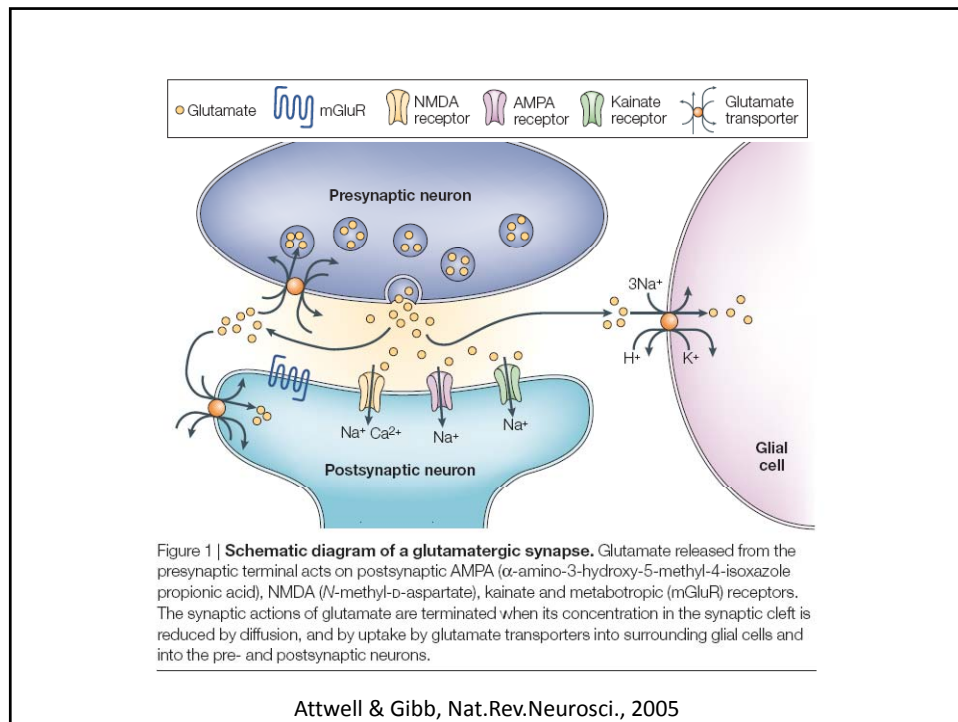
Astrocytair glycogeen speelt waarschijnlijk een rol in het suppleëren van extra glucose bij verhoogde hersenactiviteit











## Waar gaat al die energie naar toe ? (2)

### Twee voorbeelden

1. Geheugen
2. Bewustzijn

1. Geheugen: **synaptische plasticiteit**

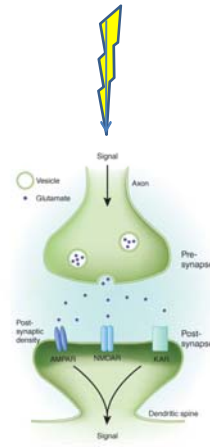


**Hebbian Synapse**

•“when an axon of cell A ... excites cell B and repeatedly and persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells so that A’s efficiency as one of the cells firing B is increased.”

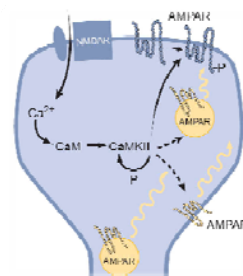
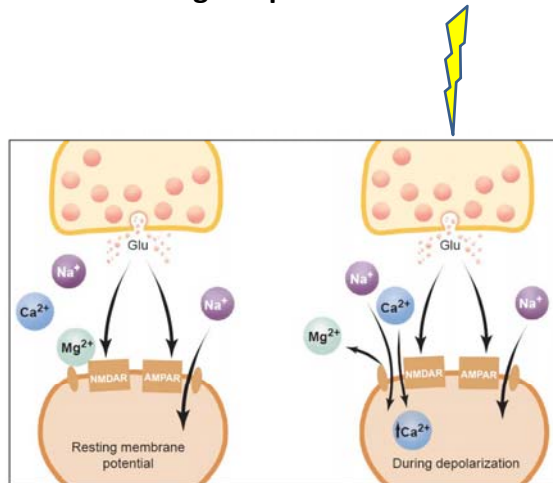
Donald Hebb, 1949

•Donald Hebb was a professor at McGill University. He is also known as the “Father of Cognitive Psychology”.



**LTP**  
Long-term potentiation

**LTP** ontstaat door opening van NMDA kanalen – dit geeft potentiatie van AMPA receptoren

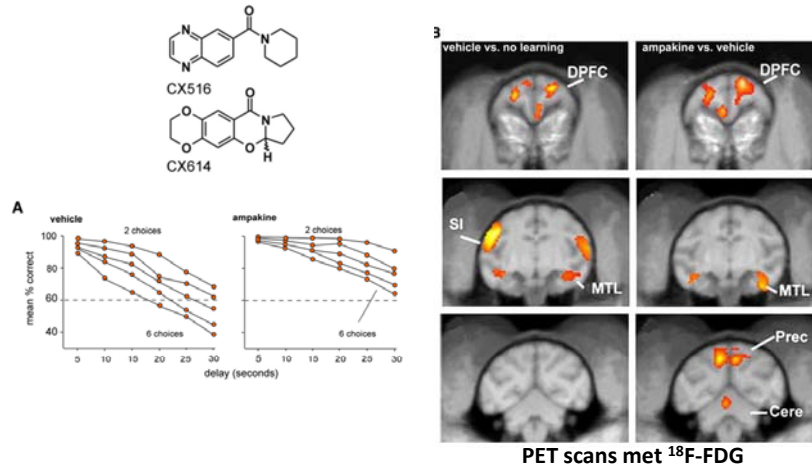


Malenka & Nicoll, Science, 1999



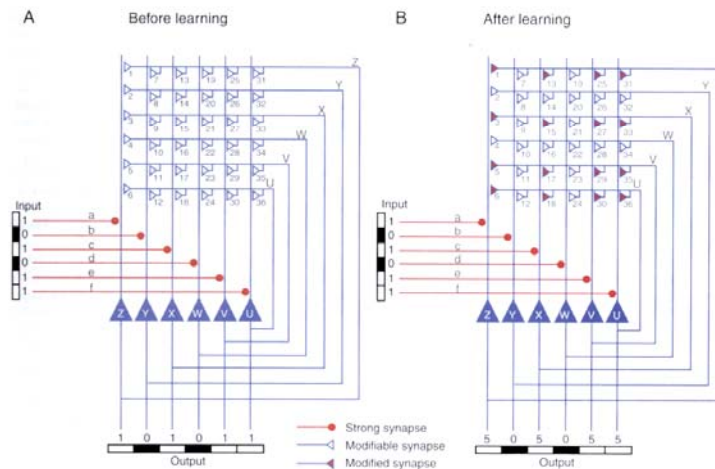
### Cognitieve 'enhancers' werken in op AMPA receptoren

#### Ampakines potentiëren AMPA receptoren



**Fig. 4.** Performance scores and correlated imaging results for rhesus monkeys in a complex match-to-sample problem in the absence and presence of an ampakine. (A). Correct scores by the monkeys when they were required to select, after a variable delay, a previously seen object from a group of 2-6 similar objects. Note that the ampakine caused a marked improvement in scores that was most pronounced for the most difficult part of the problem (6 choices) and with the longest delays. (B) Coronal PET images of glucose metabolism during performance of the match to sample problem. Images at left show the difference between vehicle-treated monkeys before and during performance; note the behaviorally linked increases in activity in the dorsal prefrontal cortex (DPFC), medial temporal lobe (MTL), and primary sensori-motor cortex (SI). Images in the right column summarize the increase above the vehicle-learning effect produced by ampakine injection. The DPFC and MTL were enhanced above the vehicle level but the SI was not. The precuneus, which was not activated during performance in the vehicle condition, is engaged by the task following drug treatment (modified from Porrino et al., 2005).

### Het geheugen 'engram' zit vermoedelijk vervat in het netwerk van (gewogen) synaptische connecties



Gezien de belangrijke energiekost van synaptische signalisatie is de energiekost van geheugen vermoedelijk heel erg groot

Hoe groot is het **netwerk** van zenuwcellen in hersenen ?

Menselijke hersenen

~86 miljard zenuwcellen  $86 \cdot 10^9$   
 ~150 biljoen synapsen  $150 \cdot 10^{12}$

Hersenschors

~19 · 10<sup>9</sup> zenuwcellen ♀      ~23 · 10<sup>9</sup> zenuwcellen ♂

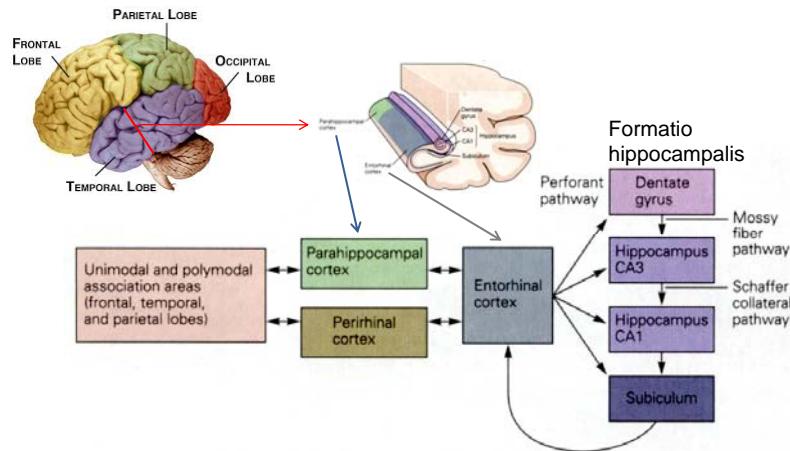
Ongeveer elke seconde sterft een neuron af  
 ... echter, connectiviteit neemt toe

<http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html> & papers van Herculano-Houzel S.

Informatiestroom betrokken bij geheugen

Acquisitie      Consolidatie  
 sensorielle input → kort geheugen → lang geheugen

Communicatie tussen hippocampus en diverse corticale zones

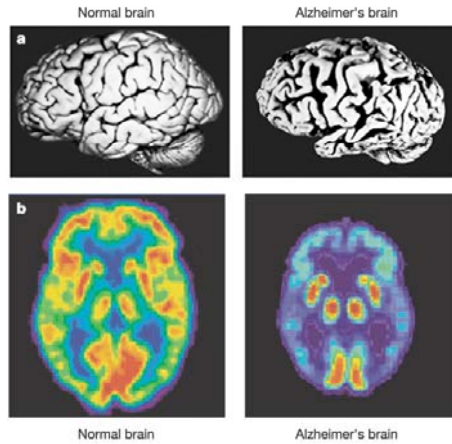


## Z. Alzheimer gaat gepaard met sterke daling energieverbruik hersenen

TABLE 6 Local Cerebral Glucose Metabolism in Man

	LCMR <sub>g</sub> (mg/100 g per min)	
	Subject 1	Subject 2
● zones met hoog En verbruik	<i>Gray matter</i>	
● Visual cortex	11.24	9.30
● Thalamus	8.79	6.06
● Frontal cortex	8.15	8.43
● Sensory-motor cortex	8.17	8.75
● Parietal cortex	6.02	7.85
● Temporal cortex		8.12
● Hippocampus		5.85
● Caudate nucleus	6.47	7.23
● Putamen	6.09	6.74
● Amygdala		6.23
● Cerebellum		5.79
	<i>White matter</i>	
● Frontal white matter	2.37	4.91
● Parietal white matter	3.88	3.54
● Occipital white matter	4.69	3.76
● Corpus callosum	3.22	4.05

Reivich et al., Circ.Res., 1979



PET scans met <sup>18</sup>F-FDG

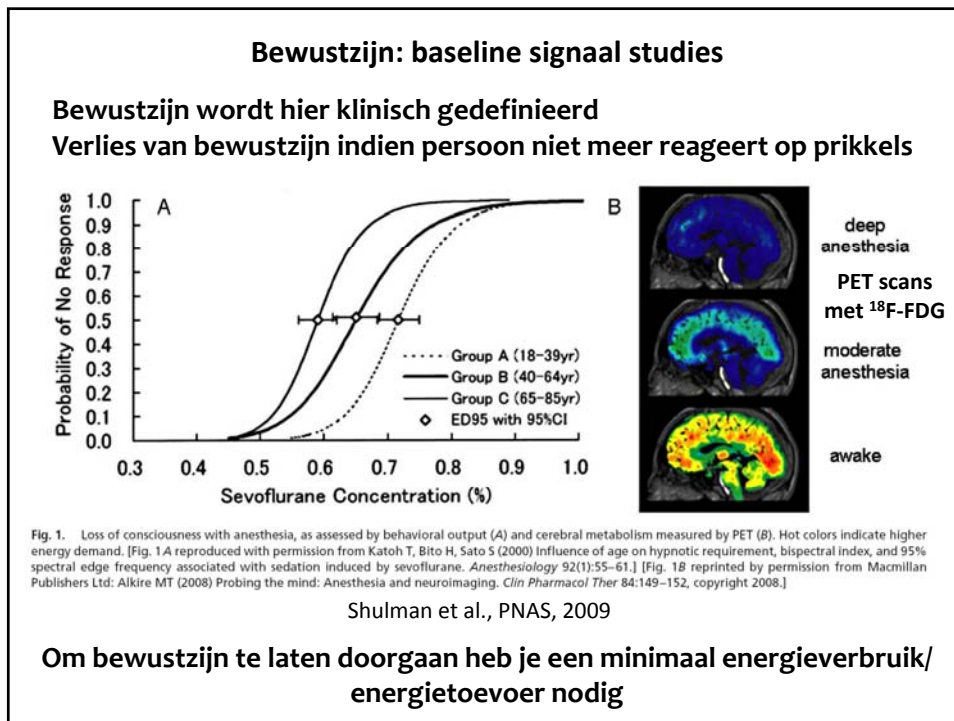
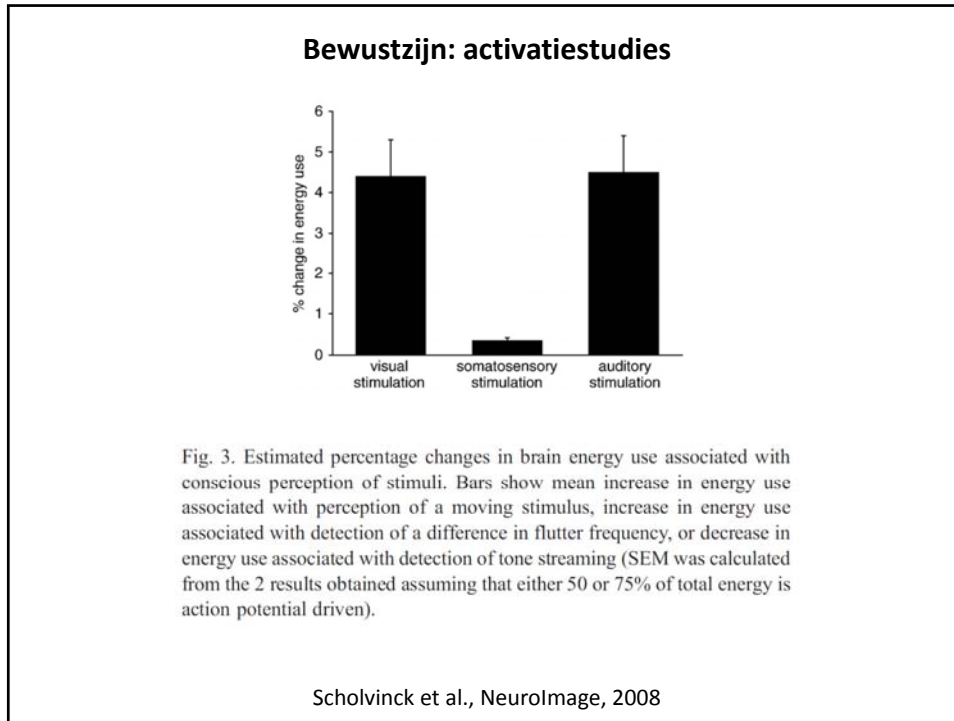
Mattson, Nature, 2004

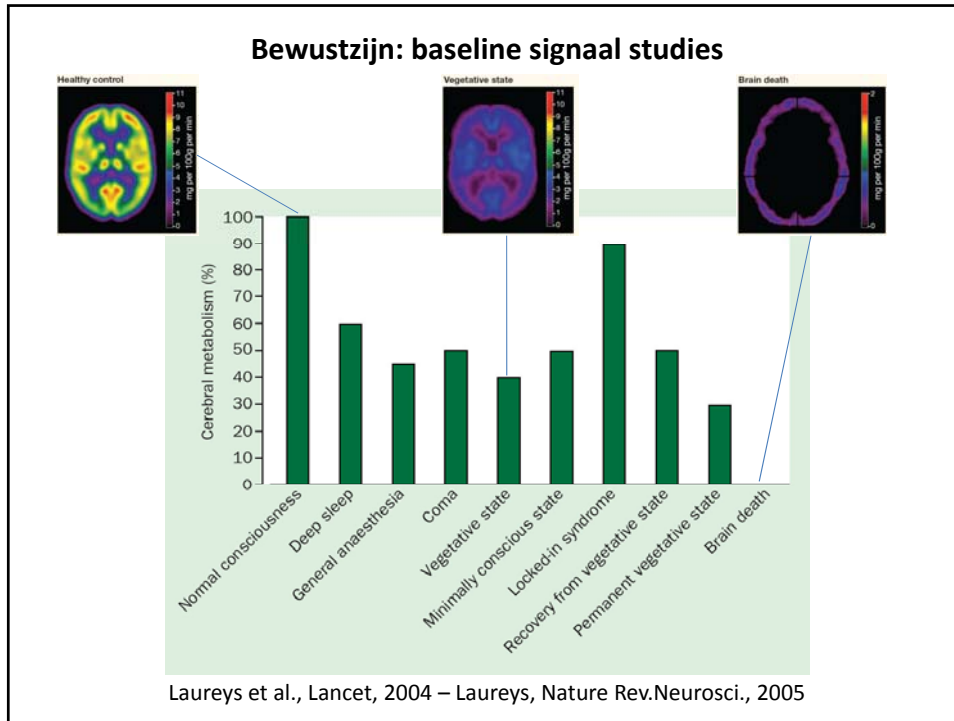
(Daling energieverbruik in functie van stadium – eindstadium ~35 % daling)

## 2. Bewustzijn

1. Activatiestudies
2. Baseline signal studies

Shulman et al., PNAS, 2009





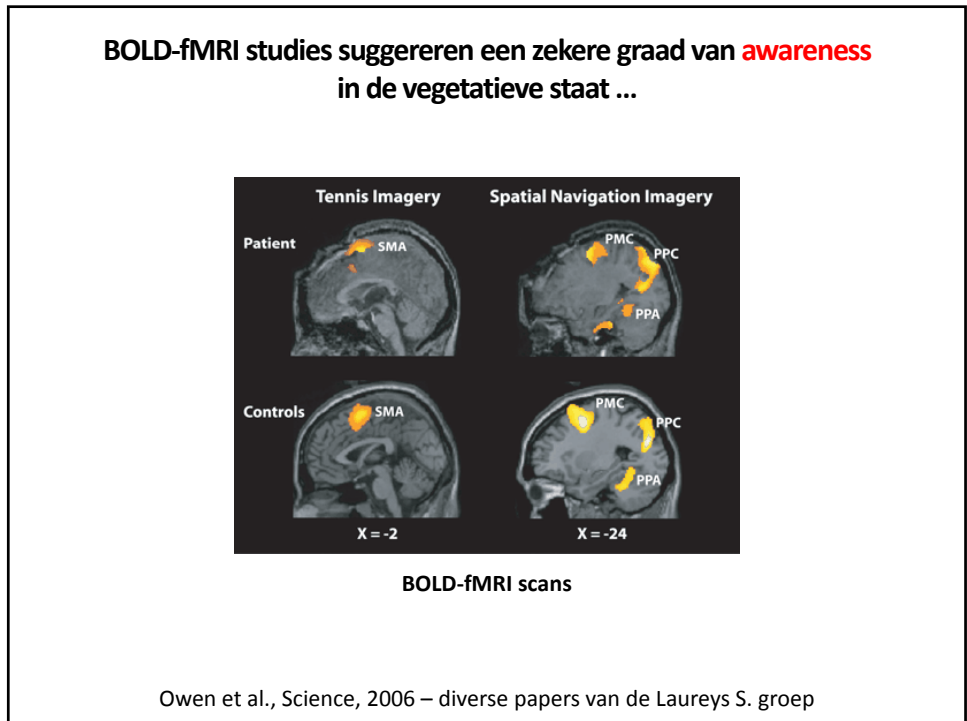
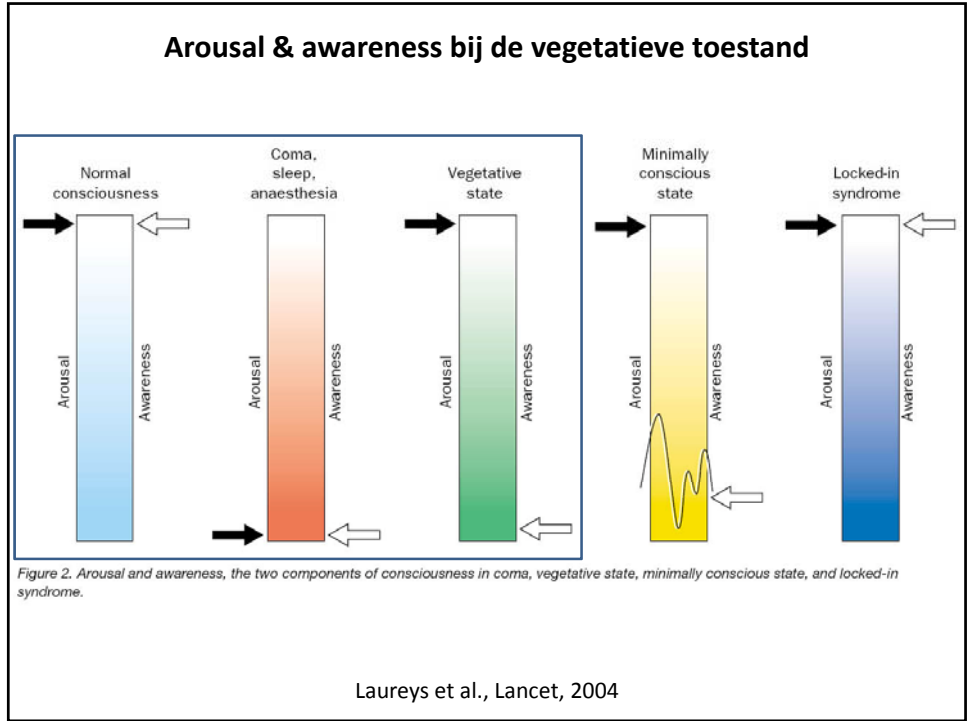
### Bewustzijn heeft twee componenten

1. Niveau van waakzaamheid 'arousal'
  - Basale voorhersenen
  - Rostrale hersenstam – reticulair activerend systeem
  
2. Zelfbewustzijn 'awareness'
  - intern - zichzelf
  - extern - omgeving

Internal awareness network

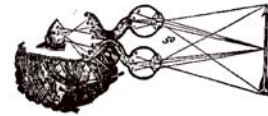
External awareness network

Demertzi et al., Curr.Opin.Neurobiol., 2013 – Boly et al., ANYAS, 2008



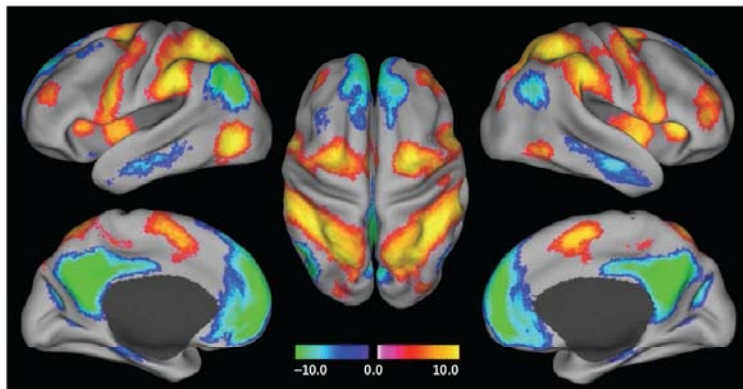
### Conclusies

- Hersenen 'in rust' hebben een **groot energieverbruik**  
... zuinig in vergelijking met computers
- Energieverbruik is sterk **gedaald** bij slaap, anaesthesie, vegetatieve toestand (~50 % daling)
- We begrijpen +/- waar energie voor wordt gebruikt op **cellulair niveau**  
75 % gaat naar elektrische signalisatie en synaptische communicatie
- Bewustzijn en geheugen** nemen ongeveer 50 % van het rust energie-  
verbruik voor hun rekening  
... gegevens over energiekost van geheugen ontbreken grotendeels  
Alzheimer data zijn wel suggestief
- Geheugen en bewustzijn zijn dus zeer waarschijnlijk de grootste  
energieverbruikers – energie wordt gebruikt voor redelijk begrepen  
cellulaire processen
- Is er nog een Cartesiaans mind-brain probleem ?



### BOLD-fMRI voor baseline signaal studies vs. PET scans met <sup>18</sup>F-FDG

#### Baseline BOLD-fMRI signaal – hersenactiviteit in rust !



At rest, but active. fMRI images of a normal human brain at rest. The images reveal the highly organized nature of intrinsic brain activity, represented by correlated spontaneous fluctuations in the fMRI signal. Correlations are depicted by an arbitrary color scale. Positive correlations reside in areas known to increase activity during responses to controlled stimuli; negative correlations reside in areas that decrease activity under the same conditions. (Left) Lateral and medial views of the left hemisphere; (center) dorsal view; (right) lateral and medial views of the right hemisphere. [Reprinted from (12)]

Raichle M, Science, 2006

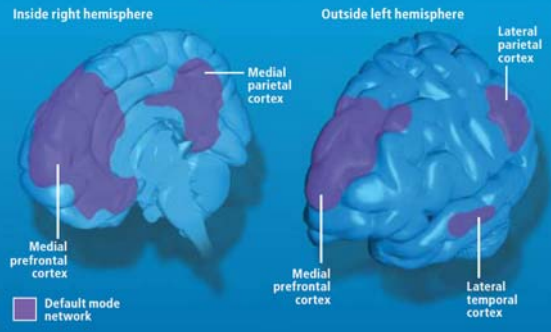
### Synchronisatie tussen verschillende corticale zones suggereert netwerkactiviteit in rust = zgn. 'default mode' netwerk

#### THE DEFAULT MODE NETWORK

A collaborating group of brain regions known as the default mode network (DMN) appears to account for much of the activity that occurs when the mind is unfocused and to have a key role in mental functioning.

##### COMMAND STATION ▼

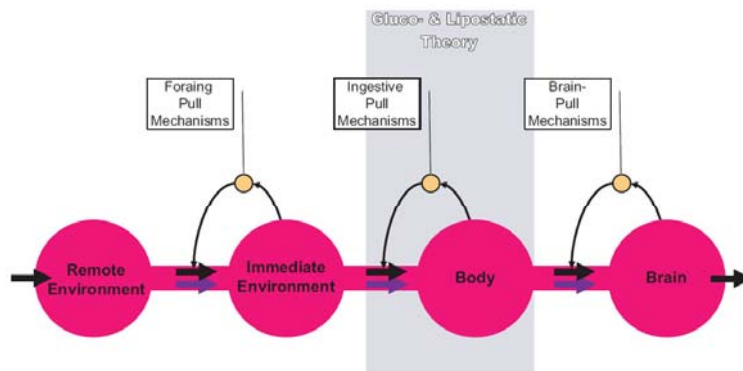
The DMN consists of several widely separated brain areas, including those depicted below.



Raichle M., Sci.Am.

### Het egoïstische brein – the selfish brain

Het brein is de 'master controller' die de voedselopname regelt om zichzelf te voorzien van glucose. Deze vorm van egoïsme kan aanleiding zijn tot een verhoogde voedselinname en dit is één van de theorieën voor het ontstaan van obesitas.



Peters & Langemann, Front. Neuroenergetics, 2009



