

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Neuroimaging-Verfahren in der Adipositasforschung

Kabisch S, Schlögl H, Villringer A, Stumvoll M

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (3), 32-39

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Neuroimaging-Verfahren in der Adipositasforschung

S. Kabisch¹, H. Schlögl¹, A. Villringer², M. Stumvoll¹

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurden neurologische Korrelate der Adipositas intensiv diskutiert und erforscht. Der Einsatz neuro-radiologischer Verfahren eröffnet der Adipositasforschung neue methodische Ansatzpunkte. Hierbei gelten die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) als die vielversprechendsten. Aufgrund der großen Vielfalt von Einflussfaktoren für Gehirnentwicklung und -funktion müssen für aussagekräftige Neuroimaging-Studien strenge Teilnahmekriterien gelten. Die Zahl leistungsfähiger MRT- und PET-Zentren wächst daher gerade in den Großstädten und Ballungszentren, wo gut charakterisierte Probandengruppen rekrutiert werden können. Das menschliche Gehirn empfängt und sendet sowohl homöostatische als auch hedonische Impulse zur Steuerung des Essverhaltens. Hunger und Appetit sind eigenständige Facetten des Essantriebs, die in verschiedenen Hirnarealen entstehen, aber einem gemeinsamen Kontrollzentrum unterstehen. Die verantwortlichen Areale sind bei Adipositas strukturell verändert und in ihrer Funktion beeinträchtigt; insbesondere lassen sich weitreichende Veränderungen im „Belohnungssystem“ erkennen. Frauen und Männer (sowohl normal- als auch übergewichtig) scheinen unterschiedlich auf homöostatische und hedonische Sättigungs- und Hungerreize zu reagieren. Die „Hungernetzwerke“ stehen unter dem Einfluss genetischer, biochemischer, hormoneller, neuronaler und anderer Faktoren. So stellen z. B.

Ghrelin, Peptid YY und Leptin endokrinologische Signale aus dem Verdauungstrakt und dem Fettgewebe dar, die nicht nur Stoffwechselaktivität und Nährstoffverteilung steuern, sondern auch zentralnervöse Effekte haben. Diese Hormone sprechen als Kurz- oder Langzeitmodulatoren Hirnareale mit homöostatischer oder hedonischer Bedeutung an und beeinflussen so die Nahrungsbewertung und das Essverhalten. Die Erkenntnisse über das Zusammenspiel der Hirnregionen bei der Steuerung von Hunger, Appetit und Sättigung ermöglichen es, neue Therapieoptionen für die Adipositas zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Adipositas, Neuroimaging, funktionelle Magnetresonanztomographie, voxelbasierte Morphometrie, Positronen-Emissionstomographie

Abstract: Neuroimaging Technologies in Obesity Research. Neurological correlates of obesity have been extensively discussed and investigated over the last few years. Use of neuroimaging technology provides novel approaches to obesity research. Among these, magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) appear to be most promising. Due to the great variability of confounding factors on brain development many selection criteria have to be fulfilled in order to assure the reliability of a neuroimaging study. The number of highly capable MRI and PET investigation centers is increasing, especially in

large urban areas where highly characterized cohorts of subjects can be recruited. Recent investigations have shown that the human brain receives and distributes homeostatic and hedonic impulses to regulate eating behavior. Both hunger and appetite are distinct aspects of the drive to eat originating in different brain areas, yet subject to a common regulating center. The responsible areas appear to be structurally and functionally altered in obesity, including changes in the reward system. Women and men (both lean and obese) seem to respond differentially to homeostatic and hedonic stimuli for hunger and satiety. The “hunger networks” are affected by genetic, biochemical, hormonal, neuronal, and other factors. For example ghrelin, peptide YY, and leptin are claimed to be endocrine signals from the gastrointestinal tract and adipose tissue not only regulating metabolic activity and nutrient distribution but also possessing central nervous effects. These hormones act as short-time or long-time modulators of specific brain areas with homeostatic or hedonic power on food evaluation and eating behavior. Knowing the interactions of certain brain regions in the regulation of hunger/appetite and satiety/satiation will allow for the development of new therapeutic agents against obesity. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 32–9.**

Key words: obesity, neuroimaging, functional magnetic resonance tomography, voxel-based morphometry, positron emission tomography

■ Einleitung

Die wachsende Prävalenz der Adipositas und die damit verbundenen Komorbiditäten gehören zu den größten Herausforderungen der modernen Medizin. Dies betrifft nicht nur hochentwickelte Industrieländer, sondern zunehmend auch bevölkerungsreiche Schwellenländer [1]. Langzeitübergewicht belastet den Patienten individuell durch persönliche medizinische Risiken, aber auch die Gesundheitssysteme durch Behandlungs- und Pflegekosten sowie Frühinvalidität. Somit stellen die Erkennung der Adipositas, deren Anerkennung als „primäre Erkrankung“ (und nicht als Symptom), das Verständnis ihrer individuellen Pathogenese sowie die Entwicklung möglichst ursachenbasierter Therapien einen medizinischen

und gesellschaftlichen Großauftrag dar. Unter den zahlreichen Folgeerkrankungen von Adipositas dominieren Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [2]. Aber auch einige Krebserkrankungen [3], immunologische [4] und psychiatrische Störungen einschließlich neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Demenz [5]) treten vermehrt auf.

Auch in der Ursachenforschung der Adipositas werden zunehmend neurologische Korrelate identifiziert. Das bisher vielversprechendste Adipositasgen FTO („fat mass and obesity-associated“), dessen polymorphe Varianten mit vermehrter Kalorienaufnahme assoziiert sind, ist praktisch ausschließlich im Gehirn exprimiert. Durch In-vitro-Untersuchungen (etwa zur Verteilung von Hormonrezeptoren und spezifischer Genexpression im Gehirn), Tierexperimente, Verhaltensstudien am Menschen sowie Läsions- und *Post-mortem*-Analysen menschlicher Gehirne versteht man die Hirnregionen, die das Essverhalten und die Kalorienbilanz beeinflussen, immer besser (Tab. 1) [6]. Patienten mit Adipositas zeigen in solchen Regionen morphologische oder funktionelle Veränderungen.

Auch hormonelle Faktoren werden als mögliche Ursachen der Adipositas diskutiert. So binden z. B. Insulin, Leptin, Adi-

Eingelangt am 4. November 2010; angenommen am 20. November 2010;
Pre-Publishing Online am 6. April 2011

Aus der ¹Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig und dem ²Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Michael Stumvoll, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20; E-Mail: michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de

Tabelle 1: Radiologisch abgrenzbare Hirnregionen mit Einfluss auf das Körpergewicht

Hirnregion	Afferenzen und Signaleingänge	Bedeutung und Funktion
Hirnstamm (NTS, Area postrema)	– Neuronal vom Nervus vagus, Hypothalamus, Riech- und Geschmackszentren	– Modulation von Hypothalamus-Effekten – Steuerung von Kreislauf, Atmung; Einfluss auf Energiebilanz – Auslösung von Übelkeit, Erbrechen
Hypothalamus	– Neuronal im Hypothalamus, von OFC, NAcc, Amygdala, VTA, Hirnstamm/Nervus vagus – Hormonell über Leptin, Ghrelin – Metabolisch über Glukosespiegel (direkt), Aminosäuren und freie Fettsäuren (indirekt via Nervus vagus)	– Stimulation und Inhibition der hypophysären endokrinen Funktionen – Stimulation und Inhibition der Nahrungszufuhr (Homöostase) – Temperaturregulation (Kalorienverbrauch)
Insula	– Neuronal (Geschmacksknospen, Magen-Darm-Trakt, viszeraler Schmerz und Temperatur)	– Geschmackswahrnehmung – Interozeption – Kopplung von Reiz und Emotionen
Bulbus olfactorius und piriformer Kortex	– Neuronal von den Rezeptoren des Riechepithels	– Primäre olfaktorische Hirnregionen
Amygdala	– Ungefiltert vom Hypothalamus und vom sensorischen Kortex – Vorverarbeitet aus anderen sensorischen Zentren	– Emotionale Kontextualisierung von Reizen
Ventrales Striatum (NAcc)	– Neuronaler Adressat der VTA	– Hedonische Bewertung von Reizen – Belohnung, Vergnügen – Zielgerichtetes Essverhalten – Suchtverhalten
Dorsales Striatum (Putamen, NAccaud)	– Sensomotorische Areale – VTA und Regionen des limbischen Systems	– Behaviorales Lernen – Belohnungsverhalten – Suchtverhalten – Steuerung der Willkürmotorik
Anteriorer Gyrus cinguli	– Neuronaler Adressat der VTA	– Belohnungssystem – Emotionale Verarbeitung von Reizen
VTA	– Ausgangspunkt des mesolimbischen Systems	– Hedonische Emotionen – Belohnungsempfinden – Suchtverhalten
Hippokampus	– Primäre und sekundäre sensorische Regionen – Limbisches System – Hypothalamus	– Episodisches Gedächtnis – Konditionierung – Gelerntes Essverhalten
Fusiformer Kortex	– Visueller Kortex	– (Visuelle) Objekterkennung
Orbitofrontaler Kortex	– Neuronal von allen sensorischen Nervenbahnen	– Kognitive Verarbeitung von Sinneseindrücken – Bewertung der Sinneseindrücke – Entscheidungsfindung
mPFC	– Sensorische Assoziationsareale – Limbisches System – Basalganglien	– Ko-Regulation von endokrinem Hypothalamus – Bewertung und Entscheidungsfindung
dIPFC	– Sensorische Assoziationsareale – Limbisches System – Basalganglien	– Antizipation von Belohnung – Überwachung von Verhaltenseffekten – Selbstkontrolle

NAcc: Nucleus accumbens; NAccaud: Nucleus caudatus; NTS: Nucleus tractus solitarii; dIPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex; mPFC: medialer präfrontaler Kortex; VTA: ventrales tegmentales Areal

ponektin, „Glucagon-like Peptide-1“ (GLP-1), Ghrelin und Peptid YY (PYY) an spezifischen Rezeptoren in peripheren Zielgeweben, aber praktisch immer auch im Gehirn. Gerade das Fettgewebshormon Leptin, dessen Serumspiegel mit dem Körperfettanteil korreliert [7], wird als relevantes Langzeitsignal für viele adipositasassoziierte Veränderungen diskutiert. Derzeit sind jedoch für die humane Adipositas weit mehr Fragen offen als beantwortet. Kann man beim Menschen beispielsweise feststellen, ob das veränderte Gehirn Ursache oder Folge der pathologischen Nahrungsaufnahme ist? Welchen Einfluss haben zentralnervös wirkende Stoffwechselformone? Wie lassen sich therapeutische Interventionen mit zentralnervösem Wirkmechanismus in vivo testen?

Hier helfen Neuroimaging-Verfahren, die man aus der klassischen neurowissenschaftlichen Forschung kennt: Magnet-

enzephalographie (MEG) und Elektroenzephalographie (EEG), Computertomographie (CT), Positronen-Emissionstomographie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Die Vor- und Nachteile dieser Methoden sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Nach einem Methodenüberblick präsentieren wir die verschiedenen Aspekte der neuroradiologischen Adipositasforschung anhand ausgewählter aktueller Ergebnisse unter Einsatz entsprechender Methodik.

■ Neuroimaging-Methoden

Zu unterscheiden sind zunächst Verfahren, die die Gehirnstruktur darstellen können, und solche, die ein Signal der Gehirnfunktion erfassen. MEG und EEG messen in Echtzeit magnetische bzw. elektrische Impulse als Korrelate der Aktivitäts-

Tabelle 2: Vergleich der Neuroimaging-Verfahren nach verschiedenen Gütekriterien

Kriterium	MRT	PET	SPECT	CT	MEG	EEG
Kosten und Aufwand	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Gefahrenquellen	Metall	Strahlung	Strahlung	Strahlung	Ø	Ø
Störbarkeit durch Technik	↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
Störbarkeit durch Proband	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑
Untersucherabhängigkeit	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Räumliche Auflösung	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑
Zeitliche Auflösung	↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑

CT: Computertomographie; EEG: Elektroenzephalographie; MEG: Magnetenzephalographie; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissionstomographie; SPECT: Single-Photon-Emissionstomographie

schwankungen der Hirnrinde; subkortikale Funktionen und Gehirnstruktur dagegen entgehen der Untersuchung. Beide Verfahren sind, ebenso wie die strahlenintensive und auflösungsschwache CT als strukturelles Verfahren, meist ungeeignet für die Adipositasforschung. PET und SPECT detektieren den Zerfall eines intravenös verabreichten Radionuklidtracers räumlich und zeitlich. Beide Verfahren arbeiten strahlenärmer als die CT, bilden das Gehirn aber auf metabolischer statt mor-

phologischer Grundlage ab. Mit unspezifischen PET-Tracern erfasst man die regionale Durchblutung und Stoffwechselaktivität; spezifischere Marker heben beispielsweise Hirnareale mit besonderer Rezeptorausstattung hervor (Abb. 1). Kontraste zwischen Gesunden und Patienten (z. B. hinsichtlich zerebraler Funktionsstörungen) lassen sich hiermit gut darstellen.

Die MRT liefert strukturelle und funktionelle Befunde. Für strukturelle Aussagen misst einerseits die MR-Spektroskopie die regionale Verteilung von unterschiedlichen Zellmetaboliten, die ein jeweils anderes Signalverhalten zeigen. Diese Methode dient besonders der Erforschung degenerativer Erkrankungen. Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) quantifiziert kleinste Strukturunterschiede in der grauen und weißen Hirnsubstanz. Hierfür werden die MRT-Scans der Kohorten größenstandardisiert und dann statistisch Voxel für Voxel verglichen. Mit der strukturellen MRT können zudem pathologische Zufallsbefunde identifiziert werden. Eine weitere Variante des MRT, die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), liefert besonders gute Aussagen zur regionalen Ausrichtung der Hirnbahnen in der weißen Substanz (Traktographie).

Die funktionelle MRT (fMRT) erfasst die Hirnaktivität aus dem so genannten BOLD- („Blood oxygen level-dependent“) Kontrast. Bei spezifischer Beanspruchung der Hirnleistung verändert sich die regionale Durchblutung, mit ihr der arteriovenöse Sauerstoffgradient, das Verhältnis von Deoxy- und Oxy-Hämoglobin und letztlich das messbare MRT-Signal. Primär schwache Kontraste werden durch statistische Verfahren intra- und interindividuell verrechnet und dann verbildlicht [8].

Funktionelle Messungen ohne Stimulation während des Scans (so genanntes „resting state“) erfassen die niederfrequenten Ruherhythmen der Gehirnaktivität („low-frequency fluctuations“ [LFF]). Spezifischere Hirnleistungen detektiert das MRT unter Stimulation. Diese Beeinflussung des Bewusstseins kann visuell, gustatorisch, olfaktorisch, akustisch oder taktil erfolgen. Selbst die bloße Vorstellung von Bildern oder Situationen ist als Untersuchungsreiz geeignet.

■ Variablen und Störgrößen einer Neuroimaging-Studie

Hirnstruktur und (regionale) Hirnaktivität unterliegen zahlreichen Einflüssen, die Gegenstand der Untersuchung sein, aber auch als Störgröße fungieren können. Um zentralnervöse Effekte klar abzugrenzen und Bias zu vermeiden, bedarf

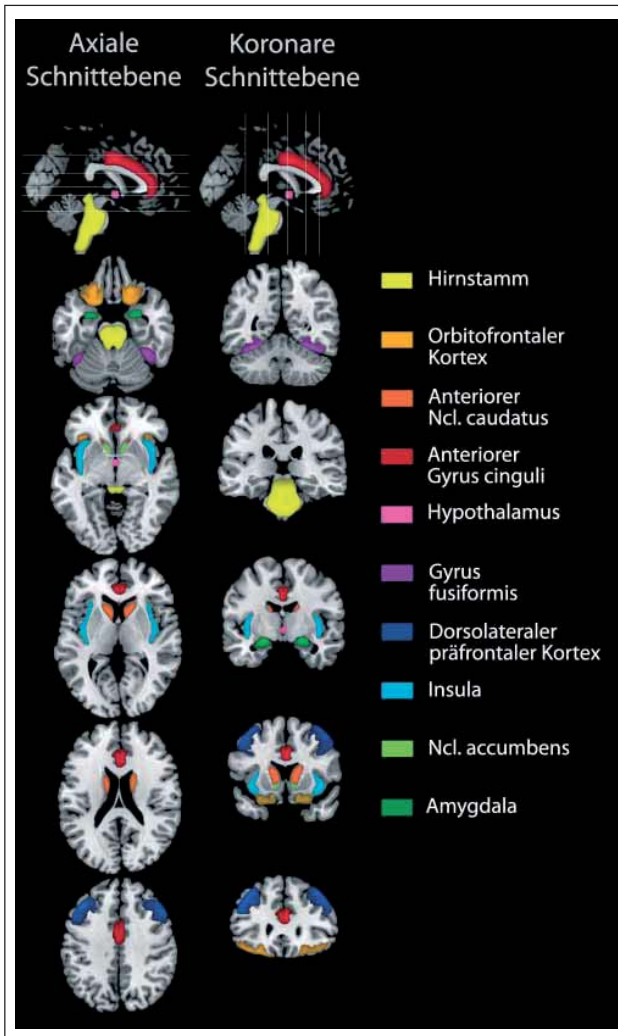


Abbildung 1: Bedeutende Hirnareale mit Einfluss auf Essverhalten und Gewichtsregulation. Farblich hervorgehobene Bereiche kartieren die Hirnstrukturen anhand der Wahrscheinlichkeit für deren Lokalisation im jeweiligen Areal (so genannte „probability maps“), bezugnehmend auf Daten aus dem „Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlas“ (<http://www.cma.mgh.harvard.edu>). Bild erstellt mit MRICron.

es einer sorgfältigen Versuchsplanung und strengen Probandenauswahl. Zu unterscheiden sind konstitutionelle Variablen (Alter, Geschlecht [9, 10], Händigkeit), dynamische Faktoren mit Langzeiteffekt (Monatszyklus, Diät, Erkrankungen, Medikation, Nikotinkonsum) oder Kurzzeiteffekt (Sättigungsgrad) sowie methodische Einflüsse (spezifische oder neutrale Stimulation, pharmakologische Intervention). Viele dieser Variablen wirken auch auf die Serumspiegel von Leptin, löslichem Leptinrezeptor (sOb-R), Sexualhormonen und gastrointestinalen Peptiden. Da selbst Verhaltensweisen (z. B. Vegetarismus) ein Experiment beeinflussen können, sind die Ausschlusskriterien für eine solche Studie möglichst weit zu fassen. Zu beachten sind auch besondere Kontraindikationen mancher Imagingverfahren (z. B. Metallträger beim MRT).

Viele Neuroimaging-Studien der Adipositasforschung kontrastieren Hunger und Sättigung als Grundbedingung im randomisierten Cross-over-Design. Jeder Proband wird also einmal hungrig und einmal satt untersucht. Anwendung und Art vorheriger Diäten, der sättigenden Kalorienzufuhr und der Fastendauer variieren je nach Studie. Interventionstests erfolgen meist placebokontrolliert und verblindet. Findet in einem MRT-Experiment eine Stimulation statt, so werden die verschiedenen Reize numerisch balanciert (durchmischt oder in Blöcke aufgeteilt) und meist pseudo-randomisiert dargeboten, um systematische Effekte durch Abfolge und Anordnung auszuschalten.

Für eine Studie mit Cross-over-Design genügen bereits etwa 20 Probanden pro Studienarm, um bestehende Effekte verlässlich aufzuzeigen [11, 12]. Noch kleinere Fallzahlen (z. B. bei kleinen Kollektiven aus seltenen Erkrankungsgruppen) genügen nur, wenn die zu erwartenden Effekte stark genug sind. Für hirnstrukturelle Studien mit VBM werden aufgrund der hohen morphologischen Variabilität deutlich größere Fallzahlen ($n > 50$ –100) benötigt.

■ Befunde von Adipositasstudien mit hirnstrukturellem Neuroimaging

Strukturelle Abweichungen zwischen Kohorten lassen sich mittels VBM erfassen. Allerdings unterliegen auch die Zielgebiete der Adipositasforschung einem deutlichen Geschlechtsdimorphismus, der in bisherigen Publikationen zur VBM kaum berücksichtigt wurde [6, 7].

Übergewicht war in mehreren Studien mit einem geringeren Hirnvolumen assoziiert [13, 14]. Regional betont sind diese altersunabhängigen Atrophien bei gesunden Adipösen wie auch bei Typ-2-Diabetikern im Hippokampus und der Amygdala [15, 16]. Protonen-MR-spektroskopisch findet man zudem eine veränderte Verteilung von Myelinmetaboliten im Frontalhirn bei Adipositas [17, 18]. Ähnliche Befunde in anderen hirnstrukturellen Studien korrelierten außerdem mit eingeschränkter Kognition [19, 20]. Die Adipositas gilt daher jenseits ihrer vaskulären Gefahren als Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz [21, 22]. Paradoxe Weise scheinen höhere Serumspiegel des Fettgewebshormons Leptin zwar mit Adipositas einherzugehen, aber zugleich mit einer niedrigen Prävalenz der Altersdemenz zu assoziieren [23]. Auch für die Entwicklung des zerebralen Belohnungsnetzwerks, das u. a. das Essverhalten steuert, erscheint Leptin essenziell [24]. Negative Korrelationen von hohem Body-Mass-Index (BMI) und

hohen Leptinspiegeln mit dem regionalen Hirnvolumen im Frontalhirn und Putamen zeigten einige statistisch unsichere Studien an jüngeren Probanden [25, 26]. Adipositasbedingte Veränderungen erwiesen sich unter Diät als teilreversibel, wie eine andere Studie im Zerebellum, im limbischen System, im Hirnstamm und im Temporallappen zeigte [27].

Auch Essstörungen werden von Normabweichungen der Hirnstruktur begleitet. Kortikale Substanzverluste bei Patientinnen mit Anorexia nervosa (AN) treten sowohl global als auch regional (z. B. in posterioren Hirnregionen) zutage [28, 29]. Hierbei sind auch molekulare Veränderungen des Myelins MR-spektroskopisch belegt [30]. Bei Bulimia nervosa (BN) und Binge-Eating-Erkrankung fand man Strukturveränderungen des Belohnungssystems (orbitofrontaler Kortex [OFC], Striatum) [31, 32]. Analog zur behandelten Adipositas bilden sich auch diese Befunde unter Therapie zumindest partiell zurück [33].

Zwei PET- bzw. SPECT-Studien untersuchten die Bedeutung des dopaminergen Systems für strukturelle und funktionelle Adipositaskorrelate im Gehirn. Die Rezeptorverteilung im Striatum wich zwischen Adipösen und Normalgewichtigen stark voneinander ab [34, 35].

■ Funktionelle Studien zur Hungerregulation im Gehirn

Homöostatische Hungerregulation

In einem in der Literatur weit verbreiteten Modell besteht der Hunger als tageszeitlich und situativ variierender Antrieb zu essen, aus einer homöostatischen und einer hedonischen Komponente. Die homöostatische Facette resultiert aus der Rückkopplung des Körpers über kurz- und langfristige Energiereserven an das Gehirn. Diesen Schrittmacher des Hungers untersuchten Neuroimaging-Experimente ohne visuelle Stimulation, wodurch kognitive Begleiteffekte verringert wurden.

Eine komplexe PET-Studie analysierte die regionale Hirnaktivität hinsichtlich der BMI- und Geschlechtsabhängigkeit. Sättigung erhöhte die Hirntätigkeit in Arealen, die den Essantrieb dämpfen (ventraler und dorsaler präfrontaler Kortex [PFC]). Das dorsale Teilgebiet, welches nachweislich den Essantrieb senkt, zeigte bei adipösen Probanden beider Geschlechter einen schwächeren Glukosestoffwechsel. Der Effekt im ventralen Teilgebiet des PFC hingegen reagierte stärker. Nahrungskarenz führte bei Männern und Frauen zu gesteigerter Aktivität u. a. in Regionen, die als Quellen des Essantriebs angesehen werden (anteriorer und posteriorer zingulärer Kortex [ACC bzw. PCC], Striatum, Insula), hingegen zu abgesenkter Aktivität in Kontrollarealen (OFC). Bei adipösen Frauen war dies am deutlichsten ausgeprägt [36, 37]. Zwischen den Geschlechtern stimmen die Aktivierungsmuster nicht gänzlich überein. Neben unspezifischen Abweichungen im Temporallappen lässt die unterschiedliche hunger- und sättigungsbedingte Aktivierung im PFC und PCC eine jeweils andere emotionale Verarbeitung und Kontrolle des Essverhaltens bei Frauen und Männern vermuten. Differenziell erscheint auch die Hypothalamusaktivität: Männliche Adipöse zeigen eine eher schwache Aktivitätsabsenkung bei Sättigung, weibliche jedoch eine besonders

starke [38, 39]. Im BMI-übergreifenden Gesamtvergleich zwischen den Geschlechtern trat der Unterschied möglicherweise aus methodischen Gründen nicht zutage [40, 41]. Eine Erklärung für diese hirnfunktionellen Befunde liefern aber vielleicht die Sexualhormone: Bei beiden Geschlechtern korrelieren die Östrogenspiegel direkt, die SHBG-Spiegel aber indirekt mit dem BMI. Hingegen sind die Testosteronspiegel bei adipösen Frauen hoch, bei Männern aber niedrig. Hirnstrukturelle Geschlechterunterschiede bei Gesunden und das Überwiegen von Frauen unter den Patienten mit Essstörungen ließen sich damit auch erklären.

Einige adipositasbedingte Veränderungen der Hirnaktivität erwiesen sich nach Gewichtsabnahme als reversibel. So ähnelten sich die Reaktionen der Hungertaktgeber (Hypothalamus, Insula) bei Adipösen und „ehemals Adipösen“, unterschieden sich aber von denen bei Normalgewichtigen [42]. Die Aktivierbarkeit in Regionen der Essenskontrolle (OFC und dorso-lateraler PFC) glich sich hingegen nach gelungener Diät den Verhältnissen bei dauerhaft schlanken Frauen an [43, 44].

Hedonische Hungerregulation im Gehirn

Die hedonische Komponente des Hungers ist das emotionale Essverlangen, das durch guten Geschmack oder Glücksgefühle beim Verzehr motiviert wird. Neuroimaging-Studien analysieren dieses Phänomen unter Nutzung von Bildreizen (Lebensmittel und neutrale Objekte). Hoch- und niedrigkalorisches Essen wirkt unterschiedlich und muss daher getrennt betrachtet werden.

Meist untersuchten diese Studien normalgewichtige Frauen und Männer. Einige weitere widmeten sich zudem adipösen Frauen, jedoch bislang keine speziell den übergewichtigen Männern.

Bei schlanken Frauen zeigte sich vor allem in Arealen des Belohnungssystems (Striatum, Zingulum, Amygdala), aber auch in der Insula und im OFC ein Zuwachs der neuralen Aktivität bei zunehmender Sättigung. Amygdala und OFC sprachen auf Lebensmittel, aber keine neutralen Objekte an. Hochkalorische Stimuli führten bei Hunger, kalorienarme Reize bei Sättigung zu stärkerer regionaler Hirntätigkeit [45].

Bei schlanken Männern führte Hunger zu erhöhter neuraler Aktivität im Belohnungs- und Kontrollnetzwerk (Striatum, extrastriale Areale, OFC). Lebensmittelabbildungen stimulierten besonders das Striatum, die Insula und den anterioren PFC. Neutrale Stimuli regten dagegen nur temporal-parietale Regionen an, was man als unspezifische kognitive Reaktion auf Bildreize ansah. Wie bei den Frauen bestimmten Bildtyp und Sättigungsgrad die Aktivitätsschwankungen besonders trennscharf in der rechten Amygdala, im OFC und im ACC [46]. Auch eine PET-Studie identifizierte bei normalgewichtigen Männern das Striatum (neben Hypothalamus, Amygdala, Insula und ACC) als Aktivitätszentrum bei Hunger. Sättigung hingegen aktivierte vor allem den lateralen OFC und den temporalen Kortex. Auch diese Autoren sehen die Amygdala und den OFC als Regionen der physiologischen Integration von homöostatischer und hedonischer Hungerregulation an [47].

In einer MRT-Studie mit normalgewichtigen und adipösen Frauen reagierten Amygdala und Teile des PFC wiederum

stark auf Lebensmittelreize. Hochkalorische Bilder regten bevorzugt u. a. den PFC und den Hypothalamus an; kalorienarme stimulierten den OFC und das Geschmackszentrum. Adipositas senkte die Reaktion auf visuelle Essensreize in Arealen der Impulskontrolle (ACC, OFC) [48]. Eine ähnliche Publikation verortet bei adipösen Frauen die Reaktion auf Bilder hochkalorischer Lebensmittel in anderen Regionen des Hungernetzwerks (Striatum, Insula, PCC, OFC), ordnet der Verarbeitung niedrigkalorischer Stimuli aber in gleicher Weise frontotemporale und okzipitale Areale zu [49]. Ein Ungleichgewicht von emotionaler Verarbeitung der Nahrungsaufnahme (Nucleus accumbens [NAcc], Amygdala) und Verhaltenskontrolle (OFC) wurde bei einem dritten Kollektiv adipöser Frauen beschrieben. Das gesteigerte Wirken von OFC und NAcc bei schwacher Amygdala-Aktivität werteten die Autoren als Korrelat einer gestörten Essensmotivation und einer strapazierten Impulskontrolle [50].

■ Funktionelle Störungen im Hungernetzwerk bei speziellen Kohorten

Störungen der zerebralen Hunger- und Sättigungssteuerung wurden auch an klinisch relevanten Patientengruppen untersucht: adipösen Kindern [51], Typ-2-Diabetikern [52, 53], Patienten mit AN [54], BN [55], Binge-Eating-Erkrankung [56], Prader-Willi-Syndrom [57, 58] sowie an Probanden mit großer Vorliebe für Schokolade [59, 60]. Abweichungen zu den Vergleichskollektiven zeigten sich bei Hunger und Sättigung in Kontrollregionen (OFC, PFC), Arealen der Emotionsbildung (Amygdala, ACC), Belohnungszentren (Striatum) sowie anderen Impulsgebern ([Para-] Hippokampus, Thalamus und Hypothalamus). Auf eine detaillierte Ausführung der krankheits-spezifischen Hypothesen und Befunde wird an dieser Stelle verzichtet. Die Regionen mit funktionellen Befunden kongruieren mit denen der strukturellen Studien, die Aktivierungen weichen aber in verschiedene Richtungen vom Normalzustand ab [24–28]. Die Beeinträchtigung der frontalen Kontrollareale bei Binge-Eating-Erkrankten wurde auch in einer EEG-Studie bestätigt [61].

Bei den genannten Patientenkohorten zeigten sich übereinstimmend eine Schwächung kontrollierender Hirnregionen (z. B. OFC, ACC) und eine entgleiste Aktivierung von Arealen, die Essimpulse verantworten (z. B. NAcc, dorsales Striatum). Die homöostatische Sättigung ist bei überdurchschnittlich „esssüchtigen“ Menschen (z. B. bei Binge-eating-Erkrankung oder Prader-Willi-Syndrom) vom hedonischen Appetitgefühl entkoppelt, die überforderte Impulskontrolle schlägt fehl.

Genetische Faktoren für die zerebrale Hungerkontrolle

Zahlreiche Vorbefunde zu gestörtem Essverhalten lassen die Beteiligung ganzer Rezeptorsysteme, z. B. des dopaminergen Netzwerks im Striatum vermuten. Einige Autoren prüften den Einfluss bestimmter Genvarianten auf die zentralnervöse Regelung des Essverhaltens. Eine Studie genotypisierte Frauen hinsichtlich der Polymorphismen des striatalen Dopamin-D₂-Rezeptors und führte fMRT-Messungen durch. Die untersuchten Allele gelten als Prädiktoren für Übergewicht. BMI und regionale Hirnaktivität im Striatum korrelierten generell negativ, bei den Trägern der Risikoallele aber noch stärker.

Rezeptorveränderungen im Belohnungssystem alterieren offenbar die Verarbeitung von Nahrungsreizen und damit das Essverhalten [62, 63].

Eine andere Forschergruppe untersuchte die Empfindlichkeit des Gehirns für Insulin in Abhängigkeit vom BMI sowie von Genpolymorphismen des Insulinsignalsystems und des FTO-Gens. Messgröße war die Hirnaktivität im MEG unter einem euglykämischen Insulinclamp. Unter Hyperinsulinämie korrelierte die Aktivitätssteigerung der Hirnrinde negativ mit dem BMI, insulinabhängige Signale waren BMI-abhängig abgeschwächt. Trennte man die Kohorte nach Allelträgerschaft in geschlechts-, gewichts- und altersgleiche Subgruppen auf, so zeigten insbesondere Risikoträger eine abgeschwächte kortikale Reaktion. Die untersuchten Polymorphismen schwächen also offenbar BMI-unabhängig die zerebrale Signaltransduktion für Insulin [64, 65].

fMRT-Studien zum Hungersystem mit pharmakologischer Intervention

Auch pharmakologische Einflüsse auf das Hungernetzwerk des Gehirns wurden näher analysiert. Zwei Studien beschreiben fMRT-Messungen mit visueller Stimulation (Lebensmittelbilder) unter therapeutischer Leptingabe bei Patienten mit genetisch bedingter Leptindefizienz. Angeborener Leptinmangel führt zu Hyperphagie und Adipositas. Therapienaive Patienten zeigten starke Aktivierungen im gesamten Striatum, unabhängig vom Sättigungsgrad. Nach 7-tägiger Leptintherapie reagierte das Areal nur noch im hungrigen Zustand [66]. Eine andere Studie verglich fMRT-Befunde leptinsubstituierter Patienten nach Therapiepause und erneuter Leptingabe. Unter Leptinmangel fand man starke Aktivierungen in typischen Regionen des Hungers (Insula, parieto-temporale Areale). Nach erneuter Substitution dominierte die Hirnaktivität hingegen in den Kontrollregionen (PFC) und im Zerebellum [67]. Leptingabe restituiert das Hungernetzwerk folglich nicht nur strukturell [21], sondern auch funktionell [19].

Auch nasal (also zentral) appliziertes Insulin wirkt auf hungerrelevante Hirnareale. Unter Hormongabe sank in einer fMRT-Studie die Hirnaktivität u. a. im hungerkontrollierenden frontalen Kortex, allerdings nur bei Bildreizung mit Lebensmitteln. Neutrale Bildreize waren ohne Einfluss. Insulin erwies sich also als indirekter Hungereffektor, der zentral die Essenskontrolle schwächt [68].

Zwei fMRT-Studien zum Hungerhormon Ghrelin und zum Sättigungshormon PYY sind bekannt. Ghrelinapplikation steigerte bei Präsentation von Essensbildern die Aktivität in Hungerarealen (Insula, Striatum, Amygdala) und im kontrollierenden OFC. Das subjektive Hungergefühl korrelierte unter Ghrelingabe sogar mit dem Zuwachs der Hirnaktivität in einigen Regionen (OFC, Amygdala). Das Hungerhormon Ghrelin verstärkt also – neben dem homöostatischen Effekt auf den Hypothalamus – auch die hedonische Antwort auf die Betrachtung von Lebensmitteln [69].

Hohe PYY-Spiegel erhöhten in einer fMRT-Studie die Aktivität betont im OFC, niedrige Serumlevel stimulierten den Hypothalamus. Das Peptid beeinflusst also offenbar das Gleichgewicht von Taktgebern des Hungers (Hypothalamus) und Regionen der Appetitkontrolle (OFC). PYY steigert den

Einfluss hedonischer Areale auf Kosten des homöostatischen Regelzentrums [70].

■ Zusammenfassung

Spezifische Ursachen und Wirkungen der Adipositas werden seit einiger Zeit im menschlichen Gehirn gesucht. Neuroradiologische Verfahren ermöglichen die interdisziplinäre Untersuchung des gestörten Essverhaltens im Zentralnervensystem. Etabliert haben sich neben den zeitlich hochauflösenden Methoden (EEG, MEG) vor allem Verfahren, die Gehirnprozesse in dynamischen Messungen räumlich scharf abgrenzen können. Dies geschieht mit der MRT und PET. Viele konstitutionelle und variable Störgrößen wirken auf Entwicklung, Funktion und Plastizität des Gehirns ein. Daher sind bei der Planung von Neuroimaging-Studien strenge Kriterien zur Probenauswahl und methodische Richtlinien, u. a. zu Geschlechterunterschieden, pharmakologischen Begleiteffekten sowie Alterseinflüssen zu beachten. Nur wenige Publikationen erfüllen diese Bedingungen.

Bestätigen konnten die vorliegenden Studien aber, dass das menschliche Gehirn in abgrenzbaren Regulationszentren sowohl homöostatische als auch hedonische Impulse zur Steuerung des Essverhaltens empfängt und aussendet. Hungerimpulse entstehen auch beim Menschen im Hypothalamus, werden aber von der Aktivität übergeordneter Kontrollareale (OFC, PFC) und endokrinen Signalen des Körpers (Leptin, Ghrelin, PYY, GLP-1, Insulin) moduliert. Das subjektive Erleben von „Appetit“ hingegen generiert vermutlich das limbische System, das Nahrungsreizen einen emotionalen Wert zuordnet, Belohnungsgefühle hervorruft und somit bis zu einem suchtähnlichen Ungleichgewicht konditioniert werden kann.

Positive Kalorienbilanz und Adipositas sind mit strukturellen und funktionellen Veränderungen im Corpus striatum, weiteren Basalganglien sowie Regionen der Verhaltenskontrolle verbunden. Frauen und Männer zeigen bei Normal- und Übergewicht eine zumindest teilweise abweichende Hirnaktivität als Reaktion auf homöostatische sowie hedonische Sättigungs- und Hungerreize. Einige genetische Faktoren der Adipositas wirken offenbar auf neuroendokrine Signalwege im Gehirn ein, die Verhaltensweisen wie die Nahrungsaufnahme mitsteuern. Im ZNS erfahren z. B. die Effekte von Insulin und Dopamin eine Modulation durch Polymorphismen in den Rezeptorkaskaden. Als weniger irreversibler Faktor trägt das Fettgewebshormon Leptin zur strukturellen Entwicklung eines ausgewogen funktionierenden Belohnungssystems bei. Im Langzeitverlauf reguliert es auch beim Erwachsenen das Zusammenspiel von hedonischem und homöostatischem Essensantrieb sowie kognitiver Kontrolle. Ghrelin und Peptid YY, deren Serumspiegel vor allem im Tagesverlauf mehrmals Wendepunkte erreichen, modulieren als kurzfristige endokrine Signale ebenfalls die Hirnaktivität in verschiedenen Ebenen des Hungernetzwerks. Insulin und der Glukosespiegel besitzen offenbar kurz- und langfristige regulatorische Effekte. Aus Untersuchungen an Patientengruppen mit stark abnormalem Essverhalten konnte die Bedeutung diverser abgrenzbarer Hirnareale hinsichtlich ihrer homöostatischen oder hedonischen Einflussstärke bereits deutlich erhellt werden. Störungen der Kalorienbilanz üben nicht nur zentralnervöse Effekte aus, sie erwachsen auch aus funktionell und strukturell verän-

dernten Hirnregionen der Triebentstehung, Triebsteuerung und Verhaltenskontrolle. Therapeutische Erfolge sind gerade bei der Adipositas und auch bei klassischen Essstörungen von einem Rückgang auffälliger Hirnbefunde begleitet. Gelungene interventionelle Maßnahmen lassen sich somit an der Normalisierung der Hirnfunktion messen.

Erschwerend bleibt aber, dass sowohl strukturelle als auch funktionelle Auffälligkeiten bei diesen Erkrankungen jeweils sekundäre Phänomene, aber auch primäre Pathologien darstellen können. Jenseits der genetischen Prädisposition gibt es mit Sicherheit andere beeinflussbare Aspekte der Hirnveränderungen. Um die zahllosen Vorbefunde aus methodisch vielfältigsten Studien zur Hungerregulation zur Konsistenz zu bringen, sind weitere Messreihen mit höherer statistischer Aussagekraft und präziserer Probandenauswahl und -phänotypisierung wünschenswert.

■ Relevanz für die Praxis

Der vorliegende Übersichtsartikel vermittelt den aktuellen Stand der Forschung zu den zentralnervösen Veränderungen bei Adipositas. Hierbei finden sowohl hirstrukturelle als auch -funktionelle Befunde Berücksichtigung. Aus den dargelegten Erkenntnissen ergeben sich wichtige Folgeüberlegungen für die experimentellen Neurowissenschaften, aber auch für die klinische Praxis. Zum einen erweitert sich durch die beschriebenen Arbeiten das Spektrum an neuronalen Einflussfaktoren beträchtlich, sodass für die Planung, Durchführung und Analyse nicht nur endokrinologischer Neuroimaging-Studien neue Kriterien und Regeln angewendet werden müssen. Zum zweiten gewähren die erörterten Befunde einen kritischen Einblick in das Potenzial verhaltenstherapeutischer Optionen bei Essstörungen und Adipositas. Sie belegen das Vorhandensein substanzialer Veränderungen im Gehirn, aber auch deren Reversibilität unter Gewichtsnormalisierung. Außerdem dürften sich die zentralnervösen Veränderungen und damit Therapieoptionen bei Männern und Frauen deutlich unterscheiden. Die ersten Studien mit pharmakologischer Intervention ebnet methodisch den Weg, um Wirkmechanismus und Effektivität zentral wirksamer Peptidhormone aufzuklären zu können. Für den praktizierenden Kliniker ergeben sich neue Einblicke in die gesamte Breite der Adipositas-therapien, für Forscher an radiologischen Zentren eröffnen sich neue Terrains für klinische Studien.

■ Interessenkonflikt, Förderung und Dank-sagung

Die Arbeit der Autoren wird finanziell unterstützt vom 7. EU-Rahmenprogramm, Förderzuwendung „Gastro-Intestinal Peptides In Obesity (GIPIO)“, Grant Agreement Nr. 223057, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Kompetenznetz Adipositas, Förderzuwendung „Neurotarget, Projekt 6“, Principle investigator: Michael Stumvoll, Nr. 934000-391, Fördervereinbarung Nr. 01GI0850, und vom IFB Adipositas-Erkrankungen, Universität Leipzig, Förderkennzeichen 01EO1001. Wir bedanken uns bei Burkhard Pleger für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur:

1. World Health Organization Regional Office for Europe. Obesity - 25-70% of adults in Europe are overweight; <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/diseases-and-conditions/obesity/news2/news/2010/12/2570-of-adults-in-europe-are-overweight> [gesehen 31.01.2011].
2. Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, et al. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol* 2010; 138: 3-8.
3. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15: 556-65.
4. Craft MK, Reed MJ. Immunologic changes in obesity. *Crit Care Clin* 2010; 26: 629-31.
5. Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009; 24: 445-9.
6. Rowland NE, Morien A, Li BH. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition* 1996; 12: 626-39.
7. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
8. Faro SH, Feroze MB. *Functional MRI*. 1. Aufl. Springer-Verlag, New York, 2006.
9. Chen X, Sachdev PS, Wen W, et al. Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2007; 36: 691-9.
10. Witte AV, Savli M, Holik A, et al. Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. *Neuroimage* 2010; 49: 1205-12.
11. Murphy K, Garavan H. An empirical investigation into the number of subjects required for an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2004; 22: 879-85.
12. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, et al. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage* 2007; 35: 105-20.
13. Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, et al. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol* 2005; 5: 23.
14. DeBette S, Beiser A, Hoffmann U, et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Ann Neurol* 2010; 68: 136-44.
15. Jagust W, Harvey D, Mungas D, et al. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol* 2005; 62: 1545-8.
16. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604-10.
17. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, et al. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 652-7.
18. Gazdzinski S, Millin R, Kaiser LG, et al. BMI and neuronal integrity in healthy, cognitively normal elderly: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 743-8.
19. Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, et al. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1052-64.
20. Zhou H, Lu WJ, Zhang ZJ, et al. Study of cognitive function and brain volume in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90: 327-31.
21. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, et al. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology* 2004; 63: 1876-81.
22. Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. *Neurology* 2009; 73: 1559-66.
23. Narita K, Kosaka H, Okazawa H, et al. Relationship between plasma leptin level and brain structure in elderly: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 992-4.
24. Matochik JA, London ED, Yildiz BO, et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2851-4.
25. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, et al. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2006; 31: 1419-25.
26. Pannacciulli N, Le DS, Chen K, et al. Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2007; 412: 248-53.
27. Haltia LT, Viljanen A, Parkkola R, et al. Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3278-84.
28. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 331-40.
29. Suchan B, Busch M, Schulte D, et al. Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa. *Behav Brain Res* 2010; 206: 63-7.
30. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, et al. Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 952-8.
31. Schäfer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage* 2010; 50: 639-43.
32. Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology* 2007; 69: 1424-33.
33. Wagner A, Greer P, Bailer UF, et al. Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 291-3.
34. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354-7.
35. Chen PS, Yang YK, Yeh TL, et al. Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers - a SPECT study. *Neuroimage* 2008; 40: 275-9.
36. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4569-74.
37. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, et al. Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography study of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast. *Neuroimage* 2005; 24: 436-43.
38. Gautier JF, Chen K, Salbe AD, et al. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 2000; 49: 838-46.
39. Gautier JF, Del Parigi A, Chen K, et al. Effect of satiation on brain activity in obese and lean women. *Obes Res* 2001; 9: 676-84.
40. DelParigi A, Gautier JF, Chen K, et al. Neuroimaging and obesity. Mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 389-97.

41. Del Parigi A, Chen K, Gautier JF, et al. Sex differences in the human brain's response to hunger and satiety. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1017–22.
42. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, et al. Persistence of abnormal neural responses to a meal in postobese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 370–7.
43. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 440–8.
44. Le DS, Pannacciulli N, Chen K, et al. Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 573–9.
45. Siep N, Roefs A, Roebroek A, et al. Hunger is the best spice: An fMRI study of the effects of attention, hunger, calorie content on food reward processing in the amygdala and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 198: 149–58.
46. Führer D, Zysset S, Stumvoll M. Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 945–50.
47. Hinton EC, Parkinson JA, Holland AJ, et al. Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1411–8.
48. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Body mass predicts orbitofrontal activity during visual presentations of high-calorie foods. *Neuroreport* 2005; 16: 859–63.
49. Rothmund Y, Preuschhof C, Bohner G, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage* 2007; 37: 410–21.
50. Stoeckel LE, Kim J, Weller RE, et al. Effective connectivity of a reward network in obese women. *Brain Res Bull* 2009; 79: 388–95.
51. Davids S, Lauffer H, Thoms K, et al. Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 94–104.
52. Anthony K, Reed LJ, Dunn JT, et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes* 2006; 55: 2986–92.
53. Chechlacz M, Rotshtein P, Klamer S, et al. Diabetes dietary management alters responses to food pictures in brain regions associated with motivation and emotion: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 2009; 52: 524–33.54. Santel S, Baving L, Krauel K, et al. Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain Res* 2006; 1114: 138–48.
55. Schienle A, Schäfer A, Hermann A, et al. Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 654–61.
56. Geliebter A, Ladell T, Logan M, et al. Responsivity to food stimuli in obese and lean binge eaters using functional MRI. *Appetite* 2006; 46: 31–5.
67. Dimitropoulos A, Schultz RT. Food-related neural circuitry in Prader-Willi syndrome: response to high- versus low-calorie foods. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1642–53.
58. Holsen LM, Zarcone JR, Chambers R, et al. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 273–83.
59. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, et al. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 2001; 124: 1720–33.
60. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, et al. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1297–305.
61. Tammela LI, Pääkkönen A, Karhunen LJ, et al. Brain electrical activity during food presentation in obese binge-eating women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30: 135–40.
62. Stice E, Spoor S, Bohon C, et al. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 2008; 322: 449–52.
63. Stice E, Yokum S, Bohon C, et al. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage* 2010; 50: 1618–25.
64. Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, et al. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12103–8.
65. Tschritter O, Preissl H, Yokoyama Y, et al. Variation in the FTO gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia* 2007; 50: 2602–3. Erratum in: *Diabetologia* 2008; 51: 1558.
66. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, et al. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317: 1355.
67. Baicy K, London ED, Monterosso J, et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18276–9.
68. Guthoff M, Grichisch Y, Canova C, et al. Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 748–55.
69. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, et al. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008; 7: 400–9.
70. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 2007; 450: 106–9.

Stefan Kabisch

Geboren 1983. 2002–2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig. Seit 2008 Promotionsstudium Humanmedizin; Doktorand der Medizinischen Klinik III am Universitätsklinikum Leipzig zum Thema: „fMRT-Studien zu zentralnervösen Effekten gastrointestinaler Peptidhormone auf Hunger und Sättigung“. 2009 ärztliche Approbation.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung