

Aus der Klinik für Innere Medizin (Medizinische Klinik I) der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Hendrik Lehnert

Die Evaluation der intravenösen Wirkung des Glukokortikoids Prednisolon auf die neuronale Reaktivität bei der Präsentation visueller Essenstimuli: Eine fMRT Studie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Georg Serfling
aus Berlin
Lübeck 2019

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Georg Brabant

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.02.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

Abkürzungen

11HSD1	11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1
11HSD2	11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGRP	Agouti-related-peptide
AP	Activation Protein 1
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBG	Cortisol-bindendes-Globulin
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRH	Cortisol Releasing Hormone
d.h.	das heißt
DNA	Deoxyribonucleic acid
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FOV	Field of View
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GRE	Glucocorticoid responsive elements
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
HSP	Heat shock protein
LH	Lateraler Hypothalamus
LSEQ	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
MCR-4	Melanocortinrezeptoren Typ 4
MNI	Montreal Neurological Institute
nf-kB	nfkappa-B
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PET	Positronenemissionstomographie
POMC	Propio-melanocortin-Neurone
ROI	Region of Interest
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VAS	Visuelle Analogskala
α -MSH	Melanozyten-stimulierendes-Hormon

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Glukokortikoide	6
1.1.1	Glukokortikoidwirkung	8
1.2	Regulation der Nahrungsaufnahme	10
1.2.1	Einfluss von Glukokortikoiden auf das Essverhalten.....	12
1.3	Magnet Resonanz Tomographie	13
1.3.1	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	15
1.3.2	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	17
2	Methodik.....	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Studienteilnehmer	18
2.3	Studienablauf	19
2.4	Studienmaterial	20
2.4.1	Wohlbefinden (VAS).....	20
2.4.2	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ).....	21
2.4.3	MRT-Fragebögen	21
2.4.4	Ernährungsprotokolle	22
2.4.5	Standardfrühstück	22
2.4.6	MRT-Untersuchung	22
2.4.7	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Studienteilnehmer	28
3.2	Cortisolwerte	29
3.3	Wohlbefinden VAS.....	29
3.4	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ).....	30
3.5	MRT-Fragebögen.....	31
3.6	Nahrungsaufnahme	31
3.7	Go-NoGo-Task: Reaktionszeiten und Fehler	32
3.8	fMRT Daten.....	33
3.8.1	Faktorialanalyse: Go vs NoGo	33
3.8.2	Faktorialanalyse: Food-Go vs. Object-Go und Prednisolon vs. Placebo	33
3.8.3	Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Verhaltensdaten.....	37
3.8.4	Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Nahrungsaufnahme	37
4	Diskussion	37
4.1	Glukokortikoidspiegel und Wohlbefinden	37

4.2	Verhaltensdaten	38
4.3	Nahrungsaufnahme	39
4.4	Haupteffekt auf die neuronale Aktivität.....	40
4.5	Interaktion zwischen Prednisolon und Essenstimuli	42
4.6	Einschränkungen der Studie	48
5	Zusammenfassung.....	50
6	Literaturverzeichnis	51
7	Anhang	61
7.1	Abbildungsverzeichnis	61
7.2	Tabellenverzeichnis	61
7.3	Fragebögen.....	62
7.4	Frühstücksbüffet	65
7.5	Ethikvotum	65
8	Danksagungen	66
9	Lebenslauf.....	67

1 Einleitung

1.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind Steroidhormone, welche zur Gruppe der Kortikosteroide zählen und neben den Mineralkortikoiden und den Androgenen in der Nebennierenrinde gebildet und sezerniert werden. Die Synthese erfolgt in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, wobei Cholesterin als Substrat für alle Steroidhormone dient. Nach der Synthese von Pregnenolon durch die Cholesterindesmolase (Simpson und Waterman 1988) erfolgt durch die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase die Umwandlung zu Progesteron, einem Sexualsteroid, welches das Grundgerüst für die Kortikosteroide bildet. In weiteren Schritten erfolgt eine Hydroxylierung des 17., 21. und 11. Kohlenstoffatoms (entsprechend durch die 11-, 17-, 21-Hydroxylase) wodurch Cortisol synthetisiert wird. Neben dem biologisch aktiven Cortisol existiert das biologisch inaktive Cortison, wobei die Cortisolspiegel im Blut in der Regel deutlich höher als die des Cortison sind (Peterson und Pierce 1960; Esteban et al. 1991). Die Umwandlung zwischen diesen beiden Hormonen wird durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase katalysiert, von welcher zwei Isoformen mit entgegengesetzter Wirkung existieren. Die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11HSD1) wandelt Cortison in Cortisol um, während die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11HSD2) für die Inaktivierung des Cortisols verantwortlich ist (Monder und Shackleton 1984). Die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase ist in zahlreichen Geweben und Organen einschließlich des Gehirns anzutreffen und für die Regulation der lokalen Wirkung der Glukokortikoide sehr wichtig. Bezüglich der Verteilung der zwei Isoformen bestehen jedoch wichtige Unterschiede. In besonders hohen Konzentrationen wird die 11HSD1 in der Leber exprimiert, kommt aber auch in zahlreichen anderen Geweben wie dem Fettgewebe, den Knochen und dem zentralen Nervensystem vor (Moisan et al. 1990; Ricketts et al. 1998; Cooper et al. 2000; Brereton et al. 2001). In Geweben mit überwiegender Mineralkortikoidwirkung, somit vor allem in den Nieren, dominiert dagegen die 11HSD2. Glukokortikoide besitzen eine vergleichbare Affinität zu Glukokortikoid- wie Mineralkortikoidrezeptoren, wobei die Serumkonzentrationen der Mineralkortikoide deutlich überwiegen. Durch die 11HSD2 kann die Besetzung der Mineralkortikoidrezeptoren durch die aktiven Glukokortikoidmetabolite verhindert

werden und somit Aldosteron, als wichtigster Vertreter der Mineralkortikoide, ungehindert wirken (Funder et al. 1988; Whitworth et al. 1989).

Wie für die meisten Steroidhormone erfolgt der Transport von Cortisol im Blut gebunden an Transportproteine. Über 80% des Cortisols werden dabei durch das Cortisol-bindende-Globulin (CBG) transportiert, welches in der Leber gebildet wird. Ein deutlich geringerer Teil ist auch an Albumin gebunden. Nur ein kleiner Teil des Cortisols liegt in freier und damit „bioaktiver“ Form vor (Lewis et al. 2005). Die Konzentration des CBG und die Freisetzung des Cortisols aus diesem kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. So konnte gezeigt werden, dass mit steigenden Temperaturen, z.B. im Rahmen von Fieber, der Serumspiegel des freien Cortisol steigt (Mickelson et al. 1981). Des Weiteren kann die Konzentration z.B. durch hormonelle Einflüsse verändert werden. Östrogene erhöhen beispielsweise die CBG-Konzentration (Slaunwhite und Sandberg 1959; Sandberg et al. 1964). Neuere Arbeiten erbrachten außerdem Hinweise, dass CBG neben der Transportfunktion auch direkte biologische Effekte hat. Insbesondere konnte eine Assoziation zwischen Genpolymorphismen des CBG mit chronischen Schmerzsyndromen und Fatiguesyndromen gezeigt werden, die wahrscheinlich durch direkte Effekte im zentralen Nervensystem bedingt sind (Henley und Lightman 2011).

Die Freisetzung von Cortisol unterliegt einem fein abgestimmten Regelkreis mit Beteiligung von Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere. Beginnend im Hypothalamus erfolgt die Freisetzung des Corticotropin-releasing hormone (CRH) (Vale et al. 1981) aus dem Nucleus paraventricularis, wodurch die Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) (Rivier und Vale 1983) in der Hypophyse stimuliert wird. ACTH wiederum bewirkt die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde (Mountjoy et al. 1992). Durch ein negatives Feedback hemmen sowohl ACTH als auch Cortisol die Hormonfreisetzung aus den übergeordneten Zentren (Rivier und Vale 1983; Mountjoy et al. 1992). Auch die Nebennierenrinde besitzt Glukokortikoidrezeptoren (Paust et al. 2006), wobei nicht abschließend geklärt werden konnte, ob auch hier eine negative Rückkopplung existiert. (Saito et al. 1979; Kontula et al. 1985).

Die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (engl.: hypothalamic-pituitary-adrenal-axis; HPA-Achse) folgt einem zirkadianem

Rhythmus (Vagnucci et al. 1965). Die basale Cortisolsekretion ist in den frühen Morgenstunden am höchsten, fällt zur Mittagszeit auf ein niedriges Niveau ab, um am Nachmittag einen zweiten geringeren Gipfel zu erreichen. Die geringste Aktivität wird gegen Mitternacht beobachtet. Neben der basalen Cortisolsekretion wird die HPA-Achse durch Stress stimuliert, wobei hierbei insbesondere Katecholamine und Vasopressin modulierend wirken (Rivier und Vale 1983).

1.1.1 Glukokortikoidwirkung

Cortisol vermittelt eine Vielzahl von Wirkungen im Körper, wobei grundsätzlich die genomischen Effekte mit Regulation der Transkription verschiedener Gene von der nicht genomischen Wirkung unterschieden werden.

Die genomischen Effekte werden über intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren vermittelt, welche in zwei Isoformen, den sogenannten alpha- und beta-Form, vorliegen. Glukokortikoide können nur an die alpha-Isoform binden (Pujols et al. 2002). Glukokortikoidrezeptoren liegen in einem Verbund mit verschiedenen Hitzeschockproteinen (heat shock protein, HSP) im Zytosol vor, durch welche die Rezeptoren in einer inaktivierten Form gehalten werden (Pratt 1993). Aufgrund der lipophilen Eigenschaften der Glukokortikoide sind diese in der Lage, die Zellmembran zu durchdringen und an die intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren zu binden. Durch die Bindung von Glukokortikoiden erfährt der Rezeptor eine Konformationsänderung und löst sich aus dem Proteinverbund. Im weiteren Verlauf erfolgt eine Hyperphosphorylierung, durch welche die Aktivität des Rezeptors in verschiedenster Weise moduliert werden kann (Ortí et al. 1992). Außerdem erfolgt eine Dimerisierung von zwei Glucocorticoidrezeptoren und das entstandene Homodimer gelangt in den Nukleus. Dort wird die Wirkung über zwei Wege vermittelt. Erstens erfolgt eine Bindung des Homodimers an sogenannte Glucocorticoid responsive elements (GRE) in der Promotorregion von Genen, wodurch deren Transkription überwiegend gesteigert wird. Es existieren aber auch sogenannte negative-GRE's, die zu einer verminderten Transkription der entsprechenden Gene führen (Dostert und Heinzl 2004). Zweitens wird eine direkte Protein-Protein-Interaktion des Glukokortikoidrezeptors mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren, unter anderem nfkappa-B (nf-kB) und Activating Protein 1 (AP 1), beobachtet, ohne dass eine Bindung an die DNA erfolgt (Bamberger et al. 1996).

Neben der genomischen Glukokortikoidwirkung bestehen weitere Interaktionsmöglichkeiten zwischen Zellen und Glukokortikoiden. Sehr schnelle Effekte im einstelligen Minutenbereich werden durch eine direkte Wirkung auf die Zellmembran vermittelt, unter Umgehung des Intrazellulären Glukokortikoidrezeptors bewirkt (Brann et al. 1995). Außerdem konnten membrangebundene Glukokortikoidrezeptoren in Immunzellen wie Monozyten und T-Lymphozyten identifiziert werden, wodurch die Signaltransduktion dieser Zellen beeinflusst wird (Bartholome et al. 2004; Löwenberg et al. 2005).

Cortisol zählt zu den Stresshormonen, welche zu einer Erhöhung der Blutzuckerspiegel führen, um genug Substrate für außergewöhnliche Situationen wie Flucht oder Kampf bereit zu stellen. Studien an gesunden Probanden konnten zeigen, dass bereits eine geringe Cortisolerhöhung im Rahmen des morgendlichen Cortisolanstiegs oder bei moderatem Stress eine hepatische und periphere Insulinresistenz mit konsekutiver Erhöhung der hepatischen Gluconeogenese bewirkt (Rizza et al. 1982; Dinneen et al. 1993). Durch eine direkte Glukokortikoidwirkung an der Beta-Zelle wird außerdem dosisabhängig die Insulinsekretion gehemmt (Delaunay et al. 1997), wodurch zusammenfassend eine deutliche Erhöhung der Serumglucose resultiert. Substrate für die hepatische Gluconeogenese werden durch eine glukokortikoidvermittelte Steigerung der Proteolyse im Muskelgewebe (Kuo et al. 2013), sowie eine gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe (Campbell et al. 2011) bereitgestellt. Trotz der gesteigerten Lipolyse wird bei Patienten mit Cushingsyndrom eine Zunahme des abdominellen Fettgewebes beobachtet, was zusammen mit einer Abnahme der Muskelmasse in einer typischen Körperstamm-betonten Adipositas resultiert (Geer et al. 2010). Ursächlich hierfür ist jedoch keine Hypertrophie der bestehenden Adipozyten, sondern eine gesteigerte Adipogenese durch vermehrte Differenzierung von Präadipozyten im abdominellen Fettgewebe (Hauner et al. 1987; Campbell et al. 2011). Neben der Wirkung auf den Kohlenhydrat-, Protein und Fettstoffwechsel nehmen Glukokortikoide eine wichtige Rolle im Immunsystem ein. Schon früh wurde die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide erkannt, sodass sie heute einen erheblichen Stellenwert in der Behandlung zahlreicher Erkrankungen, insbesondere aus dem autoimmunen Formenkreis, haben (Aaron et al. 2003; Borst et al. 2004; van Schaik et al. 2010). Hierbei werden unter anderem proinflammatorische Transkriptionsfaktoren wie nf-kB und AP1 und auch die

Signaltransduktion der Toll-like Rezeptoren supprimiert, welche für die Aktivierung des angeborenen Immunsystems essentiell sind (Chinenov und Rogatsky 2007). Durch die Inhibition der Cyclooxygenase 2 (COX-2) wird außerdem die T-Zell-Aktivität reduziert (Brewer et al. 2003). Vor allem während des langfristigen Einsatzes bei chronischen Erkrankungen treten häufig teils schwere Nebenwirkungen auf. Neben einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen, erhöhen Glukokortikoide die Apoptose von Osteoklasten, Osteozyten und Osteoblasten (Weinstein et al. 1998), welche bei einem endo- oder exogenen Hyperkortisolismus zur Entwicklung einer Osteoporose mit Abnahme der Knochendichte sowie einer Zunahme der Frakturrate führen kann (Vestergaard et al. 2005; Tóth und Grossman 2013).

Die langfristige Therapie mit Glukokortikoiden ist die häufigste Ursache eines Cushingsyndroms, während das endogene Cushingsyndrom sehr selten ist. Beide Formen sind charakterisiert durch eine abdominelle Fettgewebszunahme, Bluthochdruck und einer Insulinresistenz, welche mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus einhergeht. Das Risiko für das Auftreten eines iatrogen, d.h. medikamentösen, Cushingsyndroms ist dosisabhängig, wobei in der Literatur häufig eine Schwellendosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent angegeben wird. Verschiedene Studien legen aber eine große interindividuelle Variabilität der Sensitivität gegenüber Glukokortikoiden nahe. So zeigten in einer Arbeit von Wassenberg et al. einige Patienten mit rheumatoider Arthritis bereits bei Dosierungen von weniger als 5 mg Prednisolon Symptome eines Cushingsyndroms (Wassenberg et al. 2005).

1.2 Regulation der Nahrungsaufnahme

Eine zentrale Stellung in der Regulation der Energiehomöostase und Nahrungsaufnahme nimmt der Hypothalamus mit seinen Kerngebieten Nucleus arcuatus, Nucleus paraventriculäres und dem Gebiet des lateralen Hypothalamus (LH) ein. Der Nucleus arcuatus beinhaltet verschiedene, teils gegensätzlich wirkende Neuronengruppen. Die Agouti-related-peptide-Neurone (AGRP) fördern die Nahrungsaufnahme und sezernieren neben dem Agouti-related-Peptide auch Neuropeptide Y und γ -Aminobuttersäure (GABA) (Hagan et al. 2000; Krashes et al. 2013). Gegenspieler sind die Propio-melanocortin-Neurone (POMC) welche α -Melanozyten-stimulierendes-Hormon (α -MSH) sezernieren und über die Wirkung

an den Melanocortinrezeptoren Typ 4 (MCR-4) die Nahrungsaufnahme unterdrücken (Shimizu et al. 1989). Studien haben Mutationen im Gen des MCR-4 als häufigste monogenetische Ursache der Adipositas identifiziert (Farooqi et al. 2003). Der Nucleus paraventriculäres inhibiert tonisch die Aktivität des Nucleus tractus solitarius. Eine Inhibition des Nucleus paraventriculäres durch die AGRP bewirkt somit eine Zunahme der Aktivität im Nucleus tractus solitarius. Umgekehrt bewirkt die Stimulation des Nucleus paraventriculäres durch die POMC eine gesteigerte Inhibition des Nucleus tractus solitarius und somit eine Abnahme der Nahrungsaufnahme (Cowley et al. 1999). Neben einer direkten Hemmung der POMC-Neurone durch die AGRP-Neurone wirkt das Agouti-related Peptide auch antagonistisch am MCR-4-Rezeptor, sodass eine Veränderung der Aktivität der AGRP immer auch die POMC moduliert. Die Aktivität der Kerngebiete des Nucleus arcuatus wird durch vasovagale Afferenzen, dem Blutzuckerspiegel und Hormonen der peripheren Organe moduliert. Wichtige Hormone sind u.a. Ghrelin, Leptin und Insulin, die neben dem Blutzuckerspiegel wichtige Informationen über die Energiehomeostase liefern. Insulin und Leptin bewirken eine Hemmung der AGRP, während Leptin gleichzeitig die POMC-Neurone stimuliert, wodurch insgesamt die Nahrungsaufnahme reduziert wird (Spanswick et al. 2000; Cowley et al. 2001). Ghrelin, welches im Magen ausgeschüttet wird, bewirkt dagegen als appetitförderndes Hormon eine Zunahme der Aktivität der AGRP und kann somit die Nahrungsaufnahme fördern (Cowley et al. 2003).

Vom LH bestehen zahlreiche Verbindungen zu übergeordneten Hirnarealen, welche unter anderen mesolimbischen System angehören. Hierzu zählen das vordere Striatum mit dem Nucleus accumbens, die Amygdala, der Hippocampus sowie der präfrontalen Cortex (Stuber und Wise 2016). Der LH bildet somit eine Verbindung zwischen dem Nucleus arcuatus und dem Belohnungssystem, sodass metabolische und hedonische Einflüsse bei der Initiierung der Nahrungsaufnahme verknüpft werden und sich gegenseitig beeinflussen können. Diese hedonische Komponente kann dabei auch bei fehlender metabolischer Notwendigkeit zur Nahrungsaufnahme führen. Arbeiten an Ratten konnten zeigen, dass durch Afferenzen aus der Amygdala und des präfrontalen Cortex zum Hypothalamus auch im gesättigten Zustand eine Nahrungsaufnahme initiiert werden kann (Holland et al. 2002; Petrovich et al. 2007).

Studien, welche eine funktionelle Bildgebung mittels funktionellem MRT (fMRT)

oder Positronen-Emissions-Tomografie (PET) nutzen, konnten zeigen, dass die Aktivität der am Belohnungssystem beteiligten Hirnregionen menschlicher Probanden bei Präsentation von Essenstimuli im Vergleich zu einem neutralen Stimulus gesteigert wird. Zu diesen Hirnregionen zählen unter anderem die Amygdala, die Insula, das Striatum, der Hippocampus, der anteriore Gyrus cinguli sowie der Orbitofrontale Cortex (Schur et al. 2009). Neben dem Hypothalamus unterliegen auch diese Hirnregionen zahlreichen hormonellen Einflüssen. In fMRT Studien konnte bereits ein nahrungsspezifischer modulierender Effekt von Insulin (Wallner-Liebmann et al. 2010), Ghrelin (Malik et al. 2008), Leptin (Farr et al. 2014) und Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) (van Bloemendaal et al. 2015) auf die am Belohnungssystem beteiligten Hirnstrukturen aufgezeigt werden.

1.2.1 Einfluss von Glukokortikoiden auf das Essverhalten

Frühe Studien haben versucht, die Kachexie bei Tumorkranken durch die Gabe von Glukokortikoiden zu behandeln. Nach Gabe von Dexamethason berichteten die Patienten zwar über eine subjektive Steigerung des Appetits, eine signifikante Gewichtszunahme konnte jedoch nicht dokumentiert werden (Moertel et al. 1974).

Tataranni et al. konnten in einer placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden erstmals zeigen, dass die Behandlung mit Methylprednisolon über vier Tage gegenüber der Placebogruppe zu einer signifikanten höheren Kalorienzufuhr führte (Tataranni et al. 1996). In einer weiteren Studie wurde das Essverhalten von gesunden Probanden nach der niedrig dosierten Gabe von Corticotropin-Releasing-Hormon untersucht. Hierbei zeigte sich im Vergleich zur Placebobedingung ein deutlicher Cortisolanstieg, welcher mit der anschließenden Gesamtkalorienaufnahme der Probanden korrelierte (George et al. 2010).

Tierexperimentelle Studien an Ratten, welche adrenaletomiert wurden, konnten ebenfalls zeigen, dass die Glukokortikoidsubstitution das Trinken von gesüßtem Wasser dosisabhängig stimuliert (Bhatnagar et al. 2000). Ihre Wirkung entfalten Glukokortikoide dabei zum einen direkt im Hypothalamus, indem sie eine vermehrte Expression von AGRP stimulieren und somit fördernd auf die Nahrungsaufnahme wirken. (Arvaniti et al. 2001). Zum anderen, legen tierexperimentelle Studien aber auch eine Modulation des Belohnungssystems und somit des hedonischen Essverhaltens nahe (Dallman et al. 2007). Dies wird durch eine Arbeit an menschlichen gesunden Probanden untermauert, bei

welchen die Wirkung von Glukokortikoiden auf die neuronale Verarbeitung von visuellen Essenstimuli untersucht wurde (Ferreira de Sá et al. 2014b). Hierfür wurde ein Testverfahren genutzt, bei welchem das schreckhafte Augenblinzeln als Reaktion auf einen lauten Ton gemessen wird („startle eye blink response“). Die Ausprägung dieser Reaktion kann dabei durch Präsentation von visuellen Stimuli, in Abhängigkeit ihrer Wertigkeit, moduliert werden. Die Präsentation von visuellen Essenstimuli verstärkt die Reaktion im Vergleich zu neutralen Stimuli und der Effekt korreliert mit dem subjektiven Hungergefühl der Probanden (Ferreira de Sá et al. 2014a). Die orale Gabe von Cortisol führte im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Ausprägung der Reaktion, womit eine Steigerung des antizipierten Belohnungswertes der präsentierten Essenstimuli angenommen werden kann. Da dieser Effekt der Cortisolgabe nur bei hochglykämischen Essenstimuli, nicht jedoch bei niedrigkalorischen und neutralen Stimuli zu beobachten war, kann außerdem angenommen werden, dass Glukokortikoide die Nahrungspräferenz zu hochkalorischen Lebensmitteln verschiebt (Ferreira de Sá et al. 2014b). Passend hierzu hat eine weitere Arbeit aufgezeigt, dass Probanden in einer Stresssituation, bei denen hohe endogene Cortisolspiegel gemessen wurden, mehr süße Nahrungsmittel zu sich nahmen (Epel et al. 2001). Umgekehrt berichteten Patienten mit einem endogenen Cushingssyndrom ein deutlich reduziertes Verlangen nach süßen und herzhaften Nahrungsmitteln, nachdem die Erkrankung operativ behandelt wurde (Geer et al. 2010). Diese Daten lassen darauf schließen, dass Glukokortikoide nicht nur die Nahrungsaufnahme stimulieren können, sondern auch die Präferenzen hin zu hochkalorischen und möglicherweise auch süßen Nahrungsmitteln verschieben.

1.3 Magnet Resonanz Tomographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie wurde 1973 unter anderem von Paul C. Lauterbur entwickelt und stellt in der Schnittbildgebung eine Alternative zur Computer-Tomographie dar, welche ohne ionisierende Strahlung auskommt. Das MRT nutzt die Eigenschaften von Wasserstoffatomen, die einen Eigendrehimpuls ihres Atomkerns (dem Proton) besitzen. Durch die Rotation entsteht ähnlich dem Erdmagnetfeld ein Magnetfeld entlang der Drehachse der Protonen, sodass sie sich wie Dipolmagnete verhalten. Im natürlichen Zustand sind die Magnetfelder

der verschiedenen Wasserstoffatome im Gewebe zufällig ausgerichtet und heben sich in der Gesamtheit auf. Während einer MRT-Untersuchung wird nun ein starkes Magnetfeld in Richtung der Z-Achse angelegt, wodurch sich die Wasserstoffatome mit ihrem eigenen Magnetfeld entlang dieser Z-Achse ausrichten. Vor dem Hintergrund der Impulserhaltung richten sich die Längsachse des Protonenspins und des äußeren Magnetfeldes jedoch nicht vollständig parallel aus, sondern drehen sich in einem gleichbleibenden Winkel um die Längsachse des äußeren Magnetfeldes. Diese Bewegung wird auch als Präzessionsbewegung bezeichnet. Nun wird ein weiteres hochfrequentes Magnetfeld angelegt, welches senkrecht zu dem bestehenden statischen Magnetfeld ausgerichtet ist. Dadurch kippen die Protonen mit ihrer Magnetisierung aus der Z-Achse in Richtung der Y-Achse. Durch die bestehende Präzessionsbewegung wird, ähnlich einem Dynamo, in der Messspule eine messbare Spannung erzeugt. Wird das hochfrequente Wechselfeld nun abgeschaltet, richten sich die Protonen mit ihrer Drehachse wieder in Richtung des anliegenden statischen Magnetfeldes aus, da diese Ausrichtung energetisch günstiger ist. Die Dauer vom Zeitpunkt der maximalen Quermagnetisierung bis zu dem Zeitpunkt an welchem wieder 63% der vorher bestehenden Magnetisierung in Richtung der Z-Achse erreicht sind, bezeichnet man als longitudinale Relaxation oder T1-Zeit (Abb. 1a-1c). Weiterhin wird die Magnetisierung in transversaler Richtung mit dem Ausschalten des Hochfrequenzfeldes geringer, da sich die einzelnen Dipole nun nicht mehr streng entlang der Y-Achse ausrichten, sondern sich durch gegenseitige Wechselwirkungen entlang der X/Y-Achse ausbreiten (Abb. 1d-f). Wenn das Signal der Transversalmagnetisierung 63% Prozent des Ausgangswertes erreicht, spricht man von der sogenannten Querrelaxationszeit oder T2-Zeit. Allerdings nimmt die Transversalmagnetisierung durch Inhomogenitäten des anliegenden Magnetfeldes schneller ab, als es die anatomischen Strukturen und die physikalischen Wechselwirkungen erwarten lassen, sodass eigentlich die sogenannte T2*-Zeit gemessen wird. Erst durch Anlegen eines weiteren 180° entgegengerichteten Hochfrequenzmagnetfeldes können die Inhomogenitäten des Magnetfeldes ausgeglichen werden und man erhält die T2-Zeit. Für jedes Gewebe kann eine spezifische T1 und T2-Zeit zugewiesen werden. Die T1-Zeit ist dabei meist länger als die T2-Zeit, hat aber eine bessere Ortsauflösung und stellt insbesondere Fettgewebe sehr gut dar.

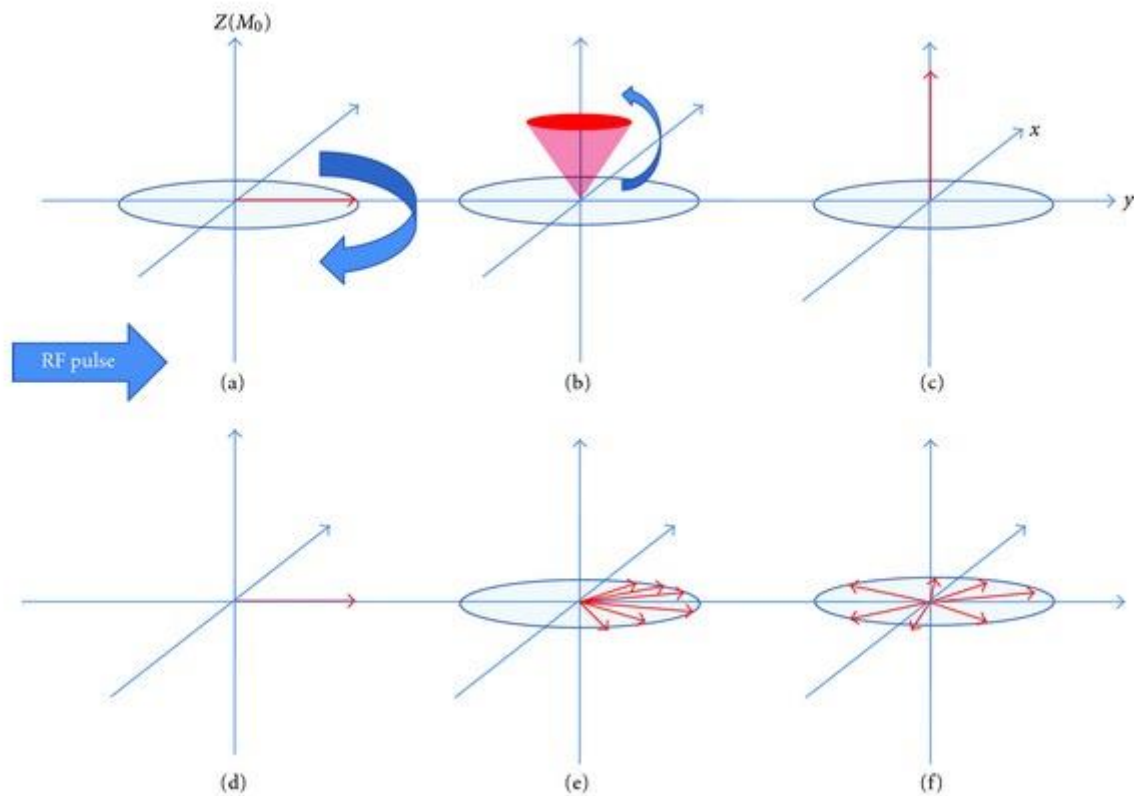


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Längs- und Querrelaxation (De Silva et al. 2012). (a-c Längsrelaxation, d-f Querrelaxation) a: Zeitpunkt der maximalen Quermagnetisierung nach Anlegen des hochfrequenten Magnetfeldes. b: Nachdem das hochfrequente Magnetfeld abgeschaltet wurde richten sich die Protonen wieder entlang des statischen Magnetfeldes aus. Die hierfür benötigte Zeit ist gewebespezifisch. c: Zeitpunkt zu dem alle Protonen entlang des statischen Magnetfeldes ausgerichtet sind. d: Zeitpunkt der maximalen Quermagnetisierung entlang der Y-Achse. e und f: Nach Abschalten des hochfrequenten Magnetfeldes laufen die Drehachsen der einzelnen Protonen aufgrund von gegenseitigen Wechselwirkungen auseinander, sodass die messbare Quermagnetisierung entlang der Y-Achse abnimmt.

1.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Für die Messung der Hirnaktivität kann die funktionelle Magnet Resonanz Tomografie (fMRT) verwendet werden. Das fMRT beruht grundsätzlich auf der sogenannten neurovaskulären Kopplung. Dies bedeutet, dass die neuronale Aktivität von Nervenzellen sowohl zeitlich als auch räumlich an eine gesteigerte regionale zerebrale Durchblutung geknüpft ist. Somit ist bei der Aktivierung von Nervenzellen immer auch eine Steigerung des lokalen Blutflusses zu verzeichnen. Ursache hierfür ist der erhöhte Energiebedarf der aktiven Nervenzellen, welcher durch die vermehrte Durchblutung kompensiert werden muss. Neben dem gesteigerten Blutfluss verändert sich durch den lokalen Sauerstoffverbrauch auch die Oxygenierung des Blutes. So steigt durch den erhöhten Energiebedarf der Nervenzelle unmittelbar nach einem Stimulus der Anteil des desoxygenierten Blutes, während sich im weiteren Verlauf der Anteil des oxygenierten Blutes sehr

stark erhöht. Durch die veränderte Oxygenierung ändert sich das lokale Magnetfeld, da oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch, d.h. dem äußeren Magnetfeld entgegengesetzt, ist, während desoxygeniertes Hämoglobin sich paramagnetisch, d.h. dem äußeren Magnetfeld folgend verhält. Diese lokale Veränderung der magnetischen Eigenschaften äußert sich in einer Verlängerung der T2*-Relaxationszeit. Zusammenfassend bezeichnet man diesen Effekt als Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effekt. Das BOLD-Signal tritt erst mit einer Verzögerung von wenigen Sekunden nach einem Stimulus auf und dauert ca. 5 Sekunden an. (Ogawa et al. 1990; Logothetis et al. 2001) (Siehe Abb. 2). Mit einem entsprechenden experimentellen Paradigma ist es möglich das BOLD-Signal mit einem entsprechen Stimulus in Verbindung zu bringen und somit Rückschlüsse auf die resultierende neuronale Aktivität zu ziehen (Ogawa et al. 1992). Für die fMRT-Messung wird zunächst ein anatomisches Bild in T1-Wichtung erstellt, während die eigentlichen funktionellen Messungen unter Verwendung des Echo planar Imaging (EPI) angefertigt werden. So kann innerhalb weniger Sekunden ein funktioneller Scan des gesamten Gehirns erstellt werden.

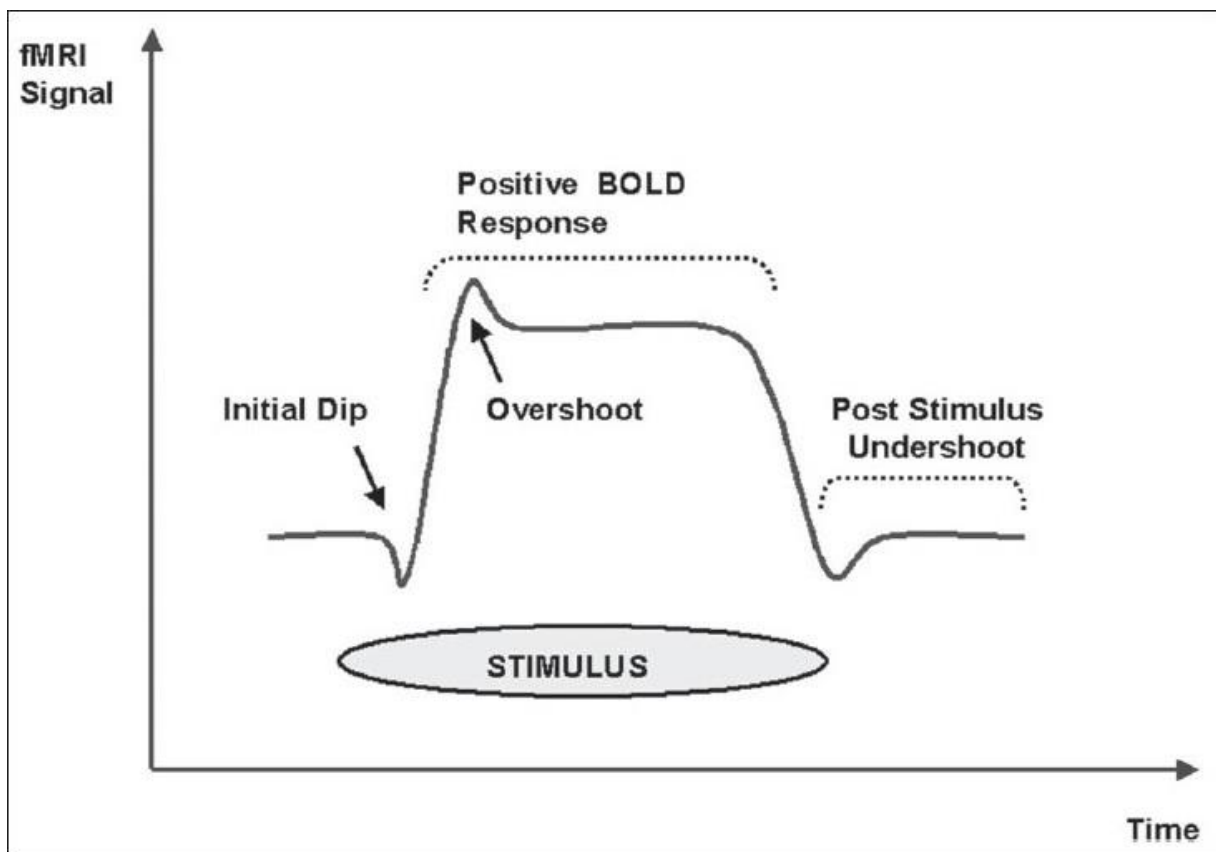


Abbildung 2: Schematische Darstellung des BOLD-Signals (Kesavadas und Thomas 2008)

1.3.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Therapie mit Glukokortikoiden findet aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung in der klinischen Praxis bei zahlreichen Erkrankungen erfolgreich Anwendung. Gerade die langfristige Nutzung ist jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet, unter anderem der Entwicklung einer stammbetonten Adipositas, die ihrerseits zahlreiche der Symptome des metabolischen Syndroms mitbedingt. Der genaue Mechanismus der durch Glukokortikoide induzierten Gewichtszunahme ist bisher noch nicht vollständig verstanden. Neben einer direkten hypothalamischen Wirkung der Glukokortikoide legen die oben aufgeführten Arbeiten auch eine Veränderung der Nahrungspräferenzen durch eine Modulation des hedonischen Essverhaltens nahe. Nachdem bereits der hormonelle Einfluss von Leptin, Insulin, Ghrelin und GLP-1 auf die am hedonischen Essverhalten beteiligten Hirnzentren in der funktionellen Bildgebung nachgewiesen werden konnte, fehlen bisher vergleichbare Studien für die Wirkung von Glukokortikoiden. Mit dieser Studie soll daher die Wirkung von Glukokortikoiden auf das Essverhalten sowie die neuronale Reaktivität auf visuelle Essenstimuli untersucht werden. Des Weiteren soll der Einfluss der Glukokortikoide auf die Impulsivität untersucht werden, welche ebenfalls eine wichtige Rolle für das Essverhalten spielt (Veling et al. 2017). Zu diesem Zweck wurde die Präsentation der Stimuli in eine Go-NoGo Aufgabe eingebettet. Aufgrund des breiten klinischen Einsatzes wird in der vorliegenden Arbeit das synthetische Glukokortikoid Prednisolon verwendet, welches gegenüber Hydrocortison eine geringere Affinität zum Mineralkortikoidrezeptor aufweist. Eine vierstündige Latenz zwischen Infusion des Prednisolon und der MRT-Messung soll außerdem die Entfaltung der genomischen Wirkung der Glukokortikoide möglich machen, da ein Großteil der Glukokortikoidwirkung durch genomische Effekte erzielt wird (Kadmiel und Cidlowski 2013).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Annahme zu prüfen, dass Glukokortikoide im Vergleich zur Placebobedingung die neuronale Reaktivität der am hedonischen Essverhalten beteiligten Hirnregionen steigert und zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme innerhalb von 24 Stunden führt. Des Weiteren wird erwartet, dass unter einer Prednisolongabe süße im Vergleich zu herzhaften Lebensmitteln als Zeichen einer veränderten Nahrungspräferenz eine stärkere neuronale Aktivität auslösen.

2 Methodik

Zusammen mit der vorliegenden Studie wurde eine weitere Arbeit mit einem eigenen MRT-Paradigma und separater Fragestellung kombiniert. Die Durchführung der beiden Arbeiten wurde dabei aufgrund des sehr ähnlichen Studienablaufs gekoppelt. Die Ergebnisse dieser zweiten Arbeit wurden in einer zweiten Veröffentlichung publiziert:

Buades-Rotger M, Serfling G, Harbeck B, Brabant G, Krämer UM (2016):
Prednisolone increases neural reactivity to negative socio-emotional stimuli in
healthy young men. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll
Neuropsychopharmacol 26, 1176–1189

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte, klinisch experimentelle Studie. Wir entschieden uns für ein Cross-Over Design bei welchem die Probanden als ihre eigene Kontrollgruppe fungieren. Jeder Proband erhielt im Abstand von mindestens vier Wochen 250 mg Prednisolon aufgelöst in 100ml Natriumchloridlösung (Verum) und 100ml Natriumchloridlösung (Placebo).

2.2 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden aus den Studierenden der Universität zu Lübeck rekrutiert. Eingeschlossen wurden Männer zwischen 20 und 35 Jahren mit einem BMI von 18,5 bis 27 kg/m². Frauen wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da die neuronale Reaktion auf Essenstimuli in der funktionellen Bildgebung sowohl durch die unterschiedlichen Zyklusphasen, als auch durch eine eventuelle bestehende orale Kontrazeption signifikant beeinflusst wird (Arnoni-Bauer et al. 2017). Ausschlusskriterien waren eine bekannte Nebenniereninsuffizienz, ein vorbekannter Diabetes mellitus, ein Herzschrittmacher, eine aktuelle Cortisontherapie und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Während des Screenings erfolgte eine körperliche Untersuchung und eine Bestimmung des HbA1c. Werte von $\geq 5,7\%$ und damit das Vorliegen eines Prädiabetes stellten ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Bei Metallimplantaten wurde in Hinblick auf die MRT-Untersuchungen zusammen mit den Kollegen der Radiologie individuell entschieden, ob eine Studienteilnahme möglich ist. Neben der MRT-Fähigkeit der Implantate wurden hierbei insbesondere Signalstörungen durch z.B.

Zahnimplantate berücksichtigt. Alle Probanden wurden ärztlich über den Studienablauf und Nebenwirkungen der Cortisontherapie aufgeklärt und haben eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben. Für die Teilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 250 €. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission Lübeck vor (Siehe Abschnitt 7.5).

2.3 Studienablauf

Die Versuche wurden in zwei Sitzungen im Abstand von mindestens vier Wochen durchgeführt. Maximal drei Probanden trafen gestaffelt in Abständen von einer Stunde zwischen 8.30 und 10.30 im Studienzentrum ein. Die Probanden waren nüchtern und wurden angewiesen ab 22 Uhr des Vortages nur noch Wasser zu sich zu nehmen. Nach der Ankunft wurde das Gewicht gemessen. Nachdem die Probanden ihr aktuelles Wohlbefinden in einer Visuellen Analogskala eingeschätzt haben (Siehe Abschnitt 2.4.1) wurde über einen peripher venösen Zugang die Medikation (Placebo oder Prednisolon) als Kurzinfusion verabreicht. Die Vorbereitung der Infusionsflaschen erfolgte durch die immer selbe Arzthelferin, welche auch die Randomisierung durchführte.

Nach der Infusion bekamen alle Probanden ein Frühstück in Form eines standardisierten Käsebrötchens, um ein zu starkes Hungergefühl und eine damit einhergehende Stressreaktion zu vermeiden.

Um die Probanden mit dem Aufgabendesign vertraut zu machen erfolgte ein Übungsdurchgang des Go-NoGo Tasks am Computer, welcher im Verlauf auch im MRT durchgeführt wurde.

Nach einer Pause von viereinhalb Stunden wurden die Probanden, wieder gestaffelt im Abstand von einer Stunde, zum MRT begleitet. Die Wartezeit konnten die Probanden individuell gestalten, ohne jedoch das Studienzentrum zu verlassen. Des Weiteren waren eine ausgeprägte körperliche Aktivität und die Einnahme von anderen Nahrungsmitteln außer Wasser untersagt. Der überwiegende Teil der Probanden nutzte die Zeit zum Lernen und Lesen. Im MRT wurden die Probanden bequem gelagert und bekamen Kopfhörer aufgesetzt, über die eine Kommunikation während des Versuchs möglich war. Die Übertragung der Bilder erfolgte über eine Monitorbrille. Vorliegende Sehschwächen konnten mit entsprechenden Korrekturgläsern direkt in der Brille ausgeglichen werden. Unter der rechten Hand wurde eine Tastatur mit zwei

Knöpfen platziert (alle Teilnehmer waren Rechtshänder). In der linken Hand hielten die Probanden einen Knopf mit dem eine Klingel bei etwaigen Problemen ausgelöst werden konnte. Die Versuche im MRT dauerten ca. 40 Minuten. Bei Sichtbehinderungen durch beschlagene Brillengläser wurden die Probanden angehalten dies sofort zu melden.

Nach den Versuchsdurchläufen im MRT wurde ein Ernährungsprotokoll ausgehändigt auf dem die Nahrungsaufnahme bis zum nächsten Morgen um acht Uhr zu dokumentieren war.

Am Folgetag trafen die Probanden um acht Uhr im Studienzentrum ein. Hier wurden zunächst die Ernährungsprotokolle eingesammelt. Nach einer Blutentnahme wurden die Probanden jeweils separat in einen Raum begleitet, wo bereits das Frühstücksbüffet aufgebaut war. Die Probanden hatten für das Frühstück 60 min Zeit. Nachdem das Frühstück beendet war wurden die Probanden verabschiedet und verließen das Studienzentrum.

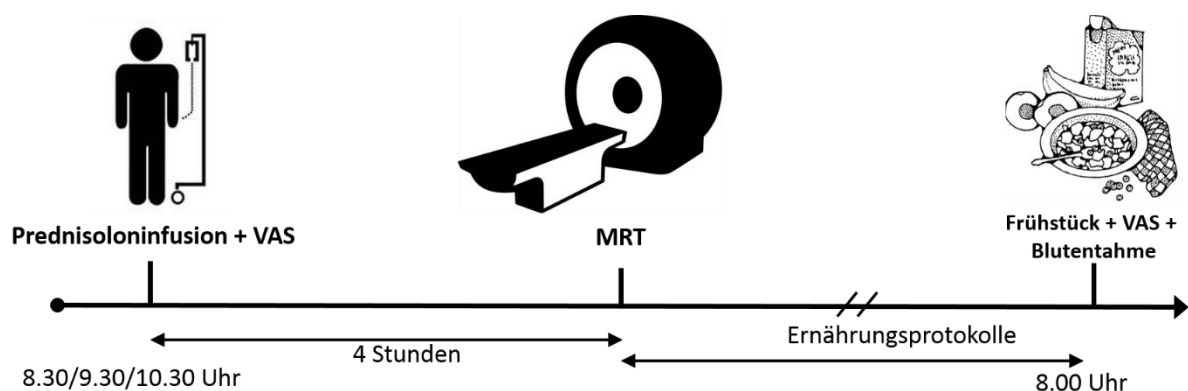


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns

2.4 Studienmaterial

2.4.1 Wohlbefinden (VAS)

Um mögliche Nebenwirkungen der Infusion zu erfassen, wurde das aktuelle Wohlbefinden unmittelbar vor und vier Stunden nach der Infusion abgefragt. Auf die Frage „Wie fühlen sie sich im Moment“ mussten die Probanden sich auf einer visuellen Analogskala (VAS) in acht Items (Aktiv, Passiv, Ruhig, Unruhig, Wach, Schläfrig, Schwindelig, Übel) einschätzen. Dafür wurden sie aufgefordert die

Antwort auf einer 10 cm langen Linie zwischen Null Zentimeter „Überhaupt nicht“ und 10 Zentimetern „Außerordentlich“ zu markieren. (Siehe Anhang 7.3)

2.4.2 Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)

Der Einfluss der Therapie auf die Schlafqualität wurde mit Hilfe des LSEQ erfasst, einem standardisierten Fragebogen mit 10 Parametern. In früheren Arbeiten konnte die Validität des Fragebogens zur Einschätzung des Schlafes nachgewiesen werden. Er wird dabei vor allem zur Untersuchung der Auswirkung von Psychopharmaka und Schlafmitteln auf den Schlaf genutzt (Zisapel und Laudon 2003).

Die Probanden wurden aufgefordert am Morgen nach der MRT-Untersuchung ihren Schlaf der zurückliegenden Nacht einzuschätzen. Die ersten drei Fragen decken die Situation in der Einschlafphase ab („Wie würden Sie das Einschlafen gestern im Vergleich zu Ihrem üblichen Einschlafen beschreiben?“

Schwieriger bis einfacher als üblich, langsamer bis schneller als üblich, ich fühlte mich schläfriger bis weniger schläfrig). Die nächsten beiden Fragen decken die Schlafphase ab („Wie würden Sie Ihre Schlafqualität im Vergleich zur üblichen Schlafqualität beschreiben?“ Unruhiger bis ruhiger als üblich, Mit mehr Aufwachperioden bis mit weniger Aufwachperioden). Mit den folgenden beiden Fragen wird anschließend die Situation des Aufwachens erfragt („Wie würden Sie Ihr Aufwachen im Vergleich zu üblichem Aufwachen beschreiben?“ Schwieriger bis einfacher als üblich, Es dauerte länger bis kürzer als üblich). Frage und acht und neun erfragen die Müdigkeit beim Aufwachen („Wie fühlten Sie sich als Sie aufwachten?“ Müde bis hellwach) und zum aktuellen Zeitpunkt („Wie fühlen Sie sich jetzt?“ Müde bis hellwach). Abschließend werden mögliche Störungen des Gleichgewichtes abgefragt („Wie würden Sie Ihr Gleichgewicht und Ihre Koordination nach dem Aufwachen beschreiben?“ Gestörter als üblich bis weniger gestört als üblich). (Siehe Anhang 7.3)

2.4.3 MRT-Fragebögen

Unmittelbar vor der MRT-Untersuchung wurden zur Sicherheit nochmal die MRT-Kontraindikationen abgefragt (Metallteile, Tätowierungen, Schleifarbeiten mit Metall im Vorfeld, Platzangst sowie eventuelle Gelenkbeschwerden, die einem längeren Liegen entgegenstehen).

Im Anschluss an die MRT-Untersuchung wurden etwaige Probleme und Störungen während der Untersuchung erfasst. Abgefragt wurden unter anderem Unwohlsein, Rücken- oder Nackenschmerzen, Platzangst, Druckstellen, lokale Erhitzung im Hinterkopf, Lärmbelästigung und Qualität der Sprechverbindung zum Personal. (Siehe Anhang 7.3)

2.4.4 Ernährungsprotokolle

Nach Durchführung der MRT-Untersuchungen wurde den Probanden ein Ernährungsprotokoll basierend auf einer Software der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGExpert) ausgehändigt. Die Fragebögen enthalten eine Auflistung verschiedenster Lebensmittel und Getränke mit Mengenangaben, sodass die eingenommenen Lebensmittel präzise erfasst werden konnten. Die Probanden wurden aufgefordert, alle Nahrungsmittel und Getränke nach der MRT-Untersuchung bis zum nächsten Morgen zu notieren. Lebensmittel, die keinem der aufgeführten Nahrungsmittel zugeordnet werden konnten, sollten möglichst präzise handschriftlich erfasst werden. Im Anschluss wurden die Daten in das dazugehörige Programm eingepflegt, woraufhin eine genaue Übersicht über die aufgenommene Kalorienmenge und die Makronutrienten gewonnen werden konnte.

2.4.5 Standardfrühstück

Das Frühstücksbüffet umfasste verschiedene Speisen und Getränke, die sowohl den herzhaften und als auch den süßen Geschmack bedienten. Insgesamt umfasste das Frühstücksbüffet eine Kalorienmenge von 5666 kcal und bestand zu 47% aus Kohlenhydraten, zu 40% aus Fett und zu 13% aus Proteinen. Obst und gegessene Teilmengen wurden mit einer Küchenwaage vermessen. Folgende Speisen wurden als „süß“ bewertet: Zucker, Erdbeermilch, Orangensaft, Schokodessert, Kellogs, Erdbeerkonfitüre, Aprikosenkonfitüre, Nuss-Nougat-Aufstrich, Honig, Apfel, Banane. Die restlichen Speisen waren herzhaft. Die Probanden frühstückten allein und waren während des Frühstücks ungestört. Insgesamt hatten sie ca. 60 Minuten für das Frühstück zur Verfügung. (Siehe Anhang 7.4).

2.4.6 MRT-Untersuchung

Für alle Untersuchungen wurde ein Phillips Ingenia 3.0 Tesla MRT mit einer 32-Kanal Kopfspule genutzt. Die anatomischen Bilder bestanden aus jeweils 180

sagittalen Schichten (TR = 7.7, TE = 3.5, FOV = 240, matrix = 240 x 240 mm, flip angle = 8°, voxel size = 1 mm isotropic). Die funktionellen Aufnahmen wurden mit T2*-gewichtete gradient echo-planare Sequenzen für die Messung des BOLD Signals aufgenommen und bestanden aus 38 Schichten (TR = 2 s; TE = 30 ms; FOV = 192, matrix = 64 x 64; flip angle = 80°; voxel size = 3 mm isotropic). Pro Versuchstag wurden vier Durchgänge mit jeweils 220 Aufnahmen durchgeführt.

2.4.6.1 fMRT Paradigma

Über die Videobrille wurden den Probanden Bilder präsentiert, die in unregelmäßiger Reihenfolge entweder Essen oder Objekte des Alltags zeigten. Die Fotografien bezogen wir aus einer öffentlichen Datenbank (Brooks) und wurden bereits in anderen Studien erfolgreich genutzt (Brooks et al. 2011). Um für alle Bilder den gleichen visuellen Eindruck zu erzeugen, sind sowohl die Nahrung als auch die Objekte auf einem weißen Teller angerichtet und wurden unter gleichen Winkeln bei identischen Lichtverhältnissen aufgenommen. Um neben der reinen neuronalen Aktivität auf Essenstimuli gleichzeitig die Impulsivität bei der Präsentation von Nahrung zu testen, betteten wir die Bilder in einen Go-NoGo Task ein.

In einem Go-NoGo Task werden die Probanden aufgefordert bei der Präsentation eines bestimmten Stimulus eine Aktion auszuführen, z.B. einen Knopf zu drücken (entspricht der „Go“ Bedingung) oder diese Aktion zu unterlassen (entspricht der „NoGo“ Bedingung).

Teslovich et al. konnten in einer früheren Studie mit normalgewichtigen gesunden Probanden zeigen, dass die Probanden bei der Präsentation von Essensbildern im Vergleich zu Kontrollbildern in der „Go“-Bedingung schneller reagierten und häufiger in der Food NoGo Bedingung Fehler machten (sogenannte commission errors). Mit einem solchen essensspezifischen Go-NoGo Task können Veränderungen in der Selbstkontrolle und Impulsivität erfasst werden. In der Studie hat jeder Proband vier Durchgänge pro Untersuchungstag absolviert. Jeder Durchgang bestand aus je 25 Essens- und Objektbildern. Für die größtmögliche neuronale Aktivität stellten alle Essensbilder hochkalorisches Essen dar und setzten sich zu gleichen Teilen aus süßer oder herzhafter Nahrung zusammen. Jedes Bild wurde für die Dauer einer Sekunde gezeigt. Zwischen der Darstellung der Bilder bestand eine variable Pause von zwei bis drei Sekunden. Zu Beginn des jeweiligen Durchgangs wurde die Bedingung definiert, bei welcher der Knopf

mit dem rechten Zeigefinger gedrückt werden sollte („Go“) und bei welcher dies zu unterlassen war („NoGo“). Beispiel: In der Food Go Bedingung soll bei Darstellung des Essensbildes der Knopf gedrückt werden; bei Darstellung eines Bildes mit einem Alltagsgegenstand soll keine Aktion durchgeführt werden (entspricht Object NoGo). Nach der Hälfte eines jeden Durchgangs wurden die Bedingungen vertauscht. Insgesamt definierten wir vier Bedingungen (FoodGo, Food NoGo, Object Go, Object NoGo). Die jeweilige NoGo Bedingung hatte einen Anteil von nur 20% des jeweiligen Durchgangs.

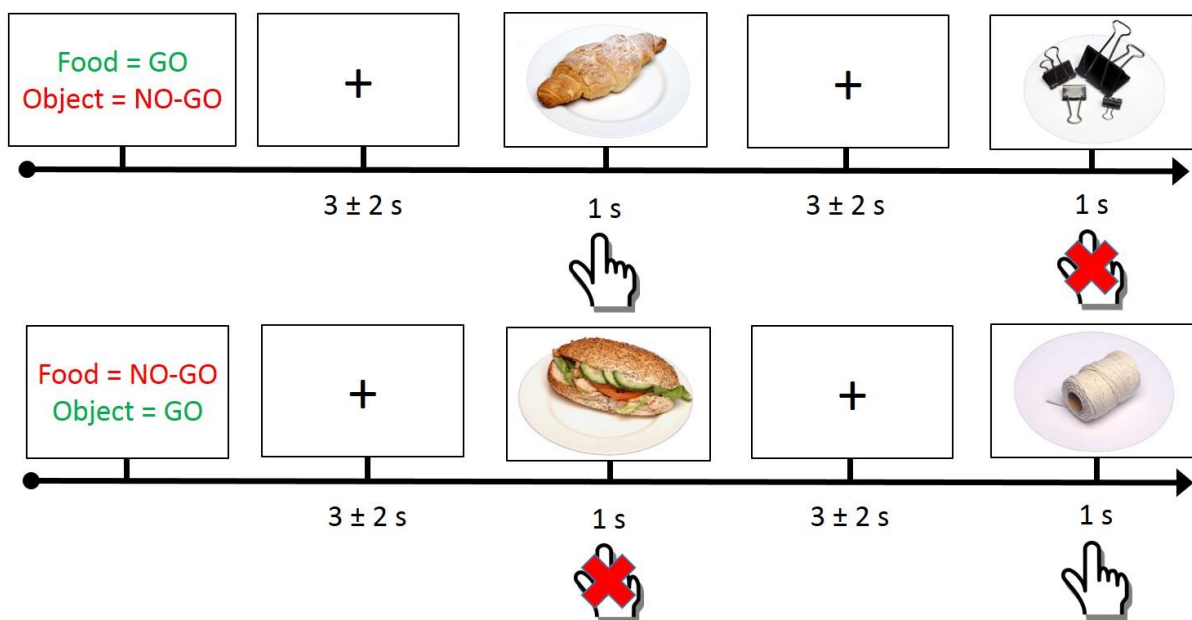


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Go-NoGo Aufgabe.

2.4.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit IBM SPSS Statistics Version 22.

Nach der explorativen Datenanalyse wurden die Daten des Frühstückbüffets sowie der visuellen Analogskalen durch einen gepaarten T-Test statistisch untersucht. Für die Ergebnisse der Go-NoGo Aufgabe wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Für die Berechnung der Korrelation zwischen fMRT Daten und Verhaltensdaten, sowie der Nahrungsaufnahme wurde die Pearsonkorrelation verwendet. Als Signifikanzschwelle wurde $p < 0.05$ festgesetzt. Die Angabe von Mittelwerten erfolgt zusätzlich mit der Angabe einer Standardabweichung.

2.4.7.1 fMRT-Daten

Die Auswertung und Analyse der fMRT-Daten erfolgte mit Statistical parametric mapping 12 (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, London, UK), ein Software-Plugin für Matlab (Mathworks, Version R2014b). Die MRT-Daten wurden initial im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) gespeichert, welches das Standardformat zur Speicherung von Bilddaten in der Medizin darstellt. Vor der weiteren Verarbeitung erfolgte die Umwandlung in das NIfTI-Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), welches von SPM gelesen werden kann. Die Auswertung der funktionellen MRT-Daten erfolgte in drei Schritten: Preprocessing, die Datenanalyse auf Individualebene (First-level Analyse) und die Analyse auf Gruppenebene (Second-level Analyse).

Im Preprocessing wurden die Daten aufgearbeitet, um in den nächsten Schritten eine statistische Analyse zu ermöglichen. Zunächst wurden alle Aufnahmen der Probanden an der anterioren und posterioren Kommissur ausgerichtet. Die anteriore Kommissur wurde dabei als Mittelpunkt des Koordinatensystems definiert. Anschließend erfolgte die Ausrichtung des Volumens so, dass die Y-Achse durch die posteriore Kommissur führte. Im zweiten Schritt erfolgte eine Bewegungskorrektur (Coregistering und Realignment) zur Korrektur der unvermeidlichen Bewegungsartefakte, welche durch minimale Kopfbewegungen oder die Atmung der Probanden entstehen. Hierfür wurden die anatomischen MRT-Aufnahmen, mit guter räumlicher Auflösung, mit den funktionellen MRT-Aufnahmen verknüpft. Anschließend wurden alle Aufnahmen eines funktionellen Scans so ausgerichtet, dass sie mit der jeweils ersten funktionellen Aufnahme deckungsgleich waren. Hierdurch können neben Verschiebungen auch Rotationen ausgeglichen werden. Die maximal zulässige Bewegung definierten wir mit 3mm. Bei größeren Bewegungen konnten die funktionellen Bilder nicht verwendet werden und die Probanden mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Durch die Dauer von zwei Sekunden für die Messung aller Schichten eines funktionellen Scans ergibt sich außerdem ein zeitlicher Versatz zwischen den einzelnen Schichten, welcher ebenfalls zu Artefakten führt. Durch eine „slice-time-correction“ wurde dieser zeitliche Versatz durch eine zeitliche Anpassung an die jeweils mittlere Schicht einer funktionellen Messung ausgeglichen. Um die Scans der Probanden mit ihrer individuellen Hirnanatomie untereinander vergleichen zu

können, wurden die Daten in das Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute (MNI) transformiert. Im letzten Schritt erfolgte zur Reduktion von Störsignalen ein „Smoothing“ mit Hilfe eines 8mm FWHM (full width half maximum) Gauß Filters. Durch diesen erfolgt eine Interpolation eines jeden einzelnen Voxels mit seinen umliegenden Voxeln, wodurch das Rauschen durch Elimination von Ausreißern reduziert wird.

Für die First-Level-Analyse definierten wir fünf Regressoren bezogen auf den jeweils präsentierten Stimulus: Sweet Food-Go, Savory Food Go, Food NoGo, Object Go und Object NoGo. Die Regressoren wurden an die in SPM implementierte „hemodynamic response function“ (HRF) angepasst. Tiefe Frequenzen des gemessenen Signals, verursacht zum Beispiel durch Atmung oder Herzschlag der Probanden, wurden durch einen Hochpassfilter mit 1/128 Hz herausgefiltert. Für die statistische Analyse der Effektstärke definierten wir für jeden Regressor einen Kontrast zur Baseline. Zusätzlich berechneten wir einen gemeinsamen Food-Go Kontrast durch die Zusammenlegung des Savory Food Go und Sweet Food Go Kontrastes.

Für die weiterführende Analyse wurden basierend auf unserer Hypothese a priori „region of interests“ (ROI) definiert. Die Auswahl der ROI's orientierte sich dabei an früheren Studien, in denen die neuronale Aktivierung auf Essenstimuli untersucht wurde und umfasst Hirnregionen welche in diesen Studien eine gesteigerte Aktivierung auf Essenstimuli im Vergleich zur Kontrollbedingung aufwiesen (Killgore et al. 2003; St-Onge et al. 2005; Wallner-Liebmann et al. 2010; Jastreboff et al. 2013). Folgende Regionen wurden untersucht: die Insula, die Amygdala, der Nucleus Caudatus, der Nucleus Accumbens, das Putamen, der Hippocampus, der Anteriore cinguläre Cortex (ACC) und der Orbitofrontale Cortex (OFC). Für die Erstellung der ROI's wurde das SPM Tool „Wake Forest University (WFU) Pickatlas“ genutzt. Bis auf die ROI von Nucleus accumbens und OFC erfolgte die Erstellung der ROI's unter Zuhilfenahme des „automated anatomical labeling“ (AAL), einer Funktion des WFU Pickatlas zur automatischen anatomischen Definition von Hirnregionen im Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute (MNI) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Aufgrund der großen räumlichen Ausdehnungen des Orbitofrontalen Kortex wurde auf eine strikte anatomische ROI verzichtet. Stattdessen orientierte sich die Erstellung an einer Metaanalyse von Tang et al., in welcher die neuronalen Aktivierungen auf

Essenstimuli zusammengefasst wurden. Über 14 verschiedenen Studien wurde dabei der Ort der maximalen Aktivierung in der OFC berechnet. Hierfür wurde ein spezielles Verfahren, Activation Likelihood Estimation (ALE) verwendet (Tang et al. 2012). Um diesen Punkt der maximalen Aktivierung ($X = -25$, $Y = 31$, $Z = -17$, MNI Koordinatensystem) legten wir eine Kugel mit einem Durchmesser von 10 mm, welche wir als OFC ROI definierten. Die Erstellung der ROI des Nucleus accumbens konnte unter Zuhilfenahme einer Studie von Mavridis et al. erfolgen (Mavridis et al. 2011).

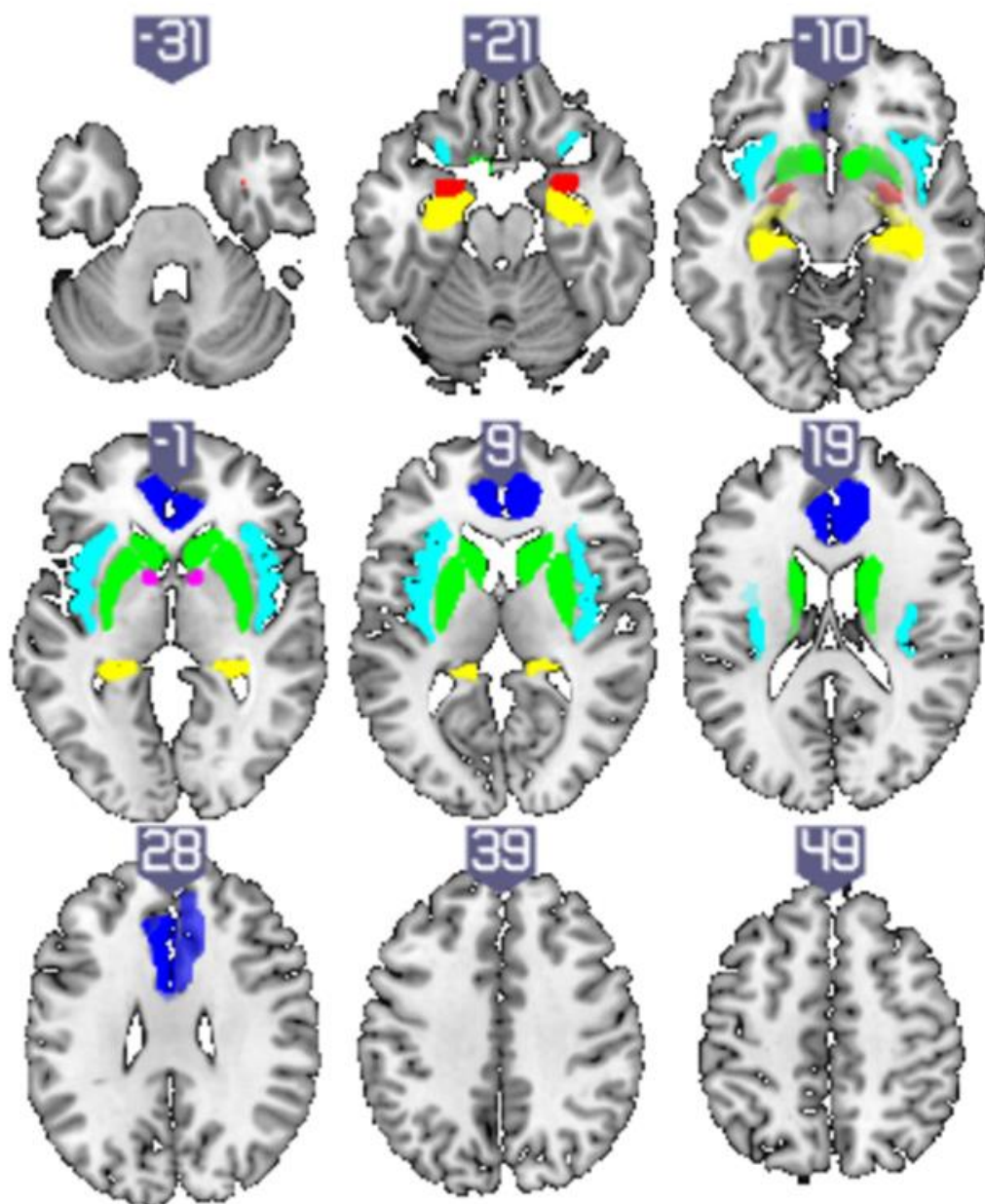


Abbildung 5: Darstellung der gewählten Region of interests (ROI) Anteriorer gyrus cinguli (Blau), Striatum (Grün); Insula (Türkis), Hippocampus (Gelb), Nucl. accumbens (Violett); Amygdala (Rot). Die ROI des Orbitofrontalen Cortex ist nicht dargestellt.

Für die Second-level Analyse führten wir drei Faktorialanalysen in SPM durch. Um zu berücksichtigen, dass es sich um verbundene Stichproben handelt, wurden die Probanden als eigener Faktor integriert. Die Kontraste wurden im Folgenden als T-Test berechnet.

Folgende Faktorialanalysen wurden durchgeführt:

1. Food vs Object und Go vs NoGo
2. Prednisolon vs Placebo und Food-Go vs Object-Go
3. Prednisolon vs Placebo und Sweet-Go vs Savory-Go

Mit der ersten Analyse wurden die Effekte des Go-NoGo Tasks auf die motorischen Zentren untersucht. In der zweiten Analyse untersuchten wir die Haupteffekte der Essensbilder im Vergleich zu den Objektbildern, sowie von Prednisolon im Vergleich zur Placebobedingung. Außerdem betrachteten wir die Interaktion zwischen Essensbildern und Prednisolongabe. Mit der dritten Faktorialanalyse sollten Unterschiede in der Interaktion von Prednisolon mit süßen und herzhaften Nahrungsbildern erfasst werden.

Bei allen Analysen erfolgte zunächst eine statistische Analyse des gesamten Gehirns (whole brain analysis). Durch die große Menge an statistischen Tests aufgrund der hohen Anzahl an zu betrachteten Voxeln besteht dabei die Gefahr von sehr vielen falsch positiven Ergebnissen (Alpha-Fehler). Es wurde daher die Family wise-error (FWE) Korrektur von SPM genutzt. Das Signifikanzlevel wurde bei $p < 0.05$ FWE-corrected festgelegt. Berücksichtigt wurden nur Cluster mit mehr als 10 Voxeln ($k > 10$). Für die weiterführenden ROI-Analysen nutzten wir die Small-Volume correction in SPM. Hiermit wird die statistische Analyse auf die zuvor festgelegten Hirnregionen begrenzt. Auch hierfür setzten wir das Signifikanzlevel auf $p < 0.05$ (FWE-corrected) bei einem Cluster definierenden Grenzwert von $p < 0.01$ und $k > 10$.

3 Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

Nach der Rekrutierung haben wir insgesamt 22 männliche Probanden in die Studie eingeschlossen. Zwei Probanden mussten im Verlauf aufgrund zu starker Kopfbewegungen während der MRT-Messung von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Probanden waren zwischen 20 und 33 Jahren alt

(Durchschnitt 24,6 Jahre). Alle Probanden waren deutsche Muttersprachler und Rechtshänder. Der mittlere BMI lag bei 22,9 kg/m², wobei die Spanne von 18,6 bis 25,5 kg/m² reichte. Der mittlere gemessenen HbA1c lag bei 5,3% mit einer Spanne von 4,6 bis 5,6%. Acht Probanden trugen eine Brille oder Kontaktlinsen.

3.2 Cortisolwerte

Der morgendlichen Serumcortisolspiegel am Folgetag der MRT-Untersuchung betrug im Durchschnitt 143,4 nmol/l ($\pm$ 134,06) in der Prednisolongruppe und 546,4 nmol/l ($\pm$ 101,82) in der Placebogruppe. Es zeigte sich somit eine signifikante Supprimierung des morgendlichen Cortisols nach Prednisolongabe ($t(19) = -13,88$; $p < 0.001$).

3.3 Wohlbefinden VAS

Das mittels visueller Analogskala erfragte Befinden der Patienten änderte sich durch die Infusion von Prednisolon nicht. In allen acht abgefragten Parametern ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten vor der Infusion und vier Stunden nach der Infusion (alle $p > 0.159$). Im Gegensatz dazu berichteten die Probanden vier Stunden nach Infusion der Placebolösung eine signifikant höhere „Passivität“ ($t(19) = -2,21$; $p < 0.04$) im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Infusion. Des Weiteren zeigte eine Tendenz zu höheren Werten für den Parameter „Ruhig“ ($t(19) = -2,03$; $p < 0.057$) nach vier Stunden. In allen anderen Parametern ergaben sich in der Placebogruppe keine Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt vor der Infusion und vier Stunden danach ($p > 0.190$) (Tab. 1). Der direkte Vergleich zwischen der Prednisolon und der Placebogruppe unmittelbar vor der MRT Messung (vier Stunden nach Infusion) erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (alle $p > 0.119$).

Tabelle 1: gepaarter T-Test der VAS

		Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2- seitig)
Prednisolon 0h - 4h	Aktiv	0,01	1,86	-0,62	0,63	0,03	19	,980
	Passiv	-0,40	2,19	-1,45	0,65	-0,80	19	,433
	Ruhig	-0,37	2,06	-1,56	0,81	-0,66	19	,518
	Unruhig	0,63	2,35	-0,64	1,90	1,04	19	,313
	Wach	0,66	2,18	-0,28	1,60	1,47	19	,159
	Schläfrig	-0,25	2,63	-1,46	0,95	-0,44	19	,662
	Schwindelig	0,05	0,98	-0,37	0,48	0,27	19	,788
	Übel	-0,01	0,87	-0,47	0,45	-0,05	19	,964
Placebo 0h - 4h	Aktiv	0,40	2,51	-0,53	1,34	0,90	19	,380
	Passiv	-1,03	2,95	-2,00	-0,05	-2,21	19	,040
	Ruhig	-0,65	2,02	-1,32	0,02	-2,03	19	,057
	Unruhig	-0,38	1,82	-1,20	0,45	-0,96	19	,349
	Wach	0,54	2,10	-0,29	1,38	1,36	19	,190
	Schläfrig	-0,30	2,61	-1,40	0,80	-0,57	19	,574
	Schwindelig	-0,14	1,02	-0,74	0,47	-0,47	19	,644
	Übel	-0,23	1,58	-0,88	0,43	-0,72	19	,478

3.4 Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)

Die Probanden waren am Morgen nach der Prednisoloninfusion signifikant müder, als in der Placebobedingung ($t(19) = -2,49$; $p = 0.022$) (Frage: „Wie fühlen sie sich jetzt?“). Hierbei berichteten die Probanden, dass das Einschlafen signifikant länger gedauert habe ($t(19) = -3,52$; $p = 0.002$) und sie insgesamt mehr Schwierigkeiten beim Einschlafen gehabt haben ($t(19) = -4,76$; $p < 0.001$). Passend hierzu fühlten sich die Probanden nach der Prednisolongabe beim zu Bett gehen weniger schläfrig ($t(19) = 2,31$; $p = 0.032$). Während des Schlafes berichteten die Probanden signifikant „Unruhiger als üblich“ geschlafen zu haben ($t(18) = -2,33$; $p = 0.032$), während sich bezüglich der Anzahl der Aufwachphasen nur in der Tendenz eine Erhöhung unter Prednisolon ergab ($t(18) = -1,90$; $p = 0.074$). Während der Aufwachphase bemerkten die Probanden keinen Unterschied zwischen Prednisolon- und Placebobedingung (alle $p > 0.516$).

Ein Proband hat die Fragen bezüglich der Aufwachphasen und die „Ruhe“ des Schlafs nicht beantwortet, sodass für die Auswertung dieser Fragen nur 19 Datensätze ausgewertet werden konnten (Tab. 2).

Tabelle 2: Gepaarter t-Test des LSEQ. T=T-Wert

Prednisolon-Placebo	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall		T	df	Sig. (2-seitig)
Schwierigkeit beim Einschlafen	-1,90	1,79	-2,74	-1,07	-4,76	19	<0,001
Geschwindigkeit beim Einschlafen	-1,65	2,10	-2,64	-0,67	-3,52	19	0,002
Schläfrigkeit beim Einschlafen	1,28	2,47	0,12	2,43	2,31	19	0,032
Ruhe während des Schlafs	-1,05	1,97	-2,00	-0,10	-2,33	18	0,032
Aufwachperioden während des Schlafs	-1,04	2,38	-2,18	0,11	-1,90	18	0,074
Schwierigkeit des Aufwachens	0,09	2,29	-0,99	1,16	0,17	19	0,870
Dauer des Aufwachens	0,24	2,00	-0,70	1,17	0,53	19	0,602
Müdigkeit beim Aufwachen	-0,38	2,53	-1,56	0,81	-,66	19	0,516
Aktuelle Müdigkeit	-1,43	2,56	-2,62	-0,23	-2,50	19	0,022
Gleichgewicht und Koordination beim Aufwachen	-0,04	1,27	-0,63	0,55	-0,14	19	0,889

3.5 MRT-Fragebögen

Insgesamt berichteten die Probanden nur über wenig Probleme während der MRT-Messungen. So berichteten zwei Probanden während der ersten MRT-Messung und vier Probanden während der zweiten MRT-Messung über Druckstellen. Lokale Erhitzungen wurden nur in der ersten MRT-Messung von zwei Probanden berichtet. Jeweils ein Proband gab Nackenschmerzen nach den MRT-Messungen an.

3.6 Nahrungsaufnahme

Während des Frühstückbüffets nahmen die Probanden durchschnittlich 1155,15 Kilokalorien ($\pm 383,80$) in der Prednisolongruppe und 1072,85 Kilokalorien ($\pm 201,82$) in der Placebogruppe zu sich. Es zeigte sich somit zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Kalorienaufnahme ($t(19) = 1,00$; $p = 0,330$). Auch die Aufnahme der verschiedenen Makronutrienten (Kohlenhydrate, Fett und Proteine) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (alle $p > 0,165$) (Siehe Abb. 6). Die Differenzierung der Kalorienaufnahme in süße und herzhaftes Speisen zeigte einen Trend zu mehr „süßen Kalorien“ in der Prednisolongruppe ($t(19) = 1,96$; $p = 0,065$).

In den Ernährungsprotokollen dokumentierten die Probanden der Prednisolongruppe eine Kalorienaufnahme von 1314,46 kcal ($\pm 391,52$), während die Probanden in der Placebobedingung 1627,85 kcal ($\pm 688,56$) zu sich nahmen.

Es zeigte sich somit ein nicht signifikanter Trend zu einer reduzierten Kalorienaufnahme nach Prednisolongabe ($t(18) = -1,90$; $p = 0,073$). Ebenfalls in der Tendenz erniedrigt war die dokumentierte Kohlenhydrataufnahme in der Prednisolongruppe ($t(18) = -1,8$; $p = 0,093$), während sich die Aufnahme der übrigen Makronutrienten (Proteine und Fett) nicht signifikant unterschied (beide $p > 0,121$). Ein Proband hat die Ernährungsprotokolle am ersten Versuchstag nicht ausgefüllt, sodass für die Auswertung der Ernährungsprotokolle nur 19 Datensätze zur Verfügung standen.

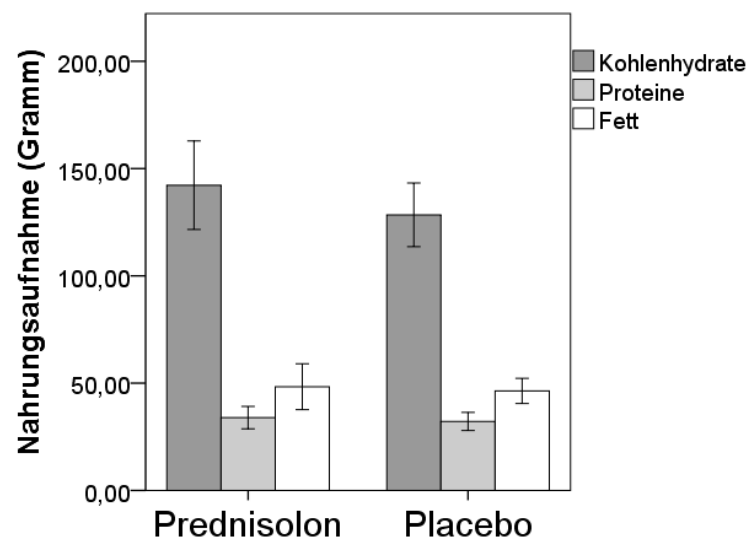


Abbildung 6: Einnahme der unterschiedlichen Makronutrienten während des Frühstückbüffets.

3.7 Go-NoGo-Task: Reaktionszeiten und Fehler

Die Probanden benötigten durchschnittlich eine Reaktionszeit von 570,7 ms ($\pm 57,13$) zwischen dem Erscheinen der Bilder und dem Drücken des Knopfes auf der Tastatur. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten auf Essens- oder Objektbilder ($p=0,105$, $F(1;19)=2,897$) oder der Prednisolon- und Placebogruppe ($p=0,073$, $F(1;19)=3,612$). Auch eine Interaktion zwischen Kategorie der präsentierten Bilder und Prednisolon- oder Placebobedingung ergab sich nicht ($p=0,685$, $F(1;19)=0,202$).

Die Probanden machten signifikant mehr Fehler („commission errors“) nach Infusion von Prednisolon im Vergleich zu Placebo (10,7% vs 8,4%, $p=0,012$, $F(1;19)=7,708$). Beispielhaft bedeutet das, dass die Probanden in der Food Go (=Object NoGo) Bedingung fälschlicherweise den Knopf beim Zeigen eines Objektbildes gedrückt haben und umgekehrt. Auch im Vergleich zwischen Bildern

mit Essenstimuli und Bildern mit Gegenständen machten die Probanden signifikant mehr Fehler in der Object Go (=Food NoGo) Bedingung im Vergleich zur Food-Go Bedingung (12,3% vs 6,8%, $p < 0,001$, $F(1;19) = 24,612$), das heißt die Probanden drückten beim Erscheinen der Essensbilder den Knopf auf der Tastatur, obwohl dies untersagt war.

Eine Interaktion zwischen den beiden Bedingungen bestand nicht ($p = 0,843$, $F(1;19) = 0,040$). Insgesamt machten die Probanden bei 9,5% ($\pm 5,3\%$) aller Durchgänge Fehler.

3.8 fMRT Daten

3.8.1 Faktorialanalyse: Go vs NoGo

In der ersten Analyse betrachteten wir zunächst die Haupteffekte der Go-NoGo Aufgabe. Während der Go-Bedingung zeigte sich dabei eine starke Aktivierung des linksseitigen prä- und postzentralen Gyrus. Weitere signifikante Aktivierungen zeigten sich unter anderem im linken medialen frontalen Cortex und der linken anterioren Insula.

Im Kontrast zur Go-Bedingung führte die NoGo-Bedingung zu signifikanten Aktivierungen des beidseitigen supplementären motorischen Areals, der bilateralen anterioren Insula, des bilateralen medialen frontalen Cortex sowie des bilateralen supramarginalen Gyrus. Die vollständigen Aktivierungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

3.8.2 Faktorialanalyse: Food-Go vs. Object-Go und Prednisolon vs. Placebo

In der nächsten Analyse untersuchten wir zunächst die Haupteffekte der Essenstimuli im Kontrast zu den Gegenständen. Hierbei zeigten sich beim Betrachten der Essenstimuli signifikante Aktivierungen im bilateralen Hippocampus, in der rechten Insula, der rechten Amygdala sowie im lateralen frontalen Cortex. Zusätzlich zeigte sich in der Ganzhirnanalyse eine starke Aktivierung des bilateralen Okzipitallappens.

Beim Betrachten der Haupteffekte von Prednisolon im Kontrast zu Placebo fand sich eine signifikante Aktivierung der linken Amygdala. In der Placebobedingung fand sich im Kontrast zu Prednisolon eine verstärkte Aktivierung des rechten Putamen, was einer Abschwächung der neuronalen Aktivität durch Prednisolon entspricht.

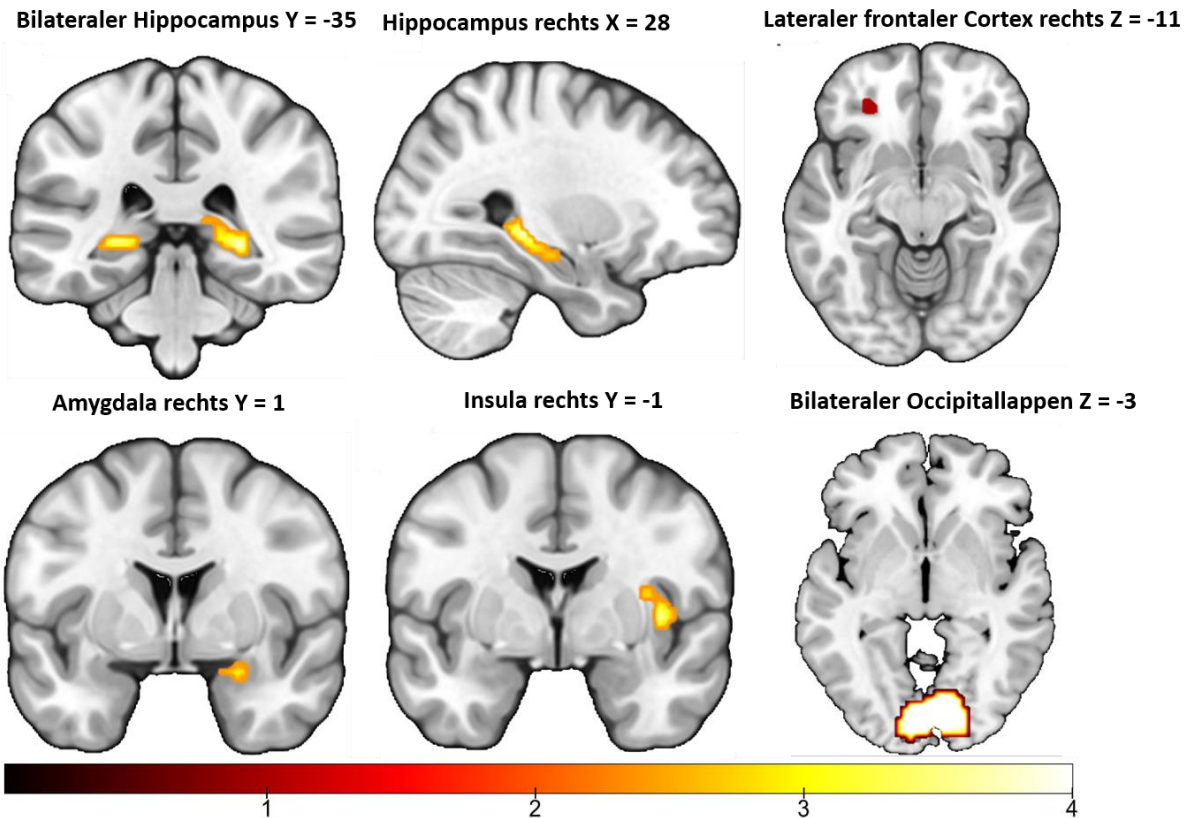


Abbildung 7: Aktivierte Hirnregionen für den Kontrast Food>Object. Die Farbkodierung korreliert mit den berechneten T-Werten. Für die Vergleichbarkeit zwischen den Hirnregionen wurde das Maximum auf einen Wert von vier festgelegt.

Anschließend erfolgte die Interaktionsanalyse zwischen Essenstimuli und Prednisolon (Food>Object x Prednisolon>Placebo). Dabei konnte durch die Interaktion eine signifikante Aktivierung der bilateralen Amygdala sowie der rechten Insula nachgewiesen werden.

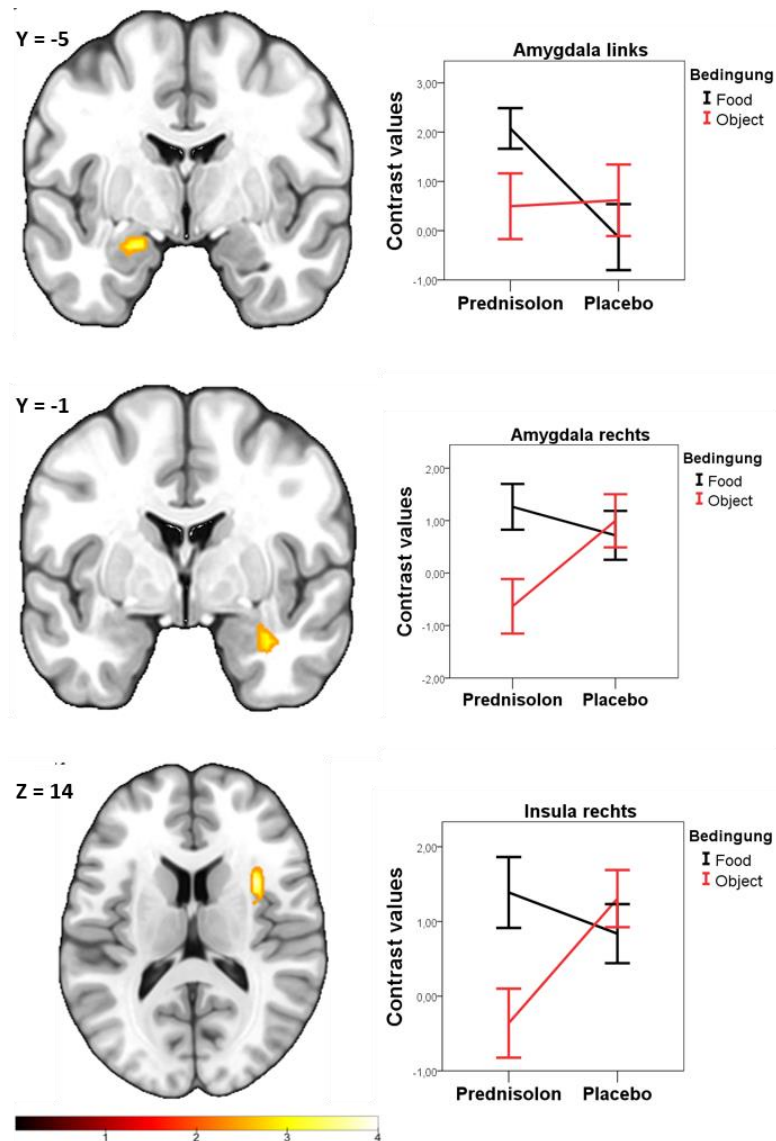


Abbildung 8 Links: Aktivierte Hirnregionen der Interaktion zwischen Essenstimuli und Prednisolon (Food>Object x Prednisolon>Placebo). Die Farbkodierung entspricht den jeweiligen T-Werten. Rechts: Grafische Darstellung der Interaktion am Ort der jeweiligen Peak-voxel. Die Fehlerbalken entsprechen $\pm$ einer Standardabweichung.

Der Vergleich zwischen süßen und herzhaften Nahrungsbestandteilen (Sweet>Savory x Prednisolon>Placebo) erbrachte dabei in diesen Hirnarealen keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,171$). In der separaten Analyse der Interaktion von süßen und herzhaften Nahrungsbestandteilen mit Prednisolon ergaben sich geringe Veränderungen der aktivierten Hirnareale. Bei der Beschränkung auf süße Essenstimuli (Sweet>Object x Prednisolon>Placebo) wurde die Aktivierung in der rechten Amydala insignifikant, während sich neue signifikante Interaktionen im Bereich des linken Hippocampus und des rechten Putamen zeigten. Die selektive Analyse der herzhaften Nahrungsstimuli

(Savory>Object x Prednisolon>Placebo) zeigte dagegen eine signifikante Aktivierung des rechten Hippocampus.

Tabelle 3: Zusammenfassung der neuronalen Aktivierung.

Die Koordinaten (x, y, z) sind im MNI-Koordinatensystem angegeben. ACC: Anterior cingulate cortex, PCC: Posterior cingulate cortex, SMA: supplementary motor area. Cluster Size: Die Anzahl der aktivierten Voxel in der entsprechenden Hirnregion, T: Der berechnete T-Wert für den jeweiligen Kontrast.

^a FWE<0.05 for whole brain analysis, k=10

^b Small volume correction, FWE<0.05

Contrast / Brain region	Cluster Size	T	x	Y	z
NoGo > Go^a					
Anterior Insula R	1270	10,16	33	23	-1
Middle frontal gyrus R		8,61	36	41	29
Inferior frontal gyrus R		8,57	42	20	5
SMA R+L	450	9,64	6	14	53
Middle frontal gyrus R		7,31	18	5	65
Supramarginal gyrus R	611	8,36	60	-46	29
Inferior parital lobe R		6,93	45	-46	50
Middle temporal gyrus R		6,63	60	-46	5
Precuneus R	168	7,21	9	-67	44
Anterior Insula L	120	6,97	-33	23	-4
Inferior parietal lobe L	63	6,67	-33	-55	44
Middle frontal gyrus L	129	6,00	-33	35	29
Middle frontal gyrus L		5,63	-36	47	20
Supramarginal gyrus L	30	5,78	-60	-49	29
Precentral gyrus L	21	5,51	-39	-1	41
Go > NoGo^a					
Postcentral gyrus L	530	11,56	-54	-22	50
Precentral gyrus L		10,52	-33	-25	59
Precentral gyrus L		10,23	-42	-16	59
Cerebellum R	96	8,67	21	-55	-22
Rolandic operculum L	140	7,56	-48	-22	20
Hippocampus R	71	7,54	39	-19	-16
Anterior Insula L	42	7,33	-39	-4	14
Caudate R	19	6,07	21	-1	26
Medial frontal cortex L	19	5,20	-6	62	-4
Medial frontal cortex L		5,03	-3	53	-10
Food > Object					
Occipital lobe ^a	131	7,12	6	-82	-4
Hippocampus L ^b	57	3,72	-27	-37	-1
Hippocampus R ^b	104	4,32	27	-31	-4
Amygdala R ^b	17	3,27	24	5	-19
Insula R ^b	46	3,77	39	-1	2
Lateral frontal cortex L ^b	7	2,97	-27	38	-10
Pred > Plac					
Amygdala L ^b	5	2,85	-27	2	-16
Plac > Pred					
Putamen ^b	13	3,68	15	11	-10
Thalamus L ^b	24	3,22	-9	-16	17
Thalamus R ^b	15	3,51	9	-16	17
Pred > Plac x Food > Object					
Insula R ^b	25	4,10	33	11	14
Amygdala L ^b	25	3,63	-21	-4	-19
Amygdala R ^b	16	3,11	33	-1	-25
Pred > Plac x Sweet > Object					
Insula R ^b	20	4,12	33	11	14
Amygdala L ^b	23	3,89	-21	-4	-19
Hippocampus L ^b	21	3,36	-21	-4	-22
Putamen R ^b	12	3,36	27	8	14
Pred > Plac x Savory > Object					
Insula R ^b	26	3,73	33	11	14
Amygdala L ^b	16	3,03	-21	-4	-19
Amygdala R ^b	15	3,43	33	-1	-25
Hippocampus R ^b	10	3,56	33	-4	-25

3.8.3 Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Verhaltensdaten

Die Aktivierung in der linken Amygdala für die Interaktion zwischen Essensbildern und Prednisolon (Food>Object x Pred>Plac) korreliert signifikant mit den Reaktionszeiten der Food-Go Bedingung nach Prednisolongabe ($r=0.555$, $p=0.011$). Für denselben Kontrast fand sich eine weitere Korrelation zwischen Aktivität in der linken Amygdala und der Fehlerrate in der Food NoGo Bedingung ($r=0,467$, $p=0,038$). Für die Aktivierung der rechten Amygdala und der rechten Insula zeigten sich für die Interaktion zwischen Nahrungsbildern und Prednisolon keine weiteren signifikanten Korrelationen mit den Verhaltensdaten (alle $p>0,179$).

3.8.4 Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Nahrungsaufnahme

Die Kalorienaufnahme während des Frühstückbüffets und in den Ernährungsprotokollen korrelierte signifikant mit der Aktivierung der rechten Insula für die Interaktion zwischen Essensbildern und Prednisolon (Food>Object x Pred>Plac) (Frühstücksbüffet: $r=0,468$, $p=0,037$; Essenprotokolle: $r=0,607$, $p=0,006$). Weitere signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen der Aktivität der Insula und der Proteinaufnahme während des Frühstückbüffets ($r=0,735$, $p<0,001$) sowie der dokumentierten Kohlenhydrataufnahme der Ernährungsprotokolle ($r=0,458$, $p=0,042$), während sich für die Korrelation mit der Kohlenhydrataufnahme während des Frühstückbüffets nur ein nicht signifikanter Trend zeigte ($r=0,385$, $p=0,94$). Ebenfalls nur im Trend deutete sich eine Korrelation zwischen Aktivität der Insula und Fettaufnahme an (Frühstücksbüffet: $r=0,384$, $p=0,094$; Ernährungsprotokolle: $r=0,444$, $p=0,057$). Die Proteinaufnahme der Ernährungsprotokolle zeigte dagegen keine Korrelation und auch eine Korrelation der beidseitigen Amygdala mit der Nahrungsaufnahme bestand nicht.

4 Diskussion

4.1 Glukokortikoidspiegel und Wohlbefinden

Die Cortisolspiegel am Morgen des zweiten Versuchstages waren nach Prednisolongabe im Sinne einer negativen Rückkopplung deutlich gegenüber der Placebogruppe supprimiert, wodurch die korrekte Randomisierung nachgewiesen ist. Trotz der relativ hohen Dosis der Prednisoloninfusion führte diese nicht zu einer signifikanten Änderung im abgefragten Befinden der Probanden. Insbesondere zeigten sich keine unerwünschte Übelkeit oder Schwindel. Im

Gegensatz dazu fühlten sich die Probanden in der Placebogruppe signifikant „passiver“ und in der Tendenz auch ruhiger. Möglicherweise ist dies durch die verminderte endogene Cortisolsekretion während der Mittagszeit bedingt, welche in der Prednisolongruppe verhindert wurde. Im direkten Vergleich zwischen Prednisolon- und Placebogruppe zeigt sich unmittelbar vor der MRT-Messung jedoch kein signifikanter Unterschied.

4.2 Verhaltensdaten

Den Probanden unterliefen signifikant mehr „commission errors“, d.h. Fehler in der NoGo Bedingung bei der Präsentation von Nahrungsstimuli im Vergleich zur Präsentation von Gegenständen. Hieraus lässt sich eine gesteigerte Impulsivität der Probanden durch eine höhere Attraktivität des Essens im Vergleich zu den Gegenständen ableiten. Dies ist im Einklang mit einer früheren Studie von Teslovic et al., welche bei insgesamt 147 gesunden Probanden einen Go-NoGo Task mit Essensbildern und Bildern von Spielzeug durchführten. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine gesteigerte Impulsivität bei der Präsentation von Nahrungsbestandteilen im Sinne von signifikant mehr „commission errors“ (Teslovich et al. 2014). Auch die Prednisoloninfusion führte zu einer signifikant erhöhten Anzahl der „commission errors“ im Vergleich zur Placebobedingung, ohne dass sich eine Interaktion zwischen Prednisolon und Essenstimuli nachweisen ließ. Vielmehr zeigte sich eine generell gesteigerte Impulsivität durch Prednisolon, sowohl bei den Essenstimuli, als auch bei der Betrachtung von Gegenständen. Diese generell gesteigerte Impulsivität durch Glukokortikoide konnte auch in einer Metaanalyse über 23 Studien nachgewiesen werden, welche die Effekte von Hydrocortison auf die Impulskontrolle untersuchte (Shields et al. 2015). Der Einfluss der Impulskontrolle ist hierbei aber stark von der Wirkdauer abhängig. So wird die Impulsivität kurz nach der Gabe von Hydrocortison sogar gehemmt, während erst mit einer zeitlichen Latenz eine messbare Steigerung der Impulsivität präsent wird. Die in der vorliegenden Untersuchung gewählte vierstündige Zeitspanne zwischen Prednisolongabe und Testung lässt eine genomische Wirkung des Cortisols erwarten.

Trotz signifikanter Effekte auf die Impulskontrolle ergab sich keine Interaktion zwischen Prednisolon und Essenstimuli, sodass keine nahrungsmittelspezifische Wirkung des Prednisolon auf die Impulsivität nachzuweisen ist.

4.3 Nahrungsaufnahme

Entgegen der initialen Hypothese ergab sich nach Prednisolongabe keine signifikante Steigerung der Nahrungsaufnahme, weder bezogen auf die Kalorienaufnahme noch bei Betrachtung der einzelnen Nahrungsbestandteile. Hiermit stehen die Ergebnisse im starken Kontrast zu den Ergebnissen von Tataranni et al., welche eine deutliche Zunahme der Nahrungsaufnahme nach der Gabe von Methylprednisolon im Vergleich zur Placebogabe beobachteten (Tataranni et al. 1996). Möglicherweise sind diese gegensätzlichen Ergebnisse durch die prolongierte Gabe von jeweils 40 mg Methylprednisolon über vier Tage im Vergleich zur Einmalgabe von 250 mg Prednisolon zu erklären. Zum anderen war die Kalorienaufnahme in der Studie von Tataranni et al. mit mehr als 4000 kcal pro Tag in der Placebogruppe und über 6000 kcal pro Tag in der Methylprednisolongruppe außerordentlich hoch und deutlich höher als in unserer Studie, sodass zusammen mit der geringen Probandenanzahl (8 Probanden in der Placebogruppe und 7 Probanden in der Methylprednisolongruppe) möglicherweise das unterschiedliche Studiendesign für die andersartigen Ergebnisse verantwortlich ist. Ein gänzlich anderes Ergebnis wurde in einer weiteren Studie beobachtet, in welcher sechs Probanden über 24 Stunden entweder eine kontinuierliche Infusion mit Hydrocortison oder Kochsalzlösung infundiert bekamen. (Askari et al. 2005). Dabei zeigte sich während der Infusion von Hydrocortison über alle Mahlzeiten hinweg eine signifikant reduzierte Kalorienaufnahme. Im Einklang mit diesen widersprüchlichen Ergebnissen konnte eine Metaanalyse von Berthon et al. aufgrund der inkonsistenten Studienlage vor allem in der kurzzeitigen Anwendung von oralen Glukokortikoiden keine signifikanten Effekte der Cortisontherapie auf die Nahrungsaufnahme finden (Berthon et al. 2014). Tendenziell bevorzugten die Probanden während des Frühstücks allerdings süße Speisen, sodass Prednisolon möglicherweise die Nahrungspräferenzen zugunsten von süßer Nahrung verändert. Entsprechende Effekte von Cortisol konnten bereits in einer Studie beobachtet werden, wo Probanden mit einem hohem Cortisolanstieg nach einer Stressreaktion, im Vergleich zu Probanden mit einem niedrigen Cortisolanstieg, ebenfalls Präferenzen für süße Lebensmittel zeigten (Epel et al. 2001). Auch die schlechtere Qualität des Schlafes, den die Probanden nach Gabe von Prednisolon im LSEQ berichteten, bieten keine ausreichende Erklärung für den

fehlenden signifikanten Unterschied in der Nahrungsaufnahme. Schlafmangel führt in der Regel zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme (Brondel et al. 2010). Zwar haben wir die Schlafdauer nicht direkt überwacht, allerdings lassen die von den Probanden berichteten erhöhten Schwierigkeiten beim Einschlafen, sowie der generell unruhigere Schlaf auf eine verkürzte Schlafdauer im Vergleich zur Placebobedingung schließen. Das wir dennoch keinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme während des Frühstückbüffets sehen liegt möglicherweise daran, dass Probanden zwar wahrscheinlich später eingeschlafen sind, aber in beiden Bedingungen zu selben Zeit aufgestanden sind. So konnte eine Studie zeigen, dass eine um 50% verkürzte Schlafdauer nur zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme führte, wenn die Probanden entgegen ihrer gewohnten Schlafgewohnheiten entsprechend früher aufgestanden sind. Die Verkürzung der Schlafdauer durch späteres zu Bett gehen hatte jedoch keinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme (McNeil et al. 2017). Zusammenfassend veränderte die Einmalgabe von 250 mg Prednisolon die Nahrungsaufnahme der Probanden nicht signifikant, sodass die gewichtssteigernden Effekte von synthetischen Glukokortikoiden möglicherweise erst nach einer längerfristigen Therapie auftreten.

4.4 Haupteffekte auf die neuronale Aktivität

Die Go-NoGo Aufgabe führte zu typischen starken Aktivierungen in der jeweiligen Bedingung. Im Kontrast zur Go-Bedingung waren während der NoGo Bedingung zahlreiche Hirnareale aktiviert die in die sogenannte „Response Inhibition“ involviert sind, so z.B. das supplementäre motorische Areal und die Insula. Die Ergebnisse stehen damit im Einklang mit einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013, welche die neuronale Aktivierung im fMRT während einer Go-NoGo Aufgabe untersuchte (Criaud und Boulinguez 2013). Während der Go-Bedingung im Kontrast zur NoGo-Bedingung waren typische Hirnareale aktiviert, die für die exekutive motorische Funktion verantwortlich sind.

Bei Betrachtung der Prednisolonwirkung über beide Arten von visuellen Stimuli hinweg (Food + Object) konnte im Kontrast zur Placebobedingung ein Effekt in der linken Amygdala nachgewiesen werden. Die gesteigerte Aktivität der Amygdala lässt sich dabei durch die dort zahlreich exprimierten Glukokortikoidrezeptoren erklären (Wang et al. 2014).

Über die Prednisolon- und Placebobedingung hinweg führten die Essensbilder im Kontrast zu den Objektbildern zu einer Aktivierung in der rechten Amygdala, der rechten Insula, dem linken Orbitofrontalen Kortex sowie bilateral im Hippocampus. Die Beteiligung dieser Hirnregionen an der visuellen Wahrnehmung und Bewertung von Essenstimuli konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden (Killgore et al. 2003; Wallner-Liebmann et al. 2010; Jastreboff et al. 2013). Die Stärke der neuronalen Aktivität dieser Hirnregionen wird dabei meist als antizipierte Wertigkeit der präsentierten Essenstimuli interpretiert. Wang et al. konnten zudem eine Gesamtzunahme der Glukoseaufnahme im FDG-PET bei Betrachtung von Essensbildern im Vergleich zu Nicht-Essensbildern beobachten, was als globale Aktivierung des Gehirns interpretiert wurde (Wang et al. 2004). Die Empfindlichkeit der beteiligten Hirnregionen auf Essenstimuli unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren. So zeigte eine Studie mit 30 Probanden, dass eine Schlafrestriktion auf vier Stunden täglich, im Vergleich zur normalen Schlafdauer die neuronale Aktivität beim Betrachten von Essensbildern signifikant erhöhte (St-Onge et al. 2012). Eine ähnliche gesteigerte neuronale Reaktivität gegenüber Essenstimuli konnte bei adipösen Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden beobachtet werden (Jastreboff et al. 2013). Auch Hunger führt gegenüber einem gesättigten Zustand zu einer erhöhten neuronalen Aktivität durch Essenstimuli (LaBar et al. 2001). Hochkalorische Nahrungsmittel werden von hungrigen Probanden dabei gegenüber niedrigkalorischen Lebensmitteln bevorzugt, was sich ebenfalls in einer höheren neuronalen Aktivität beim betrachten von hochkalorischen Nahrungsmitteln widerspiegelt (Goldstone et al. 2009).

Tierexperimentelle Studien untermauern die Bedeutung des Hippocampus in der Appetitregulation. So führt die Schädigung des Hippocampus bei Ratten zu einer deutlich erhöhten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme (Davidson et al. 2009). Allgemein wird dem Hippocampus eine zentrale Bedeutung für das Gedächtnis zugeschrieben (Squire 2004), wobei eine enge Verknüpfung mit dem Belohnungssystem besteht. Dies wird durch eine fMRT-Studie deutlich, in welcher neutrale Bilder mit einem monetären Wert verknüpft wurden. Dabei führten Bilder mit „hohem“ monetären Wert, und somit einer höheren Belohnung, zu einer stärkeren neuronalen Aktivität im Hippocampus. Gleichzeitig konnten die Probanden Bilder mit hohem monetärem Wert am Folgetag häufiger

wiedererkennen als Bilder mit nur niedrigem monetärem Wert. Die Stärke der hippocampalen Aktivierung war dabei ein starker Prädiktor für das Wiedererkennen der Bilder (Adcock et al. 2006). Durch diese Integration in das Belohnungssystem ist der Hippocampus entscheidend an der Bewertung des „Wertes“ von Essenstimuli und somit der Appetitregulation beteiligt (Kanoski und Grill 2017). In fMRT Studien korreliert dabei die Aktivität des Hippocampus direkt mit dem subjektiven Verlangen nach den präsentierten Essenstimuli (Jastreboff et al. 2013).

Als Teil des Belohnungssystems spielt der Orbitofrontale Cortex eine große Rolle in der Entscheidungsfindung in Abhängigkeit von der zu erwartenden Belohnung, wobei fMRT Studien eine signifikante Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und dem zu erwartenden „Wert“ nachgewiesen haben (Hare et al. 2008). Durch zahlreiche Verbindungen zur Amygdala ist der Orbitofrontale Cortex auch funktionell eng an diese gebunden (Holland und Gallagher 2004).

Die Funktion der Insula und Amygdala wird in späteren Abschnitten diskutiert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Auswahl und Präsentation der visuellen Stimuli suffizient war, um die für die Fragestellung relevanten Hirnregionen zu stimulieren.

4.5 Interaktion zwischen Prednisolon und Essenstimuli

Es zeigte sich eine Interaktion zwischen der Prednisolongabe und der Präsentation von Essenstimuli in der bilateralen Amygdala und der rechten Insula, d.h. Prednisolon erhöhte die neuronale Reaktivität in diesen Hirnregionen spezifisch bei der Präsentation von Nahrungsmitteln.

Die Amygdala hat eine entscheidende Rolle in der emotionalen Bewertung und Reaktion auf externe Stimuli, wobei ihr klassischerweise eine herausragende Stellung in der Furchtkonditionierung zugesprochen wird (LeDoux 2003).

Zahlreiche Studien haben aber auch die Bedeutung der Amygdala im Belohnungssystem aufgezeigt (Baxter und Murray 2002).

Frühere fMRT Studien haben wie oben beschrieben ebenfalls eine Aktivierung der Amygdala auf Essenstimuli beschrieben. Die neuronale Aktivität der Amygdala auf Essenstimuli wird durch Hunger verstärkt (LaBar et al. 2001). In einer weiteren Studie konnte außerdem eine signifikante Korrelation zwischen subjektivem

Hungergefühl und der Aktivität der bilateralen Amygdala nachgewiesen werden. Des Weiteren war die Aktivität der linken Amygdala auf fetthaltige Nahrungsstimuli ein Prädiktor für den Fettanteil an der Gesamtkalorienaufnahme im sich anschließenden ad libitum Büffet. Kein Zusammenhang ergab sich jedoch zwischen der neuronalen Aktivität und der Gesamtkalorienaufnahme (Mehta et al. 2012). Weiterhin erzeugen hochkalorische Nahrungsstimuli im Vergleich zu niedrigkalorischen Nahrungsstimuli eine erhöhte neuronale Aktivität der Amygdala, sodass angenommen wird, dass die Aktivität der Amygdala den „Belohnungswert“ eines präsentierten Nahrungsstimulus widerspiegelt (Goldstone et al. 2009). Dies wird durch eine Studie von Gottfried et al. gestützt, in welcher die Präsentation von zwei neutralen Bildern mit jeweils einem Essensgeruch verknüpft wurde, sodass die Probanden durch assoziatives Lernen die Präsentation des jeweiligen Bildes mit dem entsprechenden Geruch assoziierten. Im fMRT wurden anschließend die neuronale Aktivität bei der Präsentation der beiden Bilder jeweils vor und nach einer Mahlzeit gemessen. Diese Mahlzeit entsprach dabei einem der beiden Essengerüche, sodass sich in der zweiten fMRT Messung eine deutlich verminderte Aktivität der Amygdala bei der Präsentation des Bildes zeigte, welches mit dem Geruch der konsumierten Mahlzeit assoziiert war, während die neuronale Aktivität auf den zweiten Stimulus unverändert blieb. Durch die Mahlzeit hat somit der „Wert“ des Stimulus im Folgenden abgenommen, was sich in einer erniedrigten Aktivität der Amygdala widerspiegelt. Dagegen hat sich die Wertigkeit des anderen Stimulus, welcher nicht „konsumiert“ werden konnte, in der Wertigkeit nicht verändert. Gottfried und Kollegen sehen damit die Bedeutung der Amygdala in der Einschätzung des Wertes von Nahrungsstimuli bestätigt (Gottfried et al. 2003).

Eine PET-Studie beleuchtet außerdem die Funktion der Amygdala bei der emotionalen Gedächtnisbildung. Zehn gesunde nüchterne Probanden sollten sich dabei vor der jeweiligen Messung Essens- oder Objektbilder anschauen, welche im Folgenden in eine größere Bilderauswahl gemischt wurden. Während des anschließenden PET-Scans sollten die Probanden möglichst viele der zuvor betrachteten Bilder wiedererkennen. Die Aktivität der Amygdala korrelierte dabei mit der Anzahl der wiedererkannten Essensbilder, nicht jedoch mit der Anzahl der Objektbilder. Dieser Effekt war allerdings nur nachweisbar, wenn die Probanden hungrig waren, während im gesättigten Zustand keine Korrelation bestand.

Hieraus lässt sich die wichtige Funktion für die essensspezifischen emotionalen Gedächtnisbildung ableiten (Morris und Dolan 2001).

Zusammenfassend spiegelt die Aktivität der Amygdala in der funktionellen Bildgebung die erwartete „Wertigkeit“ des präsentierten Essenstimulus wieder, womit angenommen werden kann, dass die erhöhte Aktivität der Amygdala nach Prednisolongabe Essenstimuli „wertiger“ und „wertvoller“ erscheinen lässt. Die Wirkung des Prednisolons lässt sich dabei gut durch die in der Amygdala zahlreich exprimierten Glukokortikoidrezeptoren erklären (Wang et al. 2014). Tierexperimentelle Studien haben dabei eine erhöhte Expression von CRH in der Amygdala nach systemischer Glukokortikoidgabe nachgewiesen, was im Folgenden zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme geführt hat (Arvaniti et al. 2001; Dallman et al. 2003). In einer Studie von Rudenga et al. war die Amygdalaaktivität während des Trinkens eines Milchshakes mit der Höhe des morgendlichen Cortisolspiegels assoziiert, wenn die Probanden zusätzlichem Stress ausgesetzt waren (Rudenga et al. 2013). Passend hierzu zeigten Probanden mit einem hohen Cortisolanstieg nach einem Stressereignis eine gesteigerte Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Probanden mit einem nur geringen Cortisolanstieg (Newman et al. 2007). Einige Studien beschreiben Glukokortikoide als essentiell für das Belohnungssystem und Untersuchungen über die Entwicklung von Drogenabhängigkeit suggerieren, dass sie das Belohnungssystem in Richtung der höchsten zu erwartenden Belohnung ausrichten können (Piazza und Le Moal 1997; de Jong und de Kloet 2004). Im Kontrast hierzu haben Montoya und Kollegen eine verminderte Aktivität der Amygdala nach der Einnahme von 40 mg Cortisol gemessen. Die Probanden mussten hierbei in einem „monetary incentive delay task“ möglichst schnell auf ein dargestelltes Symbol reagieren, um die angezeigte Belohnung zu erhalten (Montoya et al. 2014). Im Gegensatz zu unserer Studie betrug das Intervall zwischen der Medikamentengabe und der fMRT-Untersuchung allerdings nur 40 Minuten, womit wie in der Einleitung beschrieben, keine ausreichend genomische Wirkung des Cortisol sichergestellt ist. Auch Strelzyk und Kollegen haben nach nur 20 Minuten nach einer intravenösen Glukortikoidgabe eine globale Reduktion der Hirnaktivität in einem resting-state EEG festgestellt. In einer weiteren Untersuchung reduzierte sich die bilaterale Perfusion im Thalamus, 10 Minuten nach der intravenösen Gabe von Cortisol (Strelzyk et al. 2012). Deutlich wird die Bedeutung der zeitlichen Latenz

der Cortisolwirkung durch eine weitere Studie, in welcher die neuronale Aktivität auf emotionale Bilder untersucht wird. Nach einer kurzen Latenz von 75 min zeigte sich auch hier eine deutlich verminderte Reaktivität der Amygdala, währenddessen nach 285 min eine erhöhte Aktivität der Amygdala im Vergleich zur Placebobedingung messbar war (Henckens et al. 2010). Obwohl in der Go-NoGo Aufgabe sowohl die Prednisolongabe, als auch Essenstimuli zu einer erhöhten Fehlerrate führten, fanden wir eine negative Korrelation zwischen der Aktivität der linken Amygdala und der Fehlerhäufigkeit in der Food-NoGo Bedingung. Es ist somit davon auszugehen, dass die erhöhte Amygdalaaktivität eine erhöhte Aufmerksamkeit und Fokussierung auf Essenstimuli anzeigt, wodurch die Probanden in der Food-NoGo Bedingung weniger Fehler machten. Im Umkehrschluss lässt sich mit unseren Daten die erhöhte generalisierte Fehlerrate nach der Infusion von Prednisolon nicht durch eine veränderte Aktivität von in das hedonische Essverhalten involvierten Hirnregionen erklären.

Zusätzlich zur Aktivität der Amygdala zeigte sich nach Prednisolongabe eine erhöhte neuronale Aktivität in der rechten Insula. Die Aktivität in der Insula korrelierte dabei mit der Gesamtkalorienaufnahme sowie der Kohlenhydrataufnahme in den Ernährungsprotokollen und der Proteinaufnahme im Frühstücksbüffet. Zahlreiche somatische und viszerale Afferenzen laufen in der Insula zusammen, wobei vor allem Geruchs- und Geschmacksafferenzen in der Insula repräsentiert sind. Eine Studie von Small et al. konnte aber auch zeigen, dass die Aktivität der Insula auf Geschmacksreize stark durch die persönliche Motivation moduliert wird. Hierfür wurden Probanden mittels PET-Scan untersucht, während sie Schokolade zu sich genommen haben. Mit jedem Stück Schokolade nahm dabei der Wunsch nach einem weiteren Stück Schokolade ab, sodass sich auch der „Belohnungswert“ der Schokolade kontinuierlich reduzierte. Korrelierend hierzu reduzierte sich auch die neuronale Aktivität der Insula kontinuierlich, wodurch die Verbindung zwischen somatosensorischem und Belohnungssystem deutlich wird (Small et al. 2001). Weitere Studien haben die Vernetzung verschiedener funktioneller Netzwerke als essentielle Funktion der Insula herausgestellt. Dazu gehören beispielsweise die emotionalen, kognitiven, sensorimotorischen sowie Geruchs- und Geschmackssysteme (Kurth et al. 2010). Ähnlich der Amygdala verstärkt sich die neuronale Aktivität der Insula auf Essenstimuli in der funktionellen Bildgebung wenn die Probanden hungrig sind

(LaBar et al. 2001) und korreliert mit dem subjektiven Hungergefühl der Probanden (Porubská et al. 2006). Außerdem zeigt sich auch in der Insula ein Zusammenhang zwischen Kaloriengehalt der präsentierten Essenbilder und neuronaler Aktivität (Goldstone et al. 2009).

Obwohl Glukokortikoidrezeptoren im gesamten Cortex präsent sind bleibt die genaue Wirkung des Prednisolon in der Insula unklar. Schilling et al. untersuchten in einer fMRT Studie die Wirkung von oralem Cortisol und transnasalem Insulin auf die cerebrale Durchblutung in einer Resting-state Analyse. Das transnasale Insulin führte zu einer Erhöhung der Durchblutung in der Insula während die Cortisolgabe ohne Effekt blieb (Schilling et al. 2014). Aufgrund der deutlich geringeren Dosierung von nur 30 mg oralem Cortison sind möglicherweise deutlich höhere Dosen von Glukokortikoiden für eine Beeinflussung der neuronalen Aktivität der Insula notwendig. Möglicherweise hat die hohe Prednisolondosis in unserer Studie aber zu einem Anstieg der Insulinspiegel geführt und somit einer indirekten hormonellen Wirkung auf die Insula bewirkt. Passend hierzu konnte in einer weiteren fMRT Studie gezeigt werden, dass die Insulinspiegel im nüchternen Zustand mit der Insulareaktivität auf hochkalorische Essensbilder korrelieren (Wallner-Liebmann et al. 2010). Da die Insulinspiegel in der vorliegenden Arbeit nicht bestimmt wurden, kann dieser Effekt nicht ausgeschlossen werden. In einer anderen Studie führte die intravenöse Gabe von 125 mg Methylprednisolon bei gesunden Probanden jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Insulinspiegel (Tataranni et al. 1996).

Die Aktivität der Insula, nicht aber die Aktivität der Amygdala, korrelierte mit der Gesamtkalorien- Kohlenhydrat- und Proteinaufnahme. Eine Studie konnte eine Korrelation zwischen Aktivität der Insula bei Präsentation von Nahrungsmitteln mit hohem Fettgehalt und der Fettmenge der anschließend am Büffet verspeisten Lebensmittel aufzeigen (Mehta et al. 2012). Im Gegensatz zu unserer Studie ergab sich aber kein Zusammenhang mit der Gesamtkalorien-, Kohlenhydrat- oder Proteinaufnahme. Da in der vorliegenden Arbeit die präsentierten Bilder nicht nach Fettgehalt separiert wurden, konnten wir die von Metha et al. beschriebene Korrelation nicht nachvollziehen.

Vergleichbare Untersuchungen, welche die hormonelle Wirkung auf die neuronale Aktivität bei der Präsentation von Essenstimuli untersuchen sind im Einklang mit

der vorliegenden Studie. So konnten Malik et al. zeigen, dass die Infusion von Ghrelin, einem in der Magenschleimhaut produzierten und appetitanregendem Hormon, im Vergleich zu Placebo ebenfalls zu einer erhöhten Reaktivität, unter anderem in der Amygdala und der Insula auf Essenstimuli führt (Malik et al. 2008). Eine weitere Arbeit hat gezeigt, dass Ghrelin bei Probanden im gesättigten Zustand die Attraktivität von hochkalorischen Nahrungsmitteln erhöht, ohne dass das Hungergefühl gesteigert wird. Somit wird angenommen, dass ein gesteigertes hedonisches Essverhalten einen wichtigen Mechanismus für die Nahrungsaufnahme stimulierenden Wirkung des Ghrelin darstellt (Wren et al. 2001; Goldstone et al. 2014). Umgekehrt führt die Gabe von GLP1-Agonisten zu einer reduzierten Aktivität, u.a. in der Amygdala, der Insula und Orbitofrontalen Cortex bei der Betrachtung von Essenstimuli, sodass von einer reduzierten antizipierten Wertigkeit der präsentierten Lebensmittel ausgegangen werden kann. Während des Konsums von Schokolade dagegen erhöhten GLP-1 Agonisten die neuronale Aktivität dieser Hirnregionen, was als gesteigerter Belohnungswert der Schokolade interpretiert wird. (van Bloemendaal et al. 2015). GLP-Agonisten reduzieren also den erwarteten Belohnungswert von Nahrungsmitteln, verstärken jedoch die Belohnungseffekte durch die Nahrungsaufnahme. Dieser Mechanismus wird als einer der Haupteffekt der unter GLP-1 Agonisten beobachteten reduzierten Nahrungsaufnahme betrachtet (De Silva et al. 2011) und findet mittlerweile in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas breite Anwendung (Davies et al. 2015).

Vor dem Hintergrund dieser Daten deutet die erhöhte Reaktivität auf Essensbilder in der bilateralen Amygdala und rechten Insula nach Prednisolongabe darauf hin, dass Glukokortikoide Nahrungsmittel im Vergleich zu neutralen Stimuli ebenfalls wertiger erscheinen lassen. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass die Stärke der neuronalen Aktivität in der linken Amygdala ein besseres Abschneiden in der Food-NoGo Bedingung vorhersagte und somit eine erhöhte Fokussierung und Aufmerksamkeit auf Nahrungsmittel anzunehmen ist. Obwohl sich kein Unterschied in der Nahrungsaufnahme zwischen den beiden Gruppen zeigt und in der aktuellen Studie keine Erfassung des subjektiven Appetits erfolgte, könnte dies ein bedeutender Mechanismus für die beobachtete Gewichtszunahme im Rahmen einer chronischen Glukokortikoideinnahme darstellen. Auf der anderen Seite werden unter einer Langzeit-Glukokortikoidtherapie auch psychiatrische

Nebenwirkung wie Depressionen beobachtet, die ihrerseits wieder mit Gewichtszunahme und erhöhter Nahrungsaufnahme assoziiert sein können (Brown 2009).

Mögliche Effekte des Prednisolon auf den Hypothalamus entgehen der aktuellen Arbeit, da die anatomische Nähe zu den Nasennebenhöhlen und die nur geringe räumlichen Ausdehnung eine Messung im funktionellen MRT deutlich erschweren. Glukokortikoidrezeptoren sind im Hypothalamus aber essentiell für die negative Rückkopplung der HPA-Achse. Studien konnten außerdem zeigen, dass Glukokortikoide zu einer Erhöhung des Agouti-related-Peptide (AGRP) und einer Verringerung des Propiomelanocortin (POMC) im Hypothalamus führen, sodass insgesamt die Nahrungsaufnahme stimuliert wird (Arvaniti et al. 2001). Da die Amygdala über direkte und indirekte Verknüpfungen in Verbindung mit dem Hypothalamus steht (Kelley 2004), erscheint auch eine indirekte Aktivierung der Amygdala durch den Hypothalamus in Folge der Prednisolongabe denkbar.

4.6 Einschränkungen der Studie

Ein Nachteil der Studie ist in der geringen Zahl der teilnehmenden Probanden zu sehen, wodurch mögliche Effekte der Prednisolontherapie mit nur schwacher Ausprägung der Analyse entgangen sein können. Dies ist möglicherweise auch ein Grund dafür, dass weder in der Analyse der Ernährungsprotokolle noch während des Frühstückbüffets ein signifikanter Unterschied in der Nahrungsaufnahme bestand. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Probandenanzahl allerdings ähnlich (Wang et al. 2004; Jastreboff et al. 2013). Durch das Cross-over Design gewinnt die Studie außerdem zusätzliche statistische Power. Ein weiterer Grund für die fehlende Veränderung der Nahrungsaufnahme durch die Therapie kann in der Verwendung der Ernährungsprotokolle liegen. Diese ermöglichen zwar eine einfache Erfassung der Nahrungsaufnahme, unterliegen aber durch die Selbsteinschätzung der Probanden, insbesondere bei der Mengenangabe, einer beträchtlichen Fehlerquelle. Es hat sich gezeigt, dass Probanden während des Führens von Ernährungsprotokollen ihr Essverhalten oft verändern und somit die Erhebung von validen Ergebnissen erschweren (Cook et al. 2000).

Bezüglich der funktionellen Bildgebung ermöglichte die gleichzeitige Anwendung einer Go-NoGo Aufgabe und der Präsentation der Essenstimuli eine kombinierte Analyse von Impulsivität und neuronaler Aktivierung. Im Vergleich zu Studien, in

welchen die Probanden sich auf die reine Bewertung der Essenstimuli konzentrieren konnten, hat die Kombination von zwei Aufgaben möglicherweise aber auch zu einer Abschwächung der neuronalen Reaktivität auf die Essenstimuli geführt. Dies wäre auch eine plausible Erklärung dafür, dass wir für die Interaktion zwischen Prednisolon und Essenstimuli nur in den ROI-Analysen signifikante Effekte messen konnten, während die Whole-brain-Analysen keine signifikanten Effekte erbrachten.

5 Zusammenfassung

Im klinischen Alltag sind Glukokortikoide zur medikamentösen Behandlung eines breiten Spektrums von Erkrankungen unverzichtbar. Vor allem bei der langfristigen Anwendung ist ihr Einsatz jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen assoziiert. Neben der Verschlechterung der Glukosestoffwechsellaage zählt hierzu beispielsweise die Entwicklung einer körperstammbetonen Adipositas. Die genauen Mechanismen hinter dieser Gewichtszunahme sind bisher noch nicht vollständig verstanden. Eine Möglichkeit besteht in der Modulation des hedonischen Essverhaltens durch eine Veränderung der Nahrungspräferenz. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Glukokortikoiden auf subkortikale und kortikale Hirnareale, welche am hedonischen Essverhalten beteiligt sind. In einer randomisierten, doppelblinden, Cross-over Studie unterzogen sich hierfür 20 gesunde, normalgewichtige Probanden einer funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT). Nach der Infusion von Prednisolon (250 mg) oder Placebo erfolgte hierfür die Präsentation von Essens- und Objektbildern, welche in eine Go-NoGo Aufgabe eingebettet waren. Zusätzlich wurde die Nahrungsaufnahme mit Ernährungsprotokollen und einem Frühstücksbuffet am Folgetag erfasst. Die Studie konnte erstmalig zeigen, dass die einmalige hochdosierte Prednisolongabe bei jungen, gesunden, männlichen Probanden zu einer erhöhten Reaktivität der bilateralen Amygdala und der rechten Insula bei der Präsentation von Essenstimuli im Vergleich zu neutralen Stimuli führt. Es konnte dagegen keine Veränderung der Nahrungsaufnahme innerhalb von 24h nach Prednisolongabe festgestellt werden. Vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur und der Rolle der Amygdala und Insula für die Bewertung von Nahrungsmitteln ist davon auszugehen, dass die erhöhte neuronale Aktivität mit einem erhöhten antizipierten Belohnungswert von hochkalorischen Nahrungsmitteln einhergeht. Obwohl die einmalige Gabe von Prednisolon die Nahrungsaufnahme innerhalb von 24 Stunden nicht signifikant veränderte, könnte dies einen Mechanismus für die beobachtete Gewichtszunahme im Rahmen einer chronischen Glukokortikoideinnahme darstellen.

6 Literaturverzeichnis

- Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, Dickinson G, Brison R, Rowe BH, Dreyer J, et al. (2003): Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 348, 2618–2625
- Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JDE (2006): Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron* 50, 507–517
- Arnoni-Bauer Y, Bick A, Raz N, Imbar T, Amos S, Agmon O, Marko L, Levin N, Weiss R (2017): Is It Me or My Hormones? Neuroendocrine Activation Profiles to Visual Food Stimuli Across the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 102, 3406–3414
- Arvaniti K, Huang Q, Richard D (2001): Effects of leptin and corticosterone on the expression of corticotropin-releasing hormone, agouti-related protein, and proopiomelanocortin in the brain of ob/ob mouse. *Neuroendocrinology* 73, 227–236
- Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S (2005): Energy adaptation to glucocorticoid-induced hyperleptinemia in human beings. *Metabolism* 54, 876–880
- Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP (1996): Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 17, 245–261
- Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, Bienert M, Radbruch A, Burmester G-R, Lauster R, et al. (2004): Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 18, 70–80
- Baxter MG, Murray EA (2002): The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3, 563–573
- Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Wood LG (2014): A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutr Res N Y N* 34, 179–190
- Bhatnagar S, Bell ME, Liang J, Soriano L, Nagy TR, Dallman MF (2000): Corticosterone facilitates saccharin intake in adrenalectomized rats: does corticosterone increase stimulus salience? *J Neuroendocrinol* 12, 453–460
- van Bloemendaal L, Veltman DJ, Ten Kulve JS, Groot PFC, Ruhé HG, Barkhof F, Sloan JH, Diamant M, Ijzerman RG (2015): Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes Metab* 17, 878–886
- Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H, Sinnige H, Vreugdenhil G (2004): High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 83, 764–768
- Brann DW, Hendry LB, Mahesh VB (1995): Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 52, 113–133

- Brereton PS, van Driel RR, Suhaimi Fb null, Koyama K, Dilley R, Krozowski Z (2001): Light and electron microscopy localization of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I enzyme in the rat. *Endocrinology* 142, 1644–1651
- Brewer JA, Khor B, Vogt SK, Muglia LM, Fujiwara H, Haeghele KE, Sleckman BP, Muglia LJ (2003): T-cell glucocorticoid receptor is required to suppress COX-2-mediated lethal immune activation. *Nat Med* 9, 1318–1322
- Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D (2010): Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 91, 1550–1559
- Brooks SJ <http://www.dr.samanthabrooks.com/#!/research-materials/cl3u> (zuletzt abgerufen am 30.09.2015).
- Brooks SJ, O'Daly OG, Uher R, Friederich H-C, Giampietro V, Brammer M, Williams SCR, Schiöth HB, Treasure J, Campbell IC (2011): Differential neural responses to food images in women with bulimia versus anorexia nervosa. *PloS One* 6, e22259
- Brown ES (2009): Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1179, 41–55
- Campbell JE, Peckett AJ, D'souza AM, Hawke TJ, Riddell MC (2011): Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Cell Physiol* 300, C198–209
- Chinenov Y, Rogatsky I (2007): Glucocorticoids and the innate immune system: crosstalk with the toll-like receptor signaling network. *Mol Cell Endocrinol* 275, 30–42
- Cook A, Pryer J, Shetty P (2000): The problem of accuracy in dietary surveys. Analysis of the over 65 UK National Diet and Nutrition Survey. *J Epidemiol Community Health* 54, 611–616
- Cooper MS, Walker EA, Bland R, Fraser WD, Hewison M, Stewart PM (2000): Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone* 27, 375–381
- Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD (1999): Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron* 24, 155–163
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ (2001): Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411, 480–484
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, et al. (2003): The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37, 649–661
- Criaud M, Boulinguez P (2013): Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 11–23

- Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S (2003): Chronic stress and obesity: a new view of „comfort food“. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 11696–11701
- Dallman MF, Warne JP, Foster MT, Pecoraro NC (2007): Glucocorticoids and insulin both modulate caloric intake through actions on the brain. *J Physiol* 583, 431–436
- Davidson TL, Chan K, Jarrard LE, Kanoski SE, Clegg DJ, Benoit SC (2009): Contributions of the Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex to Energy and Body Weight Regulation. *Hippocampus* 19, 235
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA, NN8022-1922 Study Group (2015): Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 687–699
- De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, Ghatei MA, Bloom SR, Matthews PM, Beaver JD, Dhillo WS (2011): The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab* 14, 700–706
- De Silva A, Salem V, Matthews PM, Dhillo WS (2012): The use of functional MRI to study appetite control in the CNS. *Exp Diabetes Res* 2012, 764017
- Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, Ostenson CG, Gustafsson J, Efendic S, Okret S (1997): Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 100, 2094–2098
- Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R (1993): Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 92, 2283–2290
- Dostert A, Heinzl T (2004): Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharm Des* 10, 2807–2816
- Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K (2001): Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26, 37–49
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL (1991): Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 39–45
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O’Rahilly S (2003): Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348, 1085–1095
- Farr OM, Fiorenza C, Papageorgiou P, Brinkoetter M, Ziemke F, Koo B-B, Rojas R, Mantzoros CS (2014): Leptin therapy alters appetite and neural responses to food stimuli in brain areas of leptin-sensitive subjects without altering brain structure. *J Clin Endocrinol Metab* 99, E2529-2538
- Ferreira de Sá DS, Plein DE, Schulz A, Oitzl MS, Blumenthal TD, Schächinger H (2014a): Acoustic startle reactivity while processing reward-related food cues during food

- deprivation: evidence from women in different menstrual cycle phases and men. *Psychophysiology* 51, 159–167
- Ferreira de Sá DS, Schulz A, Streit FE, Turner JD, Oitzl MS, Blumenthal TD, Schächinger H (2014b): Cortisol, but not intranasal insulin, affects the central processing of visual food cues. *Psychoneuroendocrinology* 50, 311–320
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI (1988): Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 242, 583–585
- Geer EB, Shen W, Gallagher D, Punyanitya M, Looker HC, Post KD, Freda PU (2010): MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73, 469–475
- George SA, Khan S, Briggs H, Abelson JL (2010): CRH-stimulated cortisol release and food intake in healthy, non-obese adults. *Psychoneuroendocrinology* 35, 607–612
- Goldstone AP, Prechtl de Hernandez CG, Beaver JD, Muhammed K, Croese C, Bell G, Durighel G, Hughes E, Waldman AD, Frost G, Bell JD (2009): Fasting biases brain reward systems towards high-calorie foods. *Eur J Neurosci* 30, 1625–1635
- Goldstone AP, Prechtl CG, Scholtz S, Miras AD, Chhina N, Durighel G, Deliran SS, Beckmann C, Ghatei MA, Ashby DR, et al. (2014): Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food. *Am J Clin Nutr* 99, 1319–1330
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003): Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301, 1104–1107
- Hagan MM, Rushing PA, Pritchard LM, Schwartz MW, Strack AM, Van Der Ploeg LH, Woods SC, Seeley RJ (2000): Long-term orexigenic effects of AgRP-(83---132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279, R47-52
- Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A (2008): Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28, 5623–5630
- Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF (1987): Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 832–835
- Henckens MJAG, van Wingen GA, Joëls M, Fernández G (2010): Time-dependent effects of corticosteroids on human amygdala processing. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 30, 12725–12732
- Henley DE, Lightman SL (2011): New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery. *Neuroscience* 180, 1–8
- Holland PC, Gallagher M (2004): Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol* 14, 148–155
- Holland PC, Petrovich GD, Gallagher M (2002): The effects of amygdala lesions on conditioned stimulus-potentiated eating in rats. *Physiol Behav* 76, 117–129

- Jastreboff AM, Sinha R, Lacadie C, Small DM, Sherwin RS, Potenza MN (2013): Neural correlates of stress- and food cue-induced food craving in obesity: association with insulin levels. *Diabetes Care* 36, 394–402
- de Jong IEM, de Kloet ER (2004): Glucocorticoids and vulnerability to psychostimulant drugs: toward substrate and mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 1018, 192–198
- Kadmiel M, Cidlowski JA (2013): Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 34, 518–530
- Kanoski SE, Grill HJ (2017): Hippocampus Contributions to Food Intake Control: Mnemonic, Neuroanatomical, and Endocrine Mechanisms. *Biol Psychiatry* 81, 748–756
- Kelley AE (2004): Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 765–776
- Kesavadas C, Thomas B (2008): Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging* 18, 210–217
- Killgore WDS, Young AD, Femia LA, Bogorodski P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA (2003): Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *NeuroImage* 19, 1381–1394
- Kontula K, Pomoell UM, Gunsalus GL, Pelkonen R (1985): Glucocorticoid receptors and responsiveness of normal and neoplastic human adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 60, 283–289
- Krashes MJ, Shah BP, Koda S, Lowell BB (2013): Rapid versus delayed stimulation of feeding by the endogenously released AgRP neuron mediators GABA, NPY, and AgRP. *Cell Metab* 18, 588–595
- Kuo T, Harris CA, Wang J-C (2013): Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 380, 79–88
- Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB (2010): A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214, 519–534
- LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim YH, Nobre AC, Mesulam MM (2001): Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav Neurosci* 115, 493–500
- LeDoux J (2003): The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol* 23, 727–738
- Lewis JG, Bagley CJ, Elder PA, Bachmann AW, Torpy DJ (2005): Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 359, 189–194
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157
- Löwenberg M, Tuynman J, Bilderbeek J, Gaber T, Buttgereit F, van Deventer S, Peppelenbosch M, Hommes D (2005): Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. *Blood* 106, 1703–1710

- Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A (2008): Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 7, 400–409
- Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S (2011): Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study. *Surg Radiol Anat SRA* 33, 405–414
- McNeil J, Forest G, Hintze LJ, Brunet J-F, Finlayson G, Blundell JE, Doucet É (2017): The effects of partial sleep restriction and altered sleep timing on appetite and food reward. *Appetite* 109, 48–56
- Mehta S, Melhorn SJ, Smeraglio A, Tyagi V, Grabowski T, Schwartz MW, Schur EA (2012): Regional brain response to visual food cues is a marker of satiety that predicts food choice. *Am J Clin Nutr* 96, 989–999
- Mickelson KE, Forsthoefel J, Westphal U (1981): Steroid-protein interactions. Human corticosteroid binding globulin: some physicochemical properties and binding specificity. *Biochemistry (Mosc)* 20, 6211–6218
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG (1974): Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 33, 1607–1609
- Moisan MP, Seckl JR, Edwards CR (1990): 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase bioactivity and messenger RNA expression in rat forebrain: localization in hypothalamus, hippocampus, and cortex. *Endocrinology* 127, 1450–1455
- Monder C, Shackleton CH (1984): 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: fact or fancy? *Steroids* 44, 383–417
- Montoya ER, Bos PA, Terburg D, Rosenberger LA, van Honk J (2014): Cortisol administration induces global down-regulation of the brain's reward circuitry. *Psychoneuroendocrinology* 47, 31–42
- Morris JS, Dolan RJ (2001): Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 21, 5304–5310
- Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD (1992): The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science* 257, 1248–1251
- Newman E, O'Connor DB, Conner M (2007): Daily hassles and eating behaviour: the role of cortisol reactivity status. *Psychoneuroendocrinology* 32, 125–132
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868–9872
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 5951–5955
- Ortí E, Bodwell JE, Munck A (1992): Phosphorylation of steroid hormone receptors. *Endocr Rev* 13, 105–128
- Paust H-J, Loeper S, Else T, Bamberger A-M, Papadopoulos G, Pankoke D, Saeger W, Bamberger CM (2006): Expression of the glucocorticoid receptor in the human

- adrenal cortex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 114, 6–10
- Peterson RE, Pierce CE (1960): The metabolism of corticosterone in man. *J Clin Invest* 39, 741–757
- Petrovich GD, Ross CA, Holland PC, Gallagher M (2007): Medial prefrontal cortex is necessary for an appetitive contextual conditioned stimulus to promote eating in sated rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27, 6436–6441
- Piazza PV, Le Moal M (1997): Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev* 25, 359–372
- Porubská K, Veit R, Preissl H, Fritsche A, Birbaumer N (2006): Subjective feeling of appetite modulates brain activity: an fMRI study. *NeuroImage* 32, 1273–1280
- Pratt WB (1993): The role of heat shock proteins in regulating the function, folding, and trafficking of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 268, 21455–21458
- Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, Picado C (2002): Expression of glucocorticoid receptor alpha- and beta-isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 283, C1324–1331
- Ricketts ML, Verhaeg JM, Bujalska I, Howie AJ, Rainey WE, Stewart PM (1998): Immunohistochemical localization of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 1325–1335
- Rivier C, Vale W (1983): Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature* 305, 325–327
- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE (1982): Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 54, 131–138
- Rudenga KJ, Sinha R, Small DM (2013): Acute stress potentiates brain response to milkshake as a function of body weight and chronic stress. *Int J Obes* 2005 37, 309–316
- Saito E, Ichikawa Y, Homma M (1979): Direct inhibitory effect of dexamethasone on steroidogenesis of human adrenal in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 48, 861–863
- Sandberg AA, Woodruff M, Rosenthal H, Nienhouse S, Slaunwhite WR (1964): TRANSCORTIN: A CORTICOSTEROID-BINDING PROTEIN OF PLASMA. VII. HALF-LIFE IN NORMAL AND ESTROGEN-TREATED SUBJECTS. *J Clin Invest* 43, 461–466
- van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JCH, Vogels OJM, Hadden RDM, et al. (2010): Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 9, 245–253
- Schilling TM, Ferreira de Sá DS, Westerhausen R, Strelzyk F, Larra MF, Hallschmid M, Savaskan E, Oitzl MS, Busch H-P, Naumann E, Schächinger H (2014): Intranasal

- insulin increases regional cerebral blood flow in the insular cortex in men independently of cortisol manipulation. *Hum Brain Mapp* 35, 1944–1956
- Schur EA, Kleinbans NM, Goldberg J, Buchwald D, Schwartz MW, Maravilla K (2009): Activation in brain energy regulation and reward centers by food cues varies with choice of visual stimulus. *Int J Obes* 2005 33, 653–661
- Shields GS, Bonner JC, Moons WG (2015): Does cortisol influence core executive functions? A meta-analysis of acute cortisol administration effects on working memory, inhibition, and set-shifting. *Psychoneuroendocrinology* 58, 91–103
- Shimizu H, Shargill NS, Bray GA, Yen TT, Gesellchen PD (1989): Effects of MSH on food intake, body weight and coat color of the yellow obese mouse. *Life Sci* 45, 543–552
- Simpson ER, Waterman MR (1988): Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH. *Annu Rev Physiol* 50, 427–440
- Slaunwhite WR, Sandberg AA (1959): Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. *J Clin Invest* 38, 384–391
- Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001): Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain J Neurol* 124, 1720–1733
- Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, Routh VH, Ashford ML (2000): Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci* 3, 757–758
- Squire LR (2004): Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 82, 171–177
- St-Onge M-P, Sy M, Heymsfield SB, Hirsch J (2005): Human cortical specialization for food: a functional magnetic resonance imaging investigation. *J Nutr* 135, 1014–1018
- St-Onge M-P, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J (2012): Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr* 95, 818–824
- Strelzyk F, Hermes M, Naumann E, Oitzl M, Walter C, Busch H-P, Richter S, Schächinger H (2012): Tune it down to live it up? Rapid, nongenomic effects of cortisol on the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 32, 616–625
- Stuber GD, Wise RA (2016): Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nat Neurosci* 19, 198–205
- Tang DW, Fellows LK, Small DM, Dagher A (2012): Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiol Behav* 106, 317–324
- Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E (1996): Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* 271, E317–325

- Teslovich T, Freidl EK, Kostro K, Weigel J, Davidow JY, Riddle MC, Helion C, Dreyfuss M, Rosenbaum M, Walsh BT, et al. (2014): Probing behavioral responses to food: development of a food-specific go/no-go task. *Psychiatry Res* 219, 166–170
- Tóth M, Grossman A (2013): Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79, 1–11
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002): Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273–289
- Vagnucci AI, Hesser ME, Kozak GP, Pauk GL, Lauler DP, Thorn GW (1965): Circadian cycle of urinary cortisol in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 25, 1331–1339
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J (1981): Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 213, 1394–1397
- Veling H, Lawrence NS, Chen Z, van Koningsbruggen GM, Holland RW (2017): What Is Trained During Food Go/No-Go Training? A Review Focusing on Mechanisms and a Research Agenda. *Curr Addict Rep* 4, 35–41
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2005): Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 257, 374–384
- Wallner-Liebmann S, Koschutnig K, Reishofer G, Sorantin E, Blaschitz B, Kruschitz R, Unterrainer HF, Gasser R, Freytag F, Bauer-Denk C, et al. (2010): Insulin and hippocampus activation in response to images of high-calorie food in normal weight and obese adolescents. *Obes Silver Spring Md* 18, 1552–1557
- Wang G-J, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, Zhu W, Wong CT, Pappas NR, Geliebter A, Fowler JS (2004): Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage* 21, 1790–1797
- Wang Q, Verweij EWE, Krugers HJ, Joels M, Swaab DF, Lucassen PJ (2014): Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct Funct* 219, 1615–1626
- Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H (2005): Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52, 3371–3380
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC (1998): Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 102, 274–282
- Whitworth JA, Stewart PM, Burt D, Atherden SM, Edwards CR (1989): The kidney is the major site of cortisone production in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31, 355–361
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR (2001): Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 5992

Zisapel N, Laudon M (2003): Subjective assessment of the effects of CNS-active drugs on sleep by the Leeds sleep evaluation questionnaire: a review. *Hum Psychopharmacol* 18, 1–20

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Längs- und Querrelaxation (De Silva et al. 2012). (a-c Längsrelaxation, d-f Querrelaxation) a: Zeitpunkt der maximalen Quermagnetisierung nach Anlegen des hochfrequenten Magnetfeldes. b: Nachdem das hochfrequente Magnetfeld abgeschaltet wurde richten sich die Protone wieder entlang des statischen Magnetfeldes aus. Die hierfür benötigte Zeit ist gewebespezifisch. c: Zeitpunkt zu dem alle Protonen entlang des statischen Magnetfeldes ausgerichtet sind. d: Zeitpunkt der maximalen Quermagnetisierung entlang der Y-Achse. e und f: Nach Abschalten des hochfrequenten Magnetfeldes laufen die Drehachsen der einzelnen Protone aufgrund von gegenseitigen Wechselwirkungen auseinander, sodass die messbare Quermagnetisierung entlang der Y-Achse abnimmt.	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung des BOLD-Signals (Kesavadas und Thomas 2008).....	16
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns	20
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Go-NoGo Aufgabe.	24
Abbildung 5: Darstellung der gewählten Region of interests (ROI) Anteriorer gyrus cinguli (Blau), Striatum (Grün); Insula (Türkis), Hippocampus (Gelb), Nucl. accumbens (Violett); Amygdala (Rot). Die ROI des Orbitofrontalen Cortex ist nicht dargestellt.	27
Abbildung 6: Einnahme der unterschiedlichen Makronutrienten während des Frühstückbüffets.	32
Abbildung 7: Aktivierte Hirnregionen für den Kontrast Food>Object. Die Farbkodierung korreliert mit den berechneten T-Werten. Für die Vergleichbarkeit zwischen den Hirnregionen wurde das Maximum auf einen Wert von vier festgelegt.....	34
Abbildung 8 Links: Aktivierte Hirnregionen der Interaktion zwischen Essenstimuli und Prednisolon (Food>Object x Prednisolon>Placebo). Die Farbkodierung entspricht den jeweiligen T-Werten. Rechts: Grafische Darstellung der Interaktion am Ort der jeweiligen Peak-voxel. Die Fehlerbalken entsprechen $\pm$ einer Standardabweichung.	35

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: gepaarter T-Test der VAS	30
Tabelle 2: Gepaarter t-Test des LSEQ. T=T-Wert.....	31
Tabelle 3: Zusammenfassung der neuronalen Aktivierung. Die Koordinaten (x, y, z) sind im MNI-Koordinatensystem angegeben. ACC: Anterior cingulate cortex, PCC: Posterior cingulate cortex, SMA: supplementary motor area. Cluster Size: Die Anzahl der aktivierten Voxel in der entsprechenden Hirnregion, T: Der berechnete T-Wert für den jeweiligen Kontrast. ^a FWE<0.05 for whole brain analysis, k=10 ^b Small volume correction, FWE<0.05.....	36

7.3 Fragebögen

LSEQ Fragebogen	Probandencode:	Datum:
-----------------	----------------	--------

Beispielfrage:

Wie glücklich fühlen Sie zurzeit im Vergleich zu üblich?

Mehr als üblich

Weniger als üblich

Wie würden Sie das Einschlafen gestern im Vergleich zu Ihrem üblichen Einschlafen beschreiben?

1. Schwieriger als üblich

Einfacher als üblich

2. Langsamer als üblich

Schneller als üblich

3. Ich fühlte mich schläfriger

Ich fühlte mich weniger schläfrig

Wie würden Sie Ihre Schlafqualität im Vergleich zur üblichen Schlafqualität beschreiben?

4. Unruhiger als üblich

Ruhiger als üblich

5. Mit mehr Aufwachperioden

Mit weniger Aufwachperioden

Wie würden Sie Ihr Aufwachen im Vergleich zu üblichem Aufwachen beschreiben?

6. Schwieriger als üblich

Einfacher als üblich

7. Es dauerte...

länger als üblich

kürzer als üblich

Wie fühlten Sie sich als Sie aufwachten?

8. Müde _____ Hellwach

Wie fühlen Sie sich jetzt?

9. Müde _____ Hellwach

Wie würden Sie Ihr Gleichgewicht und Ihre Koordination nach dem Aufwachen beschreiben?

10. Gestörter als üblich

Weniger gestört als üblich

Wohlbefinden (VAS)

Zeit: 0 min (vor der Infusion) / +4 Stunden

Wie fühlen Sie sich in diesem Moment?

Aktiv:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Passiv:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Ruhig:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Unruhig:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Wach:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Schläfrig:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Schwindelig

Überhaupt nicht

Außerordentlich

Übel:

Überhaupt nicht

Außerordentlich

MRT Fragebogen: Vor der Untersuchung/Nach der Untersuchung

Wir bemühen uns, die Untersuchung so angenehm wie möglich zu gestalten. Der Fragebogen dient dazu, mögliche Risiken vor der Untersuchung abzuschätzen.

	Ja	Nein
Hatten Sie Operationen?		

Wenn ja, welche: _____

Haben Sie einen Herzschrittmacher oder andere Stimulationsgeräte?		
Haben Sie ein implantiertes Infusionsgerät?		
Haben Sie Metallteile im oder am Körper, insbesondere im Auge? (z.B. Ohrenschmuck, Piercings, künstliches Gebiss, chirurgische Schrauben, Platten o.ä., Metallsplitter)		
Sind Sie tätowiert?		
Haben Sie in der vergangenen Woche Schleifarbeiten oder ähnliches an Metallischen Werkstoffen durchgeführt?		
Leiden Sie an Klaustrophobie (Platzangst)?		
Leiden Sie an Rücken- oder Nackenschmerzen?		

7.4 Frühstücksbüffet

Menge	Zutaten	kcal	EW(g)	Fett(g)	KH(g)
40 g	Kaffeesahne 10 % Fett (4 x 10g Port.)	49	1,2	4	2
24 g	Zucker weiß (6 Port. à 4 g)	97	0,0	0	24
600 g	Milch 3,5 % Fett (3 P. à 200 ml)	390	20,3	21	28
500 g	Orangensaft	215	5,0	0	45
400 g	Erdbeermilch 1,5 % Fett	296	13,2	6	48
125 g	Schokodessert mit Sahne	138	2,6	4	22
150 g	Vollmilchjoghurt natur 3,5% Fett	104	5,8	6	7
40 g	Kellogg's Country Store Früchte Müsli	152	3,6	4	24
50 g	Weizenbrötchen (1 Stück)	142	5,0	1	28
120 g	Roggenbrötchen (2 Stück)	322	12,5	3	61
120 g	Mehrkornbrötchen (2 Stück)	306	9,9	2	61
70 g	Croissant aus Blätterteig (1 Stück)	357	5,2	23	32
180 g	Vollkornbrot (3 Sch. à 60g)	437	15,8	12	58
30 g	Weißbrot (1 Sch. à 30g)	73	2,5	0	15
45 g	Butter (3 P. à 15g)	333	0,3	37	0
50 g	Margarine (5 P. ' 10g)	355	0,1	40	0
25 g	Erdbeerkonfitüre (1 P à 25g)	65	0,1	0	16
25 g	Aprikosenkonfitüre (1 P. à 25g)	63	0,1	0	15
40 g	Nuss-Nougatcreme (2 P. à 20g)	231	1,4	15	22
40 g	Honig (2 P. à 20g)	122	0,2	0	30
45 g	Geflügelwurst	69	11,6	2	0
45 g	Salami	179	9,1	16	0
44 g	Schinkenspeck	67	9,1	3	0
150 g	Butterkäse 45% Fett i. Tr	452	33,0	36	0
33 g	Philadelphia (2 P. à 16,65g)	96	2,1	9	1
40 g	Buko Kräuter (2 P.à 20g)	82	4,4	7	1
260 g	Apfel (2 Stück - nichts abschneiden!)	159	0,9	0	37
350 g	Banane (2 Stück - nichts abschneiden)	315	4,0	1	70
1,8 g	Kaffeepulver	3	0,3	0	0
Tee je ein Beutel: schwarz, Pfefferminz, Früchte					
Gesamt:		5666	179,5	253	646

7.5 Ethikvotum

Die Durchführung der Versuche für die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck mit dem Schreiben vom 19.06.2014 unter dem Aktenzeichen 14-106 genehmigt.

8 Danksagungen

Ich danke Herrn Direktor Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert für die Möglichkeit, meine Arbeit an der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Georg Brabant für die Überlassung des Themas sowie der Möglichkeit die Ergebnisse zu veröffentlichen. Außerdem danke ich ihm außerordentlich für die Geduld und Unterstützung während der gesamten Erstellung und Überarbeitung der Arbeit sowie für die konstruktive Kritik und die ständige Bereitschaft bei Fragen oder Problemen zu helfen.

Des Weiteren danke ich Herrn Macià Buades-Rotger für die Einführung in die Datenauswertung der funktionellen MRT-Untersuchungen sowie die Unterstützung bei Fragen und Problemen.

Außerdem danke ich Susanne Schellbach und Christian Erdmann für die Hilfe bei den MRT-Messungen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Lebensgefährtin Andrea Waetjen für die Geduld und moralische Unterstützung während der Phase des Schreibens der Doktorarbeit. Gleiches gilt für meine Eltern Martina und Richard Serfling für den Beistand in allen Lebenslagen.

9 Lebenslauf



Persönliche Angaben

Name: Serfling, Georg
Geburtstag: 26.03.1987
Geburtsort: Berlin

Studium

10/2006 - 04/2009 Georg-August-Universität Göttingen
03/2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2009 – 04/2013 Universität zu Lübeck
04/2013 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

03/2010 Klinik für Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
09/2010 Klinik für Chirurgie, Katholisches Krankenhaus Erfurt
03/2011 Klinik für Neurologie, UK-SH, Campus Lübeck
09/2011 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, UK-SH, Campus Lübeck
09/2011 Urologikum Lübeck, Prof. Dr. Doehn

Praktisches Jahr

02/2012-06/2012 Neurologie, Klinik für Neurologie, UK-SH, Campus Lübeck
06/2012-10/2012 Chirurgie, Klinik für Chirurgie, Asklepiosklinikum Bad Oldesloe
10/2012-01/2013 Innere Medizin, Fachbereiche: Kardiologie, Endokrinologie, Intensivstation, UK-SH, Campus Lübeck

Beruflicher Werdegang

09/2013 – heute Medizinische Klinik I, Endokrinologie und Diabetologie, UKSH
Campus Lübeck

Dissertation

10/2014-06/2016 Probandenscreening, Untersuchung und Auswertung der Daten

Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert:

Serfling G, Buades-Rotger M, Harbeck B, Krämer UM, Brabant G (2019): The corticosteroid prednisolone increases amygdala and insula reactivity to food approach signals in healthy young men. *Psychoneuroendocrinology* 99, 154–165