

Aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetologie
der Universität zu Lübeck

Direktoren:

Prof. Dr. med. Sebastian M. Schmid
Prof. Dr. Jens Mittag

Die Bedeutung von Dopamin für Entscheidungsvariabilität und Regulation der Nahrungsaufnahme

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Medizin

Vorgelegt von
Astrid Hermsteiner
aus Gießen

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian M. Schmid
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Andreas Moser

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.11.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. <i>Ernährungsproblematik der modernen westlichen Welt</i>	6
1.2. <i>Der Neurotransmitter Dopamin</i>	7
1.2.1. <i>Funktion in Belohnungs- und Motivationsprozessen</i>	9
1.2.2. <i>Steuerung von Aufmerksamkeit und Reaktion</i>	12
1.2.3. <i>Regulation der Energiehomöostase</i>	13
1.2.4. <i>Beeinflussung durch den Wirkstoff Pramipexol</i>	17
1.3. <i>Fragestellung und Hypothesen</i>	19
2. Material und Methoden	21
2.1. <i>Studienteilnehmer</i>	21
2.2. <i>Experimentelles Vorgehen</i>	22
2.2.1. <i>Fragebögen zum individuellen Ernährungsverhalten und zur Stimmungserhebung</i>	23
2.2.2. <i>Erfassung von Annäherungs- und Auswahlverhalten mittels Approach-Avoidance-Task und Choice-Task</i>	24
2.2.3. <i>Auswahl und Konsum von Frühstückskomponenten</i>	26
2.2.4. <i>Blutparameter des Glukosestoffwechsels, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese</i>	26
3. Statistische Analyse	29
3.1. <i>Choice-Task und Choice-Task Reaktionszeiten</i>	29
3.2. <i>Auswahl und Konsum von Frühstückskomponenten</i>	30
3.3. <i>Blutparameter des Glukosestoffwechsels, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese</i>	31
4. Ergebnisse	32
4.1. <i>Choice-Task und Choice-Task Reaktionszeiten</i>	32
4.2. <i>Auswahl und Konsum von Frühstückskomponenten</i>	33
4.3. <i>Blutparameter des Glukosestoffwechsel, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese</i>	41
5. Diskussion	46
5.1. <i>Der Einfluss von Pramipexol auf das Choice-Task Paradigma</i>	47
5.2. <i>Der Einfluss von Pramipexol auf das Frühstücks-Paradigma</i>	50
5.3. <i>Der Einfluss von Pramipexol auf Blutparameter des Glukosestoffwechsels, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese</i>	52
6. Zusammenfassung und Ausblick	57
Literaturverzeichnis	59

Abbildungsverzeichnis	69
Eigenständigkeitserklärung	71
Ethikvotum	71
Anhang	72
Anhang A. Übersicht über die in den fMRT-Aufgaben verwendeten hoch- und niedrigkalorischen Bilditems	72
Anhang B. Übersicht über das Frühstücks-Menü	74
Anhang C. Abbildungen zur Einteilung in Responder und Non-Responder als Teil der Analyse der Frühstücksaufgabe.	81
Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

Acc = angenommenes Item (Accepted)

ANOVA = Varianzanalyse

ATP = Adenosintriphosphat

BMI = Body Mass Index

cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat

CBBM = Center of Brain, Behavior and Metabolism

Con = konsumiertes Item (Consumed)

(f)MRT = (funktionelles) MRT

HC = hochkalorisches Item

kcal = Kilokalorien

LC = niedrigkalorisches Item

LNAA = Large-Neutral-Amino-Acids

M = Mittelwert

Ord = bestelltes Item (Ordered)

Rej = abgelehntes Item (Rejected)

RIA = Radioimmunoassay

SD = Standardabweichung

VAMS = Visual analog mood Skala (Fragebogen)

WHO = World-Health-Organization

1. Einleitung

1.1. Ernährungsproblematik der modernen westlichen Welt

Essen umgibt uns täglich in allen Lebenssituationen. In der modernen westlichen Welt ist man daran gewöhnt, dass Nahrungsmittel fast immer und überall zur Verfügung stehen, sofort gekauft und konsumiert werden können (Blechert, Feige, Hejcek, & Tuschen-Caffier, 2010). Eine typische westliche Ernährungsweise beinhaltet neben viel Zucker, Fett, Protein und Salz auch einen hohen Fleischanteil (Okreglicka, 2015). Lebensmittel, die unsere Geschmacksrezeptoren dabei in besonderer Weise reizen und ähnlich wie Drogen den Drang erzeugen, mehr zu essen, werden auch als „hyperpalatable food“, im Sinne besonders schmackhafter Nahrungsmittel, bezeichnet (Gearhardt, Davis, Kuschner, & Brownell, 2011).

Übergewicht und Adipositas sind in diesem Zusammenhang eines der zentralen weltweiten Gesundheitsprobleme im 21. Jahrhundert. Die Übergewichtsrate hat sich in den letzten zwei Dekaden verdreifacht, sodass man bereits von einer Epidemie sprechen kann (Branca, Nikogosian, & Lobstein, 2007). Im Jahr 2014 waren nach Angaben der World-Health-Organization (WHO) bereits 1,9 Milliarden Erwachsene von Übergewicht (Body Mass Index (BMI): 25,0-29,9 kg/m²) betroffen, 600 Millionen darunter von Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) und auch die Übergewichtsproblematik unter Kindern und Jugendlichen steigt dramatisch an (WHO, Juni 2016). Inzwischen lebt nach Angaben der WHO ein großer Teil der Weltbevölkerung in Ländern, in denen mehr Leute an Folgen des Übergewichtes als an Untergewicht sterben (WHO, Juni 2016). Aus dieser aktuellen gesundheitspolitischen Problematik ergibt sich die Frage wie und mit welchen Mitteln ärztlich in Nahrungsregulationsprozesse eingegriffen werden kann und ob neben Lebensstilmodifikationen auch Möglichkeiten pharmakologischer Interventionen bestehen. Von den zahlreichen Persönlichkeitsfaktoren, Hormonen und Neurotransmittern, die potenziell Einfluss auf Entscheidungen rund um die Nahrungsaufnahme nehmen, soll im Folgenden der Dopaminstoffwechsel näher beleuchtet werden.

Einleitung

Dopamin ist in viele verschiedene zentrale und periphere Funktionen unseres Körpers involviert. Darunter fallen die Kontrolle von willkürlichen Bewegungen, Regulation von Schlaf und Ernährung, Steuerung von Aufmerksamkeit, Beeinflussung des Belohnungssystems, neuroendokrine Sekretion, Modulation des Immunsystems sowie renaler und kardiovaskulärer Funktionen (Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015). Hinzu kommen die dopaminergen Mechanismen, die an der Krankheitsentstehung des Morbus Parkinson, der Chorea Huntington, der Schizophrenie, der Depression und der Drogenabhängigkeit beteiligt sind (Jucaite, 2002; Salamone, Correa, Mingote, & Weber, 2005). Zentraler Aspekt dieser Arbeit ist die Interaktion und Regulationsmechanismen zwischen Dopamin und Nahrungsaufnahme, zentralen Belohnungssystemen sowie Körpergewicht zu erforschen.

1.2. Der Neurotransmitter Dopamin

Der Neurotransmitter Dopamin ist ein biogenes Amin und zählt gemeinsam mit Adrenalin und Noradrenalin zur Gruppe der Katecholamine (Gekle, 2014). Synthetisiert wird Dopamin als Zwischenprodukt der Katecholamin-Synthese aus Tyrosin oder aus der über die Nahrung aufgenommenen essenziellen Aminosäure Phenylalanin, die sowohl in der Leber über die Phenylalaninhydroxylase als auch in dopaminergen Neuronen über die Tyrosinhydroxylase zu Tyrosin umgewandelt werden kann (Elsworth & Roth, 1997). Enzyme der Katecholamin-Biosynthese finden sich unter anderem in adrenergen, postganglionären Nervenendigungen und Zellen des Nebennierenmarks (Heinrich, Müller, & Graeve, 2014).

Tyrosin und Phenylalanin zählen gemeinsam mit Tryptophan, Threonin, Methionin, Valin, Leucin, Isoleucin und Histidin zur Gruppe der LNAA (van Spronsen, de Groot, Hoeksma, Reijngoud, & van Rijn, 2010). Viele Studien wiesen bereits nach, dass über die Nahrung die zentralen und peripheren Plasmakonzentrationen von Tyrosin und Phenylalanin beeinflusst werden (Fernstrom, 2013; Fernstrom & Fernstrom, 1994; Montgomery A. , Mc Tavish, Cowen, & Grasby, 2003; Wurtman, et al., 2003). Eine weitere Studie konnte außerdem nachweisen, dass eine eingeschränkter Zufuhr, mittels kompetitiver Hemmung durch andere LNAAs an einem Transporter der Blut-Hirn-Schranke, zu

Einleitung

einer verminderten zentralen Dopamin-Synthese im Gehirn kommt (Montgomery A., Mc Tavish, Cowen, & Grasby, 2003). Umgekehrt besteht sehr wenig Forschungshintergrund zu der Frage, ob medikamentöse Veränderungen der zentralen Dopaminmenge auch einen Effekt auf die peripheren LNAA-Spiegel haben. Labib et al. (2006) zeigten in ihrer Studie, dass Apomorphin als Dopaminagonist keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmaspiegel der LNAAs im Blut hatte. Allerdings gaben sie selbst an, dass ein evidenter Nachweis dieses fehlenden Effekts noch ausstehe.

Dopamin wirkt hauptsächlich an fünf verschiedenen G-Protein gekoppelten Rezeptoren (D1-D5), codiert durch die entsprechenden humanen Gene DRD 1 - 5 (Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015). Diese fünf Rezeptoren werden nach strukturellen und biochemisch pharmakologischen Kriterien in zwei Subgruppen unterteilt. Unter die D1-Rezeptorfamilie fallen D1- und D5-Rezeptoren, die die Adenylatcyclase über aktivierende G-Proteine (G α s) stimulieren. Diese Rezeptorfamilie findet sich ausschließlich postsynaptisch auf dopaminsensiblen Zellen. Unter die D2-Rezeptorfamilie fallen die Dopamin Rezeptoren D2, D3 und D4. Diese aktivieren inhibitorische G-Proteine (G α i) und hemmen darüber die Produktion des second messengers zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) (Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015). Über die cAMP-Produktion resultiert letztendlich die Regulation der Proteinkinase A und anderer cAMP abhängiger Effektorproteine. Rezeptoren der D2-Rezeptorfamilie finden sich sowohl postsynaptisch auf dopaminerg angesteuerten Zielzellen als auch präsynaptisch als Autorezeptoren auf dopaminergen Neuronen. Agonisten und Antagonisten an dopaminergen Rezeptoren zeigen sehr unterschiedliche Affinitäten für die verschiedenen Subrezeptoren D1-D5 (Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Zusätzlich wurden außerdem G-Protein unabhängige, alternative dopaminerge Signalwege aufgedeckt, unter anderem die direkte Interaktion mit brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF), Kalziumkanälen, der Na⁺-K⁺-ATPase und dem IP3-Signalweg (Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015; Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1996).

Entsprechend der im Folgenden erläuterten drei großen zerebralen dopaminergen Systeme finden sich die dopaminergen Rezeptoren gehäuft in der Substantia nigra, Pars compacta, der Area tegmentalis ventralis und dem

Einleitung

Hypothalamus, sowohl prä- als auch postsynaptisch (Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1996).

Das nigrostriatale dopaminerge System zieht von der Substantia nigra zum dorsalen Striatum und enthält den größten Anteil der dopaminergen Nervenfasern im Gehirn (Del Parigi, Chen, Salbe, Reiman, & Tataranni, 2003; Jucaite, 2002). Dieses System wurde als zentral für die Steuerung der extrapyramidalen Motorik, des zielgerichteten Verhaltens und der Aneignung von Gewohnheiten identifiziert (Luo & Huang, 2016).

Das tuberoinfundibuläre System zieht vom Nucleus arcuatus im Hypothalamus zur Hypophyse (Del Parigi, Chen, Salbe, Reiman, & Tataranni, 2003). Hauptfunktion dieses Systems ist es, die Sekretion und Produktion hypophysärer Hormone zu kontrollieren und in erster Linie die Prolaktin-Sekretion zu unterdrücken (Baik, 2013; Jucaite, 2002).

Das mesolimbische und mesokortikale System ziehen von der Area ventralis tegmentalis im limbischen System zum Neokortex, insbesondere dem präfrontalen Kortex (Del Parigi, Chen, Salbe, Reiman, & Tataranni, 2003). Diese Systeme sind eingebunden in Belohnungsprozesse, Motivation, Lernprozesse und Abruf von Gedächtnisinhalten (Wise, 2004). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Nahrungsstimuli im mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystem aktivierend wirken, wobei insbesondere die Expression des D2-Rezeptors relevant erscheint und es gleichzeitig zu einer Interaktion mit Mediatoren des homöostatischen Regulationssystems der Nahrungsaufnahme kommt (Baik, 2013). Folglich präsentiert sich die Modulation dopaminergere Wirkungen innerhalb dieses Systems als zentral für potenzielle Effekte auf das Essverhaltens.

1.2.1. Funktion in Belohnungs- und Motivationsprozessen

Über die exakte Aufgabe des Dopamins bei Nahrungsregulations-, Belohnungs- und Motivationsprozessen besteht noch keine absolute Einigkeit. Während einige Arbeitsgruppen sich in der Dopaminforschung eher auf die Rolle des Dopamins im Zusammenhang mit Belohnungs- und Abhängigkeitsprozessen konzentrieren, legen andere ihren Schwerpunkt auf Motivationsaspekte (Baik, 2013; Berridge,

Einleitung

2007; Berridge & Robinson, 1998; Luo & Huang, 2016; Salamone, Correa, Mingote, & Weber, 2005; Small, Jones-Gotman, & Dagher, 2003; Wise, 2004)

Logan et al. (2001) wiesen an normalgewichtigen Probanden nach, dass Dopamin in Erwartung von Essen, sowie beim Anblick oder Geruch von Essen im dorsalen Striatum freigesetzt wird. Bei Adipösen fand sich in dieser Hirnregion eine verminderte Anzahl dopaminerger Rezeptoren der D2-Rezeptorfamilie, jeweils in inverser Korrelation zum BMI der Probanden. Diese Beobachtung bewegte die Arbeitsgruppe zu der Annahme, dass die ständige Überstimulation durch Nahrungsaufnahme zu einer Abnahme der Rezeptordichte im Striatum führt. Andersherum könnte das Phänomen der verminderten Rezeptoren, über herabgesetzte Aktivierung von Belohnungsschleifen im Gehirn, das extensive Essverhalten auch bedingen, sodass nicht klar zwischen Ursache und Folge unterschieden werden kann (Berridge & Robinson, 1998; Logan, et al., 2001). Verminderung von Dopaminrezeptoren im Striatum, wie sie bei Adipösen gefunden wurden, wurden in ähnlicher Weise für Opiat-, Kokain- und Alkoholabhängige, sowie bei pathologischen Glücksspielern nachgewiesen (Wang, et al., 1997). Einige Studien postulieren auf dieser Grundlage Ähnlichkeiten zwischen dem Konsum von „hyperpalatable food“ und Suchtverhalten (Wilson, 2010). Ähnlich wie Drogen könne der belohnende Aspekt von „hyperpalatable food“ die Regulationsmechanismen unseres Energiebedarfs überwinden und das Essen werde trotz möglicher negativer Konsequenzen für unseren Körper konsumiert (Volkow & Wise, 2005). Es komme zu Symptomen wie Kontrollverlust, starkem Verlangen, Toleranz- und Entzugserscheinungen, die denen des Drogenmissbrauchs ähneln (Wilson, 2010).

Betrachtet man die dopaminerge Beeinflussung von Belohnung ist es wichtig, verschiedene Gesichtspunkte von Belohnungsverhalten zu beleuchten: die behaviorale Aktivierung, den benötigten Aufwand, um eine Belohnung zu erreichen, Entscheidungsfindungen im Zusammenhang mit angestrebten Belohnungen, eingebundene Lernprozesse, wie klassische Konditionierung nach Pavlov und zurückliegende Erfahrungen, die zukünftige Belohnungen vorhersagen. Hinzu kommen motivationale Aspekte („wanting“) und das Genussempfinden durch die Belohnung selbst („liking“) (Salamone & Correa, 2012; Taber, Black, Porrino, &

Einleitung

Hurley, 2012). Es stellt sich vor allem dann eine verstärkte Aktivierung von dopaminergen Neuronen des Belohnungssystems ein, wenn Stimuli den Erhalt einer Belohnung erwarten lassen, weniger jedoch bei letztendlichem Erhalt der Belohnung (Taber, Black, Porrino, & Hurley, 2012). Die Aktivierungsstärke der Neurone korreliert mit dem zu erwartenden Belohnungsausmaß, dem Maß des Aufwands, der betrieben werden muss, um die vorhergesagte Belohnung zu erhalten und der Wahrscheinlichkeit, die Belohnung tatsächlich zu erhalten (Schultz, 2007).

Beobachtungen zum Annäherungsverhalten bei der Nahrungsaufnahme weisen auf einen „approach bias“ zu hochkalorischem Essen und „craving“ hin. Als „craving“ wird ein Zustand bezeichnet, in dem ein Individuum dazu angetrieben oder motiviert wird, sich einem Item anzunähern. Im Falle von Nahrung bedeutet dies ihren Konsum (Baker, Morse, & Sherman, 1986). Nach dem State-Trait-Modell der Affektivität zählt „craving“ neben seiner Rolle in zeitlich und situativ variierenden Zuständen („states“) auch zu den stabilen Persönlichkeitsmerkmalen („traits“) und ist somit bei verschiedenen Individuen unterschiedlich stark ausgeprägt (Brockmeyer, Hahn, Reetz, Schmidt, & Friederich, 2015). Als „Bias“ im Allgemeinen beschreiben MacLeod & Matthews (2012) „[a] systematic selectivity in information processing that operates to favour one type of information over another“. Die im Rahmen des „cravings“ beschriebene, automatisch ablaufende Annäherungstendenz an ein Item bezeichnet spezifisch den „approach bias“. Das Item fängt dabei unbewusst die Aufmerksamkeit des Individuums ein und triggert das hauptsächlich motivational gesteuerte, implizite Verhalten. Die Initiierung dieses Annäherungsprozesses steht dabei unter regulatorischer Kontrolle des dopaminergen Belohnungssystems (Kemps, Tiggemann, Martin, & Elliott, 2013).

Ebenso wie in Belohnungsprozessen scheint Dopamin eine Rolle für Handlungsanreize und Motivation zu spielen (Phillips, Vacca, & Ahn, 2008). „Motivation“ ist allerdings ein Begriff, der viele verschiedene Verhaltensweisen umfasst, was die exakte Definition erschwert. Zu diesen Verhaltensweisen zählen unter anderem Koordination von erlernten motorischen Handlungen, Planung und Durchführung motorischer Aktionen, Konditionierung und Kosten-Nutzen-Analyse einer Aktivität (Salamone, 1994). Bemerkenswert ist jedoch, dass neben der Studie

Einleitung

von Salamone (1994), auch weitere auf einen entscheidenden funktionellen und strukturellen Zusammenhang zwischen Motivation und dopaminbeeinflusster motorischer Kontrolle hinweisen (Broekkamp, van Dongen, & van Rossum, 1977; Salamone, 1992). Es ist beispielsweise nachgewiesen, dass neben den Einschränkungen motorischer Funktionen, die bei der Morbus Parkinson-Erkrankung im Vordergrund stehen, geringe Dosen von Neuroleptika als Dopamin-Antagonisten die Nahrungsaufnahme unterdrücken können und sowohl aversives als auch appetitives instrumentelles Verhalten beeinflussen können (Salamone, 1992).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass keine der diskutierten Hypothesen, von denen hier nur die wichtigsten genannt sind, einen Anspruch auf Vollständigkeit und alleinige Richtigkeit für sich erheben kann. Allerdings fasst folgendes Zitat die Rolle des Dopamin-Systems in Hinblick auf Nahrungsaufnahme gut zusammen: „Manipulation of [dopamine] (DA) systems could have powerful indirect effects on affective processes. Reduced functional activity in accumbens and striatal DA would leave the organism less able to avoid aversive stimuli and less able to obtain positive stimuli, which would generate a less positive affective state“ (Salamone, 1992).

1.2.2. Steuerung von Aufmerksamkeit und Reaktion

Von Patienten mit Morbus Parkinson ist bekannt, dass ihre Reaktionszeiten im Hinblick auf die Auswahl einzelner Items („simple reaction time“), als auch in der Auswahl zwischen verschiedenen dargebotenen Items („choice reaction time“) im Vergleich zu Gesunden deutlich verlängert sind (Pullmann, Watts, Juncos, & Sanes, 1990). Dies ist höchstwahrscheinlich auf die Rolle des Dopamins bei der Initiierung von vorsätzlichen oder konditionierten Bewegungen und die Ausführung dieser Bewegungen zurückzuführen, für die insbesondere das nigrostriatale Dopamin-System essenziell ist, welches bei Patienten mit Morbus Parkinson beeinträchtigt ist (Almaric & Koob, 1987; Nieoullon, 2002). Während Dopamin-Antagonisten und Läsionen dopaminergener Neurone Reaktionszeiten verlangsamen, ist bekannt, dass Dopamin-Agonisten in der Behandlung von Morbus Parkinson die motorischen Funktionen verbessern, wobei ihr exakter Einfluss auf Reaktionszeiten nicht geklärt ist (Almaric & Koob, 1987; Nieoullon, 2002; Spohn, Coyne, Lacoursiere, Mazur, &

Einleitung

Hayes, 1985). Eine einmalige Anwendung von Levodopa als Dopamin-Vorläufer beschleunigte die Reaktionszeit in einer Studie mit gesunden Probanden, ohne die Fehlerrate in einer Choice-Task zu erhöhen (Rihet, Possomai, Micallef-Roll, Blin, & Hasbroucq, 2002). Einhergehend mit dem Einfluss auf Reaktionszeiten spielt auch die Wirkung des Dopamins auf Aufmerksamkeitsprozesse eine Rolle, wobei bei Patienten mit Morbus Parkinson eine verminderte Aufmerksamkeit und eine verminderte Fähigkeit der Adaption der Aufmerksamkeit an die Umgebungsbedingungen nachgewiesen wurde. Dopaminerge Stimulation steigerte beispielsweise bei Patienten mit Aufmerksamkeit-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung die Aufmerksamkeitsspanne, bei Patienten mit Morbus Parkinson allerdings auch die Impulsivität von Entscheidungen (Nieoullon, 2002; Voon, et al., 2010).

1.2.3. Regulation der Energiehomöostase

Nachfolgend sollen die Wechselwirkungen zwischen Dopamin und Glukose-Stoffwechsel, sowie Insulin, Leptin, Ghrelin und Kortisol im Einzelnen beleuchtet werden. Die Glukose-Konzentrationen im Blut beeinflussen motivations- und nahrungsregulierende Hirnregionen, unter anderem im Mesencephalon über Veränderung der Gamma-Aminobuttersäure (GABA)- und Dopamin-Ausschüttung in der Substantia nigra und der Area tegmentalis ventralis, wobei Hypoglykämie zu einer erhöhten und Hyperglykämie zu einer verminderten zentralen Dopamin-Ausschüttung und Aktivität dopaminerger Neurone führen (Page, et al., 2011; Saller & Chiodo, 1980). Dies trägt zumindest zu Teilen zu dem Effekt bei, dass Erhöhungen des peripheren Glukose-Spiegels, beispielsweise nachgewiesen über aktive experimentelle Gabe von hoch konzentrierter Glukose, die Nahrungsaufnahme dämpfen, während ein Abfall des peripheren Glukose-Spiegels die Nahrungsaufnahme im Sinne eines negativen Feedback Mechanismus steigert (Blum, Thanos, & Gold, 2014; White, 1986). Bekannt ist weiterhin, dass eine chronische Hyperglykämie zu einer Reduktion der zentralen Dopamin-Synthese führt (Saller & Kremer, 1991). De Araujo et al. (2012) schlussfolgern basierend auf Vorstudien und eigenen Beobachtungen nach gastral Infusion verschiedener Nährstoffe, unter anderem Glukose, dass Dopamin möglicherweise als zentraler Sensor die weitere Nahrungsaufnahme an den kalorischen Inhalt der bereits aufgenommenen Nahrung anpasst. Zu den umgekehrten Effekten von Dopamin auf

Einleitung

Glukose bestehen unterschiedliche Studien. Saller & Kreamer (1991) konnten nachweisen, dass Quinpirol als selektiver D2-Agonist bei Verabreichung an Ratten zu einer dosisabhängigen Erhöhung der peripheren Blutglukose-Konzentration führte, die durch die Gabe von Domperidon als peripherem Dopaminrezeptor-Antagonisten nicht beeinflusst wurde und somit von den Forschern auf eine zentrale Wirkung des Medikamentes zurückgeführt wurde. Sie vermuteten ebenso wie Arneric et al. (1984), dessen Arbeitsgruppe mit Apomorphin als D2-Rezeptor-agonisten arbeitete, ein Zusammenspiel zentraler postsynaptischer D2-Rezeptoren mit einer Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems und der Ausschüttung von Epinephrin aus der Nebenniere. Cincotta et al. (1997) konnten an genmanipulierten übergewichtigen Mäusen mit Typ2-Diabetes mellitus unter Koaktivierung von D1- und D2-Rezeptoren durch Dopamin-Agonisten eine Reduktion des Körperfetts und der Hyperglykämie sowie Hyperinsulinämie im Blut feststellen. Auch eine Studie an Patienten mit Prolaktinom zeigte unter Behandlung mit Dopamin-Agonisten einen Abfall von Glukose-Spiegeln im Blut (dos Santos Silva, et al., 2011). Es besteht somit ein bisher nicht genau definierter regulatorischer Zusammenhang zwischen zentraler Dopamin-Synthese, Dopamin-ausschüttung und peripherer Blutglukose- Konzentration.

Insulin und Dopamin wirken auf unterschiedlichen Ebenen aufeinander ein. Zum einen in den Inselzellen der Pankreas, zum anderen im Mesencephalon und mesolimbischen Dopamin-System (Caravaggio, et al., 2015; Garcia Barrado, et al., 2015; Figlewicz, Bennett, Naleid, Davis, & Grimm, 2006). Insulin, das in den β -Zellen der Pankreas und möglicherweise auch neuronal produziert wird, wird als kataboles Peptidhormon nach Mahlzeiten in den Blutkreislauf abgegeben und übt neben seinen peripheren Wirkungen ebenfalls Veränderungen an zentralen Insulin-Rezeptoren aus, nachdem es über einen aktiven Transportmechanismus über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wurde (Labouèbe, et al., 2013; Stouffer, et al., 2015). Insulin-Rezeptoren finden sich unter anderem im Striatum und, ebenso wie Leptin-Rezeptoren, in der Area tegmentalis ventralis, auf und in der unmittelbaren Nähe von dopaminergen Neuronen, wo Insulin die Aktivität der dopaminergen Neurone und dadurch Belohnungsmechanismen und Nahrungsaufnahme beeinflusst (Baik, 2013; Murray, Tulloch, Gold, & Avena, 2014). Die periphere Gabe von Insulin vermindert zumindest teilweise vermittelt durch diese Mechanismen das

Einleitung

Verlangen („craving“) nach Essen und bremst die tatsächliche Nahrungsaufnahme, auch von besonders schmackhaftem Essen. Insulin nimmt hier zusätzlich eine Rolle im Reinforcement Learning ein, indem es zur Erinnerungsbildung an die Nährstoffzusammensetzung und den Belohnungswert der aufgenommenen Mahlzeit beiträgt (Baik, 2013; Eisenstein, et al., 2015; Murray, Tulloch, Gold, & Avena, 2014; Stouffer, et al., 2015).

Katecholamine, zu denen auch Dopamin als Neurotransmitter zählt, nehmen umgekehrt Einfluss auf die Sekretion von Insulin. Seit Längerem wird an der Interaktion zwischen Insulin, Glukose und Dopamin geforscht, da ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2, verminderter Insulin-Sensitivität und zentralen Dopamin-Spiegeln vermutet wird. Bromocriptin wurde als sympathikolytisch wirkender D2-Dopamin-Agonist als Substanz für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen (Caravaggio, et al., 2015; De Fronzo, 2011). Zudem ist bekannt, dass L-Dopa als Dopamin-Vorläufer bei Patienten mit Morbus Parkinson zu verminderter Sekretion von Insulin führt, während die Gabe von antidopaminergen Neuroleptika eine Hyperinsulinämie bei Normalgewichtigen hervorrufen kann (Garcia Barrado, et al., 2015; García-Tournadú, et al., 2010).

Studien zeigen, dass die beiden peripher produzierten Peptidhormone Leptin und Ghrelin die Erwartungshaltung gegenüber Nahrung und die Motivation zur Nahrungsaufnahme beeinflussen und periphere Informationen über den aktuellen metabolischen Körperstatus in das zentrale Nervensystem weiterleiten (Abizaid, 2009; Gautron & Elmquist, 2011; Leininger, et al., 2009; Opland, Leininger, & Meyers Jr., 2010; van Zessen, van der Plasse, & Adan, 2012) Diese Interaktion geschieht höchstwahrscheinlich auf Grundlage der Beeinflussung von neuronalen Schaltkreisen, die in die Regulation von Energiehomöostase und Appetitregulation eingebunden sind. Unter diese fallen zum Beispiel dopaminerge Neurone des mesolimbischen Dopamin-Systems, insbesondere in der Area tegmentalis ventralis, und deren Projektion zum präfrontalen Kortex, Nucleus accumbens, Hippocampus und Amygdala (Jerlhag, Egecioglu, Dickson, & Engel, 2010; van Zessen, van der Plasse, & Adan, 2012). Über dopaminerge Neurone in der Area tegmentalis ventralis und in mediobasalen Hypothalamus-Kernen ist bekannt, dass sie auf

Einleitung

Stimuli der Hormone Ghrelin, Insulin und Leptin mit Änderungen der exzitatorischen und inhibitorischen Impulsrate reagieren (Abizaid, 2009; Pinto, et al., 2004).

Ghrelin ist ein peripheres 28 Aminosäuren langes Peptidhormon, das in der Magenschleimhaut produziert wird und in seiner Blutkonzentration abhängig von der Nahrungsaufnahme schwankt; die Plasmaspiegel steigen mit dem Abstand zur letzten eingenommenen Mahlzeit (Abizaid, 2009; Cone, Roitman, & Roitman, 2015). Nach Passage der Blut-Hirn-Schranke kann es durch Interaktion mit Growth Hormone Secretagogue Rezeptoren (GHS)-Rezeptoren die Nahrungsaufnahme und den Appetit über Stimulation der Dopamin-Freisetzung steigern (Abizaid, 2009; Cone, Roitman, & Roitman, 2015). Die intrazerebrale und periphere Injektion von Ghrelin erhöht das Hungergefühl und das Körpergewicht (Abizaid, 2009; Nakazato, et al., 2001; Wren, et al., 2001). Außerdem ist Ghrelin zentral in der Bedeutung für die Motivation für Nahrungssuche und Belohnung durch Essen, wobei Hyperghrelinämie mit Abhängigkeitserkrankungen wie „compulsive overeating“ und Alkoholmissbrauch assoziiert wird (Jerlhag, Egecioglu, Dickson, & Engel, 2010).

Leptin ist ein anorexigenes Peptidhormon, das im weißen Fettgewebe in enger Assoziation mit dem Gesamtkörperfett produziert wird und über Leptin-Rezeptoren (LepRb), welche sich beispielsweise in der Area tegmentalis ventralis zu 75-90 % auf dopaminergen Neuronen befinden, die Nahrungsaufnahme reduziert und den körperlichen Energieverbrauch steigert (Gautron & Elmquist, 2011; Leininger, et al., 2009; van Zessen, van der Plasse, & Adan, 2012). Leptin beeinflusst somit unter anderem über das mesolimbische Dopamin-System wesentliche Regulatoren des Essverhaltens, wie endokrine Hormonachsen, zentrale Glukoseflüsse und Glukose-Produktion in der Leber, Belohnungs- und Motivationsprozesse, sowie Nahrungsanreize und Essenspräferenzen (DiLeone, 2009; Gautron & Elmquist, 2011; Leininger, et al., 2009; Opland, Leininger, & Meyers Jr., 2010). Ein Mangel an Leptin führt zu Übergewicht, Diabetes Mellitus Typ 2 und vermindertem Energieverbrauch, während die ventrikuläre Injektion von Leptin oder eine Leptin-Ersatztherapie das subjektive Verlangen und die Motivation für Belohnungen in Form von Essen vermindern (Gautron & Elmquist, 2011; Johnson & Kenny, 2010; van Zessen, van der Plasse, & Adan, 2012). Dopamin wiederum übt einen inhibitorischen Effekt auf die Leptin-Sekretion aus. Beispielsweise führte die Gabe von D2-Rezeptoragonisten zu verminderten Leptin-

Einleitung

Spiegeln im Blut, sowie zu verminderten Blutglukose- und Insulin-Spiegeln (Billes, Simonds, & Cowley, 2012; Kok, et al., 2006). Diese Einflüsse werden weiterhin moduliert von Kortikosteroiden, Insulin, Prolaktin und verschiedenen Zytokinen (Kok, et al., 2006).

Stress verändert das Essverhalten. Während einige Studien berichten, dass es unter akutem Stress zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme kommt, beschreibt eine Studie von Sinha & Jastreboff eine Zunahme der Nahrungsaufnahme, insbesondere von Nahrung, die „highly palatable“, also hochkalorisch ist und belohnend wirkt (2013). Stress führt zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und letztendlich zur Sekretion von Kortisol (Wand, et al., 2007). Erhöhte Kortisol-Spiegel erhöhen wiederum die Präferenz für hochkalorische Lebensmittel bei der Nahrungsaufnahme und steigern die mesolimbische Dopamin-Ausschüttung, weshalb bereits seit längerer Zeit an den Zusammenhängen zwischen Stress, Glukokortikoiden und mesolimbischen Dopamin-Spiegeln in Verbindung mit Abhängigkeiten und Suchterkrankungen geforscht wird (Epel, Lapidus, McEwen, & Brownell, 2001; Page, et al., 2011; Wand, et al., 2007). Neben direkten Interaktionen mit Dopamin-Kreisläufen kommt es auch zu Wechselwirkungen zwischen Kortisol, Leptin, Ghrelin und Insulin, wobei insbesondere Kortisol und Insulin sich scheinbar antagonistisch auf die Nahrungsaufnahme und den Energiehaushalt auswirken (Born, et al., 2010; Sinha & Jastreboff, 2013). Der D2-Rezeptoragonist Pramipexol führte in einer pharmakodynamischen Medikamentenstudie wiederum zu einer leichten Erhöhung der Serumkortisol-Konzentrationen im Blut, was auf eine mögliche Rückkopplung zwischen zentralem Dopamin und peripheren Kortisol-Spiegeln schließen lässt (Schilling, Adamus, & Palluk, 1992).

1.2.4. Beeinflussung durch den Wirkstoff Pramipexol

Das in dieser Studie verwendete Medikament Pramipexol ist ein partieller Dopamin-Rezeptoragonist aus der Gruppe der Nicht-Ergoline (Freissmuth, Offermann, & Böhm, 2012). Nach oraler Aufnahme zeigt Pramipexol mit 90 % eine hohe Bioverfügbarkeit, mit einer maximalen Konzentration im Blut nach etwa zwei Stunden und einer Halbwertszeit von acht Stunden mit hauptsächlich renaler

Einleitung

Eliminierung (Antonini, et al., 2010; Novak & Hubble, 2001). Pramipexol ist ein prä- und postsynaptischer Agonist an dopaminergen Rezeptoren der D2-Rezeptorfamilie (D2-D4), die wie oben erläutert in die Steuerung von Belohnungsprozessen und Essverhalten im mesolimbischen dopaminergen System eingebunden sind (Pizzagalli, et al., 2008). Die Auswirkungen einer Aktivierung dieser Rezeptoren, insbesondere der D2- und D3-Rezeptoren sind komplex, denn sie können sowohl von dopaminergen Wirkungen an prä-, als auch an postsynaptischen Rezeptoren beeinflusst sein. Während die Stimulation präsynaptischer Autorezeptoren mittels negativer Rückkopplung die Synthese und Freisetzung von Dopamin hemmt, ist die Wirkung an postsynaptischen Rezeptoren stimulierend (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Benkert, Gründer, & Wetzel, 1992; Wolf & Roth, 1990). Hier lohnt es sich einen genauen Blick auf die angewandte Dosierung zu werfen, da präsynaptische Autorezeptoren aufgrund ihrer höheren Affinität bereits auf geringere Konzentrationen eines Agonisten reagieren als die postsynaptischen Rezeptoren. Autorezeptoren im mesolimbischen Belohnungssystem scheinen dabei sogar noch sensitiver anzusprechen als solche im nigrostriatalen System. Man spricht auch von einem biphasischen Effekt abhängig von der angewandten Dosis (Wolf & Roth, 1990). Üblicherweise werden Dopamin-Agonisten in der Parkinson-Therapie und der Therapie des Restless-Legs-Syndroms eingesetzt (Freissmuth, Offermann, & Böhm, 2012; Rote Liste®, April 2016). Das angewendete Handelspräparat Sifrol® wird in der Therapie des Morbus Parkinson in einer wesentlich höheren Dosierung und über Monate hinweg verabreicht. Eine einmalige niedrigere Dosis von 0,5 mg Pramipexol wurde in unserer Studie angelehnt an Vorstudien mit diesem Wirkstoff ausgewählt, um unter möglichst geringen Nebenwirkungen potenzielle Verhaltensänderungen beobachten zu können (Hamidovic, Kang, & de Wit, 2008; Pizzagalli, et al., 2008). Eine Studie von Pizzagalli et al. (2008) konnte bereits die Hypothese untermauern, dass Pramipexol in solch niedrigen Dosen hauptsächlich an den präsynaptischen Autorezeptoren wirkt und dadurch die Dopamin-Ausschüttung nach Erhalt von Belohnungen senkt. Auch wir gehen in unserer Studie von einer vorrangigen Wirkung des Pramipexols an präsynaptischen Autorezeptoren und somit gedrosselter Dopamin Freisetzung aus.

In Vorstudien minderte Pramipexol die subjektive Bewertung von Stimmung, Energie und kognitiver Effektivität und führte trotz niedriger Dosen zum Auftreten von Übelkeit (Hamidovic, Kang, & de Wit, 2008). Unter Dopamin-Agonisten beobachtete langfristige Nebenwirkungen sind Verluste der Impulskontrolle wie pathologisches Spielen und zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Hypersexualität und Essattacken (Rote Liste®, April 2016). Hamidovic et al. (2008) fanden bei Pramipexol in niedriger Dosierung jedoch keine Änderung im impulsiven Verhalten, wohingegen eine Studie von Riba et al. (2008) nachwies, dass die Probanden sich bei unerwartet angebotenen hohen Gewinnen riskanter verhielten, aber ebendiese hohen Gewinne einen verminderten Belohnungseffekt bei den Probanden zeigten.

1.3. Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser wissenschaftlichen Studie ist es, die Auswirkungen von Dopamin auf Nahrungsentscheidungen und deren potenzielle Veränderungen unter der Einwirkung des Dopamin-Agonisten Pramipexol in niedriger Dosierung zu untersuchen. Langfristig besteht die Absicht, aus den Erkenntnissen dieser und weiterer Studien zu schließen, ob Nahrungsentscheidungen und damit möglicherweise auch Essstörungen durch medikamentöse Intervention im Dopamin-System beeinflusst werden können.

Wie oben erläutert, greift Pramipexol als Medikament in die zentralen Dopamin-Regelkreisläufe ein, insbesondere in Arealen, die für Nahrungsentscheidungen wesentlich sind. Ausgehend von der hauptsächlichen Wirkung an präsynaptischen Autorezeptoren unter einmalig niedriger Dosierung leitet sich die folgende Primärhypothese ab:

Hypothese 1. Primärhypothese: *Unter Einwirkung von Pramipexol nimmt die Auswahl hochkalorischer Bilditems in einer „Choice-Task“ im fMRT ab, wobei sich die Reaktionszeiten für die Auswahl hochkalorischer Bilditems verlängern.*

Überprüft werden soll zusätzlich, ob neben dem rein gedanklichen, theoretischen Auswahlverhalten auch das tatsächliche Konsumverhalten durch die Pramipexol-Wirkung beeinflusst wird:

Einleitung

Hypothese 2. 1: *In einer Frühstücksauswahl nehmen die Probanden unter dem Einfluss von Pramipexol insgesamt eine geringere Menge an hochkalorischen (HC) Items zu sich (kategorienbasierte Frühstücksanalyse).*

Hypothese 2. 2: *In einer Frühstücksauswahl nehmen die Probanden unter dem Einfluss von Pramipexol insgesamt eine geringere Kalorienmenge und eine verminderte Menge an Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten zu sich (kalorienbasierte Frühstücksanalyse).*

Hypothese 3. 1: *Unter dem Einfluss von Pramipexol kommt es zu einem verstärkten Abfall der peripheren Glukose-Spiegel.*

Hypothese 3. 2: *Pramipexol hat einen Einfluss auf Veränderungen in den peripheren Blutspiegeln von Insulin, Ghrelin, Leptin und Kortisol.*

Hypothese 4: *Die Einnahme von Pramipexol übt neben zentralen Wirkungen an Dopamin-Rezeptoren periphere Einflüsse auf die Dopamin-Vorläufer Tyrosin und Phenylalanin im Blut aus.*

2. Material und Methoden

2.1. Studienteilnehmer

Es wurden die Daten von 38 weiblichen Personen im Alter von 18 bis 35 Jahren erhoben (Mittelwert, $M \pm$ Standardabweichung, $SD = 22,7 \pm 2,5$ Jahre). Die Daten von einigen Studienteilnehmerinnen wurden aufgrund von technischen Schwierigkeiten im Verlauf der Messung und fehlender Teildaten in den MRT-Aufgaben und Blutabnahmen von der Analyse ausgeschlossen

Probandinnen wurden über den E-Mail-Verteiler der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck, soziale Netzwerke, Flyer und direkte Ansprache akquiriert. Alle Teilnehmerinnen besaßen einen BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² ($M = 22,6$ kg/m² \pm 1,7 kg/m²), sodass sie nach den Kriterien der WHO im normalgewichtigen Bereich einzuordnen sind (The WHO Global Database on BMI: BMI classification, 2006). Bei den Probandinnen handelte es sich um rechtshändige, körperlich und psychisch gesunde deutsche Muttersprachlerinnen, die keine Ernährungseinschränkungen aufwiesen und keiner vegetarischen oder veganen Lebensweise nachgingen. Alle Teilnehmerinnen wiesen in ihrer Krankheitsgeschichte keine Essstörungen, neurologische, psychiatrische oder metabolische Erkrankungen auf und standen unter keiner aktuellen Medikation, abgesehen von oralen Kontrazeptiva. Ebenso wurden ein relevanter Drogenkonsum und Alkoholkonsum (>15 Gläser pro Woche) ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit. Alle Probandinnen wurden auf ihre fMRT-Eignung überprüft. Ausgeschlossen werden mussten Interessentinnen mit elektromagnetisch beeinflussbaren Implantaten, wie Herzschrittmachern oder Defibrillatoren, implantierten Hörgeräten, Medikamentenpumpen und Ähnlichem, sowie Probandinnen nach operativen Eingriffen mit im Körper verbliebenen Metallschrauben oder Metallplatten. Piercings oder anderer metallener Körperschmuck mussten vollständig ablegbar sein, Personen mit großflächigen oder farbigen Tattoos wurden ebenfalls nicht zugelassen. Durch negative Beeinflussung der Bildqualität im fMRT musste außerdem das Tragen einer Zahnsperre oder eines Retainers im Oberkiefer ausgeschlossen werden. Zudem wurden die Probandinnen zu Problemen mit räumlicher Enge,

Material und Methoden

Kreislauf-, sowie Rücken- oder Nackenbeschwerden befragt und bei starken Einschränkungen ausgeschlossen. Brillen mussten innerhalb des fMRT für die Methode des Eye-Trackings abgelegt werden, nicht-farbige Kontaktlinsen waren zugelassen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck unter dem Aktenzeichen 16-227 bewilligt. Sämtliche Teilnehmerinnen der Studie unterschrieben eine von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigte Aufklärungsbroschüre und Einverständniserklärung vor Versuchsbeginn. Diese wurden den Probandinnen bereits vor Versuchsbeginn schriftlich zur Verfügung gestellt, sowie mündlich erläutert. Die Entlohnung der Einzelperson betrug 8€ pro Stunde. Alternativ wurde eine Versuchspersonenstunde pro Stunde für Psychologiestudierende in den Bachelorsemestern angerechnet.

2.2. Experimentelles Vorgehen

Die Probandinnen erschienen für die Versuchsdauer von sechs Stunden pro Versuchstag an zwei Vormittagen im Abstand von sieben bis maximal vierzehn Tagen, jeweils um 07.30 Uhr oder um 08.30 Uhr im Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM) auf dem Campus der Universität zu Lübeck. Die Studiendurchführung basiert auf einem Innersubjekt-Design mit Messwiederholung und Doppelverblindung, um eine Unabhängigkeit der internen Validität von der randomisierten Zuweisung und eine verbesserte statistischen Power durch Reduktion von β -Fehlern zu erreichen, sowie eine Beeinflussung der Ergebnisse durch individuelle Unterschiede klein zu halten (Hall, 1998). Voraussetzung für die Teilnahme war das Einhalten von Nüchternheit ab 20.00 Uhr am Vortag, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der metabolischen Parameter unter den Probandinnen zu erzielen. Das Einhalten der Nüchternheit wurde zu Beginn jedes Studientages und wiederholt zum Abschluss des Gesamtversuches abgefragt und von sämtlichen Teilnehmerinnen eingehalten. Zudem wurden Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI kontrolliert.

Es erfolgte eine standardisierte Wirkstoffgabe unter überwachten Bedingungen zu Beginn des Messtages entweder um 08.00 Uhr oder 09.00 Uhr morgens, innerhalb

der Person an beiden Messtagen zum selben Zeitpunkt. Die Teilnehmer erhielten an einem der beiden Tage ein wirkstofffreies Präparat (Mannitol-Siliziumdioxid), an dem anderen 0,5 mg Pramipexol (Sifrol ®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland). Der Tag der Wirkstoffvergabe wurde randomisiert zugeordnet, die Medikamentengabe erfolgte auf Basis der oben genannten Doppelverblindung. 38 Teilnehmerdatensätze konnten für die Analysen insgesamt erhoben werden, 22 dieser Probandinnen erhielten den Wirkstoff Pramipexol am ersten Untersuchungstag, 16 Probandinnen am zweiten. Die Dosierungen orientieren sich an den Studien von Pizzagalli (Pizzagalli, et al., 2008). Zusätzlich wurde zum Vorbeugen der als Nebenwirkung des Präparates auftretenden Übelkeit 1 ml Domperidon Lösung (Motilium® Tropfen; Takeda Pharmaceutical, Osaka, Japan) unverblindet verabreicht. Dies erfolgte an beiden Versuchstagen im direkten Anschluss an die Medikamentengabe, unabhängig davon, ob Placebo oder Wirkstoff verabreicht wurde. Die fMRT-Messungen starteten standardisiert zwei Stunden nach der Medikamenteneinnahme.

2.2.1. Fragebögen zum individuellen Ernährungsverhalten und zur Stimmungserhebung

Im Anschluss an die Medikamenteneinnahme erhielten alle Probandinnen standardisierte Fragebögen. Die zehn Fragebögen des ersten Versuchstages erfassten Aspekte zum emotionalen Essen, Essverhalten unter Stress, zur Impulskontrolle und zum Belohnungsverhalten. Außerdem abgefragt wurden Einzelheiten zu Ernährungsbewusstsein, Gewichtsschwankungen, Diäten und Bewegungsverhalten. Hinzu kam die Erhebung von Fragen rund um individuelle Persönlichkeitsmerkmale, soziale Erwünschtheit und zwischenmenschliche Beziehungen. Zusätzlich erfolgten Angaben zum Geschlecht, Alter, Schulabschluss und Studiengang, Familienmitgliedern, sowie Ernährungsweise und letzter Mahlzeit, um diese als mögliche Einflussfaktoren einzubeziehen. Am zweiten Versuchstag wurden fünf dieser Fragebögen erneut genutzt, da bei diesen von einer Änderung der Angaben im Vergleich zum ersten Versuchstag auszugehen war.

Alle Fragebögen wurden in einem Nebenraum, frei von Beobachtung, ausgefüllt. Bei Fragen und Problemen konnten die Teilnehmerinnen sich an die zuständige

Versuchsleitung wenden, die regelmäßig ihre körperliche Verfassung durch Befragung und visuelle Kontrolle überprüfte. Die Fragebögen wurden im Zuge einer Bachelorarbeit des Fachbereichs Psychologie ausgewertet und werden im weiteren Verlauf der Arbeit nicht betrachtet.

2.2.2. Erfassung von Annäherungs- und Auswahlverhalten mittels Approach-Avoidance-Task und Choice-Task

Zu Beginn der fMRT Messungen erhielten alle Probandinnen die Anweisung, in Rückenlage und möglichst unbewegter Körperhaltung im MRT zu liegen und mit der rechten Hand einen Joystick (Current Designs Inc., Philadelphia, USA) zu umfassen. Auf der Vorderseite des Joysticks befand sich ein Schalter zum Starten des jeweiligen Experiments, die die Teilnehmerin nach Lesen der Instruktion auslöste.

Für die Approach-Avoidance-Task wurde eine für das fMRT optimierte Zoom-Version verwendet. Die Teilnehmerinnen erhielten die Aufgabe, Essensstimuli zu vermeiden oder sich ihnen anzunähern, und entsprechend abhängig vom Format des Bildes (Hoch-/Querformat) den Joystick zu sich heranzuziehen oder von sich wegzuschieben. Die Bewegung des Joysticks verkleinerte die Bilder beim Wegdrücken und vergrößerte sie beim Heranziehen (Wiers, et al., 2015). Die Probandinnen wurden aufgefordert, möglichst präzise und schnell zu interagieren, wobei die individuellen Reaktionszeiten erhoben wurden.

Nach 20 Übungstrials wurden in der Approach-Avoidance-Task 200 Trials über fünf Blöcke präsentiert. Die Teilnehmerinnen mussten innerhalb von zwei Sekunden auf die Bilder reagieren, ein Block erstreckte sich über einen Zeitraum von vier Minuten. Zwischen den einzelnen Bildern sollte mit dem Joystick ein dargebotenes Fixationskreuz angepeilt werden, das randomisiert über zwei, sechs oder acht Sekunden auf dem Bildschirm erschien. Die Intervalle zwischen den Trials betragen 20 Sekunden. Je 50 % der hochkalorischen sowie niederkalorischen Essensstimuli wurden nach Zufallsprinzip im Hochformat, die anderen 50 % im Querformat präsentiert. Die Bilder wurden weiß vor grauem Hintergrund angezeigt.

Material und Methoden

Fehler der Probandin oder eine zu lange Reaktionszeit wurden durch ein rotes Kreuz auf dem Bildschirm gekennzeichnet.

In der Choice-Task wurde den Teilnehmerinnen jeweils ein einzelnes Bild einer hoch- oder niederkalorischen Mahlzeit dargestellt. Sie wurden daraufhin gefragt, ob sie die gerade abgebildeten Mahlzeiten konsumieren möchten. Mithilfe einer Bewegung des Joysticks nach rechts oder links konnten die Antworten Ja und Nein ausgewählt werden. Auch bei der Choice-Task wurden die Reaktionszeiten der Probandinnen erhoben.

Die Choice-Task bestand aus vier Blöcken mit je 40 Bildern. In allen vier Blöcken wurden wiederholt dieselben 40 Bilder von Mahlzeiten präsentiert. Jeweils 20 Bilder darunter stellten eine hoch- (HC) bzw. eine niederkalorische (LC) Mahlzeit dar. Wie in der Approach-Avoidance-Task erhielten alle Teilnehmerinnen maximal zwei Sekunden Zeit, auf die Bilder zu reagieren und ihre Antwort mit dem Joystick auszuwählen. Zwischen den Blöcken lagen durchschnittlich vier Sekunden.

Alle Versuchsteilnehmerinnen arbeiteten mit demselben Datensatz, der sich weder in den Bildern noch der Bildreihenfolge zwischen den beiden Versuchstagen unterschied (siehe Anhang A). Die Aufgaben wurden über MATLAB (r2010a; Math Works Company) programmiert. Für die Bildauswahl wurde auf die „food-pics database“ von Blechert et al. (2014) zurückgegriffen, eine von Blechert und Kollegen frei zur Verfügung gestellte Bilddatenbank, die mit der Intention entwickelt wurde, Studien zum Essverhalten vergleichbarer zu machen und das verwendete Bildmaterial zu standardisieren. Die Datenbank enthält insgesamt 568 Essensbilder und 315 Vergleichsbilder ohne Essensinhalt (Blechert, Meule, Busch, & Ohla, 2014). 92 Abbildungen aus der Gruppe der Essensbilder wurden ausgewählt, welche Fotografien von zubereiteten Speisen, ohne Teller oder Besteck, vor einem einfachen weißen Hintergrund zeigten. Sie ließen sich alle den herzhaften Speisen zuordnen, um eine Beeinflussung der Teilnehmerinnen durch die Lebensmittelkategorie auszuschließen. Zusätzlich zu den Bildern stellen Blechert et al. (2014) umfangreiche Metadaten zu den Bildern zur Verfügung, die die Faktoren Weckreaktion (arousal), Verlangen nach Essen (desire to eat), Wertigkeit (valence), Wiedererkennbarkeit (recognizability), Bildkomplexität (visual complexity) und

Daten zu Hauptnährstoffen in g, Energiegehalt in Kilokalorien (kcal), sowie Bildmerkmale wie Farbe, Kontrast, Helligkeit und Größe des Bildes umfassen. Diese Informationen wurden für die Zusammenstellung der von uns verwendeten Bilder genutzt. Erhoben wurden die Daten von Blechert et al. (2014) auf Basis einer Studie mit 1988 Teilnehmern in deutschsprachigen Ländern und Nordamerika. Unterteilt wurden die ausgewählten Bilder anhand dieser Daten nach ihrem Energiegehalt in kcal/g in 46 hochkalorische und 46 niedrigkalorische Lebensmittel.

2.2.3. Auswahl und Konsum von Frühstückskomponenten

Allen Probandinnen wurde nach Abschluss der fMRT-Aufgabe ein standardisiertes Frühstücksmenü ausgehändigt (siehe Anhang B). Anhand von Bildern mit Bildunterschriften konnten die Teilnehmerinnen, ohne Limitierung der Mengen, ein gängiges westeuropäisches Frühstück zusammenstellen, das ihnen innerhalb von einer Viertelstunde bereitgestellt wurde. Vor der Frühstücksauswahl wurde ihre körperliche Verfassung und ihr Hungergefühl mithilfe des VAMS-Fragebogens erfasst. Angelehnt ist dieser Fragebogen an die Studie von Pizzagalli (2008), die bereits eine „Visual Analog Mood Scale (VAMS) verwendete. Während der Frühstückszubereitung führten die Probandinnen weitere Aufgaben am Computer durch, auf die nicht näher eingegangen werden soll, da sie Teil anderer Studien der Arbeitsgruppe sind. Alle Probandinnen erhielten 30 Minuten allein in einem vom Gang her nicht einsehbaren Raum zum ungestörten Essen und durften einmalig nachbestellen. Die angebotenen Lebensmittel wurden zuvor anhand der Angaben kcal/100 g, kcal/Portion und Portionsgröße standardisiert und jeweils einzeln, entsprechend den Bildern auf dem Frühstücksmenü, auf einem weißen Teller präsentiert. Die herausgegebenen Portionen sowie die übrig gelassenen Reste wurden abgewogen und vermerkt, ohne dass die Probandinnen Kenntnis hiervon hatten.

2.2.4. Blutparameter des Glukosestoffwechsels, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese

An beiden Versuchstagen erfolgte vor Vergabe des Medikamentes um 08.00 Uhr beziehungsweise 09.00 Uhr eine Nüchternblutabnahme durch Venenpunktion im

Material und Methoden

Liegen unter Einhaltung der labormedizinisch präanalytischen Bedingungen zur venösen Blutentnahme (Seelig, 2006). Entnommen wurden jeweils 4,9 ml Serumblut und Plasmaplat. Eine zweite identische Blutabnahme fand nach dem gleichen Schema direkt vor dem Beginn der fMRT-Teilaufgabe, 140 Minuten nach Medikamentengabe, zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration von Pramipexol im Körper (Rote Liste®, April 2016) statt. Das Blut wurde innerhalb von 30 Minuten nach Abnahme mit 3000 Umdrehungen pro Minute bei 8 °C für 10 Minuten zentrifugiert, abpipettiert und anschließend bis zum Analysezeitpunkt bei -80 °C eingefroren.

Erhoben wurden folgende hormonellen und metabolischen Parameter im venösen Blut: Insulin, Leptin und Ghrelin, Kortisol und LNAA. Zusätzlich erfolgte eine Glukose-Bestimmung aus dem Kapillarblut. Hierfür verwendeten wir das Gerät Aviva der Firma Accu Check (Roche Diabetes Care, Mannheim, Deutschland).

Direkt vor beiden Blutentnahmen wurde über einen von der Arbeitsgruppe erstellten Fragebogen das körperliche und psychische Befinden der Probanden anhand von Skalen erfasst, weiterhin wurden Nebenwirkungserscheinungen des Medikamentes abgefragt. Außerdem gaben die Probanden ihr momentanes Bedürfnis nach Essen generell, sowie differenziert nach süßem und salzigem Essen an. Hungerstatus und Einflüsse des Medikamentes auf das körperliche Wohlbefinden wurden hierdurch messbar gemacht.

Die Analysen im Blut zur Erhebung der Insulin- und Kortisol-Spiegel erfolgte im CBBM unter Verwendung des Immulite® 2000 Systems der Firma SIEMENS mittels eines kompetitiven Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassays. Die Insulin-Analysen erfolgten aus 100 µl Serumblut/Heparin Plasma mit einem Messbereich von 2-300 µIU/ml und einer analytischen Sensitivität von 2 µl/ml innerhalb von 20 Tagen jeweils mit zwei Testansätzen in Doppelbestimmung und in mehreren Verdünnungsstufen. Die Kortisol-Analysen erfolgten aus 10µl Serumblut mit einem Messbereich von 1-50 µg/dl und einer analytischen Sensitivität von 0,20 µg/dl in verschiedenen Verdünnungen.

Die Analysen zur Erhebung der Ghrelin- und Leptin-Spiegel erfolgten im CBBM unter Verwendung des EMD Millipore Human Leptin/Ghrelin Radioimmunoassay-Kits, wobei für die Bestimmung des aktiven Ghrelins je 100 µl Plasma, für Leptin

Material und Methoden

100 μ l Serum in verschiedenen Verdünnungsstufen verwendet wurden. Die analytische Sensitivität betrug dabei für aktives Ghrelin $7,8 \pm 2$ pg/ml, für Leptin $0,437 \pm 2$ ng/ml.

Die Analysen zur Erhebung der LNAA-Spiegel erfolgte am Klinikum der Universität München nach dem dortigen Standard, basierend auf Publikationen von Harder et al. (2011). Dieser nutzt das SOP-05 Metabolomics System, welches auf Flüssigkeitschromatografie und Massenspektrometrie basiert. Genutzt wurden jeweils 50 μ l Blutplasma.

3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe Microsoft Excel 2016 (Redmond Washington, USA) und IBM SPSS Statistics 24 (New York, USA) sowie der Software Matlab der Firma The MathWorks Inc. (Natick, Massachusetts, USA). Als statistisch signifikant wurden p -Werte $< ,05$ angesehen. Alle Daten werden in der Form $M \pm SD$ angegeben.

3.1. Choice-Task und Choice-Task Reaktionszeiten

Basierend auf der absoluten Anzahl an Durchläufen jeder Probandin in der Choice-Task wurden der prozentuale Anteil der ausgewählten Items (accepted = Acc) an der Gesamtheit der präsentierten hochkalorischen (HC) und niedrigkalorischen (LC) Bilditems berechnet. Dies geschah sowohl für die Placebo- als auch für die Pramipexol-Bedingung, sodass sich die vier Gruppen LC Acc Pramipexol, LC Acc Placebo, HC Acc Pramipexol und HC Acc Placebo ergaben. Auf der Basis dieser prozentualen Berechnungen wurde, nach Testung auf Normalverteilung (Q-Q Diagramm, Boxplot und Shapiro-Wilk-Test) und nach Ermittlung von M und SD ein t -Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Für die Analyse der Choice-Task Reaktionszeiten wurden die Mittelwerte folgender acht Kategorien errechnet: HC Acc Pramipexol, HC Acc Placebo, LC Acc Pramipexol, LC Acc Placebo, HC Rejected (Rej) Pramipexol, HC Rej Placebo, LC Rej Pramipexol, LC Rej Placebo. Anhand dieser Mittelwerte wurde eine Testung auf Normalverteilung durchgeführt. Der Shapiro-Wilk-Test zeigte eine Normalverteilung der Daten an, somit konnte eine 3-Faktoren-ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren HC/LC, Acc/Rej und Medikation (Pramipexol/Placebo) durchgeführt werden. Der Mauchly-Test auf Sphärizität war dabei nicht signifikant, sodass die F -Werte nicht korrigiert werden mussten. Als post-hoc-Test wurde ein t -Test für verbundene Stichproben angewandt.

3.2. Auswahl und Konsum von Frühstückskomponenten

3.2.1. kategorienbasierte Frühstücksanalyse

Die im Frühstücksmenü angebotenen Items wurde per Median-Split in HC und LC eingeteilt. Items mit <250 kcal/100 g wurden als LC, Items mit ≥ 250 kcal/100 g als HC klassifiziert. Anschließend wurde die absolute Anzahl der bestellten sowie konsumierten HC-Items und LC-Items und der prozentuale Anteil der HC-Items an der Gesamtzahl ermittelt. Es wurde auf Normalverteilung geprüft und anschließend ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für die Gesamtzahl an Items, sowie ein t -Test für verbundene Stichproben für den prozentualen Anteil der HC-Items am bestellten und konsumierten Menü durchgeführt.

3.2.2. kalorienbasierte Frühstücksanalyse

Basierend auf der Frühstücksbestellung, den erhobenen Gewichtsmengen der verbliebenen Reste und den Nährstoff- und Inhaltsangaben der Produkthersteller konnte die Gesamtenergiemenge in kcal und die Mengen in g für Kohlenhydrate, Proteine und Fette jeweils im Vergleich zwischen aufgebener Bestellung (ordered=Ord) und Konsum (consumed=Con) berechnet werden. Anschließend wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft und eine 2-Faktoren-ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Medikation (Pramipexol/Placebo) und Messzeitpunkt (Ord/Con) durchgeführt. Der Mauchly-Test auf Sphärizität war nicht signifikant, sodass die F -Werte nicht korrigiert werden mussten.

Basierend auf den gefundenen Abweichungen in Bestellung und Konsum im Vergleich der Einzelprobandinnen wurden die Probandinnen zusätzlich explorativ in Responder und Non-Responder unterteilt. Als Responder wurden solche Probandinnen definiert, bei denen es in der Pramipexol-Bedingung zu einer Abnahme von ≥ 10 % des unter Placebo erhobenen Ursprungswertes in Bestellung oder Konsum kam. Umgekehrt wurden solche Probandinnen als Non-Responder definiert, welche in der Pramipexol-Bedingung ≥ 10 % mehr bestellten oder konsumierten als unter Placebo. Diese Betrachtung wurde sowohl für die Gesamtkalorienzahl als auch die einzelnen Makronährstoffe angestellt.

3.3. Blutparameter des Glukosestoffwechsels, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese

3.3.1. Glukose, Insulin, Leptin, Ghrelin, Kortisol

Die Analysen der Konzentrationsänderungen von Glukose, Insulin, Leptin, Ghrelin und Kortisol im peripheren Blut unter dem Einfluss von Placebo und Pramipexol erfolgten nach einem einheitlichen Schema. Nach Ausschluss unvollständiger Datensätze wurde jeweils die Differenzen zwischen Messzeitpunkt 2 (unter Einfluss von Placebo/Pramipexol) und Messzeitpunkt 1 (Baseline nüchtern) berechnet. Im Anschluss wurde auf Normalverteilung überprüft und ein *t*-Test oder wahlweise ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

3.3.2. Dopamin-Vorläufer

Zunächst wurden basierend auf Ansätzen von Vorläufer-Studien Ratios aus Tyrosin/LNAA und Phenylalanin/LNAA gebildet. Die LNAAs umfassen die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Valin, Tryptophan und Methionin. Anschließend wurde jeweils die Differenz zwischen Messzeitpunkt 2 (Placebo/Pramipexol) und Messzeitpunkt 1 (Baseline nüchtern) berechnet. Es wurde auf Normalverteilung geprüft und ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Choice-Task und Choice-Task Reaktionszeiten

Die insgesamt erhobenen 38 Datensätze wurden zunächst um solche bereinigt, bei denen der Datensatz durch Nichtteilnahme an einem der beiden Messtermine unvollständig vorlag. Zudem wurden solche Datensätze nicht berücksichtigt bei denen es zur vorzeitigen Unterbrechung der fMRT-Messung, bedingt durch inkorrektes Ausführen der Aufgabenstellung oder durch leichte Schläfrigkeit und Unwohlsein während der Versuchsdurchführung kam. Demnach ergab sich für diesen Aufgabenteil eine Analysenzahl von 28. Unter Placebo wurden im Mittel $0,62 \pm 0,24$ Prozent aller präsentierten LC-Items und $0,57 \pm 0,24$ Prozent aller präsentierten HC-Items ausgewählt, unter Pramipexol $0,61 \pm 0,21$ Prozent der präsentierten LC-Items und $0,59 \pm 0,24$ Prozent der HC-Items (*Abbildung 1*). Die Mittelwerte in der anteiligen Auswahl im Vergleich zwischen Pramipexol und Placebo unterschieden sich weder für die Auswahl von präsentierten LC-Bilditeims ($t(27) = 0,12, p = ,91$), noch für die Auswahl von HC-Bilditeims ($t(27) = -0,66, p = ,51$).

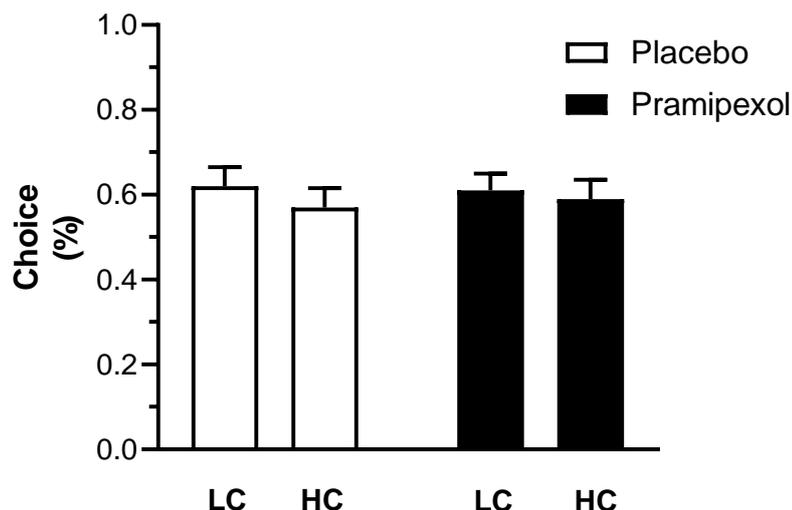


Abbildung 1. Darstellung des Mittelwertvergleiches zur anteiligen Auswahl präsentierter HC- Bilditeims und LC-Bilditeims unter Placebo und Pramipexol.

Ergebnisse

Des Weiteren zeigte sich jedoch ein Haupteffekt der Faktoren Auswahlverhalten (Acc/Rej) ($F(1,27) = 16,9, p < ,001$) und Medikation (Pramipexol/Placebo) ($F(1,27) = 6,08, p = ,02$) auf die Reaktionszeiten. Hinzu kam eine Interaktion zwischen Kaloriengehalt und Medikation ($F(1,27) = 13,07, p = ,001$).

Der post-hoc t-Test zeigte einen Unterschied in den Reaktionszeiten für HC Pramipexol und HC Placebo ($t(27) = 3,20, p = ,004$), wobei die Probandinnen im Mittel für die Auswahl hochkalorischer Items unter Pramipexol länger benötigten als unter Placebo ($M_{HC\ Pramipexol} = 1320,39 \pm 124,99\ ms$; $M_{HC\ Placebo} = 1233,49 \pm 149,4\ ms$) (Abbildung 2). Zwischen den Reaktionszeiten bei der Auswahl niedrigkalorischer Items zeigte sich hingegen kein Unterschied ($t(27) = 1,56, p = ,13$).

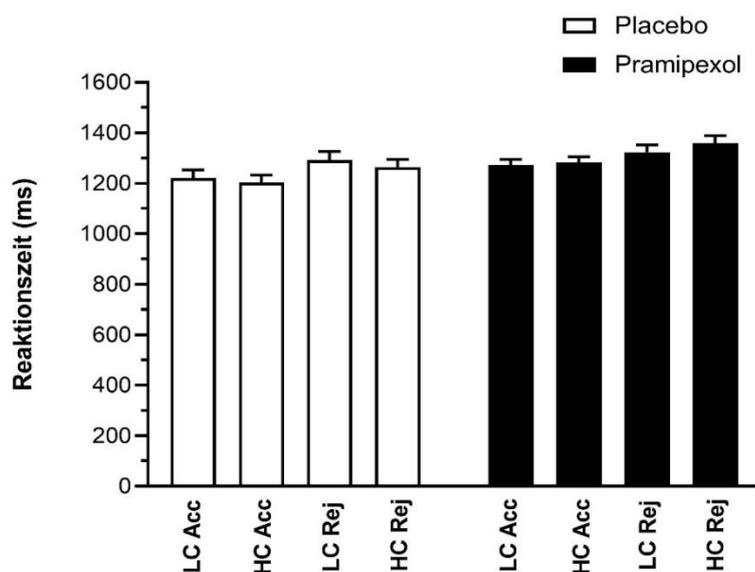


Abbildung 2. Mittelwerte der Choice-Task Reaktionszeiten in Millisekunden (ms) für das Annehmen (Acc) oder Ablehnen (Rej) von HC-Bilditems und LC-Bilditems unter Placebo und Pramipexol.

4.2. Auswahl und Konsum von Frühstückskomponenten

Die insgesamt erhobenen 38 Datensätze wurden zunächst um solche bereinigt, bei denen der Datensatz durch Nichtteilnahme an einem der beiden Messtermine unvollständig vorlag. Zudem wurden solche Datensätze nicht berücksichtigt bei denen es durch leichte Schläfrigkeit und Unwohlsein während der

Ergebnisse

Versuchsdurchführung nicht möglich war das Frühstück dem Studienprotokoll nach durchzuführen. Demnach ergab sich für diesen Aufgabenteil eine Analysenzahl von 33.

4.2.1. kategorienbasierte Frühstücksanalyse

Unter Placebo wurden im Mittel $7,49 \pm 3,5$ LC-Items und $4,67 \pm 2,3$ HC-Items bestellt, sowie $7,33 \pm 3,4$ LC-Items und $4,37 \pm 2,3$ HC-Items konsumiert. Unter Pramipexol wurden im Vergleich $8,03 \pm 3,6$ LC-Items und $4,92 \pm 2,5$ HC-Items bestellt, sowie $7,58 \pm 3,5$ LC-Items und $4,51 \pm 2,2$ HC-Items konsumiert (*Abbildung 3*). Unter Placebo betrug der prozentuale Anteil von HC-Items 38,3 % am bestellten und 37,3 % am konsumierten Frühstück. Zum Vergleich betrug der prozentuale Anteil von HC-Items unter Pramipexol 37,8 % am bestellten und 37,2 % am konsumierten Menü.

Pramipexol beeinflusst dabei weder die Gesamtmenge bestellter Items ($Z = 1,35$, $p = ,178$, $n = 33$) noch den Anteil hochkalorischer Items an der Bestellung ($t(32) = 0,26$, $p = ,79$). Gleiches gilt auch für den Konsum. Pramipexol beeinflusst weder den Gesamtkonsum ($Z = 1,10$, $p = ,27$, $n = 33$), noch den Anteil hochkalorischer Items am Konsumierten ($t(32) = 0,07$, $p = ,95$).

Ergebnisse

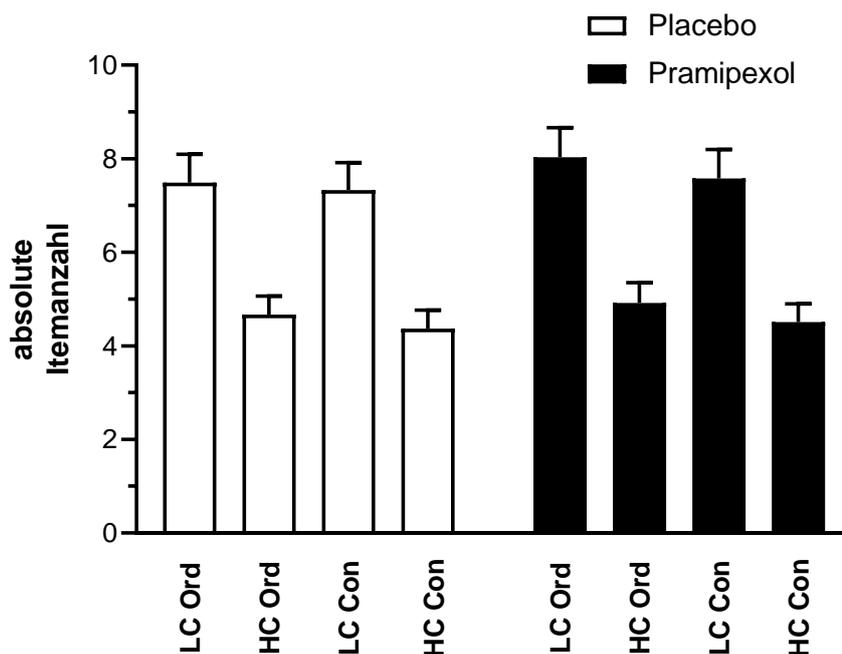


Abbildung 3. Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Anzahl an HC-Items und LC-Items unter Placebo und Pramipexol.

4.2.2. kalorienbasierte Frühstücksanalyse

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte eine Normalverteilung der Daten an und der Mauchly-Test auf Sphärizität war für alle Untergruppen nicht signifikant, sodass jeweils eine 2-Faktoren-ANOVA mit Messwiederholung für die Innersubjektfaktoren Messzeitpunkt (Ord/Con) und Medikation (Pramipexol/Placebo) durchgeführt werden konnte, wobei die F -Werte nicht korrigiert werden mussten.

Allen analysierten Inhaltsstoffen ist gemeinsam, dass sich ein Haupteffekt des Faktors Messzeitpunkt zeigte, welcher anzeigt, dass die Probandinnen unabhängig vom Faktor Medikation mehr bestellten, als konsumierten.

4.3.2.1. Gesamtenergiekonsum in kcal

Insgesamt wurden im Mittel $1295,2 \pm 471,9$ kcal unter Placebo bestellt und $1132,1 \pm 425,4$ kcal konsumiert. Unter Pramipexol wurden im Mittel $1282,4 \pm 560,5$ kcal bestellt und $1196,6 \pm 515,2$ kcal konsumiert (Abbildung 4). Es zeigte sich ein Einfluss des Faktors Messzeitpunkt ($F(1, 32) = 24,6$, $p < ,01$), jedoch kein Effekt des Faktors Medikation ($F(1,32) = 0,2$, $p = ,66$). In der Interaktion zwischen den

Ergebnisse

Faktoren Messzeitpunkt und Medikation ($F(1,32) = 0,64$, $p = ,43$) zeigte sich ebenfalls kein Effekt.

Die Probanden bestellten unabhängig von der Bedingung jeweils mehr kcal bestellten als sie konsumierten ($t(32) = 4,96$, $p < ,01$). Pramipexol hatte hingegen keinen Einfluss auf die bestellte und konsumierte Menge in kcal ($t_{\text{kcal Ord}}(32) = 0,21$, $p = ,83$; $t_{\text{kcal Con}}(32) = 0,67$, $p = ,51$), allerdings zeigte sich ein Trend in die Richtung, unter Placebo mehr kcal zu konsumieren als unter Pramipexol ($M_{\text{kcal Con Placebo}} = 1232,1 \pm 425,4$ kcal; $M_{\text{kcal Con Pramipexol}} = 1196,6 \pm 515,2$ kcal).

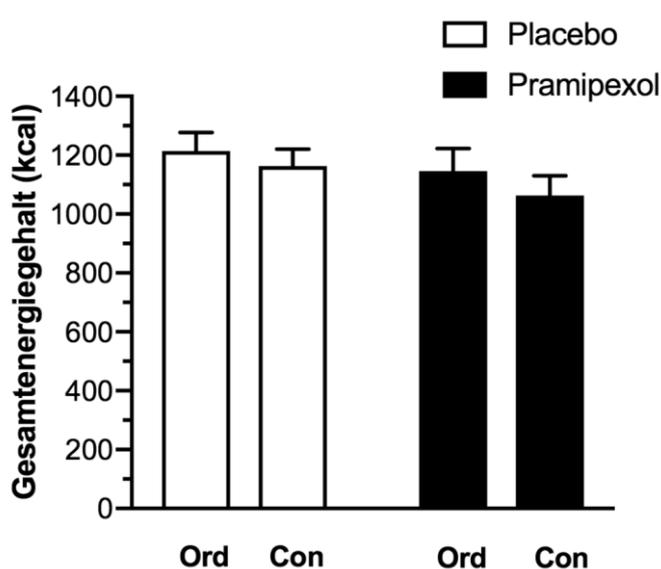


Abbildung 4. Mittelwerte des bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Energiegehalts in kcal unter Placebo und Pramipexol.

Unterteilt in zwei Gruppen aus Respondern und Non-Respondern zeigte die Medikation jedoch isoliert in jeder Gruppe einen Einfluss auf Bestellung und Konsum. Für die Gesamtbestellung in kcal konnten 14 Responder und 11 Non-Responder definiert werden, für den Gesamtkonsum 17 Responder und 10 Non-Responder. Die restlichen Probandinnen zeigten weder einen Anstieg noch einen Abfall von $\geq 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert. Die Responder bestellten im Mittel $1328,2 \pm 461,8$ kcal unter Placebo und $1005,3 \pm 427$ kcal unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme der Bestellmenge in kcal unter Pramipexol ($t(13) = 10,4$, $p < ,01$). Die Non-Responder bestellten im Mittel $1323,9 \pm 618,2$ kcal unter Placebo und $1734,2 \pm 619,3$ kcal unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(10) = -8,2$, $p < ,01$). Ähnliches zeigte sich auch

Ergebnisse

für den Konsum der Gesamtkalorien. Die Responder konsumierten im Mittel $1186 \pm 298,7$ kcal unter Placebo und $912,3 \pm 250,6$ kcal unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme des Konsums in kcal unter Pramipexol ($t(16) = 7,8$, $p < ,01$). Die Non-Responder konsumierten im Mittel $1200,2 \pm 501,9$ kcal unter Placebo und $1528,7 \pm 478,2$ kcal unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg des Konsums unter Pramipexol ($t(9) = -7,3$, $p < ,01$) (Anhang C).

4.3.2.2. Kohlenhydratgehalt

Unter Placebo wurden im Mittel $136,2 \pm 44,9$ g Kohlenhydrate bestellt und $131,6 \pm 40,3$ g konsumiert. Unter Pramipexol wurden im Mittel $135,7 \pm 55,8$ g Kohlenhydrate bestellt und $127,6 \pm 48,1$ g konsumiert (*Abbildung 5*). Es zeigte sich kein Effekt des Faktors Medikation ($F(1,32) = 0,12$, $p = ,73$) und keine Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Medikation ($F(1,32) = 0,94$, $p = ,338$), jedoch ein Einfluss des Faktors Messzeitpunkt ($F(1,32) = 13,55$, $p = ,001$) im Hinblick auf den Kohlenhydratkonsum. Die Probandinnen konsumierten demnach unter Pramipexoleinfluss weniger vom ursprünglich Bestellten als unter Placebo. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Probanden unabhängig vom Medikament jeweils mehr Kohlenhydrate bestellten als sie konsumierten ($t(32) = 3,68$, $p < ,01$).

Ergebnisse

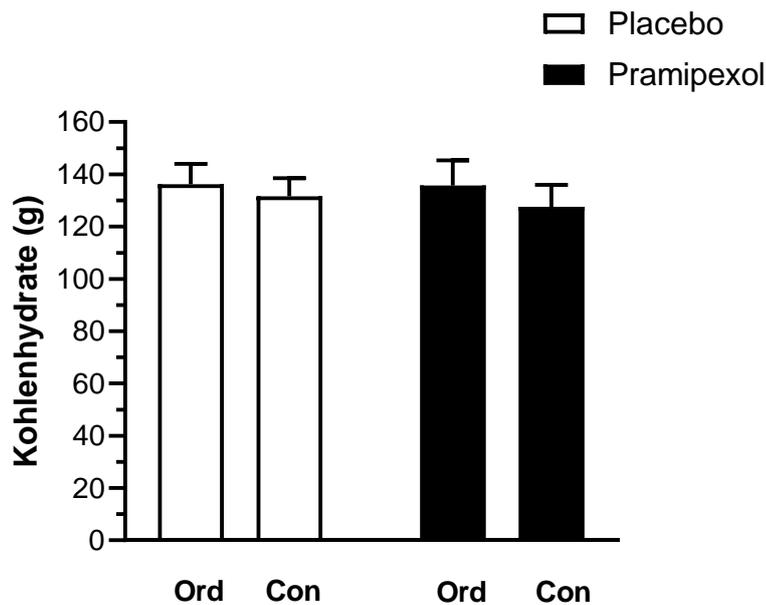


Abbildung 5. Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Kohlenhydrate in g unter Placebo und Pramipexol.

Unterteilt in zwei Gruppen aus Respondern und Non-Respondern zeigte die Medikation jedoch isoliert in jeder Gruppe einen Einfluss auf Bestellung und Konsum. Für die Kohlenhydratbestellung konnten 15 Responder und 10 Non-Responder definiert werden, für den Kohlenhydratkonsum 15 Responder und 9 Non-Responder. Die restlichen Probandinnen zeigten weder einen Anstieg noch einen Abfall von $\geq 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert. Die Responder bestellten im Mittel $140,5 \pm 42,1$ g Kohlenhydrate unter Placebo und $105,7 \pm 31,9$ g unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(14) = 6,50, p < ,01$). Die Non-Responder bestellten im Mittel $133,9 \pm 57,9$ g unter Placebo und $185,9 \pm 63,6$ g unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(9) = -7,1, p < ,01$). Ähnliches zeigte sich auch für den Konsum der Kohlenhydrate. Die Responder konsumierten im Mittel $130,3 \pm 29,6$ g Kohlenhydrate unter Placebo und $97,2 \pm 25,3$ g unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme des Konsums unter Pramipexol ($t(14) = 7,8, p < ,01$). Die Non-Responder konsumierten im Mittel $133,4 \pm 61,7$ g Kohlenhydrate unter Placebo und $173,5 \pm 51,9$ g unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg des Konsums unter Pramipexol ($t(8) = -7,25, p < ,01$) (Anhang C).

4.3.2.3. Proteingehalt

Unter Placebo wurden im Mittel $44,1 \pm 17,1$ g Proteine bestellt und $42,7 \pm 15,7$ g konsumiert. Unter Pramipexol wurden im Mittel $43,3 \pm 21,8$ g Proteine bestellt und $41,3 \pm 20,6$ g konsumiert (*Abbildung 6*). Es zeigte sich ein Einfluss des Faktors Messzeitpunkt ($F(1,32) = 15,69, p < ,01$), jedoch kein Effekt des Faktors Medikation ($F(1,32) = 0,32, p = ,578$) und keine Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Medikation ($F(1,32) = 0,83, p = ,37$) im Hinblick auf den Proteinkonsum. Im post-hoc-*t*-Tests wurde nachgewiesen, dass die Probanden unabhängig vom Medikament jeweils mehr Proteine bestellten als sie konsumierten ($t(32) = -3,95, p < ,01$).

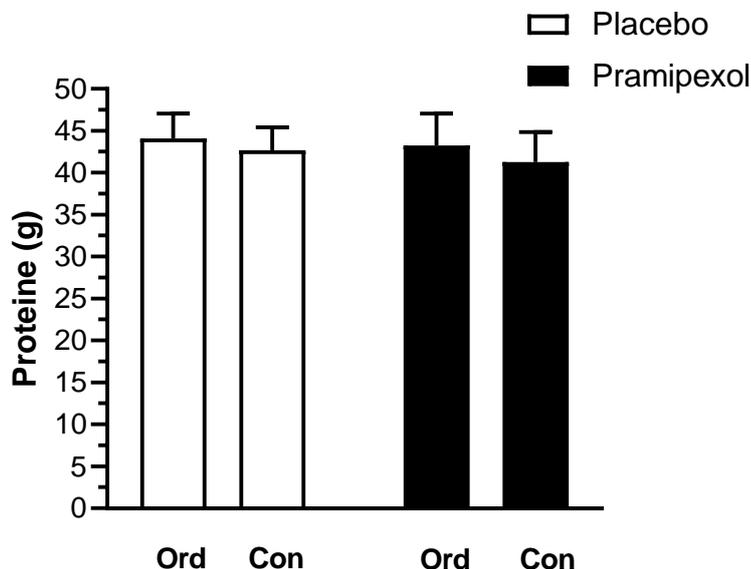


Abbildung 6. Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Proteine in g unter Placebo und Pramipexol.

Unterteilt in zwei Gruppen aus Respondern und Non-Respondern zeigte die Medikation jedoch isoliert in jeder Gruppe einen Einfluss auf Bestellung und Konsum. Für die Proteinbestellung konnten 14 Responder und 9 Non-Responder definiert werden, für den Proteinkonsum 16 Responder und 9 Non-Responder. Die restlichen Probandinnen zeigten weder einen Anstieg noch einen Abfall von $\geq 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert. Die Responder bestellten im Mittel $41,4 \pm 13,8$ g Protein unter Placebo und $29,6 \pm 10,9$ g unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(13) = 7,32, p < ,01$). Die Non-

Ergebnisse

Responder bestellten im Mittel $47,9 \pm 24,6$ g Protein unter Placebo und $62,3 \pm 27$ g unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(8) = -6,52, p < ,01$). Ähnliches zeigte sich auch für den Konsum der Proteine. Die Responder konsumierten im Mittel $40,5 \pm 12,3$ g Protein unter Placebo und $29,9 \pm 10,4$ g unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme des Konsums unter Pramipexol ($t(15) = 7,68, p < ,01$). Die Non-Responder konsumierten im Mittel $46,3 \pm 22,3$ g Protein unter Placebo und $58,3 \pm 26$ g unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg des Konsums unter Pramipexol ($t(8) = -6,26, p < ,01$) (Anhang C).

4.3.2.4. Fettgehalt

Unter Placebo wurden im Mittel $60,5 \pm 28,2$ g Fett bestellt und $56,3 \pm 25,8$ g konsumiert. Unter Pramipexol wurden im Mittel $59,7 \pm 31,5$ g bestellt und $54,8 \pm 29,3$ g konsumiert (*Abbildung 7*). In der Auswertung zeigte sich ein Einfluss des Faktors Messzeitpunkt ($F(1,32) = 26,9, p < ,01$), jedoch kein Einfluss des Faktors Medikation ($F(1,32) = 0,14, p = ,71$) und keine Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Medikation ($F(1,32) = 0,17, p = ,68$) im Hinblick auf den Fettkonsum. Mithilfe von post-hoc t -Tests wurde nachgewiesen, dass die Probanden unabhängig vom Medikament jeweils mehr Fett bestellten als sie konsumierten ($t(32) = 5,19, p < ,01$).

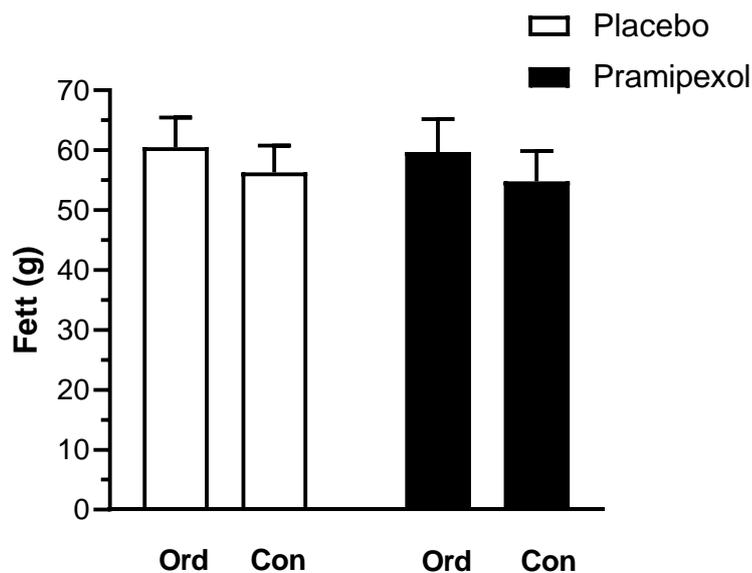


Abbildung 7. Mittelwerte des bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Fettes in g unter Placebo und Pramipexol.

Ergebnisse

Unterteilt in zwei Gruppen aus Respondern und Non-Respondern zeigte die Medikation jedoch isoliert in jeder Gruppe einen Einfluss auf Bestellung und Konsum. Für die Fettbestellung konnten 11 Responder und 12 Non-Responder definiert werden, für den Fettkonsum 14 Responder und 10 Non-Responder. Die restlichen Probandinnen zeigten weder einen Anstieg noch einen Abfall von $\geq 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert. Die Responder bestellten im Mittel $61 \pm 19,5$ g Fett unter Placebo und $41,9 \pm 21,6$ g unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(10) = 9,29, p < ,01$). Die Non-Responder bestellten im Mittel $48,8 \pm 24,6$ g Fett unter Placebo und $67,9 \pm 25,6$ g unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg der Bestellmenge unter Pramipexol ($t(11) = -6,28, p < ,01$). Ähnliches zeigte sich auch für den Konsum der Fette. Die Responder konsumierten im Mittel $54,3 \pm 17,7$ g Fett unter Placebo und $38,6 \pm 15,6$ g unter Pramipexol, es zeigte sich eine Abnahme des Konsums unter Pramipexol ($t(13) = 3,93, p < ,01$). Die Non-Responder konsumierten im Mittel $52,7 \pm 28,1$ g Fett unter Placebo und $69,6 \pm 28$ g unter Pramipexol, es zeigte sich ein Anstieg des Konsums unter Pramipexol ($t(9) = -5,29, p < ,01$). Insgesamt betrachtet konnten sieben Probandinnen durchgängig für alle Makronährstoffe und die Gesamtkalorienzahl der Gruppe der Responder zugeordnet werden, 10 weitere Probandinnen zählten in $\geq 50\%$ der Kategorien zu den Respondern (Anhang C)

4.3. Blutparameter des Glukosestoffwechsel, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese

Die insgesamt erhobenen 38 Datensätze wurden zunächst um solche bereinigt, bei denen der Datensatz durch Nichtteilnahme an einem der beiden Messtermine unvollständig vorlag. Zudem wurden solche Datensätze nicht berücksichtigt bei denen es durch leichte Schläfrigkeit und Unwohlsein während der Versuchsdurchführung nicht möglich war die Blutabnahme durchzuführen. In Fällen, in denen nicht genügend Blut für alle Analysen gewonnen werden konnte, erhielt die Analyse von Insulin und Kortisol und LNAA Vorrang vor der Analyse von Leptin und Ghrelin im Blut. Die Blutglucosekonzentration wurde wie oben beschrieben, unabhängig von den anderen Parametern, direkt aus dem Kapillarblut bestimmt. Somit ergab sich eine insgesamt verwertbare Anzahl von 32 Glukose-

Ergebnisse

Datensätzen, 30 Insulin-, Kortisol- und LNAA-Datensätzen, sowie 27 Leptin- und Ghrelin-Datensätzen.

4.3.1. Glukose, Insulin, Leptin, Ghrelin, Kortisol

Im Durchschnitt zeigte sich eine größere Differenz in den Blutzuckerwerten unter Pramipexol ($M = -5,31 \pm 7,6$ mg/dl) als unter Placebo ($M = -4,3 \pm 10,7$ mg/dl) (Abbildung 8). Die Mittelwerte der Differenzen zwischen Pramipexol und Placebo unterschieden sich nicht ($t(31) = -0,36$, $p = 0,719$). Pramipexol zeigt somit keinen Einfluss auf die Schwankung im Blutzuckerspiegel.

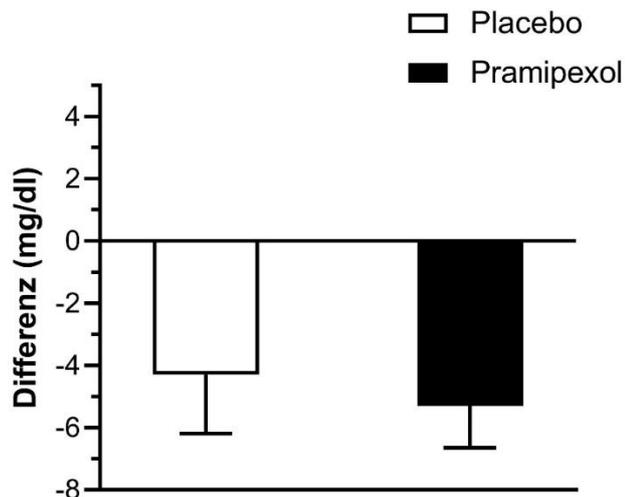


Abbildung 8. Mittelwerte der Differenzen im Glukose-Blutspiegel, gemessen in mg/dl unter Placebo und Pramipexol.

Im Durchschnitt zeigte sich eine größere Differenz in den Insulin-Blutspiegeln unter Placebo ($M = -0,66 \pm 3$ μ U/ml) als unter Pramipexol ($M = 0,12 \pm 2,4$ μ U/ml) (Abbildung 9). Die Mittelwerte der Differenzen zwischen Pramipexol und Placebo unterschieden sich jedoch nicht ($t(29) = 1,25$, $p = ,221$). Pramipexol zeigt somit keinen Einfluss auf die Insulin-Spiegel im peripheren Blut.

Ergebnisse

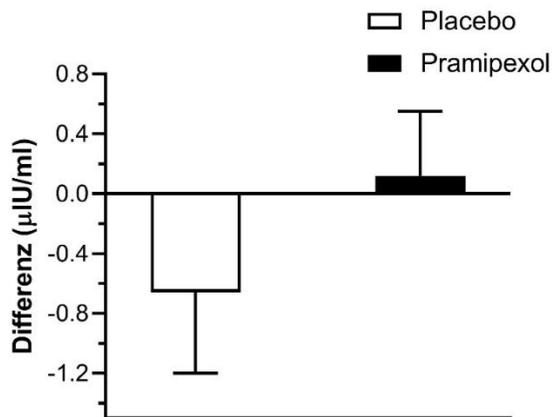


Abbildung 9. Mittelwerte der Differenzen im Insulin-Blutspiegel, gemessen in µU/ml unter Placebo und Pramipexol.

Im Durchschnitt zeigte sich eine größere Differenz in den Leptin-Blutspiegeln unter Pramipexol ($M = -5,14 \pm 5,1$ ng/ml) als unter Placebo ($M = -4,69 \pm 4,4$ ng/ml) (Abbildung 10). Die Mittelwerte der Differenzen zwischen Pramipexol und Placebo unterschieden sich jedoch nicht ($t(26) = -0,4$, $p = ,694$). Pramipexol zeigt somit keinen Einfluss auf die Leptin-Spiegel im peripheren Blut.

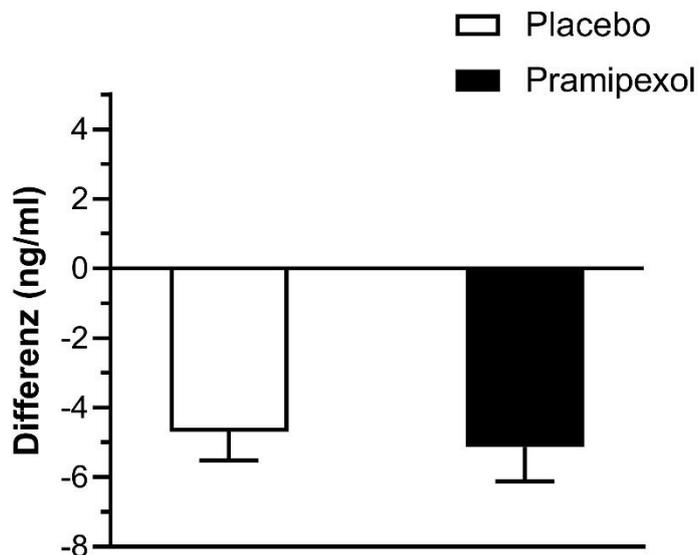


Abbildung 10. Mittelwerte der Differenzen im Leptin-Blutspiegel, gemessen in ng/ml unter Placebo und Pramipexol.

Ergebnisse

Im Durchschnitt zeigte sich eine größere Differenz in den Ghrelin-Blutspiegeln unter Placebo ($M = 59,04 \pm 84,8$ pg/ml) als unter Pramipexol ($M = 41,77 \pm 105,2$ pg/ml). Die Mittelwerte der Differenzen zwischen Pramipexol und Placebo unterschieden sich jedoch nicht ($Z = 0,73$, $p = ,465$, $n = 27$) (Abbildung 11). Pramipexol zeigt somit keinen Einfluss auf die Ghrelin-Spiegel im peripheren Blut.

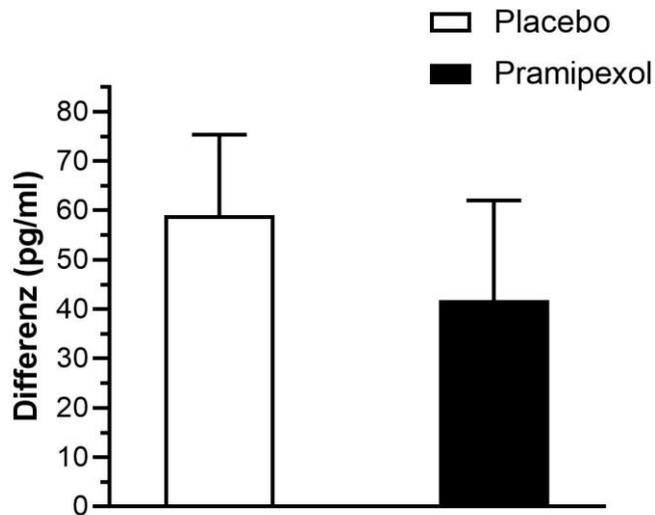


Abbildung 11. Mittelwerte der Differenzen im Ghrelin-Blutspiegel, gemessen in pg/ml unter Placebo und Pramipexol.

Im Durchschnitt zeigte sich eine größere Differenz in den Kortisol-Blutspiegeln unter Placebo ($M = -6,15 \pm 4,4$ µg/dl) als unter Pramipexol ($M = -4,81 \pm 4,1$ µg/dl) (Abbildung 12). Aus den Ergebnissen des Wilcoxon-Rang Testes ist abzulesen, dass Pramipexol keinen Effekt auf die Kortisol-Spiegel im peripheren Blut hat ($Z = -1,73$, $p = ,084$; $n = 30$).

Ergebnisse

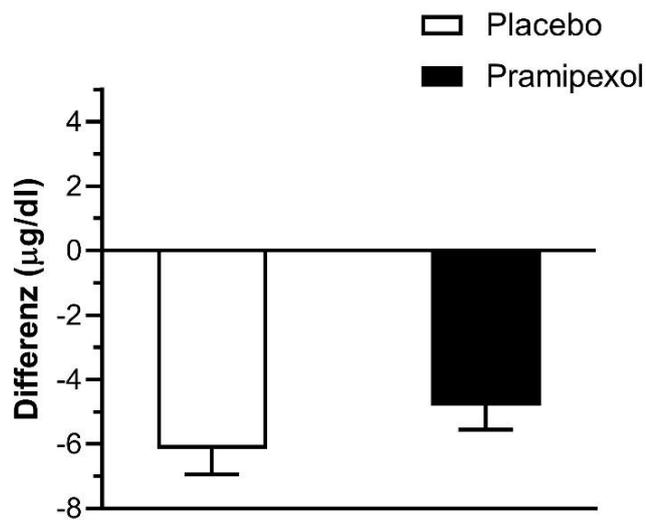


Abbildung 12. Mittelwerte der Differenzen im Kortisol-Blutspiegel, gemessen in µg/dl unter Placebo und Pramipexol.

4.3.2. Dopamin-Vorläufer

Es konnten 30 vollständige Blutdatensätze für die Analyse verwendet werden. Aus den Ergebnissen ist abzulesen, dass Pramipexol keinen Effekt auf das Tyrosin/LNAA ($Z = -0,19$, $p = ,846$, $n = 30$) und Phenylalanin/LNAA Verhältnis ($Z = 1,08$, $p = ,279$, $n = 30$) im peripheren Blut hat.

5. Diskussion

Ziel der hier vorliegenden Studie war es durch Anwendung des Medikamentes Pramipexol, eines nicht-ergolinischen Dopamin-Rezeptoragonisten mit Hauptwirkung an dopaminergen D2- und D3- Rezeptoren, zu prüfen, ob und in welcher Form Dopamin einen Einfluss auf den Mengenkonsum und das Verhalten bei der Auswahl von Nahrungsmitteln hat.

In der Betrachtung aller Diskussionspunkte ist entscheidend, dass Pramipexol wie eingangs erwähnt dosisabhängig sowohl agonistisch stimulierend an postsynaptischen Dopaminrezeptoren, als auch präsynaptisch dämpfend an dopaminergen Autorezeptoren wirken kann (Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015; Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015; Civelli, 2000). Bei der Bindung an verschiedenen Rezeptoren spielt die Affinität dieser für Pramipexol, und damit indirekt die Dosierung des Medikaments, eine Rolle (Eisenreich, Sommer, Hartter, & Jost, 2010; Hamidovic, Kang, & de Wit, 2008; Pizzagalli, et al., 2008). Eine unterschiedliche Dosierung mag daher zu zunächst widersprüchlich erscheinenden Ergebnissen in der Literatur geführt haben (Pugsley, et al., 1995). Einige Vorstudien deuten in die Richtung, dass Pramipexol in niedrigen Dosierungen ($\leq 0,5$ mg) hauptsächlich an präsynaptischen Autorezeptoren Wirkung zeigt und somit die zentrale Dopaminfreisetzung und -synthese abschwächt, während es in höheren Dosierungen motorikfördernde agonistische Wirkungen durch Bindung an postsynaptische Rezeptoren entfaltet (Carter & Müller, 1991; Eisenreich, Sommer, Hartter, & Jost, 2010; Hamidovic, Kang, & de Wit, 2008; Mierau & Schingnitz, 1992; Pizzagalli, et al., 2008; Ye, Hammer, Carmara, & Münte, 2011). Dementsprechend gehe auch ich bei der Interpretation meiner Ergebnisse aus den Aufgaben Choice-Task, Frühstückanalyse und Blutparameter zur Energiehomöostase von einer präsynaptisch betonten Wirkung des Pramipexols in der hier vorliegenden Studie aus. Die Approach-Avoidance-Task und Willingness-to-Pay-Task wurden durch andere Mitarbeiter der Arbeitsgruppe durchgeführt und ausgewertet und sollen im Folgenden nicht weiter betrachtet werden.

5.1. Der Einfluss von Pramipexol auf das Choice-Task Paradigma

In der hier vorliegenden Studie zeigte Pramipexol entgegen unserer **Primärhypothese** keinen Effekt auf die Auswahl hochkalorischer Bilditems in der Choice-Task. Nachgewiesen werden konnte hingegen, im Einklang mit unserer Primärhypothese, ein Einfluss des Pramipexols auf die erhobenen Reaktionszeiten in der Choice-Task. Generell zeigten die Probandinnen schnellere Reaktionszeiten beim Annehmen als beim Ablehnen von Items beider kalorischen Kategorien. Die Teilnehmerinnen benötigten unter Pramipexol zudem im Vergleich zu Placebo mehr Zeit für die Auswahl hochkalorischer Items, wohingegen sich bei der Auswahl von niedrigkalorischen Bilditems kein relevanter Zeitunterschied hervortat.

In den letzten Jahren beschäftigen sich viele Studien mit dem Modell, dass sowohl automatische, motivational beeinflusste, implizite und somit schnellere, als auch kontrollierte, explizite und dadurch langsamere Entscheidungen in Gegenwart von Nahrungsanreizen Einfluss auf den Beschluss nehmen, ob die fragliche Nahrung konsumiert werden soll oder nicht (Kakoschke, Kemps, & Tiggemann, 2015; Strack & Deutsch, 2004). Die Frage, warum die Probandinnen die Nahrungsbilder unabhängig vom Kaloriengehalt schneller annehmen als ablehnen lässt sich dadurch erklären, dass auf impliziter Ebene ein „approach bias“ für positive Stimuli und Belohnungen besteht. Dieser bereits in der Einleitung beginnend erläuterte „approach bias“ beschreibt ein verstärktes Annäherungsverhalten, das mit schnelleren Reaktionszeiten in der Auswahl ansprechender Stimuli einhergeht. Ein solches Auswahlverhalten sichert evolutionär gesehen das Überleben, indem es die Annäherung an lohnende, positive Stimuli unterstützt und die Auswahl negativer Stimuli vermeidet. Essen ruft dabei als überlebensrelevanter Stimulus besonders starke Reaktionen hervor (Phaf, Mohr, Rotteveel, & Wicherts, 2014). Ein „approach bias“ ließ sich in Vorstudien für Nahrungsmittel, aber auch Alkohol, Tabak und Cannabis nachweisen und besteht bei gesunden Normalgewichtigen, insbesondere bei ungesunden, fettigen und hochkalorischen Lebensmitteln (Brockmeyer, Hahn, Reetz, Schmidt, & Friederich, 2015; Kakoschke, Kemps, & Tiggemann, 2015; Kemps, Tiggemann, Martin, & Elliott, 2013; Veenstra & de Jong, 2010). Übergewichtige oder adipöse Probanden oder Personen unter Nahrungsmangel zeigen noch ausgeprägtere Annäherungstendenzen an Nahrungsitems als Normalgewichtige (Brignell, Griffiths,

Diskussion

Bradley, & Mogg, 2009; Veenstra & de Jong, 2010). Da die Probandinnen zum Zeitpunkt der Choice-Task bereits seit über vierzehn Stunden nüchtern waren, kann angenommen werden, dass der „approach bias“ durch die fehlende Nahrungsaufnahme verstärkt wird. Die Annäherung an ein Item erfolgt umso schneller, je stärker der Belohnungsanreiz des Items wahrgenommen wird (Brignell, Griffiths, Bradley, & Mogg, 2009; Paslakis, et al., 2016), was zumindest in absoluten Zahlen anhand der Reaktionszeiten in der Choice-Task für hochkalorische Items nachvollzogen werden kann. Ein „approach bias“ konnte im Einklang damit auch in der Approach-Avoidance-Task unserer Studie erwiesen werden (Nicolai, 2017).

Basierend auf der These einer Wirkung des Pramipexols an präsynaptischen Autorezeptoren in niedrigen Dosierungen kommt man zu folgenden Schlussfolgerungen:

I. Unter Pramipexol verlangsamten sich, in absoluten Zahlen betrachtet, alle Reaktionszeiten der Choice-Task, sowohl in der Annahme von niedrigkalorischen (LC) als auch in der von hochkalorischen (HC) Items. Solch eine Verlangsamung von Reaktionszeiten war beispielsweise bereits von Pizzagalli et al. (2008) unter Pramipexol beobachtet worden. Die Reduktion lässt sich durch die Einflüsse des verminderten zentralen Dopamins auf, das in der Einleitung erläuterte durch Dopamin regulierte Aufmerksamkeits- und Motivationsverhalten sowie die möglicherweise betroffene Bewegungsinitiierung erklären. Ein sedierender Effekt zählt zu den klassischen Nebenwirkungen des Pramipexols (Hamidovic, Kang, & de Wit, 2008).

II. Zusätzlich zum insgesamt verlangsamten Reaktionsverhalten besteht jedoch unter medikamentösem Einfluss die bereits beschriebene Diskrepanz im Reaktionsverhalten für niedrigkalorische (LC) und hochkalorische (HC) Bilditems. Zwei Studien aus dem Themenfeld des „reinforcement learning“ ließen die Annahme zu, dass es sowohl Ratten als auch Menschen in einer Probabilistic Reward Task unter Pramipexol schwerer fällt, häufiger belohnte Items zu identifizieren, während ihnen das Erkennen seltener belohnter Items leichter fällt. Dies ermöglicht den Rückschluss, dass es den Probandinnen in unserer Studie ebenfalls schwerer fällt, stärker belohnende, hochkalorische Items zu erkennen, während sie in der Identifizierung von niedrigkalorischen Items weniger

beeinträchtigt sind (Der-Avakian, D'Souza, Pizzagalli, & Markou, 2013; Pizzagalli, et al., 2008). Dies könnte zu einer Verzögerung der Reaktionszeit in der Entscheidung über hochkalorische (HC) Items führen, insbesondere dann, wenn explizite Entscheidungs- und Gedankenprozesse zur Bewertung des Items aktiv werden, welche mehr Zeit benötigen als implizite (Strack & Deutsch, 2004). Ein Review von Evans (2003) weist zudem darauf hin, dass ein impliziter Entscheidungsprozess, beispielsweise in Form eines bias, von expliziten, rational gesteuerten Prozessen ausgebremst werden kann (Evans, 2003). In diese Selbstkontrollmechanismen fließen Ernährungseinstellungen, Einstellungen über Körpergewicht, sowie Wissen und Erfahrungen zu Ernährung ein, sodass für hochkalorische Items ein Konfliktpotenzial besteht, welches den Entscheidungsprozess stärker verlangsamt (Drewnowski, 1997; Kakoschke, Kemps, & Tiggemann, 2015).

III. Im Kontrast zu den beobachteten Reaktionszeitveränderungen unter Pramipexol zeigte sich keine Änderung des letztendlich resultierenden Auswahlverhaltens. Eine Erklärung dieser Beobachtung auf Basis einer pharmakologisch ausgebliebenen Wirkung von Pramipexol ist insofern unwahrscheinlich, als dass die Choice-Task zum Zeitpunkt des Wirkmaximums von Pramipexol im Blut durchgeführt wurde. Das unveränderte Auswahlverhaltens lässt vielmehr folgende Schlussfolgerungen zu: Es kann festgestellt werden, dass es nicht zu einer Abnahme der Auswahl von hochkalorischen (HC) Items unter Pramipexol kommt. Eine solche theoretische Beobachtung hätte in einer Minderung der möglichen Dopamin-Ausschüttung in Erwartung von Belohnungen und der Dämpfung von Emotionen bei der Nahrungsaufnahme begründet werden können (Schultz, 2013). Eine vermehrte Aufnahme von hochkalorischen (HC) Items, im Sinne einer verstärkten Suche nach Belohnungen, um eine verminderte Stimulation von Belohnungszentren durch die Verminderung des Dopaminspiegels auszugleichen, kann hier jedoch ebenfalls nicht bestätigt werden. Eine solche Hypothese basiert auf Annahmen von Blum und Berridge (1998), welche sich mit dem Phänomen des „reward deficiency syndrome“ auseinandersetzen. Letztendlich lässt sich vermuten, dass die endgültige Entscheidung über die Annahme oder Ablehnung des präsentierten Bilditems expliziten Entscheidungsmechanismen unterliegt und diese durch Pramipexol, zumindest in der hier angewandten niedrigen und

einmaligen Dosierung, nicht beeinflusst werden. Brockmeyer et al. (2015) beschreiben ebenfalls, dass sobald von den Probanden verlangt wird auf den Inhalt von Essensbildern zu reagieren diese Entscheidung zu einer bewussten wird. In explizite Entscheidungsprozesse fließen neben den bereits erwähnten Ernährungseinstellungen auch Lernprozesse und Vorerfahrungen sowie soziale und gesellschaftliche Prägungen ein (Drewnowski, 1997). Es erscheint unwahrscheinlich, dass diese durch eine einmalige, geringe Manipulation im Wesentlichen verändert werden. Nichtsdestotrotz kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Behandlung von Probandinnen mit höheren Dosierungen von Pramipexol, oder Behandlung über einen längeren Zeitraum, sowie bei Behandlung von Probandinnen, die vom Normalgewicht abweichen, ein Effekt beobachtet werden könnte.

5.2. Der Einfluss von Pramipexol auf das Frühstücks-Paradigma

Es fanden sich in der hier durchgeführten Studie entgegen der **Hypothese 2.1** keine Belege für die Annahme, dass Pramipexol Einfluss auf die Gesamtmenge der konsumierten Nahrungsmittel nimmt und den prozentualen Anteil von hochkalorischen (HC) Items am Gesamtkonsum sowie die absolute Anzahl an konsumierten kcal senkt. Entgegen unserer **Hypothese 2.2** übte Pramipexol in unserer Studie weder auf den Gesamtkalorienkonsum noch auf den Konsum der Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Proteine und Fette) einen Effekt aus. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Probandinnen, unabhängig vom Faktor Medikation, von allen untersuchten Makronährstoffen und berechnet als Energiegehalt in kcal generell mehr bestellten als konsumierten.

Sinn der Frühstücksanalyse war es, das reale Konsumverhalten der Probanden zu überprüfen und mit ihrem Auswahlverhalten in der Choice-Task zu vergleichen. Eine Erfassung des Konsumverhaltens war von einer Vorstudie angeregt worden, um eine Diskrepanz zwischen theoretischem und realem Auswahlverhalten auszuschließen (Brockmeyer, Hahn, Reetz, Schmidt, & Friederich, 2015). Folgende Aspekte ließen sich aus der Analyse ableiten:

I. In der kategorienbasierten Analyse der Frühstücks-Task wurde, ähnlich wie in der Choice-Task, das Auswahlverhalten der Probanden nach Einordnung der angebotenen Nahrungsmittel in eine hoch- und eine niedrigkalorische Gruppe überprüft. Folglich können viele der unter 5.1. diskutierte Aspekte auf diesen Aufgabenteil übertragen werden. Auch hier bestellten die Probandinnen mehr, als sie letztendlich konsumierten. Dieses Verhalten lässt sich ebenfalls auf Basis des bestehenden „approach bias“ für Nahrung, als Form der Belohnung, erklären. Dieser „approach bias“ ist durch die im Vergleich zur Choice-Task länger andauernde Nüchternheit über fünfzehn Stunden vermutlich weiter verstärkt. Zentrale Aussage dieses Analyseteils ist, dass sich in unserer Studie keine Diskrepanz zwischen der rein behavioral betrachteten Auswahl der Choice - Task und der realen anteiligen Auswahl von hoch- und niedrigkalorischen Items in der kategorienbasierten Frühstücksanalyse aufdecken ließ. Theoretisches Auswahl- und tatsächliches Konsumverhalten gleichen sich hier weitestgehend, obwohl in der Frühstücksaufgabe keine alleinige single choice, sondern eine Entscheidung zwischen gleichzeitig angebotenen Items möglich war. Wie in der Choice - Task kam es auch in der Frühstücks-Task zu keiner Veränderung des Verhaltens unter Pramipexol. Allerdings ist kritisch anzumerken, dass das Wirkmaximum des Pramipexols von circa zwei Stunden nach oraler Einnahme zum Zeitpunkt der Frühstücksauswahl bereits länger überschritten war, sodass von einem schwächeren Wirkeffekt des Pramipexols als in der Choice-Task ausgegangen werden muss (Novak & Hubble, 2001).

II. In der kalorienbasierten Analyse der Frühstückstask wurde hingegen die Zusammensetzung der gewählten und konsumierten Nahrung betrachtet. Zentral in dieser Betrachtung sind die drei großen Gruppen von Makronährstoffen. Fette und Kohlenhydrate sind heutzutage zentraler Bestandteil westlicher Ernährung und ihre belohnenden Eigenschaften lassen sich rein evolutionär gesehen darauf zurückführen, dass beide schnelle Energielieferanten darstellen (French & Robinson, 2003; Nesse & Berridge, 1997). Fette werden aufgrund ihres hohen Energiegehalts und ihrer sensorisch, gustatorischen Qualitäten auch als besonders schmackhaft („highly palatable“) angesehen (Carreiro, et al., 2016; Tulloch, Murray, Vaicekonyte, & Avena, 2015; Yeomans, Blundell, & Leshem, 2004). Proteine hingegen wirken von allen drei Makronährstoffen am stärksten sättigend und

dämpfen die Nahrungsaufnahme (Fromentin, et al., 2012; Journal, Chaumontet, Darcel, Fromentin, & Tomé, 2012). Ihre Interaktion mit dem Belohnungssystem ist noch nicht endgültig aufgeklärt, sie scheinen jedoch insgesamt deutlich weniger belohnend zu wirken als die beiden anderen Makronährstoffe (Carreiro, et al., 2016; Fromentin, et al., 2012). In unserer Studie ließ sich zunächst kein Effekt des Pramipexols auf die Makronährstoffzusammensetzung nachvollziehen.

III. In einer explorativ durchgeführten Analyse zeigte sich jedoch, dass sich die Probandinnen in eine Responder und eine Non-Responder Gruppe unterteilen lassen. Dabei zeigten die Responder einen Abfall der Bestellmenge und des Konsums der Gesamtkalorien, Kohlenhydrate, Proteine und Fette in Gramm unter Pramipexol, während die Non-Responder umgekehrt einen Anstieg verzeichneten. Sieben Probandinnen wurden durchgängig als Responder eingeordnet, zehn weitere in $\geq 50\%$ der Analysen, sodass größtenteils dieselben Probandinnen derselben Gruppe zuzuordnen sind. Anhand der von mir bisher analysierten Daten lässt sich nur vermuten, dass genetische Grundlagen, physiologische Eigenschaften oder Persönlichkeitseigenschaften und Verhaltensweisen, die teilweise in den Fragebögen erfasst wurden, ursächlich für das unterschiedliche Verhalten der Probandinnen sein könnten.

5.3. Der Einfluss von Pramipexol auf Blutparameter des Glukosestoffwechsels, der Energiehomöostase und der Dopamin-Synthese

5.3.1. Glukose, Insulin, Leptin, Ghrelin, Kortisol

Entgegen unserer **Hypothese 3.1** ließ sich kein Einfluss von Pramipexol auf die peripheren Glukose-Spiegel nachvollziehen. Im Einklang damit und entgegen unserer **Hypothese 3.2** fehlte auch ein Effekt auf die Insulin-Spiegel im Blut. Bekannt war, dass die peripheren Glukose-Spiegel motivations- und appetitregulierende Hirnregionen, unter anderem im Mesencephalon, beeinflussen und eine Veränderung der dortigen Dopamin-Ausschüttung bewirken. Dabei ist gezeigt worden, dass eine Hypoglykämie zu einer erhöhten Dopamin-Ausschüttung, eine Hyperglykämie hingegen zu einer verminderten Dopamin-Ausschüttung führt (Page, et al., 2011; Saller & Kreamer, 1991). Zusätzlich war unter anderem von Saller (1991;1980), Campbell (1971) und Marshall (1976)

Diskussion

dargelegt worden, dass Veränderungen der peripheren Glukose-Spiegel das Ansprechen auf Medikamente verändern kann, welche auf die dopaminerge Neurotransmission einwirken. Hinzukommend konnte zuvor gezeigt werden, dass Dopamin-Agonisten wie Quiniprol die Blutglukose-Konzentration erhöhen (Saller & Kreamer, 1991). Der in unserer Studie fehlende Effekt könnte damit zu vereinbaren sein, dass Pramipexol wie oben erläutert in niedriger Dosierung nur geringe Einflüsse an den postsynaptischen D2-Rezeptoren zeigt, mit deren Aktivierung Saller & Kreamer (1991) und Arneric et. al (1984) die Interaktion mit der Blutglukose erklärten.

Auch bei den explorativ durchgeführten Analysen zum Einfluss von Pramipexol auf die peripheren Blutspiegel des Anorexigens Leptin und des Orexigens Ghrelin, sowie auf das Glukokortikoid Kortisol konnte entgegen der **Hypothese 3.2** kein Effekt des Medikamentes nachgewiesen werden. Sowohl unter Einwirkung von Pramipexol als auch in der Placebo Sitzung wurde ein Abfall der peripheren Spiegel von Insulin und Leptin beobachtet, während die Spiegel von Ghrelin im Blut in beiden Sitzungen einen relativen Anstieg zeigten. Auf physiologischer Basis kann dies folgendermaßen erklärt werden: Zum Zeitpunkt der ersten Blutabnahme befanden sich die Probandinnen bereits seit zwölf Stunden im nüchternen Zustand und der Abstand zur letzten Mahlzeit nahm bis zur zweiten Blutabnahme immer weiter zu, sodass ein Anstieg der Orexigenkonzentrationen, in unserem Fall Ghrelin, sowie ein Abfall der Anorexigenkonzentrationen, hier widergespiegelt durch Insulin und Leptin, als physiologische Reaktion auf den andauernden Hungerzustand erwartet werden konnte (Abizaid, 2009; Gekle, 2014). Auch die Glukokortikoide, in unserem Fall Kortisol, zählen zu den Orexigenen, sodass allein auf Basis der Hungerregulation ein Anstieg dieser möglich erschienen wäre (Gekle, 2014). Die Kortisol-Spiegel, unter Kontrolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse, unterliegen jedoch einer starken zirkadianen Rhythmik mit den höchsten Kortisol-Spiegeln am Morgen etwa zum ersten Messzeitpunkt und stetigem Abfall im Verlauf des Vormittags, was dem hier gemessenen Kortisol-Abfall entspricht (Gekle, 2014). Der etwas geringere Abfall von Kortisol, der sich unter der Gabe von Pramipexol als Trendverlauf zeigte, lässt sich möglicherweise auf eine stärker ausgeprägte Stressreaktion unter dem Medikament zurückführen. Schilling et al. (1992) zeigten unter Gabe einer

Diskussion

geringeren Dosis von 0,3 mg Pramipexol ebenfalls einen leichten Anstieg der Kortisol-Spiegel im Vergleich zu Placebo.

Zur Erklärung des fehlenden Effekts von Pramipexol auf die peripheren Hormonspiegel von Leptin, Insulin und Ghrelin sind verschiedene Ansätze denkbar. Zum einen könnte es sich um eine methodische Problematik handeln. Im hier vorliegenden Experiment wurde Pramipexol ausschließlich einmalig in niedriger Dosierung von 0,5 mg verabreicht. Ein Effekt des Medikaments in höherer Dosierung oder unter einem längeren Behandlungszeitraum ist somit nicht ausgeschlossen und sollte in Folgestudien überprüft werden. Zudem liegt zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt ein geringer Zeitraum von einer Stunde und fünfzig Minuten, sodass angenommen werden könnte, dass eine durch das Medikament ausgelöste Veränderung in den hormonellen Spiegel in möglicherweise bei Beobachtung über den zweiten Messzeitpunkt hinaus hätte nachvollzogen werden können. Auch ein präanalytischer Fehler lässt sich aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Parameter nicht ausschließen, es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass dieser alle drei Hormone gleichzeitig beträfe (Bielohuby, Popp, & Bidlingmaier, 2012). Der zweite Erklärungsansatz geht von einem fehlenden Effekt des Pramipexols auf die hier untersuchten Hormone aus. Die meisten Vorläufer-Studien konzentrieren sich bisher auf die Auswirkungen der peripheren Hormone auf den zentralen, insbesondere den mesolimbischen Dopamin-Haushalt und die dadurch hervorgerufenen Änderungen der Motivation zur Nahrungsaufnahme und der Erwartungshaltung gegenüber Nahrung (van Zessen, van der Plasse, & Adan, 2012). Meist findet eine solche Beeinflussung auf Basis einer Änderung der exzitatorischen und inhibitorischen Impulsrate dopaminerger Neurone im Mittelhirn statt (Abizaid, 2009; Pinto, et al., 2004; van Zessen, van der Plasse, & Adan, 2012). Ein umgekehrter Einfluss von zentralem Dopamin auf die hier aufgezählten peripheren Hormone konnte bisher nur in eingeschränktem Rahmen bestätigt werden und es besteht vergleichsweise wenig Forschungshintergrund. Eine quantitative Messung von Hormonen, welche in Nahrungs- und Belohnungsentscheidungen eine mögliche Rolle spielen, war jedoch von Vorstudien als Ergänzung zu rein behavioralen Analysen gefordert worden, um dieses Wissen weiter ausbauen zu können (Frank, et al., 2010). Ein solches

Diskussion

Zusammenspiel konnte hier unter niedriger und einmaliger Dosierung von Pramipexol jedoch ebenfalls nicht bestätigt werden.

In die gesamte hormonelle Betrachtung ist einzubeziehen, dass das Energie-homöostase-System des menschlichen Körpers, sowie auch das dopaminerge zentrale System sehr komplex sind und vielen verschiedenen Steuer- und Rückkopplungsmechanismen unterliegen. Es ist denkbar, dass eine einmalige geringe Veränderung im zentralen Dopamin-Haushalt durch 0,5 mg Pramipexol erkannt und gegenreguliert wird. Außerdem kommt in Betracht, dass ein Effekt von Pramipexol auf in die Nahrungsregulation eingebundene Hormone und Transmitter besteht, welche von unserer Studie nicht erfasst werden. So wurden zum Beispiel Serotonin, Neuropeptid Y, Cholecystokinin nicht untersucht. Unbeachtet bleibt auch ein möglicher Effekt des Pramipexols auf die hier erhobenen Hormone bei übergewichtigen oder adipösen Patienten im Kontrast zu Normalgewichtigen. Limitierender Faktor unserer Studie ist zudem, dass einige der untersuchten Probandinnen Kontrazeptiva einnahmen, andere nicht, was Unterschiede im hormonellen Haushalt der Frauen hervorgerufen haben könnte und in zukünftigen Studien vermieden werden sollte.

5.3.2. Dopamin-Vorläufer

Ein Anstieg der Dopamin-Vorläufer und LNAA Tyrosin und Phenylalanin im peripheren Blut als Zeichen des Wettbewerbs mit Pramipexol an der Blut-Hirn-Schranke konnte in dieser Studie entgegen der **Hypothese 4** nicht beobachtet werden.

Wie bereits in der Einleitung erläutert zählen Tyrosin und Phenylalanin als Dopamin-Synthesevorläufer gemeinsam mit Tryptophan, Threonin, Methionin, Valin, Leucin, Isoleucin und Histidin zur Gruppe der LNAA (van Spronsen, de Groot, Hoeksma, Reijngoud, & van Rijn, 2010). Veränderungen im peripheren Serum-LNAA-Gehalt durch Aufnahme von Proteinen mit der Nahrung, und somit Modulationen in den peripheren Serumspiegeln von Tyrosin und Phenylalanin, nehmen Einfluss auf den zentralen Dopamin-Spiegel sowie auf die Konzentrationen weiter zentraler Neurotransmitter, unter anderem Serotonin (Wurtman & Fernstrom, 1976). LNAA passieren die Blut-Hirn-Schranke mittels eines speziellen sättigbaren

Diskussion

aktiven Transportsystems, namentlich der Large Amino Acid-1 und -2 Transporter, die außer an der Blut-Hirn-Schranke auch im Gastrointestinaltrakt und an der Niere exprimiert werden (Christensen, Albritton, Kakuda, & MacLeod, 1994; Del Amo, Urtti, & Yliperttula, 2008; Voog & Eriksson, 1992). An diesem Transportsystem kommt es zur Konkurrenz zwischen den verschiedenen LNAAs um die Aufnahme, sodass die Konzentration der einzelnen Aminosäure im Verhältnis zu den anderen LNAA entscheidend wird (Fernstrom, 2013). Das hier zur Berechnung genutzte Verhältnis zwischen Tyrosin und Phenylalanin zu den anderen LNAA (Tyr/LNAA und Phe/LNAA) ist eine der genauesten Methoden, um die zentralen Tyrosin- und Phenylalanin - Spiegel und damit die zentrale Verfügbarkeit von Dopamin-Vorläufern abzubilden (Fernstrom, 2013; Voog & Eriksson, 1992). Bekannt ist, dass es bei der Einnahme von L-DOPA als direktem Dopamin-Vorläufer und Teil der LNAA am oben genannten Transportsystem der Blut-Hirn-Schranke bei gleichzeitiger Aufnahme proteinreicher Mahlzeiten zu einer Einschränkung des Transports kommt (Cooper, Brock, & McDaniel, 2008). Pramipexol überwindet die Blut-Hirn-Schranke nach bisherigen Erkenntnissen jedoch, anders als L-DOPA, über Transportsysteme für organische Kationen, namentlich OCT1-3 (Okura, Ito, Ishiguro, Tamai, & Deguchi, 2007). Obwohl es somit vermutlich zumindest nicht zu einer Konkurrenz um Transportsysteme bei Aufnahme ins ZNS zwischen LNAA und Pramipexol kommt, sollte dennoch explorativ untersucht werden, ob eine Veränderung der zentralen Dopamin-Spiegel durch die Einwirkung von Pramipexol rückkoppelnd auf die LNAA-Spiegel wirkt. In einer Vorstudie war gezeigt worden, dass Apomorphin, als verwandter Dopamin-Agonist, keinen signifikanten Effekt auf LNAA aufweist. Für Pramipexol bestehen keine Vorkenntnisse, allerdings war bereits 1981 von Fernstrom angenommen worden, dass die Interaktion zwischen LNAA und zentralen Neurotransmittern möglicherweise Teil eines Rückkopplungssystems ist, das einen Austausch zwischen peripherem und zentralen Systemen über metabolischen Status und Gehalt der aufgenommenen Nahrung zulässt (Fernstrom, 1981; Labib, Tabbal, & Harik, 2006). Der hier fehlende Effekt des Pramipexols auf die LNAA-Spiegel lässt sich entweder darin begründen, dass Dosis des Medikaments und Überwachungszeitraum der Veränderungen für eine beobachtbare Modulation nicht ausreicht, oder dass kein solcher Rückkopplungsmechanismus für zentrale Dopamin-Spiegeländerungen auf LNAA-Spiegel besteht.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Dopamin neben seiner weit erforschten Rolle in der Entstehung des Morbus Parkinson und der Steuerung willkürlicher Bewegungen auch in Aufmerksamkeits-, Motivations- und Belohnungsprozesse eingreift. Letztgenannte sind wiederum zentrale Steuerungsfaktoren bei der täglichen Nahrungsaufnahme. Insbesondere vor dem Hintergrund einer stetigen Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der westlichen Welt, gewinnt eine mögliche pharmakologische Beeinflussung von Regulationssystemen der Nahrungsaufnahme, neben Allgemeinmaßnahmen zur Gewichtsreduktion, an Bedeutung. Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, die Interaktion von Dopamin und Nahrungseinscheidungen und deren Veränderungen unter der Einwirkung des Dopamin-Agonisten Pramipexol zu untersuchen, sowie die Wechselwirkungen von Dopamin mit anderen in die energetische Homöostase eingebundenen Steuerungshormonen und Metaboliten zu beleuchten.

38 weibliche, gesunde, normalgewichtige Probandinnen (BMI 18,5-24,9 kg/m²) zwischen 18 und 35 Jahren durchliefen hierzu in einem Innersubjekt-Design 2 Sitzungen à sechs Stunden. In anfänglich nüchternem Zustand wurden von diesen, je unter Einnahme eines Placebos und unter Einnahme von 0,5 mg Pramipexol, drei Annäherungs- und Entscheidungsaufgaben im fMRT sowie eine zweizeitige Blutabnahme und eine Auswahl von Frühstückskomponenten absolviert. Die von mir analysierten Daten umfassen das Auswahlverhalten hinsichtlich hochkalorischer und niedrigkalorischer Items, virtuell im fMRT sowie real in der Frühstücksaufgabe. Hinzu kam die Betrachtung der Blutparameter von Insulin und Glukose, Leptin und Ghrelin sowie Kortisol.

Entgegen der Erwartungen nahm Pramipexol weder in der fMRT Choice-Task noch in der Frühstücksaufgabe einen Einfluss auf die Auswahl von hoch- und niedrigkalorischen Items. Ebenfalls konnten keine Einflüsse des Pramipexols auf die Auswahl und den Konsum von Makronährstoffen festgestellt werden, jedoch zeigten sich eine Modulation der Reaktionszeiten. Die Probandinnen benötigten unter Pramipexol mehr Zeit für die Auswahl von hochkalorischen Anreizen als unter Placebo. Dies lässt auf eine erschwerte Identifizierung von starken Belohnungsanreizen und auf Konflikte zwischen impliziten und expliziten

Zusammenfassung und Ausblick

Entscheidungsprozessen rückschließen. Ein Einfluss des Pramipexols auf die periphere Blutglukose, die peripheren Blutspiegel der Anorexigene Insulin und Leptin sowie des Orexigens Ghrelin, des Kortisols und der Dopamin-Vorläufer Phenylalanin und Tyrosin konnte in der hier vorgestellten Studie unter einmaliger, niedrigdosierter Anwendung des Medikamentes nicht nachgewiesen werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass Dopamin trotz fehlender Effekte auf das Auswahlverhalten in die Steuerung der Nahrungsaufnahme und Nahrungszusammensetzung involviert ist. Allerdings lässt sich aufgrund der Komplexität der Steuerungsmechanismen der Energiehomöostase kein einfaches Ursache-Wirkungs-Prinzip aufstellen. Es ist daher als sinnvoll anzusehen, die hier untersuchten Effekte unter längerfristiger Pramipexoleinwirkung oder Anwendung verwandter Medikamentengruppen zu überprüfen und das Zusammenspiel mit anderen Neurotransmittersystemen tiefergehend zu erforschen.

Literaturverzeichnis

- Abizaid, A. (2009). Ghrelin and Dopamine: New Insights on the peripheral Regulation of appetite. *Journal of Neuroendocrinology* 21, pp. 787-793.
- Almaric, M., & Koob, G. (1987). Depletion of Dopamine in the Caudate Nucleus but not in Nucleus Accumbens impairs Reaction-Time performance in rats. *The Journal of Neuroscience* 7(7), pp. 2129-2134.
- Antonini, A., Barone, P., Ceravolo, R., Fabbrini, G., Tinazzi, M., & Abruzzese, G. (2010). Role of Pramipexole in the Management of Parkinson's Disease. *CNS drugs* 24(10), pp. 829-841.
- Arneric, S., Chow, S. B., Webb, R., Fischer, L., & Long, S. (1984). Evidence that central dopamine receptors modulate sympathetic neuronal activity to alter glucoregulatory mechanisms. *Neuropharmacology* (23), pp. 137-147.
- Baik, J. (2013). Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2. *BMB Reports*, pp. 519-526.
- Baik, J. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviours. *Frontiers in Neural Circuits* 7(152).
- Baker, T., Morse, E., & Sherman, J. (1986). The motivation to use drugs: A psychobiological analysis of urges. P. C. Rivers (Ed.), *The Nebraska symposium on motivation: Alcohol use and abuse*, pp. 257-323.
- Beaulieu, J., & Gainetdinov, R. (2011). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev.* 63, pp. 182-217.
- Beaulieu, J., Espinoza, S., & Gainetdinov, R. (2015). Dopamine receptors – IUPHAR Review 13. *British Journal of Pharmacology* 172, pp. 1-23.
- Benkert, O., Gründer, G., & Wetzel, H. (1992). Dopamine Autoreceptor Agonists in the Treatment of Schizophrenia and Major Depression. *Pharmacopsychiat.* 25, pp. 254-260.
- Berridge, K. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 191, pp. 391-431.
- Berridge, K., & Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 28, pp. 309-69.
- Bielohuby, M., Popp, S., & Bidlingmaier, M. (2012). A guide for measurement of circulating metabolic hormones in rodents: Pitfalls during the pre-analytical phase. *Molecular Metabolism* 1(1-2), pp. 47-60.

Literaturverzeichnis

- Billes, S., Simonds, S., & Cowley, M. (2012). Leptin reduces food intake via a dopamine D2 receptor-dependent-mechanism. *Molecular Metabolism* 1, pp. 86-93.
- Blechert, J., Feige, B., Hejckak, G., & Tuschen-Caffier, B. (2010). To eat or not to eat? Availability of food modulates the electrocortical response to food pictures in restrained eaters. *Appetite* 54, pp. 262-268.
- Blechert, J., Meule, A., Busch, N., & Ohla, K. (2014). Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Frontiers in Psychology* 5, p. 617.
- Blum, K., Thanos, P., & Gold, M. (2014). Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome. *Frontiers in Psychology* 5.
- Born, J., Lennens, S., Ruthers, F., Nieuwenhuizen, A., Formisano, E., Goebel, R., & Westerlerp-Platenga, M. (2010). Acute stress and food-related reward activation in the brain during food choice during eating in the absence of hunger. *International Journal of Obesity* 34, pp. 172-181.
- Branca, F., Nikogosian, H., & Lobstein, T. (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary*. WHO.
- Brignell, C., Griffiths, T., Bradley, B., & Mogg, K. (2009). Attentional and approach biases for pictorial food cues. Influence of external eating. *Appetite*, 52(2), pp. 299-306.
- Brockmeyer, T., Hahn, C., Reetz, C., Schmidt, U., & Friederich, H. (2015). Approach bias and cue reactivity towards food in people with high versus low levels of food craving. *Appetite* 95, pp. 197-202.
- Broekkamp, C., van Dongen, P., & van Rossum, J. (1977). Neostriatal involvement in reinforcement and motivation. In *Psychobiology of the striatum*. Amsterdam: Elsevier Holland.
- Campbell, B., & Fibiger, H. (1971). Potentiation of amphetamine-induced arousal by starvation. *Nature* 233, pp. 424-425.
- Carreiro, A., Dhillon, J., Gordon, S., Higgins, K., Jacobs, A., MacArthur, B., . . . Mattes, R. (2016). The Macronutrients, Appetite, and Energy Intake. *Annual Review of Nutrition* 36(1), pp. 73-103.
- Carter, A., & Müller, R. (1991). Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo. *European Journal of Pharmacology* 200, pp. 65-72.
- Caravaggio, F., Berlido, C., Hahn, M., Feng, Z., Fervaha, G., Gerretsen, P., . . . Graff-Guerrero, A. (2015). Reduced Insulin Sensitivity Is Related to Less Endogenous Dopamine at D2/3 Receptors in the Ventral Striatum in Healthy Nonobese Humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(7).
- Christensen, H., Albritton, L., Kakuda, D., & MacLeod, C. (1994). Gene-Product Designations for Amino Acid Transporters. *Journal of experimental Biology* 196, pp. 51-57.

Literaturverzeichnis

- Cincotta, A., Tozza, E., & Scislowski, P. (1997). Bromocryptine/SKF38393 treatment ameliorates obesity and associated metabolic dysfunctions in obese (ob/ob) mice. *Life Sci.* 61, pp. 951-956.
- Civelli, O. (2000). Molecular biology of dopamine receptor subtypes. In K. D. Bloom FE (Ed.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven.
- Cone, J., Roitman, J., & Roitman, M. (2015). Ghrelin regulates phasic dopamine and nucleus accumbens signaling evoked by food-predictive stimuli. *Journal of Neurochemistry* 133(6), pp. 844-856.
- Cooper, M., Brock, D., & Mc Daniel, C. (2008). Interaction Between Levodopa and Enteral Nutrition. *Annals of Pharmacotherapy* 42(3), pp. 439-442.
- de Araujo, I., Ferreira, J., Tellez, L., Ren, X., & Yeckel, W. (2012). The Gut-Brain Dopamine Axis: A Regulatory System for Caloric Intake. *Physiology and Behavior* 106(3), pp. 394-399.
- De Fronzo, R. (2011). Bromocriptine: A Sympatholytic D2 Dopamine Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 34, pp. 789-795.
- Del Amo, E., Urtti, A., & Yliperttula, M. (2008). Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 35, pp. 161-174.
- Del Parigi, A., Chen, K., Salbe, A., Reiman, E., & Tataranni, A. (2003). Are We Addicted to Food? *Obesity Research* 11, pp. 493-495.
- Der-Avakian, A., D'Souza, M., Pizzagalli, D., & Markou, A. (2013). Assessment of reward responsiveness in the response bias probabilistic reward task in rats: implications for cross-species translational research. *Translational Psychiatry* 3 (8).
- DiLeone, R. (2009). The influence of leptin on the dopamine system and implications for ingestive behavior. *International Journal of Obesity*, pp. 25-29.
- dos Santos Silva, C., Barosa, F., Lima, G., Warszuwski, L., Fonks, R., Domingues, R., & Gadelha, M. (2011). BMI and Metabolic Profile in Patients with Prolactinoma Before and After Treatment with Dopamine Agonists. *Obesity* 19 (4), pp. 800-805.
- Drewnowski, A. (1997). Taste preferences and food intake. *Annual Review of Nutrition* 17(1), pp. 237-253.
- Drewnowski, A., Kurth, C., Holden-Wiltse, J., & Saari, J. (1992). Food preferences in human obesity: Carbohydrates versus fats. *Appetite* 18(3), pp. 207-221.
- Eisenreich, W., Sommer, B., Hartter, S., & Jost, W. (2010). Pramipexole Extended Release: A Novel Treatment Option in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, pp. 1-7.
- Eisenstein, S., Gredysa, D., Antenor-Dorsey, J., Green, L., Arbaláez, A., Koller, J., . . . Hershey, T. (2015). Insuline, Central Dopamine D2 Receptors, and Monetary Reward Discounting in Obesity. *PLoS ONE* 10(7).

Literaturverzeichnis

- Elsworth, J., & Roth, R. (1997). Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* 144, pp. 4-9.
- 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 (1), pp. 37-49.
- Evans, J. (2003). In two minds: dual-process accounts of reasoning. *Trends in Cognitive Sciences* 7(10), pp. 454-459.
- Fernstrom, J. (1981). Effects of Precursors on Brain Neurotransmitter Synthesis and Brain Function. *Diabetologia* 20, pp. 281-289.
- Fernstrom, J. (2013). Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids* 45(3), pp. 419-430.
- Fernstrom, J., & Fernstrom, M. (1994). Dietary effects on tyrosine availability and catecholamine synthesis in the central nervous system: possible relevance to the control of protein intake. *Proceeding of the Nutrition Society* (53), pp. 419-429.
- Ferrario, C., Labouebe, G., Liu, S., Nieh, E., Routh, V., Xu, S., & O'Connor, E. (2016). Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. *The Journal of Neuroscience* 36(45), pp. 11469-11481.
- Figlewicz, D., Bennett, J., Naleid, A., Davis, C., & Grimm, J. (2006). Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. *Physiology and Behaviour* 89(4), pp. 611–616.
- Frank, S., Laharnar, N., Kullmann, S., Veit, R., Canova, C., Hegner, Y., . . . Preissl, H. (2010). Processing of food pictures: Influence of hunger, gender and calorie content. *Brain Research* 1350, pp. 159-166.
- Freissmuth, M., Offermann, S., & Böhm, S. : *Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. In: *Pharmakologie&Toxikologie*. pp. 322-324, Springer Verlag, Heidelberg, 2012
- French, S., & Robinson, T. (2003). Fats and food intake. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 6, pp. 629-634.
- Fromentin, G., Darcel, N., Chaumontet, C., Marsset-Baglieri, A., Nadkarni, N., & Tome, D. (2012). Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutrition Research Reviews* 25, pp. 29-39.
- Garcia Barrado, M., Iglesias Osma, M., Blanco, E., Hernández, M., Sánchez Robledo, V., Catalano Iniesla, L., . . . Carretero, J. (2015). Dopamine Modulates Insulin Release and Is Involved in the survival of Rat Pancreatic Beta Cells. *PLoS ONE* 10(4).
- García-Tournadú, I., Ornstein, A., Chamson-Reig, A., Wheeler, M., Hill, D., Arany, E., . . . Becu-Villalobos, D. (2010). Disruption of the Dopamine D2 Receptor Impairs Insulin Secretion and Causes Glucose Intolerance. *Endocrinology* 151(4), pp. 1441-1450.

Literaturverzeichnis

- Gautron, L., & Elmquist, J. (2011). Sixteen years and counting: an update on Leptin in energy balance. *The Journal of Clinical Investigation* 121 (6).
- Gearhardt, A., Davis, C., Kuschner, R., & Brownell, K. (2011). The Addiction Potential of Hyperpalatable Foods. *Current Drug Abuse Reviews*, pp. 140-145.
- Gekle, M: Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Silbernagl, S., Kurtz, A., Pape, H. (Hrsg.): Physiologie. 7. Auflage, pp. 558-565, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014
- Hall, R. (1998). *Psychology World*: https://web.mst.edu/~psyworld/within_subjects.htm; aus dem Internet entnommen 14.07.2018.
- Hamidovic, A., Kang, U., & de Wit, H. (2008). Effects of Low to Moderate Acute Doses of Pramipexole on Impulsivity and Cognition in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, pp. 45-51.
- Harder, U., Berthold, K., & Preissner, W. (2011). Quantification of 22 plasma amino acids combining derivatization and ion-pair LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B* 879(7-9), pp. 495-504.
- Heinrich, P., Müller, M., & Graeve, L. (2014). *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jerlhag, E., Egecioglu, E., Dickson, S., & Engel, J. (2010). Glutamatergic regulation of ghrelin induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addiction Biology* 16, pp. 82-91.
- Johnson, P., & Kenny, P. (2010). Addiction like reward dysfunction in compulsive eating in obese rats: Role for dopamine D2 Receptors. *Natural Neuroscience*.
- Journel, M., Chaumontet, C., Darcel, N., Fromentin, G., & Tomé, D. (2012). Brain Responses to High-Protein Diets. *Advances in Nutrition* 3(3), pp. 322-329.
- Jucaite, A. (2002). Dopaminergic modulation of cerebral activity and cognitive functions. *Medicina* 38, pp. 357-362.
- Kakoschke, N., Kemps, E., & Tiggemann, M. (2015). Combined effects of cognitive bias for food cues and poor inhibitory control on unhealthy food intake. *Appetite* 87, pp. 358-364.
- Kemps, E., Tiggemann, M., Martin, R., & Elliott, M. (2013). Implicit Approach–Avoidance Associations for Craved Food Cues. *Journal of Experimental Psychology* 19, pp. 30-38.
- Kok, P., Roelfsema, F., Frölich, M., van Pelt, J., Meinders, A., & Pijl, H. (2006). Activation of Dopamine D2 Receptors Lowers Circadian Leptin Concentrations in Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (8), pp. 3236-3240.
- Labib, B., Tabbal, S., & Harik, S. (2006). Effect of apomorphine on plasma large neutral amino acids in volunteer subjects. *Neurosciences* 11, pp. 219-220.

Literaturverzeichnis

- Labouèbe, G., Liu, S., Dias, C., Zou, H., Wong, J., Karunakaran, S., . . . Borgland, S. (2013). Insulin induces long term depression of VTA dopamine neurons via endocannabinoid-mediated mechanism. *Nat Neurosci* 16 (3), pp. 300-308.
- Leinninger, G., Yo, Y., Leshan, R., Louis, G., Yang, H., Barrera, J., . . . Myers Jr., M. (2009). Leptin acts via Leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metabolism* 10 (2), pp. 89-98.
- Logan, J., Pappas, N., Wong, C., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 357, pp. 354-357.
- Luo, S., & Huang, E. (2016). Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways. From Neurogenesis to Circuit Assembly. *American Journal of Pathology* 186, pp. 478-488.
- MacLeod, C., & Mathews, A. (2012). Cognitive Bias Modification Approaches to Anxiety. *Annual Review of Clinical Psychology* 8(1), pp. 189-217.
- Marshall, J., Friedman, M., & Heffner, T. (1976). Reduced anorexic and locomotor-stimulant action of d-amphetamine in alloxan-diabetic rats. *Brain Research* 111, pp. 428-432.
- Mierau, J., & Schingnitz, G. (1992). Biochemical and pharmacological studies on pramipexole, a potent and selective dopamine D2 receptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 215, pp. 161-170.
- Missale, C., Nash, S., Robinson, S., Jaber, M., & Caron, M. (1996). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews* 78, pp. 190-212.
- Montgomery, A., Mc Tavish, S., Cowen, C., & Grasby, P. (2003). Reduction of Brain Dopamine Concentration with dietary Tyrosine plus Phenylalanine Depletion: An [11C] Raclopride PET Study. *Am J Psychiatry* 160:10.
- Montgomery, A., Mc Tavish, S., Cowen, P., & Grasby, P. (2003). Reduction of Brain Dopamine Concentration With Dietary Tyrosine Plus Phenylalanine Depletion: An [11C]Raclopride PET Study. *American Journal of Psychiatry* 166, pp. 1887-1889.
- Murray, S., Tulloch, A., Gold, M., & Avena, N. (2014). Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nature Reviews, Endocrinology*.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, pp. 194-198.
- Nesse, R., & Berridge, K. (1997). Psychoactive Drug Use in Evolutionary Perspective. *Science* 278, pp. 63-68.
- Nicolai, S.: „Du bist, was Du isst“? – Der Einfluss von Dopamin auf menschliche Entscheidungsvariabilität im Kontext von impliziten Nahrungsentscheidungen. *Bachelorarbeit im Rahmen des Studiengangs Psychologie, Lübeck, Juni 2017*

Literaturverzeichnis

- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology* 67, pp. 53-83.
- Novak, P., & Hubble, J. (2001). Pramipexole: a nonergot dopamine agonist as drug therapy in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 1 (1), pp. 43-51.
- Okreglicka, K. (2015). Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. *Rocz Panstw Zakl Hig* 66, pp. 97-105.
- Okura, T., Ito, R., Ishiguro, N., Tamai, I., & Deguchi, Y. (2007). Blood-brain barrier transport of pramipexole, a dopamine D2 agonist. *Life Sciences* 80, pp. 1564-1571.
- Opland, D., Leininger, G., & Meyers Jr., M. (2010). Modulation of the mesolimbic dopamine system by Leptin. *Brain Research* 1350, pp. 65-70.
- Page, K., Seo, D., Belfort-De Aguiar, R., Lacadie, C., Dzuira, J., Naik, S., . . . Sinha, R. (2011). Circulating glucose levels modulate neural control of desire for high-caloric foods in humans. *The Journal of Clinical Investigation* 121 (10), pp. 4161-4169.
- Paslakis, G., Kühn, S., Schaubschläger, A., Schieber, K., Röder, K., Rauh, E., & Erim, Y. (2016). Explicit and implicit approach vs. avoidance tendencies towards high vs. lowcalorie food cues in patients with anorexia nervosa and healthy controls. *Appetite* 107, pp. 171-179.
- Phaf, R., Mohr, S., Rotteveel, M., & Wicherts, J. (2014). Approach, avoidance, and affect: a meta-analysis of approach-avoidance tendencies in manual reaction time tasks. *Frontiers in Psychology* 5(378).
- Phillips, A., Vacca, G., & Ahn, S. (2008). A top-down perspective on dopamine, motivation and memory. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 90(2), pp. 236-249.
- Pinto, S., Roseberry, A., Liu, H., Diano, S., Shanabrough, M., Cai, X., . . . Horvath, T. (2004). Rapid Rewiring of Arcuate Nucleus Feeding Circuits by Leptin. *Science* 304, pp. 110-117.
- Pizzagalli, D., Evens, E., Cowman Schetter, E., Frank, M., Pajtas, P., Santesso, D., & Culhane, M. (2008). Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans: Behavioral evidence from a laboratory-based measure of reward responsiveness. *Psychopharmacology* 196, pp. 221-232.
- Pugsley, T., David, M., Akunne, H., Mac Kenzie, R., Shih, Y., Damsma, G., . . . Cooke, L. (1995). Neurochemical and functional characterization of the preferentially selective dopamine D3 agonist PD 128907. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 275(3).
- Pullmann, S., Watts, R., Juncos, J., & Sanes, J. (1990). Movement amplitude choice reaction time performance in Parkinson's disease may be independent of dopaminergic status. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 53, pp. 279-283.

Literaturverzeichnis

- Riba, J., Krämer, U., Heldmann, M., Richter, S., & Münte, T. (2008). Dopamine Agonist Increases Risk Taking but Blunts Reward-Related Brain Activity. *PLoS ONE* 3.
- Rihet, P., Possomai, C., Micallef-Roll, J., Blin, O., & Hasbroucq, T. (2002). Dopamine and human information processing: a reaction-time analysis of the effect of levodopa in healthy subjects. *Psychopharmacology* 163, pp. 62-67.
- Rote Liste®. (April 2016). *Fachinformation SIFROL® Tabletten*.
- Salamone, J. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology* 107, pp. 160-174.
- Salamone, J. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in aversive motivation. *Behavioural Brain Research* 61, pp. 117-133.
- Salamone, J., & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions. *Neuron* 76, pp. 470-485.
- Salamone, J., Correa, M., Mingote, S., & Weber, S. (2005). Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current Opinion in Pharmacology* 5, pp. 34-41.
- Saller, C., & Chiodo, L. (1980). Glucose suppresses Basal Firing and Haloperidol-Induced Increases in the Firing Rate of Central Dopaminergic Neurons. *Science* 210, pp. 1269-1271.
- Saller, C., & Kremer, L. (1991). Glucose concentrations in brain and blood: regulation by dopamine receptor subtypes. *Brain Research* 546(2), pp. 235-240.
- Schilling, J., Adamus, W., & Palluk, R. (1992). Neuroendocrine and side effect profile of pramipexole, a new dopamine receptor agonist, in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 51, pp. 541-548.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences* 30.
- Schultz, W. (2013). Updating dopamine reward signals. *Current Opinion in Neurobiology* 23(2), pp. 229-238.
- Seelig, H. P. (2006). Präanalytik. *Medizinisches Labor Rosenheim*, 26f.
- Sinha, R., & Jastreboff, A. (2013). Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry* 73 (9), pp. 827-835.
- Small, D., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 19, pp. 1709-1715.
- Spohn, H., Coyne, L., Lacoursiere, R., Mazur, D., & Hayes, K. (1985). Relation of Neuroleptic Dose and Tardive Dyskinesia to Attention, Information-Processing, and Psychophysiology in Medicated Schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 42(9), pp. 849-859.

Literaturverzeichnis

- Stouffer, M., Woods, C., Patel, J., Lee, C., Wilkovsky, P., Bao, L., . . . Rice, M. (2015). Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nature Communications* 6 (1).
- Strack, F., & Deutsch, R. (2004). Reflective and impulsive determinants of social behavior. *Personality and Social Psychology Reviews* 8(3), pp. 220-247.
- Taber, K., Black, D., Porrino, L., & Hurley, R. (2012). Neuroanatomy of Dopamine: Reward and Addiction. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 24, pp. 1-4.
- Tulloch, A., Murray, S., Vaicekonyte, R., & Avena, N. (2015). Neural Responses to Macronutrients—Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology* 148 (6), pp. 1205-1218.
- van Spronsen, F., de Groot, M., Hoeksma, M., Reijngoud, D., & van Rijn, M. (2010). Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 33, pp. 671-676.
- van Zessen, R., van der Plasse, G., & Adan, A. (2012). Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of Leptin and Ghrelin on feeding. *Proceedings in the Nutrition Society* 71, pp. 435 - 445.
- Veenstra, E., & de Jong, P. (2010). Restrained eaters show enhanced automatic approach tendencies towards food. *Appetite* 55(1), pp. 30-36.
- Volkow, N., & Wise, R. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neuroscience* 8, pp. 555-560.
- Voog, L., & Eriksson, T. (1992). Is rat brain content of large neutral amino acids (LNAAs) a reflection of plasma LNAAs concentrations? *Journal of Neural Transmission* 87(2), pp. 133-143.
- Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., . . . Hallett, M. (2010). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology* 207, pp. 645-659.
- Wang, G., Oswald, L., Mc Caul, M., Wang, D., Johnson, E., Zhou, Y., . . . Kumar, A. (2007). Association of Amphetamin-Induced Striatal Dopamine Release and Cortisol Responses to Psychological Stress. *Neuropsychopharmacology* 32, pp. 2310-2320.
- Wang, G., Volkow, N., Fowler, J., Logan, J., Abumrad, N., Hitzemann, R., . . . Pascani, K. (1997). Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after Naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 16, pp. 175-182.
- Watson, D., Clark, L., & Tellegen, A. (1988). Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology* 54(6), pp. 1063-1070.

Literaturverzeichnis

- White, N. (1986). Control of Sensimotor Function by Dopaminergic Nigrostriatal Neurons: Influence on Eating and Drinking. *Neuroscience&Biobehavioural Reviews* 10, pp. 15-36.
- WHO. (Juni 2016). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Wiers, C., Stelzel, C., Gladwin, T., Thomas, E., Park, S., Pawelczack, S., . . . BERPPOHL, F. (2015). Effects of Cognitive Bias Modification Training on Neural Alcohol Cue Reactivity in Alcohol Dependence. *Am J Psychiatry* 172, pp. 335-343.
- Wilson, T. (2010). Eating Disorders, Obesity and Addiction. *European Eating Disorders Review* 18, pp. 341-351.
- Wise, R. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews: Neuroscience* 5.
- Wolf, M., & Roth, R. (1990). Autoreceptor regulation of dopamine synthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* (604), pp. 323-343.
- Wren, A., Seal, L., Cohen, M., Brynes, A., Frost, G., Murphy, K., . . . Bloom, S. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(12), p. 5992.
- Wurtman, R., & Fernstrom, J. (1976). Control of brain neurotransmitter synthesis by precursor availability and nutritional state. *Biochemical Pharamcology* 25(15), pp. 1691-1696.
- Wurtman, R., Wurtman, J., Regan, M., Mc Dermott, J., Tsay, R., & Breu, J. (2003). Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *American Journal of Clinical Nutrition* 77, pp. 128-132.
- Ye, Z., Hammer, A., Carmara, C., & Münte, T. (2011). Pramipexole Modulates the Neural Network of Reward Anticipation. *Human Brain Mapping* 32, pp. 800-811.
- Yeomans, M., Blundell, J., & Leshem, M. (2004). Palatability: response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *British Journal of Nutrition* 92, pp. 3-14.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i> Darstellung des Mittelwertvergleiches zur anteiligen Auswahl präsentierte hochkalorischer (HC) und niedrigkalorischer (LC) Bilditems in der Placebo- und Pramipexolbedingung.....	32
<i>Abbildung 2.</i> Mittelwerte der Choice-Task Reaktionszeiten in Millisekunden (ms) für das Annehmen (Acc) oder Ablehnen (Rej) hochkalorischer (HC) und niedrigkalorischer (LC) Bilditems unter Pramipexol und Placebo	33
<i>Abbildung 3.</i> Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Anzahl an hochkalorischen (HC) und niedrigkalorischen (LC) Items unter Pramipexol und Placebo	35
<i>Abbildung 4.</i> Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) kcal unter Pramipexol und Placebo.	36
<i>Abbildung 5.</i> Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Kohlenhydrate in g unter Pramipexol und Placebo.....	38
<i>Abbildung 6.</i> Mittelwerte der bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Proteine in g unter Pramipexol und Placebo.....	39
<i>Abbildung 7.</i> Mittelwerte des bestellten (Ord) und konsumierten (Con) Fettes in g unter Pramipexol und Placebo.....	40
<i>Abbildung 8.</i> Mittelwerte der Differenzen im Glukose-Blutspiegel, gemessen in mg/dl unter Pramipexol und Placebo.....	42
<i>Abbildung 9.</i> Mittelwerte der Differenzen im Insulin-Blutspiegel, gemessen in μ U/ml unter Pramipexol und Placebo.....	43
<i>Abbildung 10.</i> Mittelwerte der Differenzen im Leptin-Blutspiegel, gemessen in ng/ml unter Pramipexol und Placebo.....	43
<i>Abbildung 11.</i> Mittelwerte der Differenzen im Ghrelin-Blutspiegel, gemessen in pg/ml unter Pramipexol und Placebo.....	44
<i>Abbildung 12.</i> Mittelwerte der Differenzen im Kortisol-Blutspiegel, gemessen in μ g/dl unter Pramipexol und Placebo.....	45
<i>Abbildung 13.</i> Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der kcal in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.....	81
<i>Abbildung 14.</i> Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der kcal in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.....	82
<i>Abbildung 15.</i> Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Kohlenhydrate in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.....	83

<i>Abbildung 16.</i> Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Kohlenhydrate in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.	84
<i>Abbildung 17.</i> Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Proteine in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.	85
<i>Abbildung 18.</i> Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Proteine in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.	86
<i>Abbildung 19.</i> Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Fette in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.	87
<i>Abbildung 20.</i> Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Fette in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.	88

Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Lübeck 2020

Astrid Hermsteiner

Ethikvotum

Die hier vorliegende human-experimentelle Studie mit dem Titel „Die Bedeutung von Dopamin für Entscheidungsvariabilität und Regulationsmechanismen bei der Nahrungsaufnahme“ wurde der Studienleiterin Frau Prof. Park unter dem Aktenzeichen 16-227 am 31.10.2016 durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck unter dem Studiennamen Entscheidungsvariabilität (EV) genehmigt.

Anhang

Anhang A. Übersicht über die in den fMRT-Aufgaben verwendeten hoch- und niedrigkalorischen Bilditems

A.1. hochkalorische Bilditems



A.2. niedrigkalorische Bilditems



Anhang B. Übersicht über das Frühstücks-Menü

Frühstücksmenü

Du darfst dir nun aus dem Menü ein Frühstück deiner Wahl zusammenstellen. Jede Portion wird so serviert, wie du sie auf dem Bild siehst. Um eine Speise zu bestellen, trage bitte unter dem Bild ein, wie viele Portionen du gern davon hättest. Du darfst so viele Speisen und Portionen wählen, wie du möchtest. Außerdem kannst du gegebenenfalls Speisen nachbestellen. Das Frühstück dauert insgesamt etwa 30 Minuten. Solltest du eher fertig sein, musst du dich bis zum Ende gedulden, da die Untersuchung erst nach Ablauf dieser Zeit beendet ist.



weißes Brötchen
nachbestellen: _____

Stückzahl: ____



Körnerbrötchen
nachbestellen: _____

Stückzahl: ____



weißes Toast
nachbestellen: _____

Stückzahl: ____



Vollkorntoast
nachbestellen: _____

Stückzahl: ____



Croissant
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Waffel
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Straciatellamuffin
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Schokomuffin
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Chocolate Cookie
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Naturmüsli
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Honigmelone
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Apfel
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Avocado
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Paprika
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Tomate & Mozzarella
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Gurke
nachbestellen:

Stückzahl: ___



junger Gouda
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Leerdammer
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Camembert Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Schafskäse Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Frischkäse Natur Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Kräuterfrischkäse Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Butter Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Hummus Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Räucherlachs Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



hartes Ei Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Salami Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Putenbrust Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Kochschinken Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Schwarzwälder Schinken Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Geflügelmortadella Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Leberwurst Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Erdbeermarmelade Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Aprikosenmarmelade Stückzahl: ___
nachbestellen: ___



Erdnussbutter
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Nutella
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Honig
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Milch
nachbestellen:

Stückzahl: ___



Orangensaft
nachbestellen:

Stückzahl: ___

Kaffee
nachbestellen:

Stückzahl: ___

Anhang C. Abbildungen zur Einteilung in Responder und Non-Responder als Teil der Analyse der Frühstücksaufgabe.

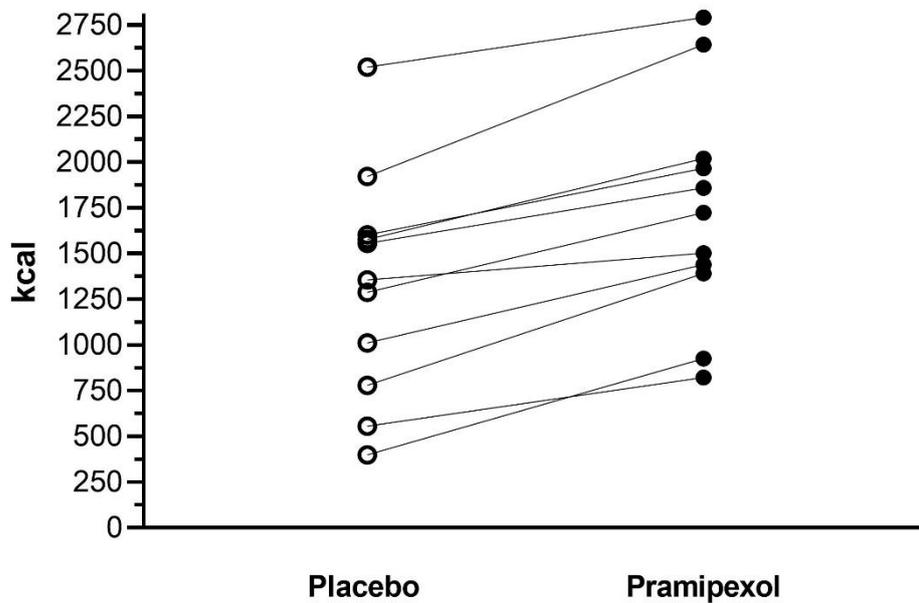
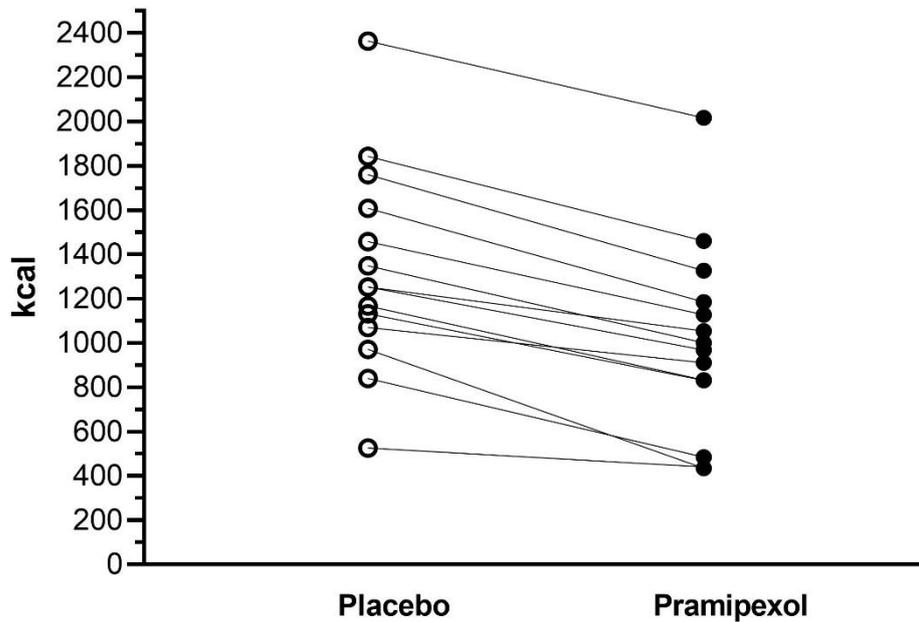


Abbildung 13. Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der kcal in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

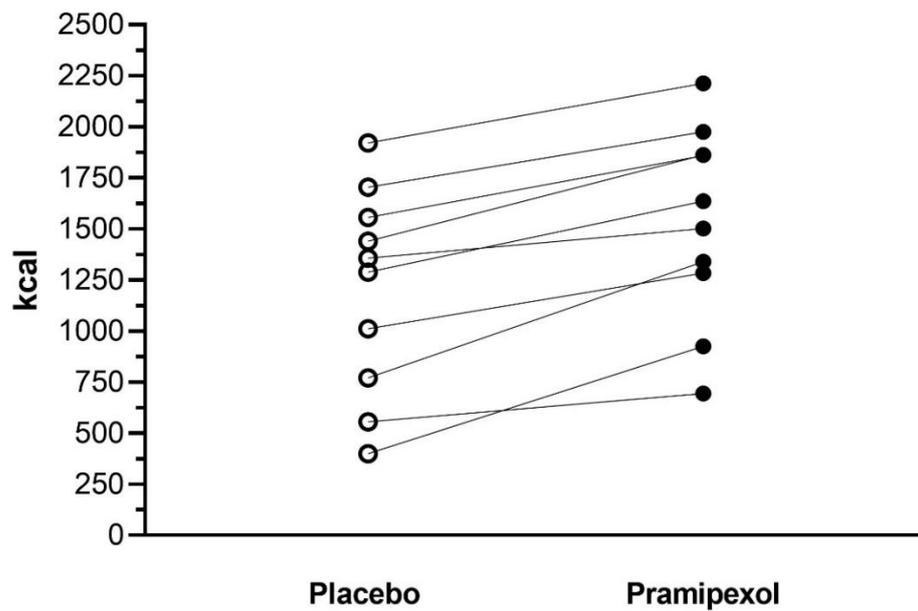
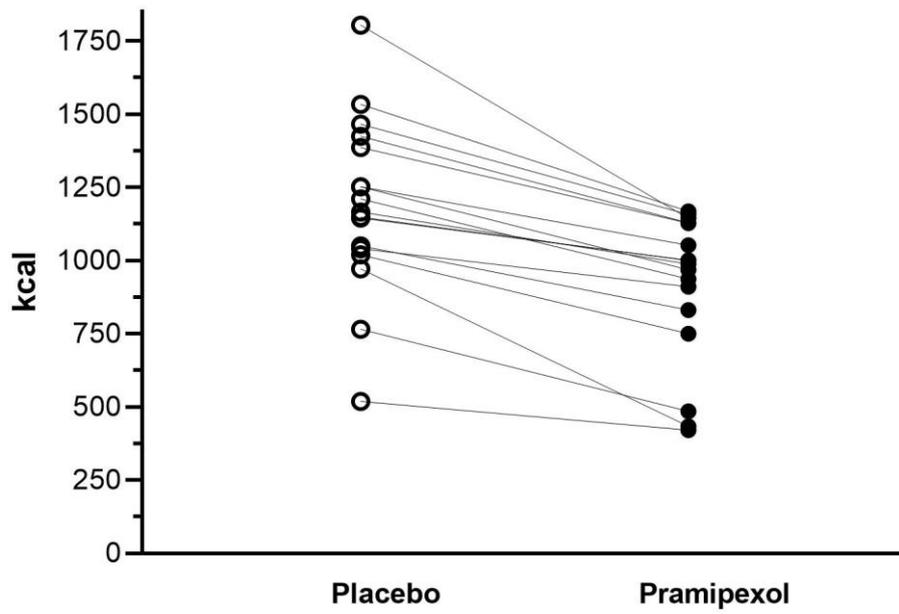


Abbildung 14. Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der kcal in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

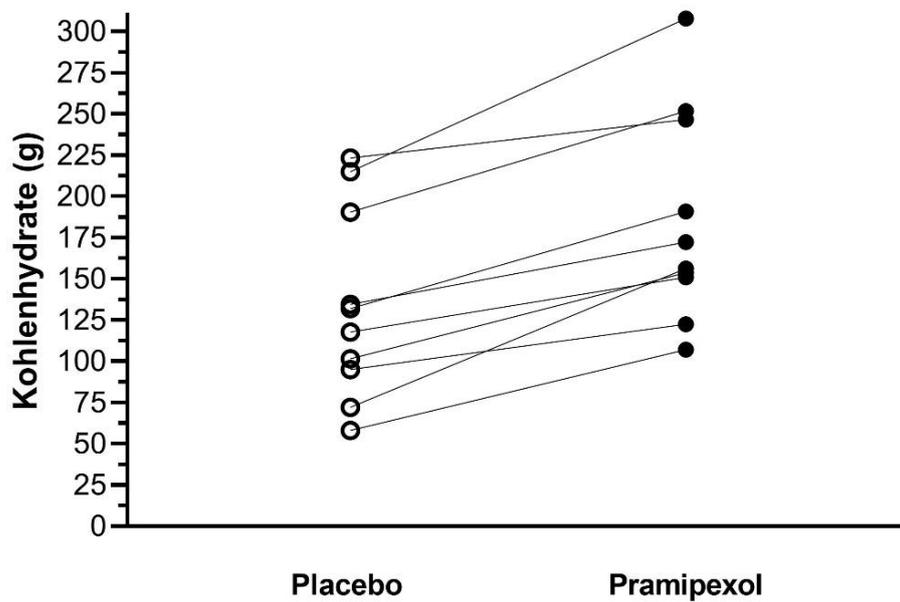
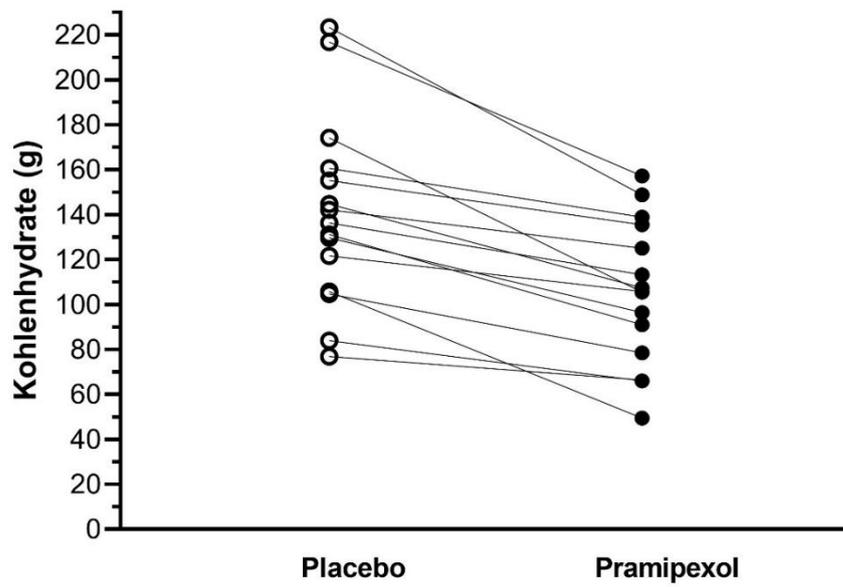


Abbildung 15. Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Kohlenhydrate in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

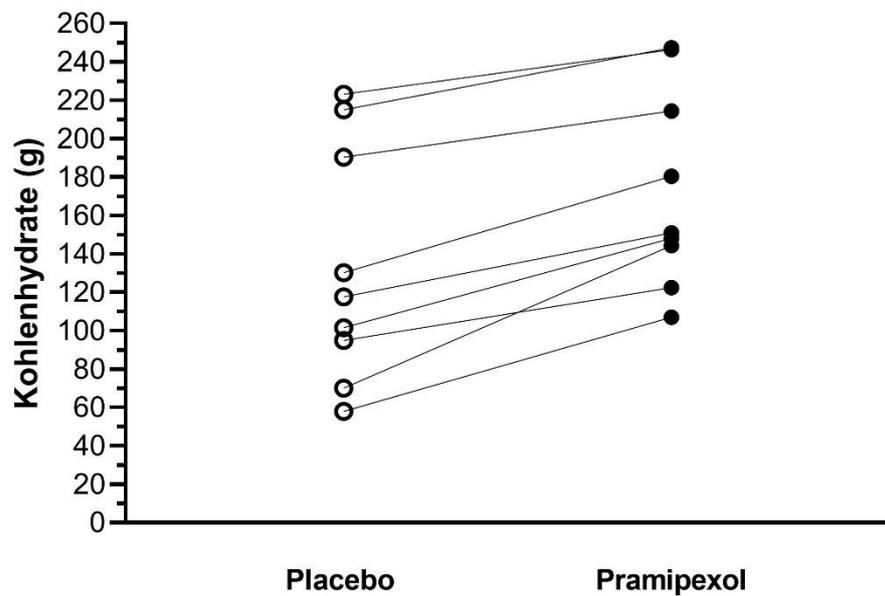
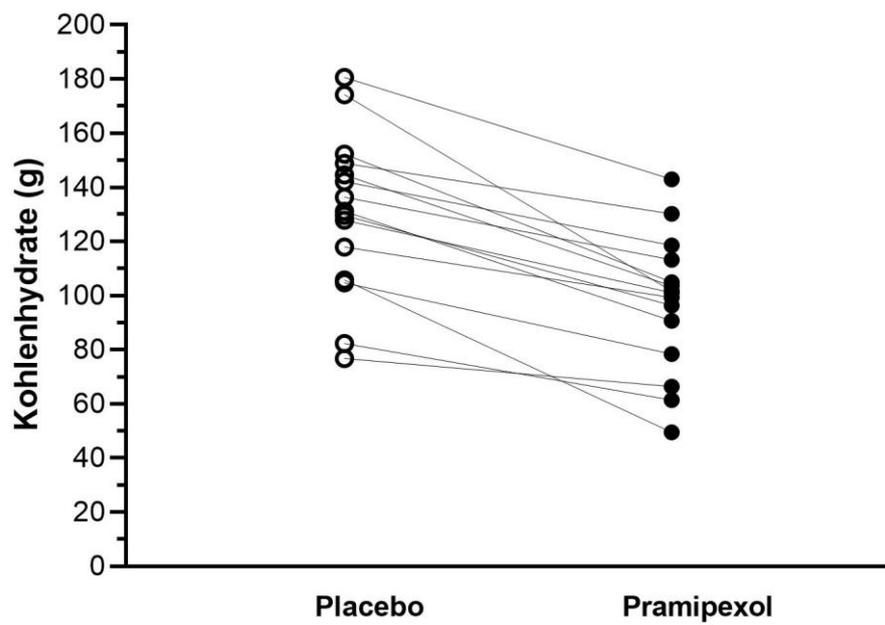


Abbildung 16. Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Kohlenhydrate in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

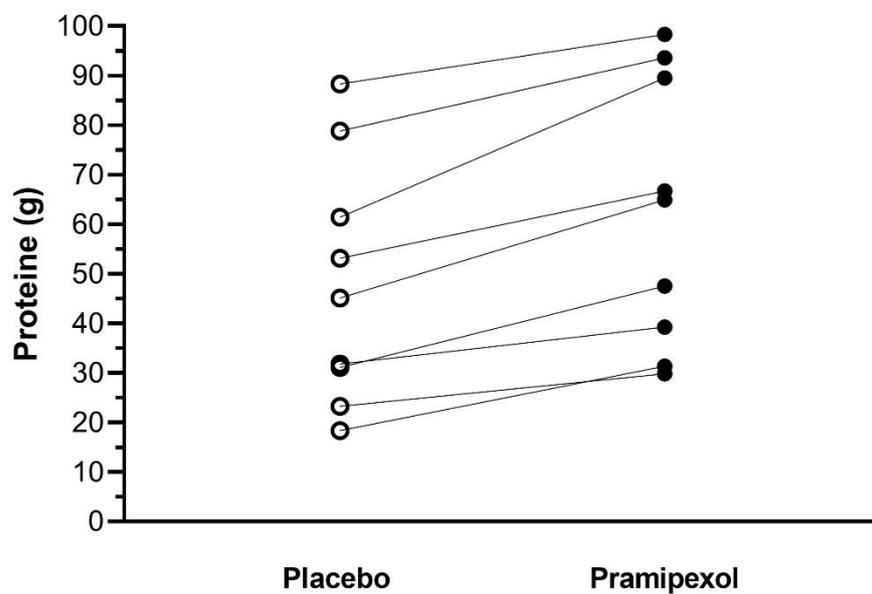
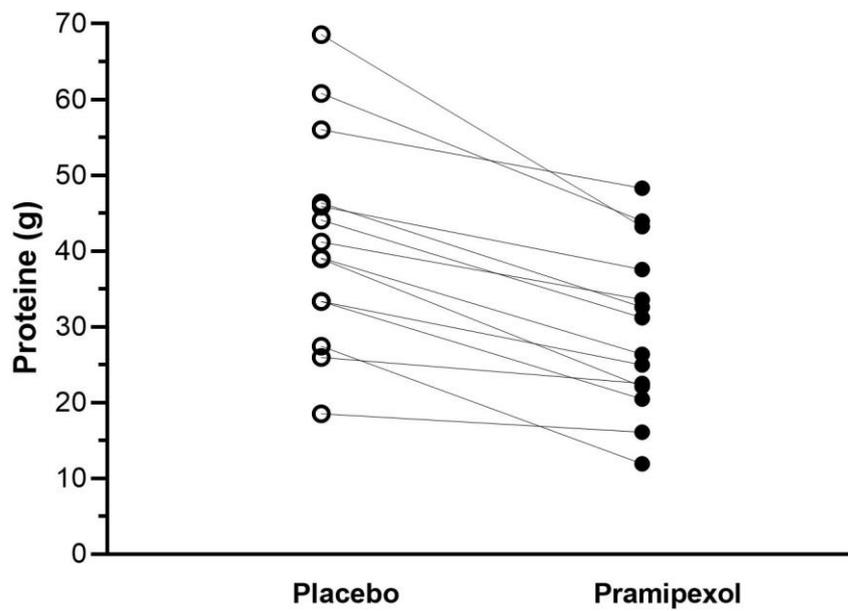


Abbildung 17. Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Proteine in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

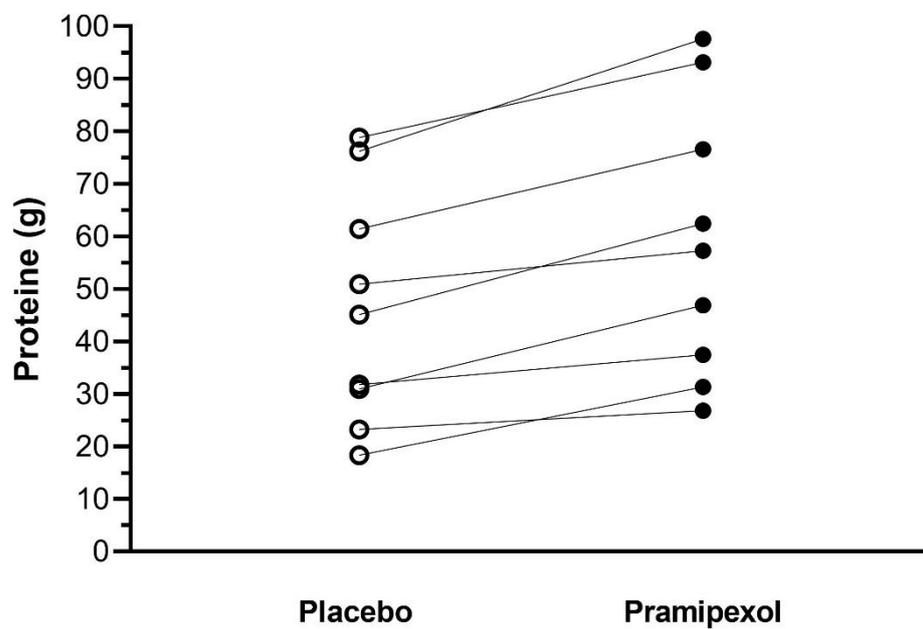
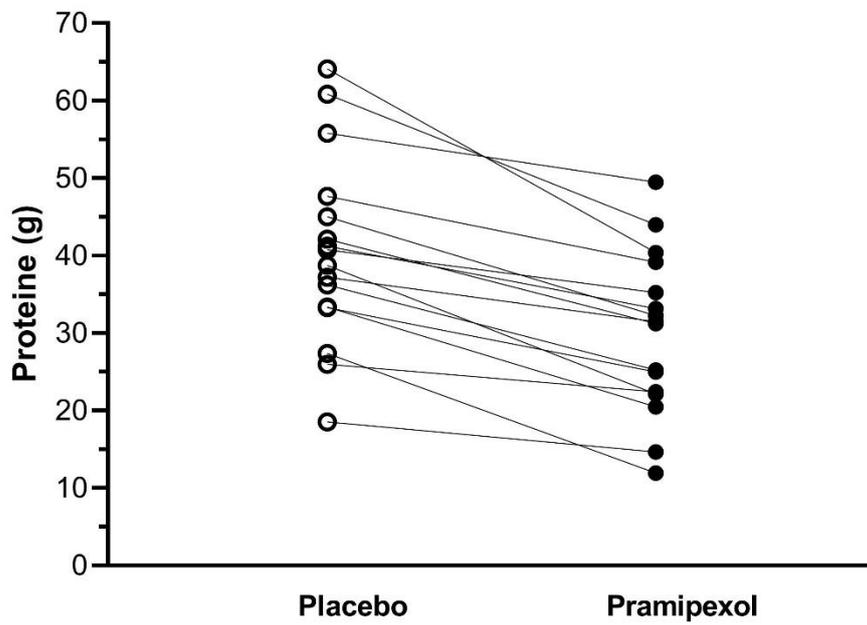


Abbildung 18. Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Proteine in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

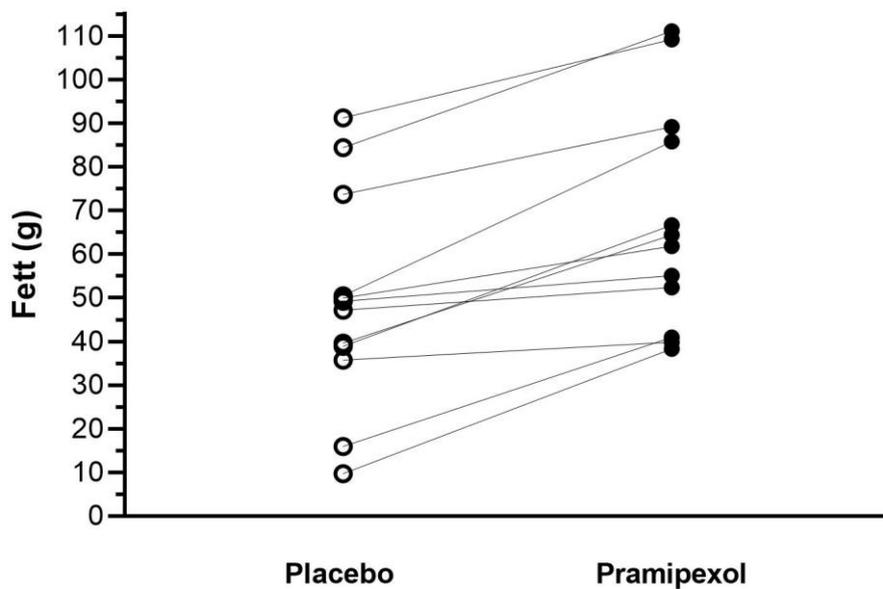
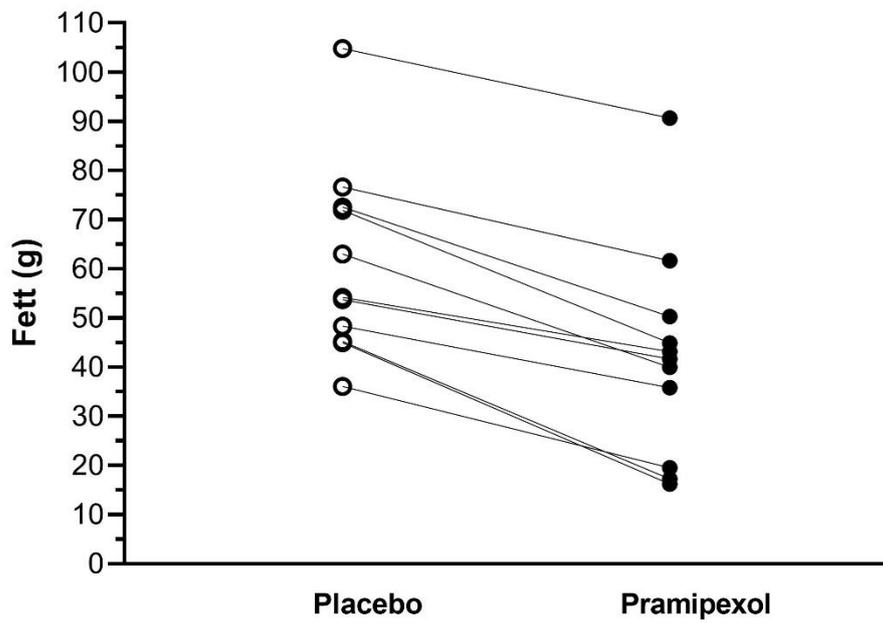


Abbildung 19. Bestellverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Fette in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

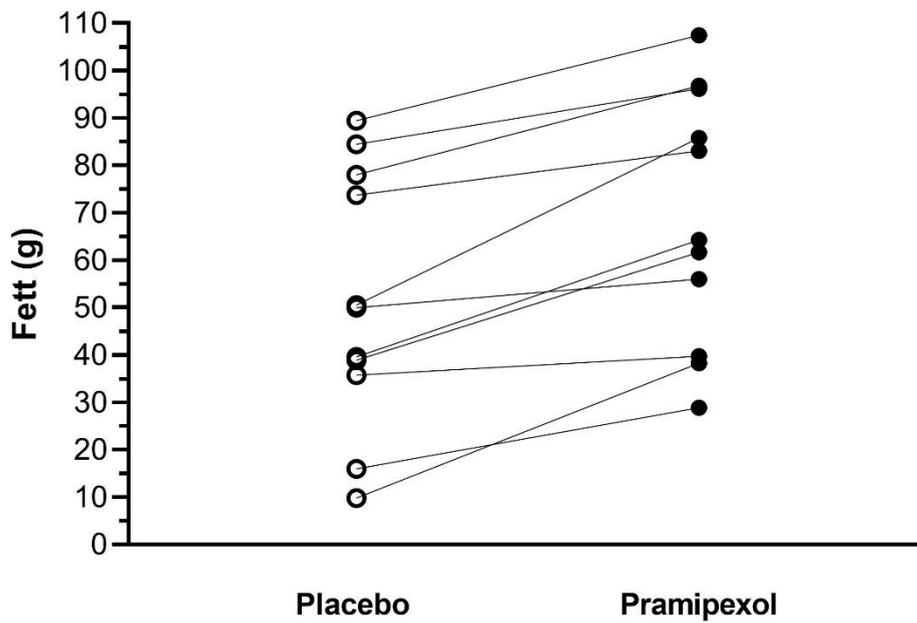
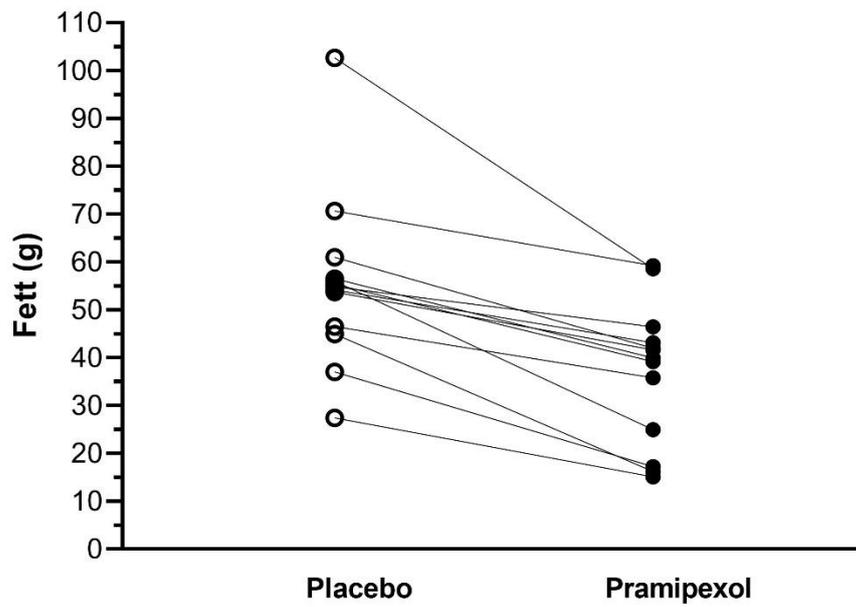


Abbildung 20. Konsumverhalten der Responder und Non-Responder Gruppe hinsichtlich der Fette in Gramm (g) in der Frühstücksaufgabe im Vergleich zwischen Placebo und Pramipexol.

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sebastian Schmid und meiner Studienleiterin Prof. Dr. So Young Park für die Bereitstellung des Themas und die von Beginn an gute Betreuung sowie die umfassende Einführung in zahlreiche Aspekte des wissenschaftlichen Arbeitens danken.

Besonderer Dank gilt Britta Wilms, die stets mit viel Geduld Nachfragen zu Strukturierung und Aufbau der Arbeit beantwortete. Weiterhin danke ich Caroline Burrasch und Apoorva Madipakkam, die mir als wissenschaftliche Mitarbeiterinnen des Institutes für Psychologie I bei allen organisatorischen und statistischen Fragen zur Seite standen. Auch möchte ich mich bei meinen Kommilitoninnen Susanne Nicolai und Mareike Poburski bedanken, die mich bei der Vorbereitung der Studie und der Datenerhebung unterstützt haben. Danken möchte ich in diesem Rahmen auch den anderen Mitarbeitern der AG Park und AG Schmid, die mir in der logistischen Organisation und im Labor zur Seite standen.

Besonders danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf dem gesamten Weg begleitet haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Astrid Hermsteiner
Geboren am 8. August 1994 in Gießen



Schulische Ausbildung

2000-2004 Brüder-Grimm-Schule, Gießen;
Grundschule am Grafel, Rotenburg (Wümme)
2004 – 2013 Ratsgymnasium Rotenburg mit dem Abschluss Abitur (Note: 1,0)
2010/2011 Austauschjahr am Worthing College, Worthing, England (IELTS
Examen Note 8,5)

Akademische Laufbahn

2013 – 2015 Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin,
Universität zu Lübeck
8/2015 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum) (Note gut; 2,5)
2015 – 2020 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin,
Universität zu Lübeck
9/2016-5/2017 Durchführung der klinischen Datenerhebung
6/2017-4/2019 studienbegleitende Verfassung der Dissertation;
Titel: Die Bedeutung von Dopamin für Entscheidungsvariabilität
und Regulationsmechanismen bei der Nahrungsaufnahme
März 2020 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note gut; 2,0)

Sonstiges

2014-2015 Tutorin am Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck
2013-2016 Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes
Seit 2015 Mitglied Rock Your Life! Lübeck
9/2019-11/2019 Freiwilligenarbeit am Indian Institute for Mother and Child (IIMC)

Publikationen

2019 Oroz Artigas S, Liu L, Strang S, Burrasch C, Hermsteiner A,
Münste TF, et al. (2019) Enhancement in dopamine reduces
generous behaviour in women. PLoS ONE 14(12)