

Aus dem

Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Echtzeit-fMRT-Feedback zur willentlichen Beeinflussung
der Gehirnantwort auf Nahrungsreize: eine Pilotstudie an
übergewichtigen und fettleibigen Probanden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Spuckti, Sophia Florentine Jakobina
2020**

Dekan: Professor Dr. B. J. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

2. Berichterstatter: Dr. A. Conzelmann

Tag der Disputation: 06.07.2020

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1. Regulation des Körpergewichts durch das Gehirn	4
1.1.1. Homöostatische Regulation des Körpergewichts durch Hypothalamus und Hirnstamm	6
1.1.2. Belohnungsabhängige Regulation des Körpergewichts durch limbische und paralimbische Gehirnstrukturen	8
1.1.3. Kognitive Kontrolle des Essverhaltens durch Gehirnareale des Präfrontalcortex	10
1.2. Unterschiede zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen in der Regulation des Körpergewichts durch das Gehirn	15
1.2.1. Genetische und soziale Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht	16
1.2.2. Unterschiede zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen in der neuralen Aktivität von Belohnungs- und Selbstkontrollzentren	17
1.3. Funktionelle Konnektivität	20
1.4. Neurofeedback	22
1.5. Fragestellung	23
2. Material und Methoden	25
2.1. Probanden	25
2.2. Studiendesign	25

2.3.	Experimentelles Protokoll	27
2.3.1.	Durchführung des Vor-Trainings.....	28
2.3.2.	Durchführung der Neurofeedback-Trainingseinheiten	31
2.3.3.	Durchführung des Nach-Trainings	35
2.4.	Neuroimaging.....	35
2.4.1.	fMRT-Datenerhebung	35
2.4.2.	fMRT-Datenvorverarbeitung und Analyse	37
2.4.3.	Analyse der Region Of Interest (ROI).....	38
2.4.4.	Ergebnisanalyse des Neurofeedbacktrainings	40
2.4.5.	Online-Analyse der funktionellen Konnektivität	41
2.4.6.	Offline-Analyse der funktionellen Konnektivität	42
2.5.	Statistische Analyse.....	43
3.	Ergebnisse.....	45
3.1.	Funktionelle Konnektivität	45
3.1.1.	Aufgabenstellung der Hochregulation.....	45
3.1.2.	Aufgabenstellung des passiven Betrachtens	47
3.2.	Regionale Aktivierung	48
3.2.1.	Aufgabenstellung der Hochregulation.....	48
3.2.2.	Aufgabenstellung des passiven Betrachtens	50
3.3.	Verhalten.....	50
3.3.1.	Hunger, Sättigung, Appetit und Völlegefühl.....	51
3.3.2.	Angst, Erregung	52
3.3.3.	Bewertung von Lebensmitteln	53
3.3.4.	Snackverzehr.....	54
3.4.	Mentale Strategien.....	54
4.	Diskussion	57
4.1.	Funktionelle Konnektivität zwischen dlPFC und vmPFC	57
4.2.	Regionale Aktivierung.....	59

4.2.1.	Regionale Aktivität des dlPFC und der Insula/Gyrus frontalis inferior	60
4.2.2.	Regionale Aktivität des Striatums	61
4.3.	Verhalten und mentale Strategien	62
4.4.	Limitationen und Ausblick	64
5.	Zusammenfassung	65
6.	Literaturverzeichnis	67
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	92
8.	Danksagungen	93

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AIC	Anteriorer Insularcortex
AgPR	Agouti-related peptide, Agouti-verwandtes Protein
ARC	Arcuate nucleus, Nucleus arcuatus
BDI- II	Beck Depression Inventory II
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor, vom Gehirn stammender neurotropher Faktor
BMI	Body mass index, Körpermasseindex
BOLD	Blood oxygen level, Blutsauerstoffkonzentration
CART	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript, Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript
CERQ	Cognitive emotion regulation questionnaire, Fragebogen der kognitiven und emotionalen Regulation
CKK	Cholezystokinin
CRH	Corticotropin-releasing hormone, Corticotropin freisetzendes Hormon
dIPFC	Dorsolateraler Präfrontalcortex
DMH	Dorsomedial hypothalamus, Nucleus dorsomedialis hypothalami
EFS	External food sensitivity, Externe Lebensmittelsensitivität
EPI	Echo-planar imaging, Echoplanare Bildgebung
FWE	Family-wise-error
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FCQ- T	Food craving questionnaire-trait, Fragebogen zu den Eigenschaften des Verlangens nach Essen
FCQ- S	Food craving questionnaire-state, Fragebogen zum Zustand des Verlangens nach Essen
FOV	Field of view, Sichtfeld
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLM	General linear model, Generelles lineares Modell
HADS	Hospital anxiety and depression scale, Skala zur klinischen Angst und Depression
IFG	Inferior frontal gyrus, Gyrus frontalis inferior
kcal	Kilokalorie
LH	Lateraler Hypothalamus
MNI	Montreal neurological institute, Neurologisches Institut Montreal
MSH	Melanocortin-stimulierendes Hormon

MW	Mittelwert
NAcc	Nucleus accubens
NPY	Neuropeptid Y
NTS	Nucleus tractus solitarii
OFC	Orbitofrontalcortex
PFA	Perifornicaler Hypothalamus
POMC	Proopiomelanocortin
POMS	Profile of mood state, Profil des Gemützustandes
PVN	Paraventricular nucleus, Nucleus paraventricularis hypothalami
ROI	Region Of Interest, Region des Interesses
rtMRT	Real-time functional Magnetresonanztomographie, Echt-zeit funktionelle Magnetresonanztomographie
SEM	Standard error of the mean, Standardfehler
SD	Schichtdicke
TBV	Turbo brain voyager
TE	Time of echo, Echozeit
TR	Time of repetition, Repetitionszeit
TRH	Thyrotropin-releasing Hormone, Thyrotropin freisetzendes Hormon
tDCS	Transcranial direct current stimulation, Transkranielle Gleichstromstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
VMH	Ventromedial hypothalamus, Nucleus ventromedialis hypothalami
vmPFC	Ventromedialer Präfrontalcortex

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Nahrungsaufnahme zugrunde liegende Gehirnstrukturen und Interaktionen (übersetzt und modifiziert nach Alonso-Alonso und Pascual-Leone, 2007).	4
Abbildung 2: Die Bewertung eines Reizes während und nach der Entscheidungsfindung (übersetzt und modifiziert nach Rangel, 2013).....	11
Abbildung 3: Studienablauf.....	26
Abbildung 4: Der Ablauf des Neurofeedback-Trainings im Rahmen des Studienablaufs.	33
Abbildung 5: Lokalisation der individuellen Gehirnaktivität. A: Aktivität des dlPFC. B: Aktivität des vmPFC (n = 6).....	40
Abbildung 6: Auswertung der funktionellen Konnektivität ($p < 0,05$). A: Signifikante Steigerung der funktionellen Konnektivität zwischen dlPFC und vmPFC von Durchlauf 1 zu 3 während der Hochregulationsübungen. B: Signifikante funktionelle Konnektivität zwischen vmPFC und dlPFC beim Vergleich Hochregulation mit passivem Betrachten; der vmPFC war die einzige Gehirnregion, die dieses signifikante Muster zeigte	46
Abbildung 7: Funktionelle Konnektivität zwischen dlPFC und vmPFC in Durchlauf 1-3 des passiven Betrachtens und der Hochregulation an den Neurofeedback-Trainingstagen 1-4 (n = 8).	47
Abbildung 8: Offline-Auswertung des Effekts der Hochregulationsübungen im rt-fMRT auf die neurale Aktivität. A: Gehirnregionen, die als Antwort auf die Hochregulationsübung verglichen mit der Übung des passiven Betrachtens über alle Neurofeedback-Trainingstage und -Durchläufe hinweg aktiv waren. Links: Bilaterales Striatum. Rechts: Bilaterale anteriore Insula/IFG und dlPFC. B: Offline-Ergebnis der Größe des BOLD-Effekts von vmPFC- und dlPFC-Aktivität pro Neurofeedback-Trainingstag während der Hochregulation	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eingesetzte Fragebögen	27
Tabelle 2: Abfolge der Kernspinuntersuchungen im Vor-Training	29
Tabelle 3: Snacksorten im Geschmackstest.....	30
Tabelle 4: Technische Daten der MRT-Scans	36
Tabelle 5: Ablauf der Datenvorverarbeitung und Analyse der funktionellen MRT-Bilder in SPM12	37
Tabelle 6: Bestimmung von ROI 1 und ROI 2.....	39
Tabelle 7: Regression des GLM für die Ergebnisanalyse des Neurofeedback-Trainings	40
Tabelle 8: Bearbeitungsschritte des Turbo Brain Voyagers.....	42
Tabelle 9: Hochregulation der funktionellen Konnektivität verglichen mit der funktionellen Konnektivität des passiven Betrachtens.....	49
Tabelle 10: Auswertungsergebnisse der visuellen Analogskalen (VAS) bezüglich Hunger, Sättigung, Appetit und Völlegefühl.....	52
Tabelle 11: Auswertungsergebnisse der Fragebögen bezüglich Angst und Erregung	52
Tabelle 12: Auswertungsergebnisse der Bewertung der Essensbilder bezüglich ihres Geschmacks und ihrer Gesundheitsförderlichkeit	53
Tabelle 13: Auswertungsergebnisse des Snackverzehrs am Vor-Trainingstag und Nach-Trainingstag	54
Tabelle 14: Mentale Strategien zum Erreichen einer Hochregulation während des Neurofeedback-Trainings	55

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Aufsatz publiziert:

Spetter, M. S., Malekshahi, R., Birbaumer, N., Lühns, M., van der Veer, A. H., Scheffler, K., Spuckti, S., Preissl, H., Veit, R., & Hallschmid, M. (2017). Volitional regulation of brain responses to food stimuli in overweight and obese subjects: Areal-time fMRI feedback study. *Appetite*, 112, 188–195. doi:10.1016/j.appet.2017.01.032.

Vorbemerkung zum Sprachgebrauch:

Nach Art. 3 Abs. 2 GG sind Frauen und Männer gleichberechtigt. Alle Personen- und Funktionsbezeichnungen in dieser Arbeit gelten daher für Männer und Frauen in gleicher Weise.

1. Einleitung

Mit ihrer hohen Prävalenz und ihren schweren medizinischen Folgen stellt die Fettleibigkeit, die sogenannte Adipositas, ein weltweites dramatisches Gesundheitsproblem dar (Bray, 2004). Per definitionem spricht man von einer Fettleibigkeit ab einem Body-mass-index (BMI) von über 30 kg/m² und beschreibt damit einen abnormal hohen Körperfettanteil, der aufgrund einer übermäßig gesteigerten Nahrungsaufnahme oder einer erniedrigten Energieabgabe - bzw. aufgrund einer Kombination beider Faktoren entsteht (O'Rahilly, 2009). Gerade in den letzten 30 Jahren konnte ein eklatant hohes Auftreten von Fettleibigkeit weltweit beobachtet werden. Eine diese Aussage unterstützende Studie belegt, dass sich die Prävalenz der Adipositas von 1980 bis 2015 verdoppelt hat, mit einer für die Zukunft steigenden Tendenz (GBD 2015 Collaborators, 2017). Die Adipositas zählt zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankungen. Weltweit leiden derzeit laut der International Diabetes Federation (2019) rund 463 Millionen Menschen an Diabetes, geschätzte 700 Millionen werden es bis zum Jahr 2045 sein. Die durch das Übergewicht entstandenen Folgeerkrankungen sind für einen massiven Kostenanstieg im gesundheitlichen Sektor verantwortlich (Finkelstein et al., 2009).

Beim individuellen Essverhalten spielen das sensorische Ansprechen auf appetitliches Essen, emotionale Variablen wie Stress und Depression sowie Faktoren aus der Umwelt eine Rolle (Patel und Schlundt, 2001). Typischerweise werden fettarme Lebensmittel als weniger appetitlich und belohnend angesehen als fetthaltiges Essen (Yeomans et al., 2001). Appetitliche, also fett- und zuckerreiche Nahrung kann zudem stimmungsaufhellend wirken (Dallman et al., 2003; Macht und Mueller, 2007). Eine erhöhte Zufuhr hochkalorischer und energiereicher Lebensmittel ist stark mit der Adipositas verbunden (Berthoud und Zheng, 2012). Dazu passt, dass übergewichtige Personen im Gegensatz zu Normalgewichtigen fettreiche und süße Lebensmittel als appetitlicher empfinden

und diese auch lieber kaufen und konsumieren (Drewnowski et al., 1992; Saelens und Epstein, 1996; White et al., 2002; Epstein et al., 2007).

Die omnipräsenten visuellen Reize ungesunden Essens regen potenziell dazu an, diese zu kaufen (Boswell und Kober, 2016). Eine kurze Werbung für appetitliche, ungesunde Nahrungsmittel reicht bereits aus, dass Kinder pro Tag messbar mehr Kalorien zu sich nehmen (Norman et al., 2018). Auch dadurch, dass die Essensportionen immer größer werden (Wansink, 2008), die Nahrung immer günstiger und die Verfügbarkeit sehr energiedichter, wohlschmeckender Lebensmittel quasi immer und überall gewährleistet wird (Supermarkt, Tankstelle, Kiosk, etc.), steigert die Zunahme und Entwicklung von Adipositas (Cutler et al., 2003). So hat sich sogar selbst bei normalgewichtigen und gesunden Personen gezeigt, dass diese im Zuge der Selbstbedienung und der wiederholten Konfrontation mit appetitlichen Essen eine übermäßige Nahrungszufuhr entwickeln können (Oswald et al., 2011).

Interessant ist, dass nicht jeder Mensch aufgrund verführerischer und energiereicher Essensangebote automatisch übergewichtig wird (Carnell und Wardle, 2008). Besonders auffällig hierbei ist zum einen, dass eine erhöhte Belohnungssensitivität einer gesteigerten Essenszufuhr zugrunde liegen könnte (Stice et al., 2010). Zum anderen könnte eine erhöhte Impulsivität (Guerrieri et al., 2008; Weller et al., 2008) zusammen mit einer niedrigen Selbstkontrolle (Hare et al., 2009) der ausschlaggebende Faktor für die Entwicklung von Übergewicht sein.

In der vorliegenden Arbeit wird das Adjektiv „ungesund“ für sehr kalorienreiche, stark appetitive Lebensmittel verwendet, deren zu intensiver Verzehr die Entstehung von Adipositas begünstigt. Demgegenüber tendiert „gesundes“ Essverhalten zu kalorienarmen, ballaststoffreichen Lebensmitteln. Das Forschungsinteresse dieser Arbeit ist zu klären, inwieweit sich die Präferenzen für diese Nahrungsmittel auf Gehirnebene zeigen und verändern lassen. Anfang der Jahrtausendwende untersuchten einige Bildgebungsstudien die Rolle der Gehirnaktivität bei der Regulation des Körpergewichts (z.B. Tataranni et al., 1999; Liu et al., 2000; Small et al., 2001; DelParigi et al., 2002;

Tataranni und DelParigi, 2003; Hinton et al., 2004). Seitdem haben sich die bildgebenden Verfahren zu einem gebräuchlichen Instrument entwickelt, um die neuronalen Netzwerke zu erforschen, die dem Essverhalten und den Lebensmittelvorlieben eines Menschen zugrunde liegen (Carnell et al., 2013). Im Focus der vorliegenden Studie stehen die Gehirnareale des ventromedialen Präfrontalcortex (vmPFC) und des dorsolateralen Präfrontalcortex (dlPFC). Der vmPFC verarbeitet die (subjektive) Valenz eines Lebensmittels, wohingegen der dlPFC (Selbst-)Kontrolle über die Nahrungsaufnahme vermittelt (Weygandt et al., 2013). Es wird angenommen, dass gesunde Lebensmittelentscheidungen vom Ausmaß der funktionellen Konnektivität zwischen diesen beiden Gehirnarealen abhängen (Hare et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob übergewichtige Menschen mithilfe eines Neurofeedback-Trainings, das auf funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) basiert, willentlich die funktionelle Konnektivität zwischen dem vmPFC und dem dlPFC verstärken und damit ihre Präferenz für gesunde Lebensmittel akut erhöhen können.

1.1. Regulation des Körpergewichts durch das Gehirn

Das Modell der Arbeitsgruppe von Alonso-Alonso und Pascual-Leone (2007) verhilft zu einem gut gegliederten und vollständigen Überblick der Gehirnareale, die das Körpergewicht kontrollieren und die Nahrungszufuhr regulieren. Auch werden die peripheren Signale, die Einfluss auf die zentrale Regulation nehmen, aufgezeigt.

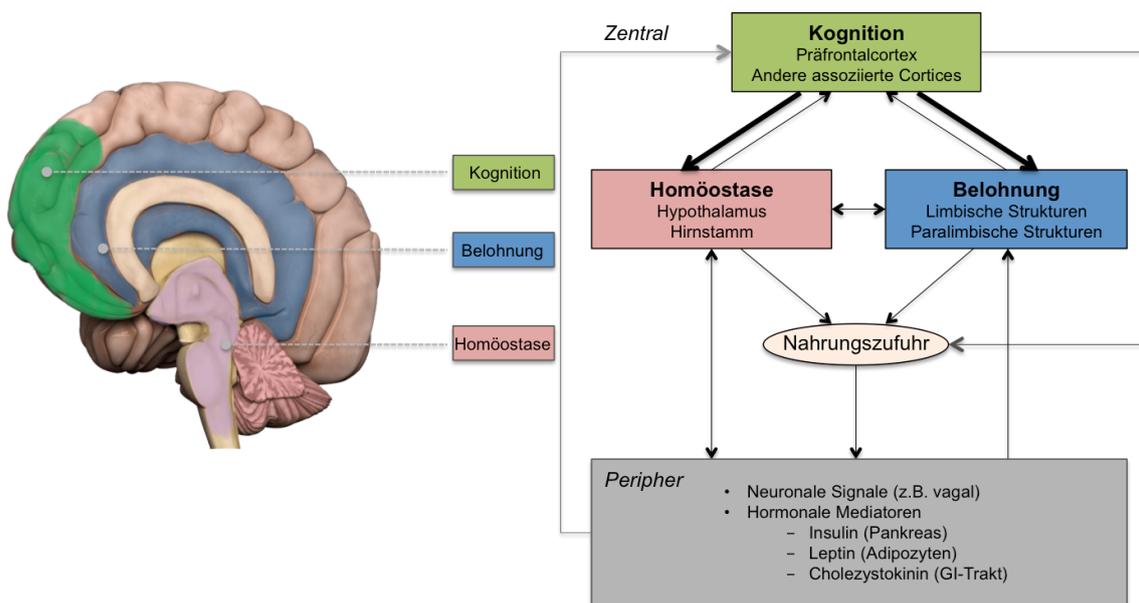


Abbildung 1: Der Nahrungsaufnahme zugrunde liegende Gehirnstrukturen und Interaktionen (übersetzt und modifiziert nach Alonso-Alonso und Pascual-Leone, 2007).

Die eher basale, hungerinduzierte Essensaufnahme wird zum einen von Hypothalamus und Hirnstamm gesteuert, um eine Energiehomöostase für den menschlichen Stoffwechsel zu erzielen und diesen langfristig zu erhalten. Informationen über den aktuellen Energiehaushalt werden von peripher über Nerven und Hormone an den Hypothalamus und den Hirnstamm übermittelt (M. W. Schwartz et al., 2000; Abizaid et al., 2006; Gao und Horvath, 2007). Diese peripheren Signale beeinflussen das Gehirn und halten dadurch eine stabile Energiehomöostase aufrecht (siehe 1.1.1., S. 6 ff.). Nahrungsaufnahme kann zum anderen auch vom menschlichen Belohnungssystem favorisiert werden,

ohne dass der Mensch zu jenem Zeitpunkt ein wirkliches Hungergefühl verspürt (Higgs et al., 2008; Hallschmid et al., 2012; Ott et al., 2012). In Kapitel 1.1.2. wird diesbezüglich im Rahmen der limbischen und paralimbischen Gehirnstrukturen des Belohnungssystems insbesondere auf das Striatum mit dem Nucleus accumbens (NAcc), die Amygdala und die Insula eingegangen (Stoeckel et al., 2008).

Wie zuvor beschrieben, wird die Nahrungsaufnahme nicht nur von homöostatischen Faktoren, sondern auch von nicht-homöostatischen Mechanismen des Belohnungssystems reguliert (Berthoud et al., 2011). In der Abbildung 1 ist zu erkennen, dass sich diese beiden Regulatoren wechselseitig beeinflussen. Eine wichtige Erkenntnis der vergangenen Jahre ist, dass sich nicht-homöostatische, belohnungsbezogene Mechanismen über homöostatische Regulatoren, die eine ausgewogene Nahrungszufuhr bewirken, hinwegsetzen und zu Übergewicht beitragen können (Begg und Woods, 2013).

Die eher reflektierte, also intentionale Entscheidung für oder gegen ein Lebensmittel ist der dritte Einflussfaktor auf die Nahrungsaufnahme und korreliert mit der Aktivität des Präfrontalcortex (Hollmann et al., 2012). Zum Präfrontalcortex zählen der vmPFC, der dlPFC, der Orbitofrontalcortex (OFC) und der anteriore cinguläre Cortex (ACC) (Bechara, 2005). Diese bilden zusammen den kognitiven Einflussfaktor. Beispielsweise ist der Präfrontalcortex in die kognitive Neubewertung eines ungesunden Lebensmittels bezüglich dessen negativer Langzeitfolgen involviert. Der Präfrontalcortex beeinflusst dahingehend die nicht-homöostatischen (= Belohnungssystem) (Kober et al., 2010; Siep et al., 2012) und homöostatischen Mechanismen (Petrovich et al., 2007), sodass sich der Mensch bewusst gegen ein Lebensmittel entscheiden kann. Die dicken schwarzen Pfeile in der Abbildung 1 vom Präfrontalcortex zu den homöostatischen Mechanismen sollen für diese Einflussnahme des Präfrontalcortex stehen und werden als „Top-Down“ bezeichnet (Ochsner und Gross, 2005).

Zusammenfassend wird die Nahrungsaufnahme im Rahmen von Homöostase, Belohnung und Kognition reguliert, die sich wechselseitig beeinflussen (Abbildung 1 rechts). Da der Präfrontalcortex an der willentlichen Entscheidungsfindung beteiligt ist und die anderen Einflussfaktoren überstimmen bzw. unterdrücken und somit zu einer gesünderen Nahrungsaufnahme beitragen könnte (Rangel et al., 2008; Kable und Glimcher, 2009; Berthoud, 2011; Kenny, 2011; Hollmann et al., 2012; Sokol-Hessner et al., 2012; K. W. Williams und Elmquist, 2012), steht dieser im Focus der vorliegenden Arbeit und wird im Kapitel 1.1.3. näher charakterisiert.

1.1.1. Homöostatische Regulation des Körpergewichts durch Hypothalamus und Hirnstamm

Die Aufrechterhaltung einer beständigen Energiehomöostase bedarf einer exakten Kontrolle und Steuerung. Schon die geringste Diskrepanz zwischen der Energieaufnahme und dem Energieverbrauch kann zu einer Veränderung des Körpergewichtes führen (Hagan und Niswender, 2012). Die präzise Kontrolle über ein permanent stabiles Körpergewicht benötigt homöostatische Faktoren, die die Energiezufuhr an den Energieverbrauch und umgekehrt anpassen (Woods, 2009). Eine zentrale Rolle spielt in diesem Zusammenhang die periphere neuronale und hormonelle Beeinflussung des Hypothalamus und des Hirnstammes (Abizaid et al., 2006; Gao & Horvath, 2007; Y. Xu et al., 2011).

Ernährungssignale können entsprechend der aktuellen Ernährungssituation entweder orexigene (appetitsteigernde) (Ollmann et al., 1997) oder anorexigene (appetitvermindernde) (Cheung et al., 1997; Mercer et al., 1996) zentral-neurologische Schaltkreise im Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus erregen beziehungsweise inhibieren und auf diese Weise die Energiehomöostase stabilisieren (M. W. Schwartz et al., 2000; Cone et al., 2001). Der ARC befindet sich in der Nähe eines relativ durchlässigen Abschnitts der Blut-Hirn-Schranke (Broadwell und Brightman, 1976) und hat dadurch einen

strategisch günstigen Platz für die Interaktion mit hormonell zirkulierenden Botenstoffen (Benoit et al., 2000; Cone, 2005). In Phasen des Fastens dominiert ein hoher Ghrelinplasmaspiegel (Date et al., 2000), wodurch die Neuropeptid-Y (NPY)/Agouti related peptide (AgPR)-Neurone des ARC aktiviert und die orexigenen NPY- und AgPR-Neuropeptide exprimiert werden (Broberger et al., 1998; Hahn et al., 1998; L. Wang et al., 2002). Gleichzeitig verringert Ghrelin, das im Gastrointestinaltrakt gebildet wird, die Aktivität der Proopiomelanocortin (POMC)/Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)-Zellen und inhibiert somit den anorexigenen zentral-neuronalen Erregungskreislauf des ARC (Cowley et al., 2003). Somit initiiert Ghrelin eine Nahrungszufuhr (Tschöp et al., 2000; Wren et al., 2001; Cummings et al., 2004). Die dadurch erfolgte Kalorienaufnahme erhöht den Glucosespiegel und lässt den Ghrelinplasmaspiegel postprandial abfallen (Tschöp et al., 2001). Die in Fastenzeiten niedrigen Fettgewebshormone (Frederich et al., 1995; Maffei et al., 1995; Porte et al., 2002) Leptin (Adipozyten) (Y. Zhang et al., 1994) und Insulin (Pankreas) (Bagdade et al., 1967) beeinträchtigen weder die Aktivierung der NPY/AgPR-Neurone, noch kann hierbei der anorexigene zentral-neuronale Weg des ARC durch die POMC- und CART-Neurone erregt werden (G. Williams et al., 1989; M. W. Schwartz et al., 1996; Sipols et al., 1995; Thornton et al., 1997; Broberger et al., 1998; Kristensen et al., 1998). Hohe Leptin- und Insulinspiegel, die mit dem Körperfettanteil und Glucosespiegel korrelieren (Maffei et al., 1995; Porte et al., 2002), hemmen hingegen die NPY/AgPR-Neurone und aktivieren die POMC/CART-Neurone (M. W. Schwartz, Sipols, et al., 1992; Stephens et al., 1995; M. W. Schwartz et al., 1996, 1997; Hahn et al., 1998; Elias et al., 1999; Benoit et al., 2002). POMC wird gespalten, und es entsteht unter anderem das anorexigene Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH) (Cone, 2005). Dieses bildet zusammen mit den POMC-Zellen, den Melanocortin-Rezeptoren (Adan et al., 1994) und dem Melanocortin-Antagonisten AgPR (Cone et al., 1996) das Melanocortin-System (Benoit et al., 2000), das bei Aktivierung die Nahrungsaufnahme reduziert und den Energieverbrauch erhöht (Y. S. Lee et al., 2006). Auf Hirnstammebene wirken Leptin und Insulin verstärkend auf den Sättigungseffekt des Hormons Cholezystokinin (CCK) (Figlewicz et al., 1986;

Matson und Ritter, 1999). CCK wird in Folge einer Nahrungsaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt freigesetzt (Larsson und Rehfeld 1978; Liddle et al., 1985) und unterdrückt zum einen die Aktivierung der NPY-Neurone im Nucleus dorsomedialis hypothalami (DMH) und dem Nucleus tractus solitarii (NTS) (Wank et al., 1992; Blevins et al., 2000). Zum anderen aktiviert CCK den Nervus vagus (G. J. Schwartz und Moran, 1994), der wiederum den NTS aktiviert. Von dort aus gelangt die Information an den Hypothalamus (M. W. Schwartz et al., 2000).

Die orexigenen und anorexigenen Neuropeptide des ARC stimulieren zusammen mit den peripheren Ernährungssignalen weitere Gehirnregionen, wodurch ein anaboler oder kataboler zentral-neuronaler Erregungskreis weiter unterstützt wird. Zu diesem Neuronennetzwerk gehört der Nucleus paraventricularis hypothalami (PVN), der über die Freisetzung von Corticotropin-releasing Hormone (CRH), Thyrotropin-releasing Hormone (TRH) den Sympathikus aktiviert und einen katabolen Stoffwechsel fördert (Diano et al., 1998; Cowley et al., 1999). Der Nucleus ventromedialis hypothalami (VMH) setzt nach Erregung durch Fettgewebshormone und MSH den Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) frei und fördert einen katabolen Stoffwechsel (Tsuchida et al., 2002; B. Xu et al., 2003). Der DMH wiederum begünstigt einen anabolen Stoffwechsel durch die Freisetzung weiterer NPY-Peptide (Stanley et al., 1985; Yokosuka et al., 1998; Kalra et al., 1999). Die dem lateralen und perifornicalen Hypothalamus (LH/PFA) entstammenden Hypocretine/Orexine (De Lecea et al., 1998; Sakurai et al., 1998) fördern eine Nahrungsaufnahme und werden durch periphere sowie zentrale Peptide reguliert (Håkansson et al., 1998; Elias et al., 2000; Toshinai et al., 2003).

1.1.2. Belohnungsabhängige Regulation des Körpergewichts durch limbische und paralimbische Gehirnstrukturen

Neben der zuvor erläuterten homöostatischen Regulation des Stoffwechsels spielt das Belohnungssystem des Gehirns eine weitere wichtige Rolle in der Regulierung der Nahrungsaufnahme (Saper et al., 2002; Lutter und Nestler,

2009). Der Mensch kann eine erhöhte Motivation, ungesunde Lebensmittel zu sich zu nehmen, verspüren, obwohl bezüglich der Energiehomöostase zu diesem Zeitpunkt keine Notwendigkeit für eine Essenzufuhr besteht (Sunday et al., 1983; Zheng et al., 2009; Shomaker et al., 2010). Der Grund hierfür ist die hedonische Eigenschaft, also der Belohnungswert oder die lustassoziierte Komponente eines Lebensmittels (Kenny, 2011). Unabhängig vom Kaloriengehalt wird das Belohnungssystem des Menschen dadurch stimuliert (G. J. Wang et al., 2004) und verändert (Cornier et al., 2009). Im Zentrum dieses Kapitels stehen die lustassoziierte und emotionale Nahrungsaufnahme am Beispiel ausgewählter limbischer und paralimbischer Gehirnstrukturen.

Die hedonischen Eigenschaften einer ungesunden Speise werden vor allem über die μ -Opioidrezeptoren im Nucleus accumbens (NAcc) des Striatums (Peciña und Berridge, 2005) und über die Amygdala (Wassum et al., 2009) reguliert. Hierbei enkodiert die Amygdala Informationen zum Belohnungswert eines Lebensmittels (Baxter und Murray, 2002; Holland und Gallagher, 2004). Diese Gehirnareale bilden zusammen den „impulsiven“ amygdala-striatalen Kreislauf des Belohnungssystems, der schnell und automatisch auf anregende Reize reagiert und entscheidend im Formen von Gewohnheiten ist (Everitt und Robbins, 2005). Auch die Insula, als primär gustatorischer Cortex, verarbeitet Geschmacksinformationen eines Essens und den damit verbundenen hedonischen Wert (Frank et al., 2013).

Beim Anblick appetitlichen Essens kommt es zu einer Erhöhung des Neurotransmitters Dopamin im Striatum, mit der Folge des Wunsches, das Nahrungsmittel zu verzehren und der nicht nachzuvollziehenden Wahrnehmung eines Hungergefühls (Volkow et al., 2002). Dem Dopamin wird eine motivierende Eigenschaft für die Essensaufnahme zugesprochen (Martel und Fantino, 1996). Generell werden die Aktivitäten des NAcc, des dorsalen Striatums und der Insula durch Dopamin reguliert und somit die Motivation für die Nahrungsaufnahme begründet (Chikama et al., 1997; Bassareo et al., 2002). Das Maß der Lust, die die Person nach dem Essen verspürt, spiegelt die Höhe der Dopaminausschüttung wider (Small et al., 2003). Bei Personen mit verringerter

Selbstkontrolle hat sich gezeigt, dass die Höhe der NAcc-Aktivität beim Anblick eines Essensreizes, unabhängig von der Lust, in Korrelation zur nachfolgend verzehrten Menge von Snacks steht (Lawrence et al., 2012).

Viele Studien belegen, dass neben der Aktivität der Amygdala (Chechlac et al., 2009) vor allem die Insula in dem Prozess der Verarbeitung von Emotionen beteiligt ist (z.B. Phillips et al., 1997; Chua et al., 1999; Phan et al., 2002; Schienle et al., 2002; Wager et al., 2003; Critchley et al., 2004; Wright et al., 2004; Singer et al., 2004; Jackson et al., 2005). In Hinblick auf die Nahrungsaufnahme ist eine erhöhte Aktivität der Insula bei Anblick eines unappetitlichen bzw. individuell unbeliebten Essens zu beobachten (Zald et al., 1998; O'Doherty et al., 2001). Selbiges gilt für die Amygdala und den NAcc (O'Doherty et al., 2002). Viszerale Empfindungen eines Menschen werden ebenfalls mittels der Insula verarbeitet (Allen et al., 1991; Small et al., 1999). Das innere Signal des Hungers oder der Sättigung wird durch die Insula in ein subjektives Gefühl, wie beispielsweise den Drang, etwas zu essen, umgesetzt (Craig, 2002). Eine erhöhte Aktivität der Insula bei gesättigten Personen könnte außerdem einen gewissen Widerwillen gegenüber einer weiteren Essenszufuhr bedeuten (Krolak-Salmon et al., 2003; Wicker et al., 2003). Eine erniedrigte Aktivität könnte ein Völlegefühl des Menschen anzeigen (G. J. Wang et al., 2008). Zudem ist die Aktivität beim Verspüren einer Sättigung der Belohnungszentren, wie dem Striatum inklusive dem NAcc und der Amygdala abgeschwächt (Fletcher et al., 2010).

1.1.3. Kognitive Kontrolle des Essverhaltens durch Gehirnareale des Präfrontalcortex

Eine Essenswahl erfolgt aufgrund von Entscheidungen, die der Mensch für sich trifft (Rangel et al., 2008; Kable und Glimcher, 2009). Die gegenwärtige Befundlage deutet stark darauf hin, dass Gehirnareale, die für die inhibitorische Verhaltenskontrolle relevant sind, eine zentrale Bedeutung in der Regulation des Körpergewichts durch das Gehirn haben (Val-Laillet et al., 2015). Aus diesem Grund steht der Präfrontalcortex mit Focus auf dem vmPFC und dlPFC im

Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit, deren Funktionen im Folgenden erläutert werden.

Der Aktivität des vmPFC wird zugeschrieben, den Belohnungswert eines Essensreizes zu definieren (Hare et al., 2009). Die Abbildung 2 soll verdeutlichen, wie der Mensch individuell den Wert eines Lebensmittels anhand des Handlungs-Ergebnis-Belohnungs-Modells evaluiert, und somit zukünftige und zielgerichtete Essensentscheidung entstehen (Rangel, 2013).

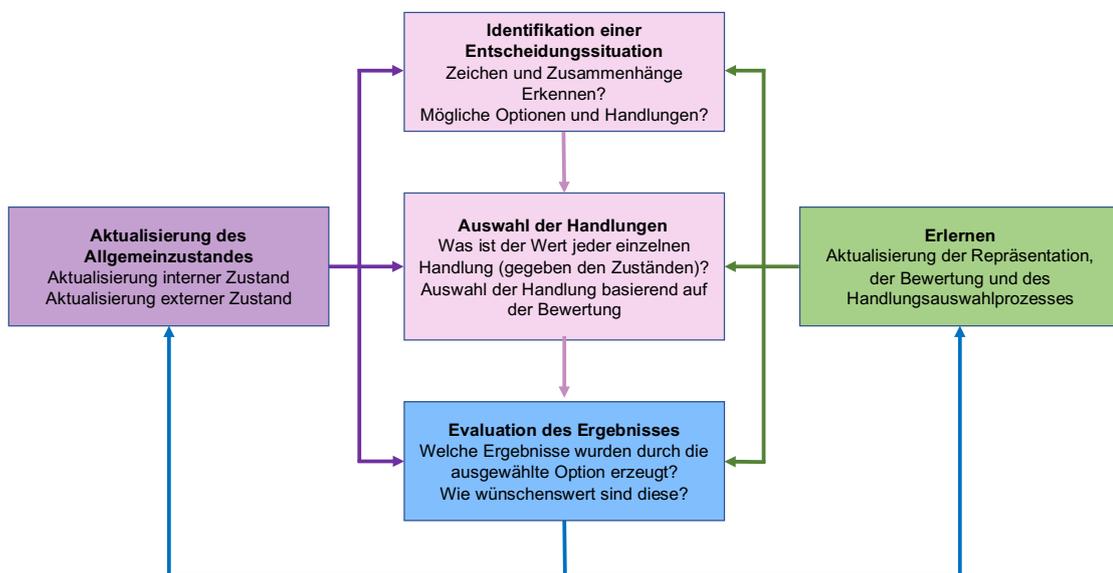


Abbildung 2: Die Bewertung eines Reizes während und nach der Entscheidungsfindung (übersetzt und modifiziert nach Rangel, 2013).

Anfangs wird der Mensch durch das Hungergefühl oder den Anblick von Essen zur Nahrungsaufnahme bewegt (linkes Kästchen). Als Folge entscheidet sich der Mensch zwischen teils vielen verfügbaren Lebensmitteln (oberstes Kästchen Mitte). In die Entscheidung fließt die Bewertung der geplanten Handlung ein, basierend auf vorangegangenen Erfahrungen mit diesem Lebensmittel, woraufhin es zu einer Handlung kommt (mittleres Kästchen Mitte). Der Organismus bewertet das verzehrte Lebensmittel mit einem Ergebnis. Dieses Ergebnis beruht unter anderem auf dem Geschmack des Lebensmittels (unteres

Kästchen Mitte). Diese vier Stadien dienen dem Individuum dazu, Eigenschaften eines Lebensmittels zu erlernen oder die bereits erfahrenen Eigenschaften zu re-evaluieren (rechtes Kästchen). Für das Individuum ist es schwierig, die zukünftigen, gesundheitlichen Folgen einer Lebensmittelentscheidung zu erlernen, da es diese Folgen noch nicht erlebt hat und dadurch nicht bewerten konnte.

Der Wert eines Signals setzt sich aus zeitlichen, risiko- und belohnungsbezogenen Komponenten zusammen und steht mit einer neuronalen Aktivität in Verbindung (Kable und Glimcher, 2007; Tom et al., 2007; Levy et al., 2010). Laut einer Magnetoenzephalographie-Studie (Hunt et al., 2012), einer Elektroenzephalographie-Studie (Harris et al., 2011) und einer Vielzahl funktioneller Magnetresonanztomographie(fMRT)-Studien definiert der vmPFC, ohne Berücksichtigung der Selbstkontrolle, den Wert eines Reizes (z.B. Kable und Glimcher, 2007; Hare et al., 2008, 2009; Basten et al, 2010; Hutcherson et al., 2012). Das deckt sich mit Ergebnissen weiterer Studien, die die Übereinstimmungen der Aktivität des vmPFC und der Bewertung eines Reizes anhand des Verhaltens einer Person nachwiesen (Wallis und Miller, 2003; Padoa-Schioppa und Assad, 2006; Valentin et al., 2007; Rolls et al., 2008). Essensentscheidungen, die nur aufgrund des Geschmacks eines Lebensmittels getroffen wurden, als auch der dabei empfundene angenehme Geschmack stehen mit einer vmPFC-Aktivität in Zusammenhang. Es wird angenommen, dass der vmPFC den relativen Wert eines Reizes bestimmt, da dessen Aktivität während Aufgabenstellungen, die einfacher zu bewerkstelligen waren, im Gegensatz zu schwereren, erhöht war (Rolls et al., 2010).

Wie reguliert das Gehirn nun eine optimale und zielgerichtete Essensentscheidung, damit wir beispielsweise einen Apfel der Schokolade vorziehen (Harris et al., 2013)? Im Zuge ihrer Studie im Jahr 2010 vermuteten Haller et al. (2010), dass der dorsolaterale Präfrontalcortex (dlPFC) und der ventromediale Präfrontalcortex (vmPFC) eine bedeutende Rolle in Regulierungsprozessen spielen könnten. Im Jahr 2011 zeigte dann die Arbeitsgruppe von Hare, Malmaud, et al. (2011), dass der dlPFC die vom vmPFC

bearbeiteten Wertesignale bezüglich eines Essens modulierte und dadurch gesündere Lebensmittelentscheidungen getroffen wurden.

Im Folgenden wird der Aufgabenbereich des dlPFC erläutert und wie der dlPFC und der vmPFC miteinander interagieren. Zusammen mit dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem Orbitofrontalcortex (OFC) und dem vmPFC bildet der dlPFC den „reflektiven“, intentional gesteuerten Kreislauf und ist für die Impulskontrolle zuständig (Bechara, 2005). Das Resultat einer temporär reduzierten Aktivität des linken dlPFC während einer transkraniellen Magnetstimulations-Studie war, dass die Probanden ungeduldiger ihre Wahlaufgaben ausführten (Figner et al., 2010). Ergänzend über die Funktion des OFC ist zu nennen, dass dieser dopaminsensitiv ist (Bassareo et al., 2002) und Informationen bezüglich des Belohnungswertes eines Lebensmittels enkodiert (O'Doherty et al., 2002; Kringelbach et al., 2003; Rolls, et al., 2010) und beständig in willentliche Essensentscheidungen involviert ist (Bender et al., 2009). Zudem ist der dlPFC Teil des zentralen exekutiven Netzwerks (Sridharan et al., 2008). Dieses Netzwerk wird bei kognitiv anspruchsvollen Aufgaben aktiviert, wie beispielsweise bei Entscheidungsfindungen (Miller und Cohen, 2001; Koechlin und Summerfield, 2007). Zusammenfassend schreibt man dem dlPFC folgende Funktionen zu:

- Impulskontrolle (Bechara, 2005)
- Selbstkontrolle bei zielgerichtetem Verhalten (Hollmann et al., 2012)
- kognitive Kontrolle (Miller und Cohen, Carter und Van Veen, 2007)
- zielgerichtete Kontrolle (Valentin et al., 2007; De Wit et al., 2009; Daw et al., 2011)
- Gefühlsregulation (Ochsner und Gross, 2005)
- Arbeitsgedächtnis (Duncan und Owen 2000; Watanabe et al., 2005).

Es gibt zunehmend Hinweise, dass die inhibitorische Kontrolle, die eine der Hauptaufgaben des zentralen exekutiven Netzwerks inklusive des dlPFC darstellt, eine Schlüsselrolle aufgrund der zielorientierten Ausübung von Selbstkontrolle bei Essgewohnheiten einnimmt (Appelhans, 2009; Houben, 2011; Vainik et al., 2013).

Der dIPFC nützt den vom vmPFC bestimmten Wert als Input, wägt diesen ab, um das weitere Tun festzulegen und verändert dementsprechend die Aktivität im Motorcortex für die Ausführung (Basten et al., 2010; Hare, Schultz, et al., 2011). Handlungen, die nicht länger angebracht sind, werden hierfür vom Präfrontalcortex unterdrückt (Miller und Cohen, 2001). Der dIPFC ist dank seiner inhibitorischen Kontrolle dazu in der Lage. Für die Kontrolle des Appetits ist diese inhibitorische Eigenschaft des dIPFC wichtig. Der Hunger wird dadurch unterdrückt, um beispielsweise eine Pause zwischen den Nahrungsaufnahmen einlegen zu können (Tataranni et al., 1999; Gautier et al., 2001).

Die Arbeitsgruppe von Hare et al. (2009) beobachtete bei erfolgreichen Diätierenden, dass für die benötigte Selbstkontrolle während mancher Aufgabenstellungen der dIPFC eine erhöhte Konnektivität zum vmPFC aufwies. Dies findet Bestätigung in der Studie von Weygandt et al. (2013), die besagt, dass eine starke funktionelle Konnektivität zwischen dem dIPFC und dem vmPFC zu einem erhöhten Verlust an Körpergewicht führt. Bei der Untersuchung von gesunden und gesättigten Personen wurde während der Betrachtung von Essensbildern eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem dIPFC und vmPFC im Gegensatz zu hungrigen Personen beobachtet (Thomas et al., 2015). In einer späteren Studie der Arbeitsgruppe von Hare, Malmaud, et al. (2011) kam das dIPFC-vmPFC Netzwerk auch bei Nicht-Diäthaltern zum Vorschein. Diese Beobachtung liegt darin begründet, dass die Probanden sich auf den Gesundheitsaspekt eines Essens konzentrierten. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die erhöhte Aktivität des dIPFC für die Aufmerksamkeit eines Individuums verantwortlich ist und in einem erhöhten Top-Down auf das vmPFC resultieren kann. Entsprechend der gerichteten Aufmerksamkeit des Individuums auf eine bestimmte Eigenschaft des Reizes sind unterschiedliche Gehirnareale in deren Verarbeitung in sensorische Stimuli verantwortlich (Grabenhorst und Rolls, 2008, 2009). Aus diesem Grund könnte der Prozess des Top-Down der Aufmerksamkeit die primäre Antwort auf eine Belohnung beeinflussen (Ng et al., 2011).

Zusammenfassend durchläuft das Gehirn folgenden Prozess, um eine zielgerichtete Entscheidung für ein Essen zu treffen: Ein Reiz wird zunächst impulsiv in Amygdala und Striatum bewertet (Everitt und Robbins, 2005). Deren Bewertungen mit zusätzlichem Input vom Hirnstamm fließen in die Bewertung des vmPFC mit ein (Rangel et al., 2008). Der dorsolaterale PFC, als Teil des präfrontalen Kontrollzentrums, liefert dem vmPFC Informationen über die derzeitige Zielorientierung für das zu planende Verhalten (Hare et al., 2009).

Nachdem dieser Prozess durchlaufen wurde, verarbeitet der vmPFC zielabhängig die positive oder negative Bewertung des Reizes (Oya et al., 2005; Schoenbaum et al., 2007, 2011; Roy et al., 2012). Man nimmt an, dass der vmPFC den Wert eines Reizes und dessen potentiell Ergebnis zum Zeitpunkt der Entscheidung berechnet (Camille et al., 2011). Dementsprechend ist die vmPFC-Aktivität beim Anblick eines gesunden, aber nicht verführerischen Essensbildes davon abhängig, ob es das individuelle Ziel ist, sich gesund zu ernähren (Hare et al., 2009). In der zuvor aufgeführten Studie wird angenommen, dass sich die vmPFC-Aktivität bei sich gesund ernährenden Personen auf den gesundheitlichen und geschmacklichen Wert eines Lebensmittels bezieht, wohingegen der vmPFC nur den Geschmack bei sich ungesund ernährenden Personen wertet. Überdies findet nur bei sich gesund ernährenden Individuen eine Beeinflussung des linken dlPFC auf die vmPFC-Aktivität statt. Diese Beeinflussung soll der Person dazu verhelfen, der Gesundheit auf lange Sicht eine höhere Bewertung zu geben, als dem jetzigen Geschmackswert.

1.2. Unterschiede zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen in der Regulation des Körpergewichts durch das Gehirn

Koordinierte und ungestörte Abläufe innerhalb vieler Gehirnetzwerke sind die Grundlage eines normal funktionierenden Gehirns. Daher überrascht es nicht, dass die Ursache eines nicht normal funktionierenden Gehirns in einer nicht abgestimmten oder beeinträchtigen Verkopplung innerhalb dieser Hirnnetzwerke

liegt. Infolgedessen können neuronale und psychische Erkrankungen entstehen (Friston und Frith, 1995; Honey et al., 2005; Just et al., 2007; K. Wang et al., 2007; Noonan et al., 2009; H. Y. Zhang et al., 2010). Dieses Kapitel erläutert mögliche genetische, soziale und neuronale Unterschiede zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen.

1.2.1. Genetische und soziale Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht

Das folgende Kapitel zeigt genetische und soziale Risikofaktoren auf, die zu Übergewicht führen können. Dopamin steht im engen Zusammenhang mit der Regulation des Körpergewichts. Übergewichtige zeigen im Unterschied zu normalgewichtigen Personen eine verringerte D2-Rezeptorbindung im Striatum (G. J. Wang et al., 2001; Volkow et al., 2008). Eine erhöhte striatale D2-Dopaminrezeptordichte steht hingegen mit einem Gewichtsverlust übergewichtiger Personen in Verbindung (G. J. Wang et al., 2008). Das TaqIA A1-Allel verursacht eine Verringerung der striatalen D2- Dopaminrezeptordichte (Noble, 2000). Individuen, die das TaqIA A1-Allel des DRD2-Gens besitzen, zeigen eine abgeschwächte striatale Aktivität als Antwort auf ungesundes Essen (Stice, Spoor, Bohon und Small, 2008). Gemeinsam mit dem DRD4-7R-Allel, das die Dopaminfunktion beeinträchtigt (Noaín et al., 2006), birgt das TaqIA A1-Allel das erhöhte Risiko einer Gewichtszunahme (Stice, Spoor, Bohon und Small, 2008). Es bleibt festzuhalten, dass der TaqIA A1 Genotyp in Verbindung mit einer Hypofunktion des Präfrontalcortex, des Hypothalamus, des Striatums, der Insula und der Amygdala steht (Noble, 2003; Bowirrat und Oscar-Berman, 2005).

Das FTO-Gen ist bezüglich der Gewichtszunahme ein weiterer Risikofaktor (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007; Scuteri et al., 2007). Außerdem kann ein kongenitaler Leptinmangel zu einer dauerhaft positiven Energiebalance führen und infolgedessen zur Entwicklung einer Fettleibigkeit (Campfield et al., 1995; Halaas et al., 1995; Pelleymounter et al., 1995).

Das Prader-Willi-Syndrom ist eine genetische Störung, die durch erhöhten Appetit sowie erhöhte Ghrelinkonzentrationen charakterisiert ist und mit einer erhöhten Aktivität im OFC, Insula und medialem Präfrontalcortex als Antwort auf Essensstimuli in Zusammenhang gebracht werden konnte (Holsen et al., 2006). Des Weiteren konnte eine Hypoaktivität des dlPFC nach Essenszufuhr bei diesem Syndrom belegt werden (Holsen et al., 2012). Diese Untersuchungsbefunde erhärten die Hypothese, dass der vmPFC als Teil des Belohnungssystems im Präfrontalcortex sowie der dlPFC als inhibitorisches Areal Schlüsselpositionen in der Regulation des Körpergewichts innehalten könnten.

In der Allgemeinbevölkerung bekannter ist hingegen das familiäre Risiko für die Entwicklung einer Fettleibigkeit. Dieses Risiko ist für Kinder von übergewichtigen oder fettleibigen Eltern von der späten Kindheit an (Burke et al., 2001; Semmler et al., 2009) bis in das Erwachsenenalter (Lake et al., 1997) erhöht.

1.2.2. Unterschiede zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen in der neuralen Aktivität von Belohnungs- und Selbstkontrollzentren

In diesem Kapitel werden im Detail die Gehirnaktivitäten von fettleibigen Personen in der Regulation des Körpergewichts durch das Gehirn aufgezeigt sowie der daraus resultierende Unterschied zu normalgewichtigen, gesunden Personen.

Die Schlussfolgerung der Studie von Jansen et al. (2003) lautet, dass die Reaktion auf essenbezogene Hinweisreize bei adipösen im Gegensatz zu normalgewichtigen Menschen gesteigert ist und mit einer erhöhten Anfälligkeit einhergeht, sich aufgrund der Hinweisreize zu überessen. Durch appetitliches Essen kommt es zu einem positiven Feedback anhand des Opioid- und des Gamma-Aminobuttersäure (GABA)/Benzodiazepinsystems des Belohnungssystems und folglich zu einer erhöhten Essenszufuhr (Cooper, 1989; Yeomans und Gray, 2002). Schon beim Anblick von appetitlichen Essensbildern

erhöhte sich die Aktivität der Belohnungsareale bei Fettleibigen, inklusive des vmPFC (Rothmund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008). Zudem wurde bei Individuen mit einer hohen Sensibilität für Belohnungen eine erhöhte Aktivität in NAcc, Amygdala und OFC beim Anblick eines Schokoladenkuchens und einer Pizza beobachtet (Beaver et al., 2006). Man vermutet ein Defizit der Modulation des OFC und des NAcc durch die Amygdala, gepaart mit einer exzessiven Modulation des NAc durch den OFC bei Übergewichtigen (Stoeckel et al., 2009). Generell könnte die erhöhte Aktivität des OFC bei Übergewichtigen damit erklärt werden, dass dieser den relativen Belohnungswert repräsentiert (Schultz et al., 2000). Zudem ist der OFC mit einem zwanghaften Verhalten in Verbindung gebracht worden (Volkow und Fowler, 2000), was eine gewisse Zwanghaftigkeit und den Mangel an Kontrolle adipöser Personen erklären könnte (G. J. Wang et al., 2004).

Im Allgemeinen schlugen bei Personen mit einer erhöhten Aktivität des Belohnungssystems Behandlungen zur Gewichtsreduktion weniger gut an (Murdaugh et al., 2012). Demensprechend ist eine erhöhte Aktivität des lateralen OFC und des Striatums ein möglich prädiktiver Faktor für eine zukünftige Gewichtszunahme. Im Gegensatz dazu ist eine verminderte Aktivität dieser beiden Areale bei Personen mit einer genetisch reduzierten, dopaminergen Übermittlung ein Risikofaktor (Stice et al., 2010). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein Schlüsselmerkmal für die Fettleibigkeit das Ungleichgewicht zwischen dem präfrontalen und den striatalen Gehirnetzwerken ist (Vainik et al., 2013).

Ein weiterer Unterschied zu normalgewichtigen Personen ist die gesteigerte Aktivität der Insula beim Anblick eines Hamburgers (hoch-kalorisch) im Gegensatz zu Gemüse (niedrig-kalorisch) (Rothmund et al., 2007). Somit scheint es, dass aufgrund eines hedonischen Essensreizes der gustatorische Cortex eher bei Übergewichtigen aktiviert wird (Gautier et al., 2001; Rothmund et al., 2007; Batterink et al., 2010). Zudem ist der anteriore Insularcortex (AIC) in die Verarbeitung von emotionalen Stimuli involviert (Craig, 2009), und deren

Aktivität zeigt eine positive Korrelation zum BMI einer Person (Yokum et al., 2011).

Es ist noch nicht geklärt, ob fettleibige Personen sich aufgrund einer Hyperresponsivität des Belohnungszentrums (Davis et al., 2004; Dawe und Loxton, 2004; Stice, Spoor, Bohon, Veldhuiz et al., 2008) oder vielmehr aufgrund einer verringerten Sensitivität überessen (Kenny, 2011). Die Theorie der Hyposensitivität vertreten Burger und Stice (2011). Ihrer Erkenntnis zufolge kommt es bei einer langwährenden Exposition gegenüber verführerischen und kalorienreichen Lebensmitteln zu einer Herunterregulierung der Dopaminrezeptoren, was zu einem geringeren Ansprechen des Belohnungssystems auf Nahrungsaufnahme führt. Währenddessen steigt das Ansprechen auf Essenssignale und motiviert zur weiteren Aufnahme von teilweise noch ungesünderem Essen. Für diese Theorie spricht, dass bei einem Überessen mit ungesunden Lebensmitteln die neuronale Antwort der Insula auf Essensreize nicht vermindert ist (Cornier et al., 2009).

Auf der anderen Seite zeigt sich bei Übergewichtigen eine erniedrigte Rezeptorverfügbarkeit und Aktivität im dIPFC und ACC (Volkow et al., 2008). Diese Hypoaktivität könnte ebenfalls zu einem überessenden Verhalten führen, da diese beiden Areale für die kognitive Kontrolle und Aufmerksamkeit eines Menschen verantwortlich sind (Carnell et al., 2012). Zum einen wurde gezeigt, dass Übergewichtige postprandial im Gegensatz zu normalgewichtigen Personen eine verringerte dIPFC-Aktivität aufwiesen (Le et al., 2006). Zum anderen wurde bei erfolgreichen Diätierenden wieder eine erhöhte Aktivität des dIPFC, nach einem vorangegangem Übergewicht, gemessen (Le et al., 2007). Generell wurde eine essensbezogene Aktivität des dIPFC mit dietärer Selbstkontrolle in Assoziation gebracht (Wallis und Miller, 2003; Padoa-Schioppa und Assad, 2006; Carter und Van Veen, 2007; Valentin et al., 2007).

Für die vorliegende Studie besonders interessant ist die Beobachtung der Arbeitsgruppe von Hare et al. (2009). Hierbei wurde gezeigt, dass für die benötigte Selbstkontrolle bei der Ausführung mancher Aufgabenstellungen bei erfolgreichen Diätierenden der dIPFC eine erhöhte Konnektivität zum vmPFC

aufwies. Dieses Ergebnis findet Bestätigung in der Studie von Weygandt et al. (2013), die zeigte, dass eine starke funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC zu einem erhöhten Verlust an Körpergewicht führt. Später wurde zudem beobachtet, dass gesunde und gesättigte Personen im Gegensatz zu hungrigen Personen, als ihnen Essensbilder vorgelegt wurden, eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC aufwiesen (Thomas et al., 2015). In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe von Hare, Malmaud, et al. (2011) kam das dlPFC-vmPFC Netzwerk dann auch bei Nicht-Diätierenden zum Vorschein. Diese Beobachtung wurde damit begründet, dass die Probanden sich auf den Gesundheitsaspekt eines Essens konzentrierten. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die erhöhte Aktivität des dlPFC für die Aufmerksamkeit eines Individuums verantwortlich ist und in einem erhöhten Top-Down auf das vmPFC resultieren kann. Entsprechend der gerichteten Aufmerksamkeit des Individuums auf eine bestimmte Eigenschaft des Reizes, sind unterschiedliche Gehirnareale in der Verarbeitung des sensorischen Reizes involviert (Grabenhorst und Rolls, 2008). Somit könnte der Prozess des Top-Down der Aufmerksamkeit die primäre Antwort auf die mögliche Belohnung beeinflussen (Ng et al., 2011).

Zusammenfassend könnte der Konnektivität zwischen dem vmPFC und dem dlPFC eine entscheidende Rolle bei einer Gewichtsabnahme sowie einer gesunden Ernährung zufallen. Das nächste Kapitel erläutert, was funktionelle Konnektivität ist und weshalb sie im Focus der vorliegenden Arbeit steht.

1.3. Funktionelle Konnektivität

Bullmore (2012) behauptet, dass Biomarker der Gehirnkonnektivität unter anderem die aussagekräftigsten Indikatoren für eine klinische Erkrankung darstellen. Die „effektive Konnektivität“ misst, wie viel Einfluss ein neuronales System auf ein anderes ausübt. Hingegen basiert das Konzept der „funktionellen Konnektivität“ auf der bloßen statistischen Abhängigkeit zwischen verschiedenen

neurophysiologischen Ereignissen. Damit ist die funktionelle Konnektivität im Wesentlichen eine datenbeschreibende und keine direkte Messung neuronaler Wechselwirkungen (Friston, 2011). Allerdings dient sie gut als Indikator für die fortlaufende Integration auf neuronaler Ebene während der Erfüllung einer Aufgabe im fMRT (Rogers et al., 2007).

Eine Abweichung der funktionellen Konnektivität taucht beim Hyperaktivitätssyndrom (Konrad und Eickhoff, 2010), bei der Schizophrenie (Stephan et al., 2006), beim Autismus (Minshew und Keller, 2010), bei der Angst (M. J. Kim et al., 2011), bei Stimmungsschwankungen (Pizzagalli, 2011) und bei Bewegungsstörungen auf (Poston und Eidelberg, 2012). Daher könnte die Normalisierung der funktionellen Konnektivität eher zu einer Verbesserung führen als eine lokale Veränderung der Gehirnaktivität (Rubia et al., 2009).

In den Studien von Hare et al., 2009 und Hare, Malmaud, et al., 2011 wurde die neurale Basis der essensbezogenen Entscheidungsfindung und Impulskontrolle untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass nicht nur das Wertesignal des vmPFC für eine Essensentscheidung ausschlaggebend ist, sondern ebenfalls die Aktivität im dlPFC, und inwieweit diese das Wertesignal des vmPFC beeinflusst. Die Probanden trafen gesündere Lebensmittelentscheidungen, wenn der vmPFC durch den dlPFC beeinflusst wurde (Hare, Malmaud, et al., 2011). Der dlPFC wird aktiv und beeinflusst dementsprechend den vmPFC, sodass der vmPFC alle Eigenschaften des derzeitigen Ziels abwägt, sei es mit einem gesundheitlichen oder monetären Ziel verbunden (Hare et al., 2014). Das Ansprechen auf ungesunde Essensstimuli könnte durch die kognitive Neubewertung beeinflusst werden, wie beispielsweise das Denken an die Langzeitkonsequenzen. Dadurch erhöhte sich die Aktivität der inhibitorischen Areale, und die Aktivität des Belohnungszentrums erniedrigt sich (Kober et al., 2010; Siep et al., 2012). Die Aufmerksamkeit spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Bestimmung eines zielgerichteten Wertes (Hare, Malmaud, et al., 2011). Daher könnte eine Erhöhung dieses Top-Down der Aufmerksamkeit, das in Verbindung mit einer erhöhten Aktivität des dlPFC steht, zur Selbstkontrolle führen (Harris et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Konnektivität zwischen dem vmPFC und dlPFC in einer positiven Korrelation mit dietärem Erfolg steht und in einer negativen Korrelation mit der Impulsivität (Weygandt et al., 2013). Außerdem stehen gesunde Lebensmittelentscheidungen in einer positiven Korrelation mit der funktionellen Konnektivität zwischen vmPFC und dlPFC (Hare et al., 2009).

1.4. Neurofeedback

In den späten 1960er Jahren wurde das Neurofeedback als wissenschaftliches Instrument entwickelt (Olds, 1965; Fox und Rudell, 1968; Wyrwicka und Serman, 1968; Fetz, 1969). Als spezielle Form des Biofeedbacks gibt das Neurofeedback Rückmeldung, im Englischen Feedback, über die eigene Gehirnaktivität, von der man üblicherweise keine direkte Wahrnehmung hat, um die willentliche Regulation zu trainieren (Weiskopf et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurde zum Erlernen dieser willentlichen Regulation der Gehirnaktivität das Neurofeedback in Echtzeit (engl.: real-time (rt)) mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) gewählt (Weiskopf, 2012). Die Entwicklung des Echtzeit-fMRT gelang 1995 der Arbeitsgruppe von Cox et al. (1995), und 2002 publizierten Yoo und Jolesz (2002) die erste rtfMRT Studie, mit einem verzögerten Feedback von 60 Sekunden. Seitdem wurden viele Studien in diesem Gebiet veröffentlicht. Besonders interessant für diese Arbeit sind solche Studien, die einen therapeutischen Effekt mit Hilfe eines Neurofeedback-Trainings bewiesen haben.

Um einen optimalen Lerneffekt durch Neurofeedback erzielen zu können, benötigt man ein schnelles und akkurates Feedback (Weiskopf et al., 2004). Das fMRT misst „blood oxygenation level-dependent“ (BOLD), also vom Blutsauerstoff abhängige Signale im Gehirn (Ogawa et al., 1990). Diesem Signal liegen etliche biophysikalische und physiologische Vorgänge zugrunde (Kim und Ogawa, 2012). Das BOLD-Signal stellt die vaskuläre Verkopplung zur neuronalen Aktivität dar und ist somit ein indirektes Mittel zur Messung der neuroelektrischen

Aktivität (Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2008). Anhand des BOLD-Signals erlernten Probanden, ihre eigene Gehirnaktivität selektiv zu regulieren (z.B. Posse et al., 2003; deCharms et al., 2005; Yoo et al., 2007). Die antrainierte Kontrolle der Gehirnaktivität wirkt sich entsprechend der funktionellen Rolle des anvisierten Gehirnareals auf das Verhalten aus (z.B. Weiskopf et al., 2003; Caria et al., 2007; Rota et al., 2009; Haller et al., 2010). Laut einer Sicherheitsstudie birgt das Training im rtfMRT keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen (Hawkinson et al., 2012).

Wie von deCharms et al. (2005) und Caria et al. (2010) gezeigt wurde, könnte die rtfMRT-Anwendung für verschiedene Krankheitsbilder klinisch relevant sein. Eine rtfMRT-Intervention als zusätzliche Therapie hat sich bei Parkinsonerkrankungen (Subramanian et al., 2011), Nikotinabhängigkeit (Li et al., 2013), Tinnitus (Haller et al., 2010), chronischem Schmerz, Schlaganfall und Anfallsleiden (Caria, et al., 2011; Ruiz et al., 2013), Depressionen (Linden et al., 2012; Young et al., 2014) und Schizophrenie (Ruiz et al., 2013) als positiv herausgestellt. Am Beispiel der Schizophrenie erlernten die Probanden eine Selbstregulation der Gehirnaktivität in Regionen, die für die emotionale Verarbeitung zuständig sind (Ruiz et al., 2013). Diese Erkenntnisse deuten stark darauf hin, dass das Neurofeedback auch als therapeutisches Mittel für fettleibige Personen eingesetzt werden könnte.

1.5. Fragestellung

Bis zum heutigen Tag gibt es wenige erfolgversprechende Interventionen, die adipösen Personen zu einer dauerhaften Reduktion ihres Körpergewichts verhelfen (Turk et al., 2009). Obwohl eine Vielzahl an genetischen, pharmakologischen und neuroanatomischen Studien zu einem umfangreichen Verständnis der Regulation des Essverhaltens geführt hat, blieben die Erkenntnisse zu entsprechenden Therapiemöglichkeiten enttäuschend (Y. Xu et al., 2011). Angesichts der vielen essensbezogenen Reize, denen wir in unserem Alltag begegnen, leuchtet allerdings die Annahme ein, dass Übergewicht nicht

zuletzt vom dysfunktionalen Zusammenspiel von Gehirnarealen abhängt, die in die Verarbeitung von Emotionen, Belohnung und kognitiver Kontrolle involviert sind (Passamonti et al., 2009).

Der Präfrontalcortex ist das Gehirnareal, das es dem Menschen ermöglicht, die schwierigere, aber dennoch richtige Entscheidung zu treffen (Sapolsky, 2017). Als Teil des (Selbst-) Kontrollzentrums ist der dlPFC bei erfolgreichen Diätierenden stärker aktiviert als bei Nicht-Diätierenden (DeParigi et al., 2007). Zudem moduliert er den vmPFC, der den relativen Belohnungswert eines Reizes enkodiert (Lim et al., 2011), sobald die Langzeitfolgen eines Lebensmittels über dessen unmittelbaren geschmacklichen Belohnungswert gestellt werden (Hare et al., 2009). Insofern ist die Wahl von gesünderen Lebensmitteln mit der Aktivität des dlPFC und seiner funktionellen Konnektivität zum vmPFC assoziiert (Hare, Malmaud, et al., 2011; Chen et al., 2015).

In der vorliegenden Studie unterzogen sich acht übergewichtige männliche Probanden vier Neurofeedback-Trainingssitzungen im fMRT, die jeweils etwa eine Stunde dauerten. Ihnen wurden Bilder von gesunden und ungesunden Lebensmitteln über einen Monitor im Magnetresonanztomographen präsentiert. Hierbei wurde in Echtzeit die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC gemessen und dem Probanden via Feedback angezeigt, wobei der Proband erlernen sollte, sie willentlich zu erhöhen. Am Vor-Trainingstag und am Nach-Trainingstag bewerteten die Probanden das ihnen anhand der Bilder präsentierte Essen auf Gesundheitsgehalt und Geschmack. Im Anschluss hierzu wurden die Kalorien, die der Probanden in Form von Snacks zu sich nahm, ermittelt. Die Bewertungen und der Snackverzehr des Nach-Trainings wurden dann mit den Ergebnissen des Vor-Trainings verglichen.

Die zentrale Frage dieser Arbeit ist also, ob die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC intentional erhöht werden kann, und welche Auswirkung das entsprechende Training auf die Bewertung von Lebensmitteln und die anschließende Nahrungsaufnahme hat. Zusammenfassend wurde untersucht, ob mit Hilfe eines Neurofeedback-Trainings im fMRT ein Wechsel zu gesünderer Ernährung durch eine verstärkte Ausübung von Selbstkontrolle begünstigt wird.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Es wurden acht männliche, gesunde, übergewichtige oder adipöse Versuchspersonen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einem BMI zwischen 25 und 40 kg/m² aus Tübingen und Umkreis für die Studie gesucht. Zur Rekrutierung diente ein Rundschreiben im Frühjahr 2015 via E-mail-Verteiler der Universität Tübingen. Voraussetzung für eine Teilnahme war das Fehlen von Kontraindikationen für eine Kernspintomographie wie beispielsweise ein Herzschrittmacher, Metallprothesen oder Tätowierungen. Ebenfalls sollten die Probanden Rechtshänder und Nichtraucher sein. Zu den Ausschlusskriterien zählten ein Gewichtsverlust über fünf Kilogramm in den vorangegangenen drei Monaten, eine Essstörung, neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie der Gebrauch von Medikamenten.

Anhand eines Vorgesprächs und einer körperlichen Untersuchung fand die Auswahl der Probanden statt. Über das Studienziel und die Risiken einer Kernspintomographie wie Kopfschmerzen, Tinnitus, Schwindelgefühl und Hautverbrennungen wurden den Teilnehmern ausführlich aufgeklärt. Alle Probanden erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Jeder Teilnehmer erhielt zum Ende der Studie 125 €, was einer stündlichen Aufwandsentschädigung von zehn Euro entspricht.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen ohne Einwände beraten (Az.: 252/2015BO2, Bescheid vom 15.7.2015) und entsprach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

2.2. Studiendesign

Der Studienzeitraum für jede Versuchsperson erstreckte sich über vier Wochen mit insgesamt sechs Sitzungen. Die sechs Sitzungen unterteilten sich in eine Vor-

Trainings- und eine Nach-Trainingsitzung sowie vier Neurofeedback-Sitzungen (Abbildung 3). Um einen Mindestabstand von zwei Stunden zum Frühstück zu gewährleisten, fanden die Untersuchungen in den späten Morgenstunden statt.

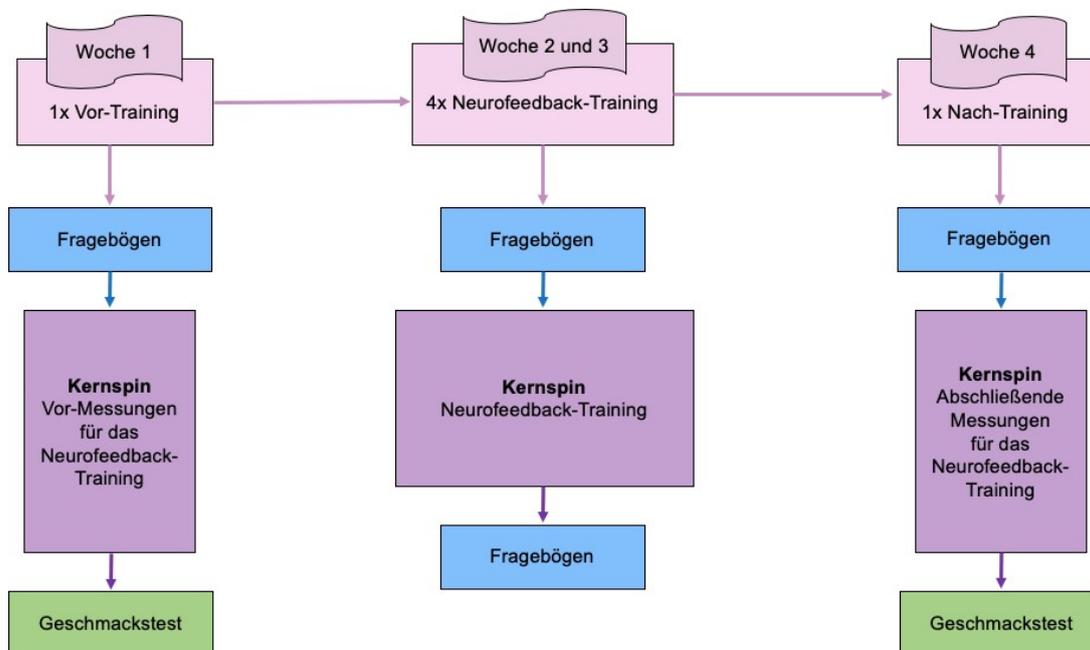


Abbildung 3: Studienablauf.

In der ersten Woche unterzogen sich die Probanden der Vor-Trainingsitzung, in der sie anfänglich die Fragebögen (Tabelle 1) beantworteten, anschließend 50 Minuten im Kernspintomographen verbrachten und am Ende den Geschmackstest durchliefen.

Die weiteren zwei Wochen wurden mit vier Neurofeedbacksitzungen belegt, wobei diese in einem Abstand von mindestens zwei Tagen abgehalten wurden. Begonnen wurde jeweils mit dem Ausfüllen von Fragebögen, gefolgt von einem halbstündigen Neurofeedbackscan, und zum Abschluss wurden nochmals Fragebögen (Tabelle 1) eingesetzt. Der Nach-Trainingstag in der vierten Woche lief gleichermaßen wie die Vor-Trainingsitzung ab.

Tabelle 1: Eingesetzte Fragebögen

Vor- und Nach- Trainingstag	Vor Neurofeedback-Training	Nach Neurofeedback-Training
VAS	VAS	VAS
FCQ-T	POMS	POMS
FCQ-S		CERQ
BDI		Nachbesprechung
HADS		

VAS = Visuelle Analogskala; FCQ-T = Food craving questionnaire-trait; FCQ-S = Food craving questionnaire-state; BDI = Beck Depression Inventory; HADS = Hospital anxiety and depression scale; POMS = Profile of mood state; CERQ = Cognitive emotion regulation questionnaire.

2.3. Experimentelles Protokoll

Die Probanden wurden zu Beginn des jeweiligen Trainingstages mündlich über den Untersuchungsablauf informiert. Vor dem Betreten des Kernspiraumes entledigten sich die Probanden aller Habseligkeiten, die zu einer Störung der MRT-Bilder hätten führen könnten. Alle Untersuchungen fanden in Rückenlage statt. Als Schutzmaßnahme gegen den durch die Kernspinauntersuchungen entstehenden Lärm erhielten die Probanden Ohrstöpsel. Der Haut-zu-Haut-Kontakt wurde aufgrund der Verbrennungsgefahr mit einem dünnen Tuch vermieden. Schaumstoffpolster dienten als Fixierung und zur angenehmen Lagerung des Kopfes in der 20-Kanal-Kopfspule. Um die Wirbelsäule zu entlasten, wurden die Beine durch ein unter die Unterschenkel platziertes Polster ein wenig hochgelagert. Die Versuchspersonen bekamen den Alarball in die linke und das Bewertungskästchen am Vor- und Nach-Trainingstag in die rechte Hand.

2.3.1. Durchführung des Vor-Trainings

Die Vor-Trainingssitzung fand in den späten Morgenstunden der ersten Studienwoche statt (siehe Abbildung 3). Für das Beantworten der in Tabelle 1 aufgeführten fünf Fragebögen standen den Probanden 20 Minuten zu Verfügung. Zur Erfassung des Hunger- und Gemütszustandes eines jeden Patienten wurde die 100 mm lange Visuelle-Analog-Skala (VAS) eingesetzt. Zwischen den Bezeichnungen „nicht“ am linken und „sehr“ am rechten Ende der horizontalen Linie kennzeichneten die Probanden auf dieser durch ein Kreuz ihr derzeitiges Befinden. Zur Auswertung wurde der Abstand vom linken Ende zum Kreuz unter Zuhilfenahme eines Lineals gemessen.

Das Verlangen (engl. craving) nach Essen wurde anhand des Food craving questionnaire-trait (FCQ-T) und des Food craving questionnaire-state (FCQ-S) (Cepeda-Benito et al., 2000) abgefragt. Anhand der 39 Fragen im FCQ-T wurde das generelle, beständige Essverlangen eines Probanden evaluiert. Im FCQ-S, bestehend aus 15 Fragen, bewerteten die Probanden situationsabhängig ihr Verlangen nach Essen. Der Beck Depression Inventory II (BDI-II) Fragebogen misst den Schweregrad einer Depression (Beck et al., 1996). Die Probanden beantworteten 21 Fragen mit je vier Auswahlmöglichkeiten: 0. nicht vorhanden, 1. leicht, 2. schwer, 3. sehr schwer. Zur Selbstbeurteilung einer eventuell vorhandenen Angst und Depression diente der Hospital anxiety and depression scale Fragebogen (HADS) (Zigmond und Snaith, 1983). Hierfür beinhaltet der HADS sieben alternierende Angst- und Depressionsfragen, die möglicherweise während der vergangenen Wochen aufgetreten sind.

Eine ca. 50-minütige Kernspinuntersuchung bildete den zweiten Teil des Vor-Trainingstages. Die Abfolge der Untersuchung im Kernspintomographen des Vor-Trainings wird in Tabelle 2 skizziert.

Tabelle 2: Abfolge der Kernspinuntersuchungen im Vor-Training

Schritte	Abfolge	Zeit (min)
1	Übersichtsaufnahme	1
2	Aufgabe: Verführerisch	2 x 6
3	Aufgabe: Gesund	2 x 6
4	Ruhephase	5
5	Anatomischer Scan	6
6	Aufgabe: Wählen	7

Als erster Schritt wurde im Zuge einer Übersichtsaufnahme des Gehirns die „Region Of Interest“ (ROI) 1 im vmPFC und ROI 2 im dlPFC (siehe Kapitel 2.4.3) individuell für jeden Probanden bestimmt (Hare et al., 2009) und festgelegt. Die hier definierten ROIs wurden für die folgenden vier Neurofeedback-Trainingssitzungen verwendet.

Während des fMRT-Scans (Schritt zwei und drei) wurden den Probanden 90 Essensbilder zur Bewertung präsentiert (Hare et al., 2009). Jedes der Bilder verweilte drei Sekunden auf dem Computerbildschirm im Kernspin (Neurobehavioral Systems, 2011). Im Zuge einer bildlich impliziten Assoziationsaufgabe stuften die Probanden die Essensbilder in fünf Bewertungskategorien bezüglich ihres Geschmacks (Aufgabe zwei) und ihrer Gesundheitsförderlichkeit (Aufgabe drei) ein. Dies geschah anhand der fünf Tasten des Bewertungskästchens (Curdes, 2019) in der rechten Hand der Probanden: 1 = „gar nicht lecker/sehr ungesund“, 2 = „wenig lecker/ungesund“, 3 = „neutral“, 4 = „lecker/gesund“, 5 = „sehr lecker/gesund“.

Während der Ruhephase in Schritt vier wurde ein persönliches Referenzbild für die folgende Aufgabenstellung ausgewählt. Voraussetzung für die Wahl des Bildes war die vom Probanden gegebene Bewertung „neutral“, sowohl bezüglich des Geschmacks als auch der Gesundheitsförderlichkeit des Essens. Sollte es bei keinem der Bilder zu dieser benötigten Übereinstimmung beider Bewertungen gekommen sein, wurde als „relativ neutrale“ Referenz das Essensbild ausgewählt, das mit der Bewertung vier bei Geschmack und der Bewertung drei bei Gesundheitsförderlichkeit eingestuft worden war.

Das zuvor ausgewählte Referenzbild wurde den Probanden einmalig zu Beginn der Wahlaufgabe (Schritt sechs) gezeigt. Die Probanden wurden gebeten, sich dieses Essensbild für die folgende Aufgabenstellung einzuprägen. Anschließend wurden gesunde, neutrale und ungesunde Essensbilder abgespielt. Hierbei sollten die Probanden anhand der fünf Bewertungskategorien entscheiden, ob sie das aktuelle Essensbild der Referenzspeise bevorzugten oder nicht (Hare et al., 2009).

Als Abschluss der Vor-Trainingssitzung durchliefen die Probanden einen zehnminütigen Geschmackstest. Ziel dieses Tests war eine verdeckte Ermittlung der Kalorienzufuhr eines jeden Probanden. Für diesen Zweck wurden die Teller A, B und C jeweils mit einer Snacksorte (Tabelle 3) bestückt. Die drei Sorten wurden in etwa gleich große Stücke gebrochen. Somit glichen sie sich nicht nur im Kaloriengehalt, sondern vermittelten auch den Eindruck gleich großer Mengen auf den Tellern (Higgs et al., 2008; Ott et al., 2013).

Tabelle 3: Snacksorten im Geschmackstest

Sorte	Kaloriengehalt	Geschmack
TUC Cracker Classic	488	Salzig
Reiswaffel	389	Mild
Double Chocolate Cookies	503	Süß

„TUC Cracker Classic“ von Griesson-de Beukelaer, Polch, Germany; Reiswaffeln von Continental Bakeries B.V., Dordrecht, The Netherlands; „Double Chocolate Cookies“ von EDEKA, Hamburg, Germany; Kaloriengehalt= kcal/100 g.

Es konnte eine erhebliche Menge Snacks jeder Sorte verzehrt werden, ohne dass der jeweilige Teller leer wirkte. Dadurch sollte hinausgezögert werden, dass die Probanden sich beim Anblick eines leeren Tellers im Verzehr hätte zurücknehmen könnten. Die Teller wurden separat gewogen, und das Gewicht wurde notiert. Zusammen mit einem Glas Wasser fanden die Probanden die drei präparierten Teller auf einem Tisch vor.

Die Probanden kosteten von jeder Snacksorte. Anschließend bewerteten sie separat die Sorten bezüglich ihrer Schmackhaftigkeit, Süße und ihres Salzgehaltes anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Die Wichtigkeit ihrer Bewertungen der Snacks wurde ausdrücklich betont. Für einen Zeitraum von zehn Minuten wurden die Probanden sich und den Snacks selbst überlassen mit dem Hinweis, sie sollten so viel sie wollten verzehren, die übrig gebliebenen Snacks würden weggeworfen werden.

Nach Vollendung dieser Aufgabe verließ der jeweilige Teilnehmer das Zimmer. Die Teller wurden ein weiteres Mal separat gewogen. Das Ergebnis des letzteren Wiegens wurde vom ersten Gewicht subtrahiert, so dass man den Snackkonsum des Probanden ermitteln konnte.

2.3.2. Durchführung der Neurofeedback-Trainingseinheiten

Mit Hilfe der vier Neurofeedback-Trainingstage (siehe Abbildung 3) sollten sich die Probanden das Können aneignen, willentliche Kontrolle über die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC auszuüben. Dementsprechend wurde den Probanden am ersten Trainingstag das Prinzip des Neurofeedbacks erklärt. Insbesondere wurde betont, dass das Ziel des Neurofeedbacks – nämlich die eigene Gehirnaktivität zu kontrollieren, während man diese beobachtet vergleichbar mit dem Erlernen neuer Fertigkeiten ist. Hinzugefügt wurden Vorschläge, wie beispielsweise die Technik der Neubewertung eines Essensreizes hinsichtlich seiner gesunden beziehungsweise ungesunden Eigenschaften um eine gezielte, willentliche Kontrolle über die anvisierten Gehirnareale zu erlangen (Greer et al., 2014).

Zu Beginn der Trainingssitzungen wurden zwei Fragebögen ausgefüllt (siehe Tabelle 1). Ebenfalls wie beim Vor-Trainingstag bewerteten die Probanden mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) (siehe Kapitel 2.4.2.) ihren Hungerzustand und ihr Befinden. Als Messinstrument für die Einschätzung des situativen Gemütszustandes der Testpersonen wurde der Profile of mood states (POMS) Fragebogen verwendet. In diesem wurden Wut, Verwirrtheit, Depression,

Wertschätzung, Müdigkeit, Anspannung und Vitalität anhand von 35 Eigenschaftswörtern abgefragt. Die Probanden beurteilten sich selbst mit den Auswahlmöglichkeiten 0 (= überhaupt nicht), 1 (= sehr schwach), 2 (= schwach), 3 (= etwas), 4 (= ziemlich), 5 (= stark) und 6 (= sehr stark) für jeden Gemütszustand.

Der zweite Teil der Trainingstage bestand aus einem 30-minütigen Neurofeedback Scan. Die visuellen Stimuli in Form der Essensbilder und das Neurofeedback wurden dem Teilnehmer mittels eines Computerbildschirms im Kernspintomographen präsentiert. Das Feedback wurde mithilfe der während des fMRT-Scans gemessenen BOLD-Signale, die in Echtzeit weiterverarbeitet wurden, erstellt und dem Probanden dann als optisches Feedback in Form der Thermometer angezeigt. Das Programm Psych-Toolbox auf Matlab (Version 17) diente hierfür als Computerschnittstelle. Die folgende Abbildung 4 veranschaulicht den Ablauf der Neurofeedback-Trainingssitzungen, der sich an allen vier Trainingstagen identisch gestaltete.

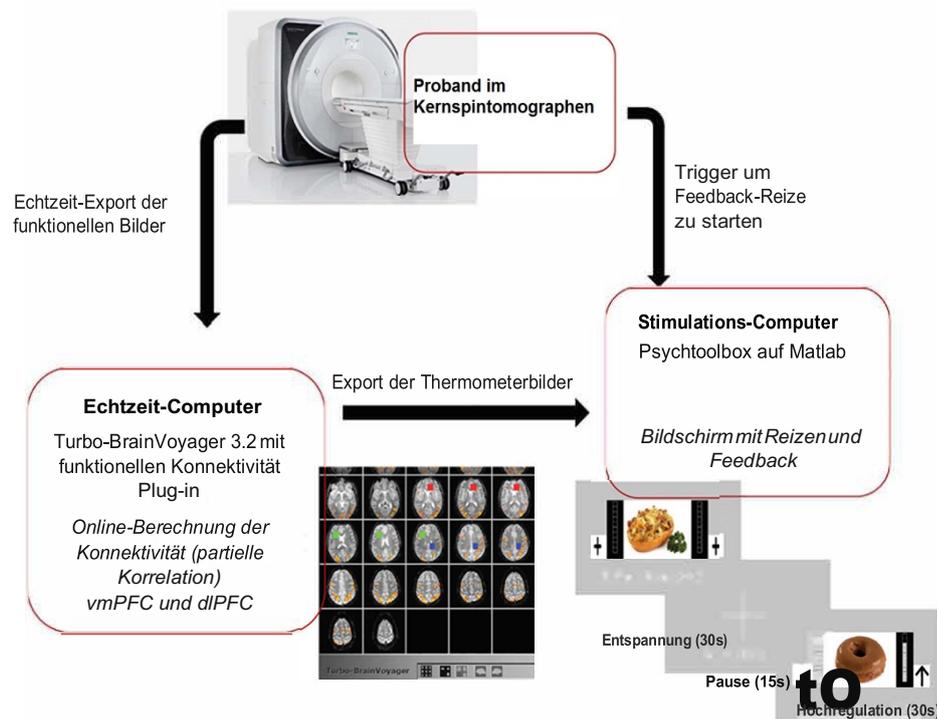


Abbildung 4: Der Ablauf des Neurofeedback-Trainings im Rahmen des Studienablaufs.

Die Einstellung der ROIs erfolgte während der zwei Übersichtsaufnahmen von jeweils einer Minute am Anfang der Sitzung. Es folgten drei Neurofeedback-Trainingsblöcke. Ein Trainingsblock bestand aus sechs Durchläufen und nahm jeweils neun Minuten in Anspruch. Jeder Durchlauf beinhaltete zwei Aufgabenstellungen, eine 30-sekündige Hochregulation der funktionellen Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC und einer 30-sekündigen passiven Betrachtung des Bildes. Separiert wurde die Hochregulation von der passiven Betrachtung durch eine zwölfsekündige Pause. Eine Erholungsphase von ebenfalls zwölf Sekunden leitete die folgenden Trainingsblöcke ein.

Für die Aufgabenstellung der Hochregulierung wurden den Probanden begehrenswerte und hoch-kalorische Essensbilder präsentiert. Diese eingesetzten visuellen Reize speisten sich aus der individuellen Essensbilderbewertung der Vor-Trainingseinheit. Appetitliches und kalorienreiches Essen ging im Vor-Training mit einer hohen Bewertung in Geschmack und einer niedrigen Bewertung in der Gesundheitsförderlichkeit

einher. Rechts und links der Essensbilder befanden sich Thermometer sowie schwarze Pfeile nach oben, die dem Probanden die Aufgabenstellung der Hochregulation anzeigten. Bei einer erfolgreichen Hochregulation wechselten die Thermometeranzeigen von einem Schwarz- in Grautöne, untergliedert in zehn Stufen. Dies geschah in Folge einer Erhöhung der funktionellen Konnektivität zwischen dem ROI 1 (vmPFC) und ROI 2 (dlPFC) um 0,1. Eine erfolglose Hochregulation stellte sich dem Probanden durch eine leere Thermometeranzeige dar. Im Gegensatz zum passiven Betrachten bekamen die Probanden nur bei der Aufgabenstellung der Hochregulation Feedback, nämlich anhand der Thermometer, über deren aktuelle Gehirnaktivität, bezogen auf die funktionelle Konnektivität zwischen dlPFC und vmPFC. Ein schwarzes Kreuz auf dem Bildschirm indizierte die Pause.

Das Plus-Symbol rechts und links der Essensbilder wies den Probanden auf die Aufgabenstellung des passiven Betrachtens hin. Der Computermonitor spielte die gleichen Essensbilder ab, die auch während der Aufgabenstellung der Hochregulation gezeigt worden waren. Allerdings war der Proband dazu angehalten, sich während des Betrachtens zu entspannen.

Im dritten Teil des Trainingstages füllten die Testpersonen die für nach dem Scan vorgesehenen Fragebögen aus (Abbildung 3). Die visuelle Analogskala sowie die POMS-Fragebögen waren wie vor dem Scan zu beantworten. Der neun-dimensionale Cognitive emotion regulation questionnaire (CERQ) (Garnefski et al., 2001) wurde zur Erfassung der kognitiven Emotionsregulation eingesetzt. Anhand einer fünf-Punkte Likert-Skala beantworteten die Probanden 36 Fragen, die zur Beurteilung der neun Strategien-Subscala führte: 1. Selbstvorwürfe, 2. Grübeln, 3. Katastrophisierung, 4. Beschuldigung anderer, 5. Akzeptanz, 6. Positive Wiederfokussierung, 7. Planungsfokussierung, 8. Positive Neubewertung, 9. Relativierung. Zuletzt wurden die Probanden in einer Nachbesprechung darum gebeten, zum einen ihre Strategien, die zu einer erfolgreichen Hochregulation der funktionellen Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC geführt haben, festzuhalten,

und zum anderen erfolglose Strategien niederzuschreiben. Als Übungsaufgabe sollten die Probanden die erfolgreichen Strategien auch im Alltag anwenden.

2.3.3. Durchführung des Nach-Trainings

Bis auf die Bestimmung der ROIs gestaltete sich das Post-Training identisch zum Vor-Trainingstag.

2.4. Neuroimaging

2.4.1. fMRT-Datenerhebung

Sämtliche Kernspinuntersuchungen wurden im Hochfeld-Magnetresonanzzentrum des Max-Planck-Instituts für biologische Kybernetik in Tübingen durchgeführt. Realisiert wurden die Scans mittels eines PRISMA-Siemens-Kernspintomographen mit einer Feldstärke von drei Tesla. Für eine bessere Auflösung der Scans sowie für eine gute Sicht auf die präsentierten Essensbilder via eines Spiegels wurde eine 20 Kanal-Kopfschule gewählt. Die T1-gewichteten, anatomischen Scans des Kopfes wurden mit einer Repetitionszeit (TR) von 2300 ms, einer Echozeit (TE) von 4,18 ms, einem Drehwinkel von 9°, einem Sichtfeld (FOV) von 256 x 175 mm, mit 176 axialen Schnitten und einer Voxelgröße von 1×1×1 mm³ (MPRAGE GRAPPA) erstellt.

Am Vor- sowie am Nach-Trainingstag wurden funktionelle Bilder des Kopfes aufgenommen. Die Einzelschusserfassung (single-shot) in der echoplanaren Bildgebung (EPI) diente als Aufnahme-Sequenz. Hierfür wurde eine TR von 2500 ms, eine TE von 30 ms, ein Drehwinkel von 70°, ein FOV von 64 x 64 mm, 40 axiale Schnitte mit einer Dicke von 3 mm und eine Voxelgröße von 3×3×3 mm³ gewählt.

Es wurden 356 funktionelle Aufnahmen während der Neurofeedback-Trainingssitzungen erstellt. Diese Aufnahmen entstanden mit einem Single-shot

EPI mit einer TR von 1500 ms, einer TE von 30 ms, einem Drehwinkel von 79°, einem FOV von 64 x 64 mm, 20 axialen Schnitten mit einer Dicke von 4 mm und einer Voxelgröße von 3x3x4 mm³. Tabelle 4 bietet einen Überblick über die für die MRT-Scans verwendeten Parameter.

Tabelle 4: Technische Daten der MRT-Scans

MRT-Scan	TR	TE	Drehwinkel	FOV	Axiale Schnitte	SD axial	Voxelgröße
Anatomischer Scan	2300	4,18	9	256 x 175	176		1 x 1 x 1
Funktioneller Scan Vor-/ Nach-Training	2500	30	70	64 x 64	40	3	3 x 3 x 3
Funktioneller Scan Neurofeedback	1500	30	79	64 x 64	20	4	3 x 3 x 4

TR = Repetitionszeit (ms); TE = Echoszeit (ms); Drehwinkel in Grad (°); FOV = Sichtfeld („Field of view“) (m); Axiale Schnitte; SD = Axiale Schnitte, Schichtdicke (mm); Voxelgröße in mm³.

Während der vierwöchigen Studienzeit wurden an sechs verschiedenen Tagen die Untersuchungen durchgeführt. Daher musste sichergestellt werden, dass dieselben Schnitte des Gehirns eines jeden Probanden, die sogenannten ROIs (Region Of Interest), im Zuge der verschiedenen Sitzungstage gescannt wurden. Das orientierungspunktbasierte und automatisierte Positionierungssystem von AutoAlign Head, das die AC-PC Linie nutzt, wurde hierfür eingesetzt. Unter Einsatz dieses Systems konnte die Position der ROIs anhand der anatomiebezogenen Orientierungspunkte, unabhängig der Kopfhaltung des Probanden, automatisch ausgerichtet werden. Zu Beginn des Vor- und der Neurofeedback-Trainingseinheit wurden die Positionierungsparameter festgelegt und gesichert.

2.4.2. fMRT-Datenvorverarbeitung und Analyse

Die Vorverarbeitung sowie Analysen sämtlicher funktioneller Aufnahmen wurden anhand des Programms SPM 12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) durchgeführt. Dieses Programm wurde mit MATLAB 2013 (The Mathworks Inc, Natick, MA) und WFU Pickatlas-tool betrieben. Für die Vorverarbeitung und Analyse der fMRT-Daten wurden sechs Schritte benötigt, die im folgenden Schema beschrieben werden:

Tabelle 5: Ablauf der Datenvorverarbeitung und Analyse der funktionellen MRT-Bilder in SPM12

Schritte	Bearbeitung	Zugehörigkeit
1	Bewegungskorrektur und Wiedereinordnung	Datenvorverarbeitung
2	Registrierung T1-Aufnahmen zu den Mittelwertaufnahmen der EPI Serie	Datenvorverarbeitung
3	Berechnung räumlicher Transformationsparameter durch Zerlegung der Bilder	Datenvorverarbeitung
4	Räumliche Glättung	Datenvorverarbeitung
5	Entfernung niedrig-frequenter Abdriftungen	Datenvorverarbeitung
6	Anlegung General Linear Model	Analyse

Die räumliche Glättung in Schritt vier wurde mit Hilfe einer neun Millimeter Halbwertsbreite der Gauss-Formel erlangt. Im fünften Schritt entfernte ein Hochpassfilter mit einer Obergrenze von 128 Sekunden die niederfrequenten Abdriftungen. In Schritt Nummer sechs wurde nach vollendeter Vorverarbeitung

die funktionelle Datenanalyse durchgeführt. Das General linear model verhalf zu einer statistischen Analyse der ersten Ebene.

2.4.3. Analyse der Region Of Interest (ROI)

Für die Analyse der Region Of Interest 1 und der ROI 2 benötigte man die funktionellen Aufnahmen aus den Bewertungsaufgaben bezüglich der Gesundheitsförderlichkeit und des Geschmacks sowie der Wahlaufgabe der Essensbilder. Wie im Kapitel 2.4.2. beschrieben, wurden die funktionellen Aufnahmen vorverarbeitet und anschließend anhand eines GLM analysiert (Tabelle 5).

Die Bewertungsaufgabe wurde separat von der Wahlaufgabe mittels eines GLM analysiert. Das GLM beinhaltete zwei Regressionen für die Analyse der funktionellen Daten. Eine Regression stand für die mittlere Aktivierung, die andere für die Kovarianz mit den persönlichen Bewertungen der Probanden (parametric modulation) (Tabelle 6).

Entsprechend (Hare et al., 2009) wurde ROI 1 innerhalb des vmPFC platziert. Die Definition des ROI 1 gestaltete sich anhand der signifikanten Cluster im vmPFC, die eine positive Kovarianz mit der persönlichen Geschmacksbewertung aufwies (Abbildung 5, B).

Die ROI 2 wurde innerhalb des dlPFC festgelegt (Abbildung 5, A). Für diesen Zweck wurde die Wahlaufgabe ausgewertet. Das Ziel bestand darin, eine Kontrastaufnahme zwischen der Wahl von gesunden und ungesunden Lebensmitteln zu bekommen. Hierfür kamen zwei Regressionen des GLM zum Einsatz. Die Wahl gesunder Lebensmittel, also Lebensmittel mit einem niedrigen Kaloriengehalt, stellte eine der zwei Regressionen dar, und die weitere Regression stand für die Wahl ungesunder, hochkalorischer Lebensmittel (Tabelle 6). Definiert wurde ROI 2 anhand eines Vergleiches der Gehirnaktivität der Brodmannareale 9 und 46 im dlPFC während einer gesunden Lebensmittelwahl im Kontrast zur Wahl ungesunder Lebensmittel (Hare, Schultz, et al., 2011).

Tabelle 6: Bestimmung von ROI 1 und ROI 2

	ROI 1	ROI 2
Aufgabe	Bewertung der Gesundheitsförderlichkeit und des Geschmacks	Wahl
Regression 1	Mittlere Aktivität	Wahl gesunder Lebensmittel
Regression 2	Kovarianz	Wahl ungesunder Lebensmittel

Zur Repräsentation von ROI 1 und ROI 2 wurde jeweils eine rechteckige Box mit den Maßen 6 x 6 Voxel gewählt. Diese Box wurde über die Spitzenvoxel gelegt und erstreckte sich über drei Schnitte. Um bewegungsabhängige Unterschiede in den Abbildungen bei der Auswertung zu beheben, wurden die Kovarianten ohne Interesse hinzugefügt. Die Kovarianten ohne Interesse sind die sechs Bewegungsparameter der entsprechenden Sitzung.

Gehirnaktivitäten auf der persönlichen Ebene wurden bei einem p-Wert von größer 0,005 ($p < 0,005$) als signifikant gewertet. Dieser signifikanten Gehirnaktivität lag ROI 1 und ROI 2 zugrunde. Die Abbildung 5 veranschaulicht links die individuelle Aktivität des dlPFC ($n = 6$), sowie rechts die des vmPFC.

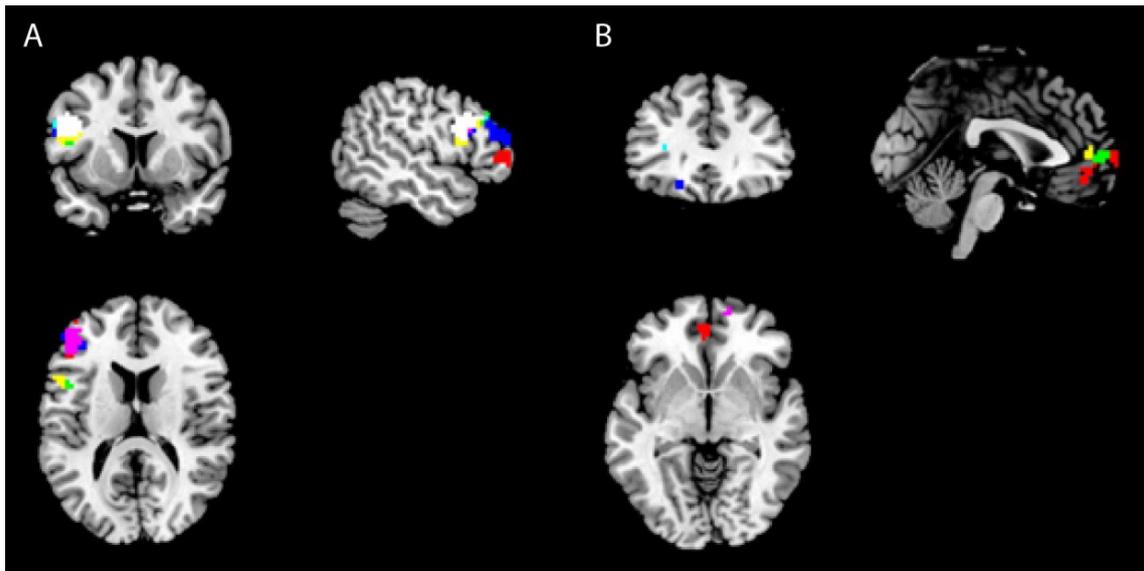


Abbildung 5: Lokalisation der individuellen Gehirnaktivität. A: Aktivität des dlPFC. B: Aktivität des vmPFC (n = 6).

2.4.4. Ergebnisanalyse des Neurofeedbacktrainings

Bei der Ergebnisanalyse des Neurofeedbacktrainings wurden ebenfalls zwei Regressionen des GLM eingesetzt, siehe Tabelle 7:

Tabelle 7: Regression des GLM für die Ergebnisanalyse des Neurofeedback-Trainings

Regressionen	Neurofeedbacktraining
1	Hochregulation
2	Passives Betrachten

Durch diese Auswertung entstand eine Design Matrix für alle Neurofeedbacktage und deren jeweilige Sitzungen. Die Bedingungen wurden mit einer kanonisch hämodynamischen Reaktion modelliert. Diese Matrix wurde für die Analyse sämtlicher Daten der Neurofeedback-Trainingstage genutzt. Es wurde jeweils eine Kontrastaufnahme der Hochregulation und des passiven Betrachtens für jeden Probanden angefertigt. Dies geschah anfangs zu jeder

Sitzungen eines Trainingstages. Die Kontrastaufnahmen dienten dazu, Überlagerungserscheinungen auf Bevölkerungsebene darzulegen. Dadurch wurden die Kontrastaufnahmen in einem vollfaktoriellen Design der zweiten Ebene mit dem Faktor Tag x Durchlauf eingefügt. Die Gehirnaktivität konnte ab einem Schwellenwert von $p < 0,05$ Family-wise-error (FWE) als signifikant bezeichnet werden.

2.4.5. Online-Analyse der funktionellen Konnektivität

Die Online-Analyse beschreibt den Effekt der Hochregulationsübungen auf die funktionelle Konnektivität, wobei die Analyse während der aktiv ausgeübten Hochregulation durchgeführt wurde. Während der Trainingssitzungen sind die Probanden dazu angehalten worden, sich im Scanner möglichst nicht zu bewegen. Eine minimale Kopfbewegung der Versuchspersonen ist aufgrund der längeren Messzeiten nicht zu vermeiden gewesen. In Folge dessen konnten Signale, die die eigentliche BOLD verändern, entstehen. Um diese Signalveränderung rückgängig zu machen, analysierte der Turbo Brain Voyager (TBV; Version 3.2; Brain innovation, Maastricht, Netherlands) alle funktionellen Aufnahmen der Neurofeedback Trainingssitzungen. Die Übertragung der MR-Aufnahmen von der MRT-Computer-Konsole auf dem Computer, auf dem TBV arbeitete, verlief in Echtzeit (real-time). Zu Beginn des Bearbeitungsprozesses im TBV wurden die ersten zehn funktionellen Aufnahmen verworfen. Hiermit sollte eine T1-Sättigung umgangen werden. Anschließend wurden alle funktionellen Aufnahmen an dem ersten aufgenommenen Volumen in der ersten Sitzung ausgerichtet. Somit wurde eine Bewegungskorrektur in Echtzeit erreicht. Dementsprechend wurden die Aufnahmen aller weiteren Sitzungen ausgerichtet, um die Bewegungskorrektur in Echtzeit zu gewährleisten.

Als weiterer Schritt in der Online-Analyse der funktionellen Konnektivität folgte die räumliche Glättung der bewegungskorrigierten, funktionellen Aufnahmen mithilfe eines neun Millimeter Kernel. Es folgte die Berechnung der funktionellen Konnektivität anhand der funktionellen Daten, die in den TBV

abspielenden Computer eingingen (plugin TBV, Version 3.2; Brain innovation, Maastricht, Netherlands). Für diesen Zweck wurde die partielle Korrelation zwischen den Durchgängen innerhalb der individuell gewählten ROI berechnet. Diese Areale entsprachen dem ROI 1 im vmPFC, dem ROI 2 im dlPFC, und es wurde die Weiße Substanz im Parietallappen als weiterer ROI hinzugefügt. Letztere ROI diente als Referenzbereich bei globalen Signalveränderungen. Für eben diese Korrektur der globalen Signalveränderungen oder ungewollter Bewegungsartefakte, die noch nicht in der vorherigen Bearbeitung entfernt worden waren, fungierten die partiellen Korrelationen. Die partielle Korrelation berechnete sich aus einem zwölfsekündigen Zeitfenster, das acht Datenpunkte enthielt. Es fand eine Aktualisierung des Feedbacks zu jeder Repetitionszeit statt. In den nachfolgenden Analysen wurden die Online-Konnektivitätswerte zwischen den Durchläufen und den Sitzungen mittels abgestimmter Rangtransformation und einer nichtparametrischen Varianzanalyse für wiederholte Messungen (R-Version von ARTool) verglichen. Der Post-hoc Turkey-Kramer Test wurde für die einstufigen Mehrfachvergleiche angewendet.

Tabelle 8: Bearbeitungsschritte des Turbo Brain Voyagers

Bearbeitungsschritte	Turbo Brain Voyager
1	Ausschluss der ersten zehn Aufnahmen
2	Ausrichtung aller Aufnahmen am ersten Volumen
3	Räumliche Glättung
4	Partielle Korrelation

2.4.6. Offline-Analyse der funktionellen Konnektivität

Die Offline-Analyse beschreibt den Effekt der Hochregulationsübungen auf die funktionelle Konnektivität, wobei die Analyse im Anschluss an die Messung durchgeführt wurde. Die Offline-Analyse der funktionellen Konnektivität wurde in

SPM12 realisiert. Hierin analysierte die CONN toolbox (version v15 <http://www.nitrc.org/projects/conn>) die funktionelle Konnektivität. Die Offline-Analyse der funktionellen Konnektivität erfolgte in drei Schritten. Als erstes wurde die zeitliche Korrelation zwischen den Seed-Voxel-Regionen, jedem Seed-Voxel und allen übrigen Voxels im Gehirn beurteilt. Der rechte dlPFC und vmPFC wurden als Seed-Voxels festgelegt (Weygandt et al., 2013).

Anschließend wurde eine zusätzliche Kontrollanalyse durchgeführt. Unter Zuhilfenahme der Amygdala als weiteren Seed-Voxel sollten Veränderungen der Konnektivität im emotionsverarbeitenden Netzwerk festgestellt werden. Hierbei wurde nach Ballungen signifikanter Voxels gesucht. Die signifikantesten Voxels wurden durch einen Kreis mit dem Durchmesser von sechs Millimeter gekennzeichnet und flossen in die Analyse der funktionellen Konnektivität mit ein.

Als letzte Vorbereitung für die Berechnung der funktionellen Konnektivität wurden zum einen alle Mitbefunde der BOLD-Signale der Weißen Substanz, der Cerebrospinalflüssigkeit und der individuell geschätzten Bewegungsparameter des Probanden entfernt. Zum anderen wurden alle Haupteffekte der Aufgabe beseitigt. Beides geschah mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse. Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert $< 0,05$ (FWE-Korrektur) erreicht.

2.5. Statistische Analyse

Die Daten werden als Standardfehler des Mittelwertes ($MW \pm SEM$) aufgeführt. Die per Fragebogen erhobenen Verhaltensdaten wurden mit Varianzanalysen für Messwiederholungen (ANOVA) in SPSS (SPSS 22.0) analysiert. Einzelvergleiche beruhen auf gepaarten t-Tests mit Bonferroni-Korrektur. Die Analyse der Essensbewertungen und des Snackverzehrs während des Geschmackstests erfolgte mittels Varianzanalysen für messwiederholte Daten mit dem Faktor „Zeitpunkt“.

Für den Vergleich der im Vor- und im Nach-Training abgegebenen Bewertungen bezüglich der Gesundheitsförderlichkeit und des Geschmacks der Lebensmittelbilder wurde eine 2×2 ANOVA mit den Faktoren „Zeitpunkt“ (Vor-

versus Nach-Training) und „Kaloriengehalt“ (hoch- versus niedrig-kalorisch) durchgeführt. Zur Spezifizierung der Vergleiche wurden gepaarte t-Tests mit Bonferroni-Korrektur verwendet. Ein p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Acht übergewichtige Probanden, die einen gesunden Allgemeinzustand und alle für die Studie gewünschten Charakteristika aufwiesen (vgl. Kapitel 2.1), nahmen an der Studie teil (Alter: $31,8 \pm 4,4$ Jahre, BMI: $29,4 \pm 1,4$ kg/ m²). Die Vor- und Nach- sowie die Neurofeedback-Trainingstage wurden von den Probanden gut vertragen und verliefen komplikationslos. Unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf. Keiner der Teilnehmer hat die Studie abgebrochen.

Die meisten Probanden berichteten, dass ihre Konzentration zum Ende der Sitzungen hin abgenommen hätte. Die meisten gaben ebenfalls an, dass eine geringe Anstrengung vonnöten gewesen sei, eine Stunde möglichst bewegungslos im Scanner zu liegen. Diese Anstrengung wurde aber nicht als schmerzhaft beschrieben.

3.1. Funktionelle Konnektivität

Um eine Aussage über die funktionelle Konnektivität treffen zu können, wurden die an den vier Neurofeedback-Trainingstagen erhobenen Daten analysiert. In einer Analyse, die alle vier Tage umfasst, ist zu erkennen, dass die Teilnehmer die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC in den drei aufeinanderfolgenden Durchläufen, die jeden Tag stattfanden, erhöhen konnten ($F(2,14) = 5,69$, $p = 0,01$). Im Folgenden werden die Unterschiede in der funktionellen Konnektivität während der Aufgabenstellung der Hochregulation und der des passiven Betrachtens aufgeführt.

3.1.1. Aufgabenstellung der Hochregulation

Mit Hilfe der Online-Konnektivitätsanalyse, das heißt die während der Hochregulationsaufgaben gemessene funktionelle Konnektivität, wurde in den Durchläufen eins, zwei und drei ausgewertet. Eine signifikant erhöhte funktionelle

Konnektivität zwischen dem dIPFC und dem vmPFC wurde im dritten Durchlauf erreicht, vergleicht man die Ergebnisse mit dem ersten Durchlauf ($p < 0,05$, Abbildung 6, A). Für die Offline-Konnektivitätsanalyse, mit anderen Worten die Messungen wurden mit einem zeitlichen Abstand zu den aktiv ausgeübten Aufgaben durchgeführt, wurde der dIPFC als Seed-Voxel definiert. Über alle Sitzungen hinweg trat als einzige Region der vmPFC mit dem dIPFC in eine signifikante Verbindung. Es trat eine signifikante funktionelle Konnektivität des dIPFC zum vmPFC während der Hochregulation im Gegensatz zum passiven Betrachten auf ($p < 0,05$ mit FWE-Korrektur, Abbildung 6, B).

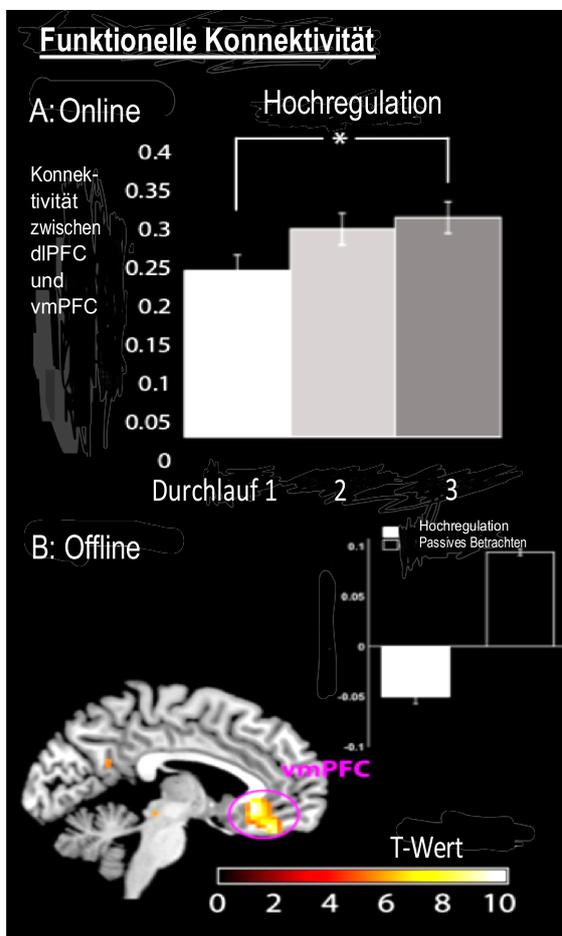


Abbildung 6: Auswertung der funktionellen Konnektivität ($p < 0,05$). A: Signifikante Steigerung der funktionellen Konnektivität zwischen dIPFC und vmPFC von Durchlauf 1 zu 3 während der Hochregulationsübungen. B: Signifikante funktionelle Konnektivität zwischen vmPFC und dIPFC beim Vergleich Hochregulation mit passivem Betrachten; der vmPFC war die einzige Gehirnregion, die dieses signifikante Muster zeigte.

Es konnte, wie oben aufgeführt, eine Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen dem dlPFC zu dem vmPFC vom ersten zum dritten Durchlauf beobachtet werden. Über die vier Trainingstage blieb eine weitere Steigerung der funktionellen Konnektivität jedoch aus ($F(3,21) = 1,06$, $p = 0,31$). Die Abbildung 7 zeigt die gemessene funktionelle Konnektivität an den vier Neurofeedback-Trainingstagen. Abgebildet sind alle Durchläufe des passiven Betrachtens und der Hochregulation.

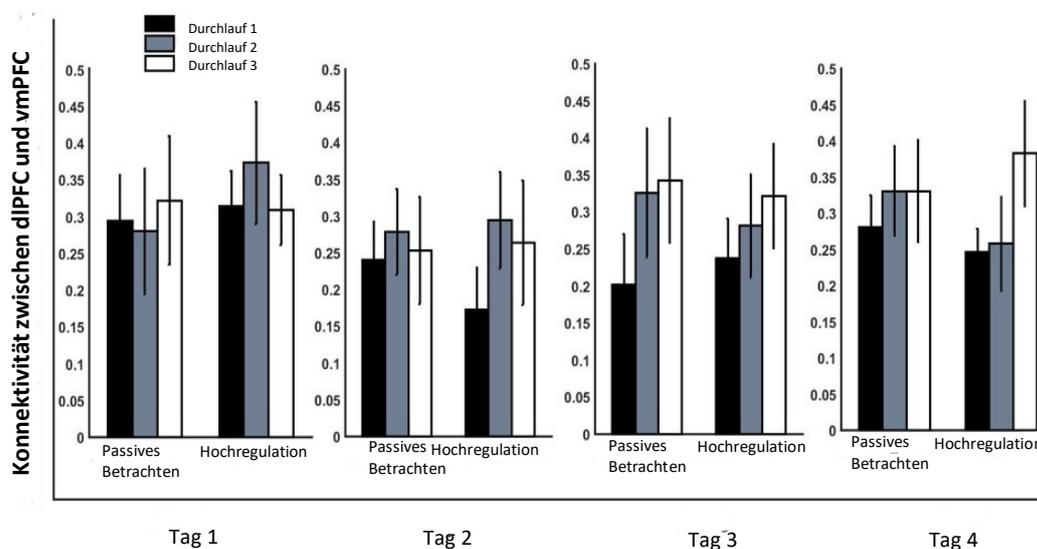


Abbildung 7: Funktionelle Konnektivität zwischen dlPFC und vmPFC in Durchlauf 1-3 des passiven Betrachtens und der Hochregulation an den Neurofeedback-Trainingstagen 1-4 ($n = 8$).

3.1.2. Aufgabenstellung des passiven Betrachtens

Es ergab sich keine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC während des passiven Betrachtens ($F(2,14) = 1,76$, $p = 0,22$). Im Gegensatz hierzu steht die Auswertung der Hochregulation mit der signifikant gestiegenen funktionellen Konnektivität.

Bei der Auswertung der Unterschiede der funktionellen Konnektivität beim passiven Betrachten und bei der Hochregulation wurde zusätzlich die Amygdala

als Seed-Voxel bestimmt. Hierbei wurden keine unterschiedlichen Aktivierungsmuster beobachtet.

3.2. Regionale Aktivierung

Hierbei handelt es sich um die Untersuchung der Aktivität in den Regionen der bilateralen Insula/des Gyrus frontalis inferior und des bilateralen Striatums, des rechten und linken dlPFC und des vmPFC. Wie bereits bei der Auswertung der funktionellen Konnektivität wurde die Aktivität in diesen Regionen, die in der Aufgabenstellung der Hochregulation aufgetreten ist, mit der Aktivität während des passiven Betrachtens verglichen.

3.2.1. Aufgabenstellung der Hochregulation

Wie erwartet war die regionale Aktivierung in einigen Gehirnarealen während der Aufgabenstellung der Hochregulation erhöht. Die Abbildung 8A zeigt die Gehirnregionen, die als Antwort auf die Hochregulationsübung verglichen mit der Übung des passiven Betrachtens, von allen Neurofeedback-Trainingstagen und Durchläufen zusammengenommen, aktiv waren. Beim Vergleich konnte eine erhöhte Aktivität in der bilateralen Insula/Gyrus frontalis inferior (IGF), dem linken und rechten dlPFC und dem bilateralen Striatum festgestellt werden ($p < 0,05$ mit FWE-Korrektur; Abbildung 8 A). Diese Auswertung erfolgte mit einem zeitlichen Abstand zu den Übungen, also offline.

Die folgende Tabelle zeigt nochmals die Ergebnisse der erfassten funktionellen Konnektivität während der Hochregulationsübungen, verglichen mit der funktionellen Konnektivität während des passiven Betrachtens. Die Kontraste zwischen Hochregulation und passivem Betrachten wurden mittels GLM-Analysen der zweiten Ebene berechnet. Die berichteten Cluster hatten ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ mit FWE-Korrektur mit einem Signifikanzniveau

für die Clusterausdehnung von $k > 10$ Voxel. Die Voxel-Koordinaten befinden sich im MNI-Raum.

Tabelle 9: Hochregulation der funktionellen Konnektivität verglichen mit der funktionellen Konnektivität des passiven Betrachtens

Gehirnregion	Spitzen-Voxel-Koordinaten			Z-Wert
	x	y	z	
Rechter dIPFC	45	5	43	5,7
	39	8	28	5,0
	48	8	22	4,8
Linker dIPFC	-42	2	43	4,7
Rechtes Striatum	24	20	7	5,45
Linkes Striatum	-24	17	7	5,1
	-9	2	10	4,7
Rechte Insula/ Gyrus frontalis inferior	36	26	4	5,3
	48	20	1	5,3
Linke Insula/ Gyrus frontalis inferior	-36	20	-2	4,8
Rechter Gyrus temporalis medius/superior	54	-43	7	5,5
	66	-37	25	5,2
	60	-31	40	4,8
	48	-67	1	4,6
Cortex des rechten Lobus occipitalis superior	30	-73	19	5,4

Berechnungen mittel GLM-Analysen der zweiten Ebene. Signifikanzniveau bei $p < 0,05$, FWE-Korrektur mit einem Signifikanzniveau für die Clusterausdehnung von $k > 10$ Voxel. dIPFC = dorsolateraler Präfrontalkortex.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des rechten dIPFC vom ersten bis zum vierten Trainingstag während der Hochregulation zunahm ($p < 0,05$ mit FWE-Korrektur).

3.2.2. Aufgabenstellung des passiven Betrachtens

Im Vergleich zur Hochregulation war keine erhöhte Aktivität während des passiven Betrachtens in den Arealen der bilateralen Insula/ des IGF, des linken und rechten dIPFC und des Striatums zu verzeichnen. Anschließend wurde die Aktivität des vmPFC ausgewertet. Im Vergleich zu der Aufgabenstellung der Hochregulation, erhöhte sich die Aktivität des vmPFC während des passiven Betrachtens nicht (Abbildung 8, B).

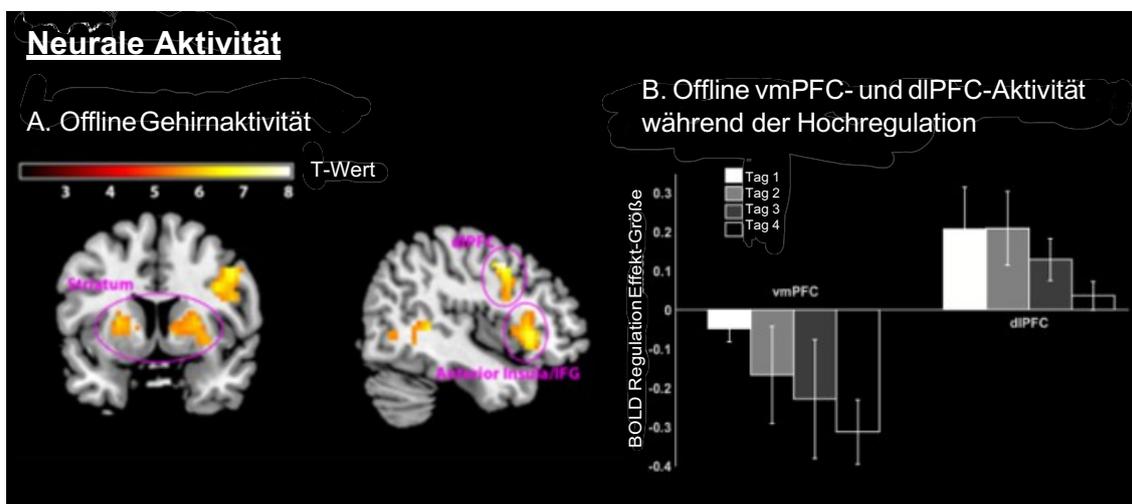


Abbildung 8: Offline-Auswertung des Effekts der Hochregulationsübungen im rt-fMRT auf die neurale Aktivität. A: Gehirnregionen, die als Antwort auf die Hochregulationsübung verglichen mit der Übung des passiven Betrachtens über alle Neurofeedback-Trainingstage und -Durchläufe hinweg aktiv waren. Links: Bilaterales Striatum. Rechts: Bilaterale anteriore Insula/IGF und dIPFC. B: Offline-Ergebnis der Größe des BOLD-Effekts von vmPFC- und dIPFC-Aktivität pro Neurofeedback-Trainingstag während der Hochregulation.

3.3. Verhalten

Für jeden Probanden wurde im Vor- und Nach-Training ein individuelles Referenzbild für die Wahlaufgabe festgelegt. Als Referenz wurde jenes Essensbild ausgewählt, das der Proband in Geschmack und Gesundheitsförderlichkeit als „neutral“ bzw. „relativ neutral“ bewertet hatte. Als Vergleich zur Referenzspeise, die sich der Proband zuvor eingeprägt hatte,

wurden ihm neue Essensbilder präsentiert. Die Aufgabenstellung lautete, festzustellen, ob der Proband das aktuell präsentierte Essensbild der Referenzspeise bevorzugte. Es zeigte sich, dass die Probanden nach dem Neurofeedback-Training am Nach-Trainingstag mehr niedrig-kalorische Lebensmittel wählten (40%) als vor dem Neurofeedback-Training am Vor-Trainingstag (51% $p = 0,095$; $F(1,7) = 3,67$, $p = 0,097$).

In den folgenden Kapiteln sind die Auswertungsergebnisse der Fragebögen (Tabelle 1) und die Ergebnisse der Bewertungen der Essensbilder durch die Probanden zu finden. Zudem werden die Auswirkungen des Neurofeedback-Trainings anhand der Menge des Snackverzehrs am Nach-Trainingstag im Vergleich zum Vor-Trainingstag präsentiert. Am Ende dieses Kapitels befindet sich die Tabelle 14 mit einer Gegenüberstellung der angewandten sowohl erfolgreichen als auch erfolglosen Strategien der Probanden, sich für die gesünderen Lebensmittel zu entscheiden.

3.3.1. Hunger, Sättigung, Appetit und Völlegefühl

Wie in Kapitel 2.3. beschrieben, bewerteten die Probanden am Anfang jeder Sitzung auf einer 100 mm-VAS ihr Hungergefühl, Sättigungsgrad, Appetit und Völlegefühl. Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, konnten vom Vor-Training über die vier Trainingstage bis hin zum Nach-Trainingstag keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser Antworten festgestellt werden.

Tabelle 10: Auswertungsergebnisse der visuellen Analogskalen (VAS) bezüglich Hunger, Sättigung, Appetit und Völlegefühl

Bewertung	Vor- Training	Neurofeedback-Training				Nach- Training	p-Wert
		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4		
Hunger	38,8 (±11)	24,7 (±7)	20,6 (±4)	27,9 (±8)	27,6 (±7)	23,5 (±9)	0,27
Sättigung	41,1 (±10)	33,0 (±9)	39,5 (±8)	31,0 (±9)	34,9 (±10)	41,9 (±12)	0,85
Appetit	46,0 (±11)	37,3 (±9)	35,3 (±6)	31,6 (±8)	30,9 (±8)	27,6 (±6)	0,48
Völlegefühl	13,9 (±6)	10,6 (±3)	19,0 (±8)	15,0 (±7)	12,3 (±3)	15,3 (±3)	0,67

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts.

3.3.2. Angst, Erregung

Die Probanden sollten zu Beginn des Vor- und des Nach-Trainingstages eine subjektive Bewertung ihrer Angst und Erregung mithilfe der Fragebögen abgeben. Auffallend bei dieser Auswertung war, dass sowohl die Angst ($F(1,7) = 7,89$, $p = 0,026$) als auch die Erregung ($F(1,7) = 7,47$, $p = 0,029$) bei den Probanden am Nach-Trainingstag im Vergleich zum Vor-Trainingstag abgenommen hatten, siehe folgende Tabelle:

Tabelle 11: Auswertungsergebnisse der Fragebögen bezüglich Angst und Erregung

Bewertung	Vor-Training	Nach-Training	p-Wert
Angst	10,3 (±3)	1,88 (±0,6)	0,026
Erregung	19,8 (±9)	11,3 (±6)	0,029

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts.

3.3.3. Bewertung von Lebensmitteln

Am Vor- und Nach-Trainingstag waren die Probanden dazu angehalten, die ihnen im Scanner präsentierten 90 Essensbilder bezogen auf Geschmack und Gesundheitsförderlichkeit zu bewerten. Die Durchführung wurde in Kapitel 2.3.1. vorgestellt. Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Bewertung hinsichtlich des Ratings des Geschmacks und der Gesundheitsförderlichkeit der Essensbilder im Vergleich zwischen Nach-Trainings- und Vor-Trainingstag ($p > 0,71$).

Zum anderen wurden die Daten mit dem Faktor „Kalorie“ ausgewertet. Dabei konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei der Bewertung der Essensbilder bezüglich Geschmack und Gesundheitsförderlichkeit am Nach-Trainingstag, verglichen mit dem Vor-Trainingstag, beobachtet werden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Versuchspersonen am Nach-Trainingstag, verglichen mit dem Vor-Trainingstag, die 90 Essensbilder unverändert in ihrem Geschmack als auch ihrer Gesundheitsförderlichkeit bewerteten. Die detaillierten Ergebnisse, auf denen die zuvor aufgeführten Schlussfolgerungen basieren, sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Auswertungsergebnisse der Bewertung der Essensbilder bezüglich ihres Geschmacks und ihrer Gesundheitsförderlichkeit

Bewertung	Vor-Training	Nach-Training	p-Wert
Geschmack			
- Niedrig-kalorisch	3,4 ($\pm 0,2$)	3,4 ($\pm 0,2$)	Zeitpunkt 0,32
- Hoch-kalorisch	3,4 ($\pm 0,3$)	3,3 ($\pm 0,3$)	Kalorie 0,90
Gesundheitsförderlichkeit			
- Niedrig-kalorisch	4,2 ($\pm 0,1$)	4,2 ($\pm 0,2$)	Zeitpunkt 0,41
- Hoch-kalorisch	1,8 ($\pm 0,1$)	2,0 ($\pm 0,2$)	Kalorie 0,00

Angegeben ist der Mittelwert \pm Standardfehler. Die Ergebnisse stützten sich auf wiederholte ANOVA-Messungen mit dem Faktor „Zeitpunkt“ und „Kalorie“.

3.3.4. Snackverzehr

Anhand der angebotenen Snacks, wie in Kapitel 2.4.1. erklärt, sollte am Nach-Trainingstag gezeigt werden, ob sich die absolvierten vier Neurofeedback-Trainings-sitzungen auf das Essverhalten der Probanden, verglichen zum Vor-Trainingstag, auswirken. Die Auswertung erfolgte durch das Wiegen der Snacks. Beim Vergleich des Wiegeergebnisses des Vor-Trainingstages mit dem des Nach-Trainingstages war zu beobachten, dass die Versuchspersonen am Nach-Trainingstag mehr Snacks zu sich nahmen ($F(1,7) = 4,19, p = 0,08$), siehe Tabelle 13.

Tabelle 13: Auswertungsergebnisse des Snackverzehrs am Vor-Trainingstag und Nach-Trainingstag

Snackverzehr	Vor-Training	Nach-Training	p-Wert
Insgesamt	228 kcal (± 30)	281 kcal (± 42)	0,08
Salzige Cracker	42 kcal (± 13)	62 kcal (± 21)	0,31
Reiswaffeln	17 kcal (± 4)	16 kcal (± 5)	0,82
Schokolade	169 kcal (± 22)	203 kcal (± 38)	0,24

Angegeben ist der Mittelwert \pm Standardfehler; kcal = Kilokalorie.

3.4. Mentale Strategien

Um erkennen zu können, welche Strategien bei den Probanden zu einer erfolgreichen Hochregulation der funktionellen Konnektivität führten, wurde danach am Ende jeder Trainings-sitzung gefragt. In der Tabelle 14 werden die mentalen Strategien, die im Erleben der Probanden zu einer erfolgreichen Hochregulation der funktionellen Konnektivität den Strategien gegenübergestellt, die erfolglos blieben.

Tabelle 14: Mentale Strategien zum Erreichen einer Hochregulation während des Neurofeedback-Trainings

Proband	Erfolgreiche Strategien	Erfolgreiche Strategien
1	Die Vorstellung, ungesunde Lebensmittel durch gesunde Lebensmittel zu ersetzen (z.B. Kekse durch Reiswaffeln).	Die Vorstellung, das Essen wegzuwerfen.
2	Die Vorstellung, das präsentierte Essen mit weiteren Lebensmitteln zu kombinieren (z.B. Cookies mit Eis, Schokolade mit Crêpes).	Die willentliche Regulation des Feedback-Thermometers; die Vorstellung, an einem anderen Ort zu sein; die Vorstellung alternativer Rahmenbedingungen (z.B. Musik, Bier, Wein).
3	Die Vorstellung gesunder Alternativen, anstelle des präsentierten Essensreizes; die Vorstellung, Wasser zu trinken, um ein sättigendes Gefühl herbeizuführen.	Die Vorstellung des benötigten Volumens physischer Ertüchtigung, die von Nöten wäre, um die präsentierten "Kalorien" zu verbrennen; die Vorstellung eines gesättigten Gefühls oder das präsentierte Essen nicht zu mögen.
4	Die Vorstellung des spezifischen Erlebnisses, das man beim Verzehr des präsentierten Essens verspüren würde (z.B. knusprige "Smarties").	Die Vorstellung des Geschmacks des präsentierten Essens.
5	Die Vorstellung, das Essen zu verzehren.	Die Vorstellung des Geruchs des Essens; die Vorstellung das Essen vorzubereiten.
6	Die Vorstellung, das Essen zu verzehren.	(Keine Antwort)
7	Die Vorstellung, ein Hungergefühl zu verspüren, während man sich auf das Essensbild konzentriert.	Die Vorstellung, der Verlockung, das Nahrungsmittel zu essen, zu widerstehen.
8	Die Konzentration auf das Essensbild.	Die Vorstellung, das Nahrungsmittel zu essen; die Assoziation eines

		Lebensmittels mit spezifischen Situationen.
--	--	--

4. Diskussion

Seit 1980 hat sich die Anzahl Übergewichtiger weltweit mehr als verdoppelt (Finucane et al., 2011). Adipositas zählt zu den fünf Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes Typ II und kardiovaskulärer Erkrankungen, verursacht verschiedenen Krebsentitäten und geht häufig mit einer Stigmatisierung und einer Gemütsveränderung der Betroffenen einher (Bray, 2004; Bean et al., 2008; Luppino et al., 2010). Die Aussicht auf eine Gewichtsreduktion und ein beständiges, gesundes Körpergewicht für Übergewichtige ist mit den gegenwärtig noch limitierten Angeboten für eine erfolgreiche Gewichtsabnahme gering (Frank et al., 2012). Als zentrale Frage dieser Machbarkeitsstudie galt es zu belegen, dass die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC willentlich anhand eines Neurofeedback-Trainings erhöht werden kann. Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass diese willentlich gesteigerte funktionelle Konnektivität eine gesündere Ernährung begünstigt. Als wesentlicher Befund aus den Ergebnissen dieser Studie sei an dieser Stelle aufgegriffen, dass Ersteres belegt werden konnte, ohne einen signifikanten Effekt auf die Ernährung zu haben. Dies wird im Detail in Kapitel 4.1. und 4.3. diskutiert.

4.1. Funktionelle Konnektivität zwischen dlPFC und vmPFC

Den acht übergewichtigen Probanden, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, gelang es, mit Hilfe eines Neurofeedback-Trainings die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC zu steigern. Dieser Konnektivität wird eine zentrale Rolle in belohnungsbezogenen Entscheidungen zugesprochen (Chen et al., 2015).

Das Phänomen des belohnungsbezogenen Essens wurde an nicht hungrigen Personen unter Zuhilfenahme eines Snack-Tests bewiesen (Higgs et al., 2008; Hallschmid et al., 2012; Ott et al., 2012). Für das Individuum kann eine

Belohnung zum Beispiel Essen (Hare et al., 2009; Hare, Malmaud, et al., 2011) oder Geld (Hare et al., 2014) sein. Aus vorangegangenen Studien geht hervor, dass die Aktivität des dlPFC eine willentliche Kontrolle über den vmPFC ausüben kann. Hierbei moduliert der dlPFC den Belohnungswert eines Reizes, der im vmPFC ausgearbeitet wurde (Hare et al., 2009; Hare, Malmaud, et al., 2011; Harris et al., 2013; Weygandt et al., 2013). Eine erhöhte dlPFC-Aktivität fördert die Impulskontrolle der Probanden gegenüber visuellen Essensreizen und verhilft infolgedessen zu einem Gewichtsverlust (Weygandt et al., 2013). Daher wurden die übergewichtigen Probanden in den Neurofeedback-Trainingseinheiten dazu aufgefordert, anhand der Visualisierung ihrer aktuellen Gehirnaktivität die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC hochzuregulieren.

Die funktionelle Konnektivität wird als bloße statistische Abhängigkeit zwischen neurobiologischen Ereignissen (Friston, 2011) beschrieben. Unter Einsatz des fMRT wird eine gemeinsame Veränderung des Aktivitätsniveaus zwischen zwei oder drei Gehirnarealen gemessen (Zilverstand et al., 2014). Die funktionelle Konnektivität diente als Indikator zur Verfolgung der laufenden, neuronalen Integration während der Aufgabenausführung (Rogers et al., 2007) im Neurofeedback-Training. Individuell geplante Strategien der Probanden, wie beispielsweise das Abwägen der Gesundheitsförderlichkeit eines Lebensmittels, führte zu einer erfolgreichen Hochregulation der funktionellen Konnektivität (Hare, Malmaud, et al., 2011). Die gesteigerte Aktivität der funktionellen Konnektivität war ausschließlich während der Aufgabenstellung der Hochregulation und nicht während des passiven Betrachtens zu erkennen. Dies Ergebnis ist bereits einer früheren Studie zu entnehmen (Greer et al., 2014). Daraus lässt sich schließen, dass die Probanden anhand des ihnen gegebenen Neurofeedbacks ihre Gehirnaktivität regulieren können.

Die Repräsentation einer Belohnung kann den Mechanismus des Top-Down in Gang setzen, der das Bewusstsein und die Motorregionen beeinflussen kann (Summerfield et al., 2006; Yeung et al., 2006). Hierdurch könnte es dem sensorischen und motorischen System selektiv erleichtert werden, die Entscheidungsoption mit dem höheren Belohnungsgewinn zu favorisieren (Chen

et al., 2015). Die wichtige Funktion des dlPFC für optimierte Entscheidungen wurde in früheren Studien, in denen die Probanden Aufgaben für die Wahrnehmung und das Arbeitsgedächtnis bewältigen sollten, sichtbar. Irrelevante Reize wurden mit Hilfe des dlPFC durch einen Aufmerksamkeitsfilter des Top-Down-Mechanismuses ausgeblendet (Zanto und Gazzaley, 2009; Lennert und Martinez-Trujillo, 2011; Suzuki und Gottlieb, 2013). Die Studie von Thomas et al. (2015) zeigte eine erhöhte Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC bei gesättigten Probanden und könnte anhand des Top-Down-Mechanismuses mit einer reduzierten Essensmotivation in Verbindung stehen.

4.2. Regionale Aktivierung

Das viertägige Neurofeedback-Training resultierte neben der erhöhten funktionellen Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC in einer regional erhöhten Aktivität des dlPFC, der Insula (IFG) und des Striatums, während der Aufgabenstellung der Hochregulation. Im Besonderen war diese Aktivität beim ersten Neurofeedback-Trainingstag erhöht.

Anhand des BOLD wird auf vaskulärer Ebene die neurale Aktivität im fMRT wiedergegeben. Dementsprechend ist die BOLD-Messung eine indirekte Methode, die neuroelektrische Aktivität der Gehirnareale zu messen (Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2008). In Studien mit einer einzelnen ROI hat sich ein verstärktes BOLD-Signal zwischen ROI und Voxel der funktionell verbundenen Regionen gezeigt (Horowitz et al., 2010; Haller et al., 2013). Aus diesem Grund wird angenommen, dass die lokale BOLD-Regulation die funktionelle Konnektivität beeinflussen kann (J. H. Lee et al., 2012; Ruiz et al., 2014). Angesichts der aufgeführten Erkenntnisse untersuchte die vorliegende Studie im Speziellen, ob eine erhöhte funktionelle Konnektivität mit einer Veränderung der lokalen neuronalen Aktivität verknüpft ist. Hierbei schwingt die Skepsis mit, dass anhand des rtfMRT-Neurofeedbacktrainings die Selbstregulation der Durchblutung und nicht die der neuronalen Aktivität antrainiert wird (Linden und Moseley, 2006).

4.2.1. Regionale Aktivität des dlPFC und der Insula/Gyrus frontalis inferior

Als Schlüsselregionen in der Essenzufuhr beeinflusst der dlPFC durch seine erhöhte Aktivität die vmPFC Aktivität, mit der Auswirkung einer gesteigerten Selbstkontrolle (Hare et al., 2009). Zur Selbstkontrolle steuert ebenfalls die erhöhte Aktivität der Insula bei (Emmert et al., 2016), die in die Vermeidung von Heißhungerattacken (Imperatorii et al., 2017), in die Essenzufuhr und die Entwicklung des Appetits (G. J. Wang et al., 2004; Wood et al., 2016) involviert ist. Bereits die Arbeitsgruppe von Frank et al. (2012) zeigte, dass übergewichtige Personen die Fähigkeit besitzen, die Aktivität der Insula zu regulieren. Bei Kadosh et al. (2016) diente die Insula im Neurofeedback-Training zur Regulation von Gefühlen. Die oben aufgeführten Wirkungsbereiche der Insula legen nahe, dass diese Region wichtig für ein erfolgreiches Abnehmen sein könnte.

Einer erhöhten Aktivität des dlPFC sowie des IFG wird eine inhibitorische Top-Down-Kontrolle für das Verhalten einer Person zugeschrieben, sei es für eine monetäre oder ernährungsbedingte Belohnung (Ochsner und Gross, 2005; Harris et al., 2013). Die Strategie der Neubewertung eines Reizes, mit dem Ziel die Lust der Probanden nach verführerischen Essen herunter zu regulieren, zeigte ein ähnliches Aktivitätsmuster (Hollmann et al., 2012). Das unterdrückte Verlangen nach verführerischem Essen erhöht ebenfalls die Aktivität inhibitorischer Areale wie dem Gyrus frontalis superior und dem ventrolateralen Präfrontalcortex (Yokum und Stice, 2013). Dies konnte in den vorangegangenen Studien ohne Neurofeedback beobachtet werden, wobei die Teilnehmer lediglich dazu angehalten waren, ihren Appetit auf das ihnen präsentierte Essen zu unterdrücken. Es besteht eine vermeintliche Verbindung zwischen der reduzierten Aktivität im Präfrontalcortex und Übergewicht (Le et al., 2007). Diese Theorie wird durch eine Behandlung unter Einsatz einer transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) des dlPFC unterstützt, die in einem Gewichtsverlust resultierte (Gluck et al., 2015). Im Gegensatz dazu erhöhte eine

Theta Burst Stimulation des dIPFC das Verlangen und die Zufuhr von Snacks (Lowe et al., 2014).

Als Schlussfolgerung lässt sich resümieren, dass das absolvierte Neurofeedback-Training die Top-Down-Kontrolle der Lust auf ungesundes Essen verbesserte. Deshalb könnte das Neurofeedback-Training eine geeignete Intervention zur Erlangung eines normalen Körpergewichts darstellen. Die positiven Aspekte einer Gewichtsabnahme sind zahlreich, unter anderem eine bessere Lebensqualität mit einer erhöhten Mobilität, einem erhöhten Selbstvertrauen und einer verbesserten Gemütslage (Wing und Hill, 2001).

4.2.2. Regionale Aktivität des Striatums

Das Striatum sammelt zum einen Informationen über soziale Signale und Aktionen bis hin zu abstrakten Objekten, die eine Belohnung oder Stärkung in Aussicht stellen (O'Doherty, 2004; Knutson und Cooper, 2005; Schultz, 2007). Aus einer fMRT-Belohnungsfeedbackstudie geht hervor, dass das Striatum den „reward prediction error“ (RPE) repräsentiert, der den Unterschied zwischen der erwarteten und der tatsächlichen Belohnung darstellt und bei der Anpassung individueller Werte zum Einsatz kommt (Pagnoni et al., 2002). Zum anderen ist es ebenfalls in die Aneignung von Fähigkeiten involviert (Birbaumer et al., 2013). Diese Tätigkeitsbereiche des Striatums könnten sich auf eine erfolgreiche Selbstkontrolle auswirken (Emmert et al., 2016). Wie bereits in vorangegangenen Studien bewiesen, zeigte sich eine gesteigerte Aktivität des Striatums als Antwort auf kalorienhaltiges Essen (Stoeckel et al., 2008). Bei ungesundem Essen ist Dopamin maßgeblich für diese Steigerung verantwortlich (Volkow et al., 2002). Die striatale Antwort unterscheidet sich bei übergewichtigen und normalgewichtigen Personen (Kenny, 2011). Bei Übergewichtigen wurde eine geringere D2-Rezeptorbindung im Striatum festgestellt, wobei die verringerten D2-Rezeptoren zu einer Gewichtszunahme führen können (G. J. Wang et al., 2001; Stice, Spoor, Bohon und Small, 2008; Volkow et al., 2008). Ein Gewichtsverlust könnte dementsprechend mit einer vermehrten striatalen D2-

Rezeptordichte in Verbindung stehen (G. J. Wang et al., 2008). Ob eine Hyposensitivität (Stice, Spoor, Bohon, Veldhuizen et al., 2008) oder Hypersensitivität (Stice et al., 2010) bei Übergewichtigen in Bezug auf Essen für die unterschiedliche striatale Aktivität verantwortlich ist (Val-Laillet et al., 2015), muss noch geklärt werden.

In der vorliegenden Studie konnte keine erhöhte Aktivität in der Amygdala, während der Aufgabenstellung der Hochregulation, verglichen zum passiven Betrachten, gemessen werden. Jedoch geht aus anderen Studien hervor, dass die Aktivität der Amygdala, zusammen dem lateralen OFC, NAcc, Striatum, der Insula, Caudatum, Pallidum, Hippocampus und dem somatosensorischen Cortex beim Anblick von hochkalorischen versus niedrigkalorischen Essensbildern bei Übergewichtigen im Gegensatz zu Normalgewichtigen erhöht war (Rothemund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008; Stice et al., 2010). Die Aktivität der Amygdala steht sowohl mit einem emotionalen Essverhalten (Chechlacz et al., 2009), als auch mit der „external food sensitivity“ (EFS) (Passamonti et al., 2009) in Verbindung. Personen mit einem hohen EFS könnten ein erhöhtes Risiko haben, in einer essensbeladenen Umgebung Übergewicht zu entwickeln, obwohl sie keinen Hunger verspüren (Braet und Van Strien, 1997; Hörchner et al., 2002; Braet et al., 2007; Burton et al., 2007; Eifhag et al., 2007). Die Entschlüsselung des Belohnungswertes eines Lebensmittels fällt unter anderem in den Aufgabenbereich der Amygdala und des Striatums (Gottfried et al., 2003; Small et al., 2008). Demzufolge könnten die Amygdala (Ihssen et al., 2017), als Teil des Zentrums der Emotionsverarbeitung (Zotef et al., 2011), zusammen mit dem Striatum in seiner Belohnungs- und bestärkenden Lernfunktion (O’Doherty, 2004; Schultz, 2007) gute Angriffspunkte für zukünftige Neurofeedback-Interventionen darstellen.

4.3. Verhalten und mentale Strategien

Die vorliegende Machbarkeitsstudie ist die erste ihrer Art, mit dem erzielten Resultat der gesteigerten Selbstkontrolle gegenüber begehrenswerter

Essensstimuli mittels eines Neurofeedback-Trainings (Hare et al., 2009). Nach den vier absolvierten Neurofeedback-Trainingseinheiten wählten die Testpersonen am Stimations-Computer (siehe Abbildung 4, Kapitel 2.3.2.) weniger hochkalorische Nahrungsmittel als zu Beginn im Vor-Training. Es scheint, dass übergewichtige Personen durch das Neurofeedback-Training prinzipiell in der Lage sind, eine erhöhte Selbstkontrolle über sich und die Wahl ihres Essens zu erlangen. Dieser mit Hilfe des Neurofeedbacks erlangte Effekt könnte Übergewichtige darin unterstützen, abzunehmen bzw. einen Gewichtsverlust längerfristig zu halten.

Auf der anderen Seite verzehrten die Probanden mehr Snacks am Nach-Trainingstag als vor dem Neurofeedback-Training. Diesem überraschenden Ergebnis könnte ein Gewöhnungseffekt der Probanden an die experimentellen Rahmenbedingungen zugrunde liegen (Wansink, 2004). Unterstützt wird die Annahme durch die Bewertungen der Erregung und Angst auf den Fragebögen. Diese wurden über die Sitzungen hinweg stetig geringer von den Probanden eingestuft. Ein ähnlich überraschender Effekt trat bei einer durchgeführten Studie an depressiven Patienten unter Einsatz eines rt-fMRT-Neurofeedbacks auf. Ziel dieser Studie war es, dass die Patienten positive Gefühle durch die Hochregulation der präfrontalen und insularen Areale hervorbringen. Diese Areale sind in der Verarbeitung von Emotionen involviert. Die positive Stimmung in Verbindung mit der Hochregulation der präfrontalen und insularen Areale zeichnete sich während der drei aufeinander folgenden Trainingseinheiten eines Tages ab, ließ sich jedoch nicht über die vier Trainingstage aufrechterhalten (Linden et al., 2012). Dementsprechend wäre es möglich, dass der Trainingseffekt einer Sitzung nicht bis zur nächsten Trainingssitzung anhält und man daher die Trainingsfrequenz verringern sollte. Andererseits könnte anhand einer erhöhten Anzahl an Trainingssitzungen eine Verbesserung dieses Ergebnisses erzielt werden.

4.4. Limitationen und Ausblick

Eine profundere Aussage über den Langzeiteffekt des Neurofeedback-Trainings könnte anhand des Vergleiches mit einer Kontrollgruppe getroffen werden. Verglichen mit der Testgruppe könnten die Kontrollpersonen die Wichtigkeit des Feedbacks für das Erlernen der Selbstregulation beweisen (deCharms et al., 2005; Caria et al., 2007; Rota et al., 2009). Das würde ebenfalls zur Klärung beitragen, ob der Fokus des Echtzeit-Neurofeedbacks auf die lokale Aktivität, beispielsweise im dlPFC, oder auf die funktionelle Konnektivität für das Ergebnis effizienter ist (Zilverstand et al., 2014).

Für zukünftige Studien wäre zudem die Untersuchung der optimalen Voraussetzungen für die Aneignung einer willentlichen Kontrolle der Gehirnaktivität mit Hilfe des fMRT-Trainings ein gewinnbringendes Untersuchungsobjekt. Deren Ergebnisse könnten sehr aufschlussreich für die Verbesserung der individuellen Resultate eines Neurofeedback-Trainings sein (Sulzer et al., 2013). Allgemein könnte es für den Trainingseffekt sinnvoll sein, dass die Teilnehmer solcher Studien die von ihnen während des fMRT-Trainings geforderten Aufgaben auch mental offline, also in ihrem Alltag, üben (Subramanian et al., 2011). Durch diese Erhöhung der Trainingshäufigkeit könnte man sich ein nachhaltigeres Ergebnis erhoffen.

Erstrebenswert wäre die Untersuchung eines größeren Probandenkollektivs in diesem Zusammenhang. Gleichwohl zeigte diese Studie, dass alle teilnehmenden Probanden nach Beendigung der Neurofeedback-Trainingseinheiten, mit einer leicht verstärkten Tendenz eher Bilder auf dem Stimulations-Computer wählten, die weniger kalorienreiche Nahrungsmittel abbildeten.

5. Zusammenfassung

Die weltweite Prävalenz von Übergewicht und Adipositas hat sich seit 1980 verdoppelt. Inzwischen wird fast ein Drittel der Weltbevölkerung als übergewichtig oder adipös eingestuft. Die Adipositas ist eine komplexe Erkrankung mit vielen Entstehungsfaktoren. Trotz Kenntnis vieler endokriner und genetischer Risikofaktoren gibt es bis heute wenige Ansatzmöglichkeiten für die Durchführung einer erfolgreichen und langanhaltenden Gewichtsreduktion. Vor diesem Hintergrund widmete sich die vorliegende Studie der Beeinflussung der Aktivität von Hirnstrukturen, die die Nahrungsaufnahme steuern, durch fMRT-basiertes Neurofeedback-Training. Dabei standen der dorsolaterale (dlPFC) und der ventromediale Präfrontalcortex (vmPFC) im Mittelpunkt, die für die Verhaltenskontrolle bzw. die Verarbeitung des Belohnungswertes von Nahrung relevant sind. Konkret wurde die Frage untersucht, ob übergewichtige Probanden die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC durch ein Neurofeedback-Training im fMRT willentlich erhöhen können, und welche Auswirkungen das Training auf den Umgang mit Nahrungsstimuli und das Essverhalten hat.

Acht übergewichtige Probanden (Alter: 31.8 ± 4.4 Jahre, BMI: 29.4 ± 1.4 kg/m²) nahmen an jeweils vier Tagen an einer fMRT-Neurofeedback-Sitzung von circa einer Stunde Dauer teil. In den Sitzungen wurden ihnen in drei aufeinander folgenden Trainingseinheiten Bilder von gesunden als auch relativ ungesunden Lebensmitteln auf einem Monitor im Magnetresonanztomographen präsentiert. Gleichzeitig wurde die funktionelle Konnektivität zwischen dem dlPFC und dem vmPFC in Echtzeit gemessen und den Probanden über visuelles Feedback rückgemeldet. Die Probanden wurden instruiert, individuelle Strategien anzuwenden, um die funktionelle Konnektivität zu erhöhen. Durch das Training sollte sich gleichzeitig die Tendenz, gesunde Lebensmittel ungesunden vorzuziehen, erhöhen. Zur Messung dieser Tendenz diente neben der Bewertung der Essensbilder durch die Probanden ein Snack-Test, bei dem die Kalorienaufnahme unter dem Vorwand eines Geschmackstests gemessen wurde.

Es zeigte sich, dass den Probanden mit Hilfe des Neurofeedback-Trainings während der drei Neurofeedback-Trainingseinheiten eine willentliche Verstärkung der funktionellen Konnektivität zwischen dem dIPFC und dem vmPFC gelang. Der Trainingserfolg steigerte sich über die vier Neurofeedback-Tage hinweg jedoch nicht. Nach den vier Trainingstagen zeigten die Probanden eine Tendenz dazu, weniger hochkalorische Lebensmittel am Monitor auszuwählen, allerdings verzehrten die Probanden am Ende der Versuchsreihe tendenziell mehr Snacks als zuvor.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass übergewichtige Probanden mit Hilfe von fMRT-Neurofeedback-Training in die Lage versetzt werden, die funktionelle Konnektivität zwischen dem dIPFC und dem vmPFC willentlich zu erhöhen und als Folge dessen weniger kalorienreiche Lebensmittel auszuwählen. Allerdings schlägt sich dieser Trainingserfolg nicht unmittelbar in einer Änderung des Essverhaltens nieder. Das Erlernen der willentlichen Hochregulation der funktionellen Konnektivität zwischen dIPFC und vmPFC mithilfe eines Neurofeedback-Trainings im fMRT könnte also ein erfolgsversprechender Ansatz für die Normalisierung des Essverhaltens sein. In Zukunft sollten umfassende Studien, die eine große Anzahl von übergewichtigen Personen über einen längeren Zeitraum durch Neurofeedback im fMRT trainieren, darüber Aufschluss geben, inwieweit eine langfristige Erhöhung der funktionellen Konnektivität zwischen dIPFC und vmPFC die Wahl gesünderer Lebensmittel dauerhaft begünstigen und zu einer Absenkung des Körpergewichts führen kann.

6. Literaturverzeichnis

- Abizaid, A., Gao, Q., & Horvath, T. L. (2006).** Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron*, 51(6), 691–702. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.025.
- Adan, R. A. H., Cone, R. D., Burbach, J. P. H., & Gispen, W. H. (1994).** Differential effects of melanocortin peptides on neural melanocortin receptors. *Mol. Pharmacol.*, 46(6), 1182–1190.
- Allen, G. V., Saper, C. B., Hurley, K. M., & Cechetto, D. F. (1991).** Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 311(1), 1–16. doi:10.1002/cne.903110102.
- Alonso-Alonso, M., & Pascual-Leone, A. (2007).** The right brain hypothesis for obesity. *J. Am. Med. Assoc.*, 297(16), 1819–1822. doi:10.1001/jama.297.16.1819.
- Appelhans, B. M. (2009).** Neurobehavioral inhibition of reward-driven feeding: implications for dieting and obesity. *Obesity*, 17(4), 640–647. doi:10.1038/oby.2008.638.
- Bagdade, J. D., Bierman, E. L., & Porte, D. (1967).** The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 46(10), 1549–1557. doi:10.1172/JCI105646.
- Bassareo, V., De Luca, M. A., & Di Chiara, G. (2002).** Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 22(11), 4709–4719. doi:10.1523/jneurosci.22-11-04709.2002.
- Basten, U., Biele, G., Heekeren, H. R., & Fiebach, C. J. (2010).** How the brain integrates costs and benefits during decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107(50), 21767–21772. doi:10.1073/pnas.0908104107.
- Batterink, L., Yokum, S., & Stice, E. (2010).** Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study. *Neuroimage*, 52(4), 1696–1703. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.059.
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002).** The amygdala and reward. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(7), 563–573. doi:10.1038/nrn875.
- Bean, M. K., Stewart, K., & Olbrisch, M. E. (2008).** Obesity in America: implications for clinical and health psychologists. *J. Clin. Psychol. Med. Settings*, 15(3), 214–224. doi:10.1007/s10880-008-9124-9.
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., Van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006).** Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *J. Neurosci.*, 26(19), 5160–5166. doi:10.1523/JNEUROSCI.0350-06.2006.
- Bechara, A. (2005).** Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat. Neurosci.*, 8(11), 1458–1463. doi:10.1038/nn1584.
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996).** Beck Depression Inventory-second edition (BDI-II). The Psychological Corporation, 555 Academic Court, San Antonio, T 4-2498

- Begg, D. P., & Woods, S. C. (2013).** The endocrinology of food intake. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 9(10), 584–597. doi:10.1038/nrendo.2013.136.
- Bender, G., Veldhuizen, M. G., Meltzer, J. A., Gitelman, D. R., & Small, D. M. (2009).** Neural correlates of evaluative compared with passive tasting. *Eur. J. Neurosci.*, 30(2), 327–338. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06819.x.
- Benoit, S. C., Air, E. L., Coolen, L. M., Strauss, R., Jackman, A., Clegg, D. J., Seeley, R. J., & Woods, S. C. (2002).** The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.*, 22(20), 9048–9052. doi:10.1523/jneurosci.22-20-09048.2002.
- Benoit, S. C., Schwartz, M., Baskin, D., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2000).** CNS melanocortin system involvement in the regulation of food intake. *Horm. Behav.*, 37(4), 299–305. doi:10.1006/hbeh.2000.1588.
- Berthoud, H. R. (2011).** Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who is the boss? *Curr. Opin. Neurobiol.*, 21(6), 888–896. doi:10.1016/j.conb.2011.09.004.
- Berthoud, H. R., Lenard, N. R., & Shin, A. C. (2011).** Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 300(6), 1266–1277. doi:10.1152/ajpregu.00028.2011.
- Berthoud, H. R., & Zheng, H. (2012).** Modulation of taste responsiveness and food preference by obesity and weight loss. *Physiol. Behav.*, 107(4), 527–532. doi:10.1016/j.physbeh.2012.04.004.
- Birbaumer, N., Ruiz, S., & Sitaram, R. (2013).** Learned regulation of brain metabolism. *Trends Cogn. Sci.*, 17(6), 295–302. doi:10.1016/j.tics.2013.04.009.
- Blevins, J. E., Stanley, B. G., & Reidelberger, R. D. (2000).** Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. *Brain Res.*, 860(1–2), 1–10. doi:10.1016/S0006-8993(99)02477-4.
- Boswell, R. G., & Kober, H. (2016).** Food cue reactivity and craving predict eating and weight gain: a meta-analytic review. *Obes. Rev.*, 17(2), 159–177. doi:10.1111/obr.12354.
- Bowirrat, A., & Oscar-Berman, M. (2005).** Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am. J. Med. Genet. - Neuropsychiatr. Genet.*, 132 B(1), 29–37. doi:10.1002/ajmg.b.30080.
- Braet, C., Soetens, B., Moens, E., Mels, S., Goossens, L., & Van Vlierberghe, L. (2007).** Are two informants better than one? Parent-child agreement on the eating styles of children who are overweight. *Eur. Eat. Disord. Rev.*, 15(6), 410–417. doi:10.1002/erv.798.
- Braet, C., & Van Strien, T. (1997).** Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children. *Behav. Res. Ther.*, 35(9), 863–873. doi:10.1016/S0005-7967(97)00045-4.
- Bray, G. A. (2004).** Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2583–2589. doi:10.1210/jc.2004-0535.

- Broadwell, R. D., & Brightman, M. W. (1976).** Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J. Comp. Neurol.*, 166(3), 257–283. doi:10.1002/cne.901660302.
- Broberger, C., Johansen, J., Johansson, C., Schalling, M., & Hökfelt, T. (1998).** The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (Agrp) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 95(25), 15043–15048. doi:10.1073/pnas.95.25.15043.
- Bullmore, E. (2012, August 15).** The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage*, 62(2), 1267–1271. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.026.
- Burger, K. S., & Stice, E. (2011).** Variability in reward responsivity and obesity: evidence from brain imaging studies. *Curr. Drug Abuse Rev.*, 4(3), 182–189. doi:10.2174/1874473711104030182.
- Burke, V., Beilin, L. J., & Dunbar, D. (2001).** Family lifestyle and parental body mass index as predictors of body mass index in Australian children: a longitudinal study. *Int. J. Obes.*, 25(2), 147–157. doi:10.1038/sj.ijo.0801538.
- Burton, P., J. Smit, H., & J. Lightowler, H. (2007).** The influence of restrained and external eating patterns on overeating. *Appetite*, 49(1), 191–197. doi:10.1016/j.appet.2007.01.007.
- Camille, N., Griffiths, C. A., Vo, K., Fellows, L. K., & Kable, J. W. (2011).** Ventromedial frontal lobe damage disrupts value maximization in humans. *J. Neurosci.*, 31(20), 7527–7532. doi:10.1523/JNEUROSCI.6527-10.2011.
- Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R., & Burn, P. (1995).** Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 269(5223), 546–549. doi:10.1126/science.7624778.
- Caria, A., Sitaram, R., & Birbaumer, N. (2012).** Neuroscientist real-time fMRI : a tool for local brain regulation. *Neurosci.*, 18(5), 487-501. doi:abs/10.1177/1073858411407205.
- Caria, Andrea, Sitaram, R., Veit, R., Begliomini, C., & Birbaumer, N. (2010).** Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*, 68(5), 425–432. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.020.
- Caria, Andrea, Veit, R., Sitaram, R., Lotze, M., Weiskopf, N., Grodd, W., & Birbaumer, N. (2007).** Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage*, 35(3), 1238–1246. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.018.
- Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ochner, C. N., & Geliebter, A. (2012).** Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes. Rev.*, 13(1), 43–56. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x.
- Carnell, Susan, Benson, L., Pryor, K., & Driggin, E. (2013).** Appetitive traits from infancy to adolescence: using behavioral and neural measures to investigate obesity risk. *Physiol. Behav.*, 121, 79–88. doi:10.1016/j.physbeh.2013.02.015.
- Carnell, Susan, & Wardle, J. (2008).** Appetite and adiposity in children: evidence for a behavioral susceptibility theory of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 88(1), 22–29. doi:10.1093/ajcn/88.1.22.

- Carter, C. S., & Van Veen, V. (2007).** Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, 7(4), 367–379. doi:10.3758/CABN.7.4.367.
- Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., & Erath, S. A. (2000).** The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behav. Ther.*, 31(1), 151–173. doi:10.1016/S0005-7894(00)80009-X.
- Chechlacz, M., Rotshtein, P., Klamer, S., Porubská, K., Higgs, S., Booth, D., Fritsche, A., Preissl, H., Abele, H., Birbaumer, N., & Nouwen, A. (2009).** Diabetes dietary management alters responses to food pictures in brain regions associated with motivation and emotion: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetologia*, 52(3), 524–533. doi:10.1007/s00125-008-1253-z.
- Chen, M. Y., Jimura, K., White, C. N., Todd Maddox, W., & Poldrack, R. A. (2015).** Multiple brain networks contribute to the acquisition of bias in perceptual decision-making. *Front. Neurosci.*, 9(63). doi:10.3389/fnins.2015.00063.
- Cheung, C. C., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (1997).** Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*, 138(10), 4489–4492. doi:10.1210/endo.138.10.5570.
- Chikama, M., McFarland, N. R., Amaral, D. G., & Haber, S. N. (1997).** Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J. Neurosci.*, 17(24), 9686–9705. doi:10.1523/jneurosci.17-24-09686.1997.
- Chua, P., Krams, M., Toni, I., Passingham, R., & Dolan, R. (1999).** A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage*, 9(6), 563–571. doi:10.1006/nimg.1999.0407.
- Cohen Kadosh, K., Luo, Q., de Burca, C., Sokunbi, M. O., Feng, J., Linden, D. E. J., & Lau, J. Y. F. (2016).** Using real-time fMRI to influence effective connectivity in the developing emotion regulation network. *Neuroimage*, 125, 616–626. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.070.
- Cone, R. D. (2005).** Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat. Neurosci.*, 8(5), 571–578. doi:10.1038/nn1455.
- Cone, R. D., Cowley, M. A., Butler, A. A., Fan, W., Marks, D. L., & Low, M. J. (2001).** The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int. J. Obes.*, 25, 63–67. doi:10.1038/sj.ijo.0801913.
- Cone, R. D., Lu, D., Koppula, S., Vage, D. I., Klungland, H., Boston, B., Chen, W., Orth, D. N., Pouton, C., & Kesterson, R. A. (1996).** The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. *Recent Prog. Horm. Res.*, 51, 287–317.
- Cooper, S. J. (1989).** Benzodiazepine receptor-mediated enhancement and inhibition of taste reactivity, food choice, and intake. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 575(1), 321–337. doi:10.1111/j.1749-6632.1989.tb53253.x.
- Cornier, M. A., Salzberg, A. K., Endly, D. C., Bessesen, D. H., Rojas, D. C., & Tregellas, J. R. (2009).** The effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues in thin and reduced-obese individuals. *PLoS One*, 4(7), e6310. doi:10.1371/journal.pone.0006310.

- Cowley, M. A., Pronchuk, N., Fan, W., Dinulescu, D. M., Colmers, W. F., & Cone, R. D. (1999).** Integration of NPY, Agrp, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*, 24(1), 155–163. doi:10.1016/S0896-6273(00)80829-6.
- Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., Strasburger, C. J., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M. L., Garcia-Segura, L. M., Nillni, E. A., Mendez, P., Low, M. J., Sotonyi, P., Friedman, J. M., Liu, H., Pinto, S., Colmers, W. F., Cone, R. D., & Horvath, T. L. (2003).** The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37(4), 649–661. doi:10.1016/S0896-6273(03)00063-1.
- Cox, R. W., Jesmanowicz, A., & Hyde, J. S. (1995).** Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.*, 33(2), 230–236. doi:10.1002/mrm.1910330213.
- Craig, A. D. (2002).** How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(8), 655–666. doi:10.1038/nrn894.
- Craig, A. D. (2009).** How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10(1), 59–70. doi:10.1038/nrn2555.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. J. (2004).** Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.*, 7(2), 189–195. doi:10.1038/nn1176.
- Cummings, D. E., Frayo, R. S., Marmonier, C., Aubert, R., & Chapelot, D. (2004).** Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, 287, 297–304. doi:10.1152/ajpendo.00582.2003.
- Curdes. (2019).** Fiber optic response devices 5 button fMRI response pad. Abgerufen 22. Dezember 2019, von <https://www.curdes.com/mainforp/responsedevices/hhsc-1x5-d.html>.
- Cutler, D. M., Glaeser, E. L., & Shapiro, J. M. (2003).** Why have americans become more obese? *J. Econ. Perspect.*, 17(3), 93–118. doi:10.1257/089533003769204371.
- Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D., & Manalo, S. (2003).** Chronic stress and obesity: a new view of „comfort food“. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100(20), 11696–11701. doi:10.1073/pnas.1934666100.
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., & Nakazato, M. (2000).** Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141(11), 4255–4261. doi:10.1210/endo.141.11.7757.
- Davis, C., Strachan, S., & Berkson, M. (2004).** Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite*, 42(2), 131–138. doi:10.1016/j.appet.2003.07.004.
- Daw, N. D., Gershman, S. J., Seymour, B., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2011).** Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron*, 69(6), 1204–1215. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.027.

- Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004).** The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 28(3), 343–351. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.03.007.
- De Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X. B., Foye, P. E., Danielson, P. E., Fukuhara, C., Battenberg, E. L. F., Gautvik, V. T., Bartlett, F. S., Frankel, W. N., Van Den Pol, A. N., Bloom, F. E., Gautvik, K. M., & Sutcliffe, J. G. (1998).** The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(1), 322–327. doi:10.1073/pnas.95.1.322.
- De Wit, S., Corlett, P. R., Aitken, M. R., Dickinson, A., & Fletcher, P. C. (2009).** Differential engagement of the ventromedial prefrontal cortex by goal-directed and habitual behavior toward food pictures in humans. *J. Neurosci.*, 29(36), 11330–11338. doi:10.1523/JNEUROSCI.1639-09.2009.
- DeCharms, R. C., Maeda, F., Glover, G. H., Ludlow, D., Pauly, J. M., Soneji, D., Gabrieli, J. D. E., & Mackey, S. C. (2005).** Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102(51), 18626–18631. doi:10.1073/pnas.0505210102.
- DelParigi, A., Chen, K., Salbe, A. D., Hill, J. O., Wing, R. R., Reiman, E. M., & Tataranni, P. A. (2007).** Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int. J. Obes.*, 31(3), 440–448. doi:10.1038/sj.ijo.0803431.
- DelParigi, A., Gautier, J.-F., Chen, K., Salbe, A. D., Ravussin, E., Reiman, E., & Tataranni, P. A. (2002).** Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 967, 389–397. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04294.x.
- Diano, S., Naftolin, F., Goglia, F., & Horvath, T. L. (1998).** Segregation of the intra- and extrahypothalamic neuropeptide Y and catecholaminergic inputs on paraventricular neurons, including those producing thyrotropin-releasing hormone. *Regul. Pept.*, 75–76, 117–126. doi:10.1016/S0167-0115(98)00060-3.
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoœur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., Le Stunff, C., Bougnères, P., Kovacs, P., Marre, M., Balkau, B., Cauchi, S., Chèvre, J. C., & Froguel, P. (2007).** Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet.*, 39(6), 724–726. doi:10.1038/ng2048.
- Drewnowski, A., Kurth, C., Holden-Wiltse, J., & Saari, J. (1992).** Food preferences in human obesity: carbohydrates versus fats. *Appetite*, 18(3), 207–221. doi:10.1016/0195-6663(92)90198-F.
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000).** Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci.*, 23(10), 475–483. doi:10.1016/S0166-2236(00)01633-7.

- Elfhag, K., Tynelius, P., & Rasmussen, F. (2007).** Sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks in association to restrained, external and emotional eating. *Physiol. Behav.*, 91(2–3), 191–195. doi:10.1016/j.physbeh.2007.02.005.
- Elias, C. F., Aschkenasi, C., Lee, C., Kelly, J., Ahima, R. S., Bjorbæk, C., Flier, J. S., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (1999).** Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*, 23(4), 775–786. doi:10.1016/S0896-6273(01)80035-0.
- Elias, C. F., Kelly, J. F., Lee, C. E., Ahima, R. S., Drucker, D. J., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (2000).** Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 423(2), 261–281. doi:10.1002/1096-9861(20000724)423:2<261::AID-CNE6>3.0.CO;2-6.
- Emmert, K., Kopel, R., Sulzer, J., Brühl, A. B., Berman, B. D., Linden, D. E. J., Horowitz, S. G., Breimhorst, M., Caria, A., Frank, S., Johnston, S., Long, Z., Paret, C., Robineau, F., Veit, R., Bartsch, A., Beckmann, C. F., Van De Ville, D., & Haller, S. (2016).** Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: how is brain regulation mediated?. *Neuroimage*, 124, 806–812. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.042.
- Epstein, L. H., Temple, J. L., Neaderhiser, B. J., Salis, R. J., Erbe, R. W., & Leddy, J. J. (2007).** Food reinforcement, the dopamine D 2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behav. Neurosci.*, 121(5), 877–886. doi:10.1037/0735-7044.121.5.877.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005).** Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.*, 8(11), 1481–1489. doi:10.1038/nn1579.
- Fetz. (1969).** Operant conditioning of cortical unit activity. *Science*, 28–31.
- Figlewicz, D. P., Stein, L. J., West, D., Porte, D., & Woods, S. C. (1986).** Intracisternal insulin alters sensitivity to CCK-induced meal suppression in baboons. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 250(5 Pt 2), R856-60. doi:10.1152/ajpregu.1986.250.5.r856.
- Figner, B., Knoch, D., Johnson, E. J., Krosch, A. R., Lisanby, S. H., Fehr, E., & Weber, E. U. (2010).** Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nat. Neurosci.*, 13(5), 538–539. doi:10.1038/nn.2516.
- Finkelstein, E. A., Trogdon, J. G., Cohen, J. W., & Dietz, W. (2009).** Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff.*, 28(5), w822-31. doi:10.1377/hlthaff.28.5.w822.
- Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., Singh, G. M., Gutierrez, H. R., Lu, Y., Bahalim, A. N., Farzadfar, F., Riley, L. M., & Ezzati, M. (2011).** National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet*, 377(9765), 557–567. doi:10.1016/S0140-6736(10)62037-5.

- Fletcher, P. C., Napolitano, A., Skeggs, A., Miller, S. R., Delafont, B., Cambridge, V. C., De Wit, S., Nathan, P. J., Brooke, A., O’Rahilly, S., Farooqi, I. S., & Bullmore, E. T. (2010).** Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum. *J. Neurosci.*, 30(43), 14346–14355. doi:10.1523/JNEUROSCI.3323-10.2010.
- Fox, S. S., & Rudell, A. P. (1968).** Operant controlled neural event: formal and systematic approach to electrical coding of behavior in brain. *Science*, 162(3859), 1299–1302. doi:10.1126/science.162.3859.1299.
- Frank, S., Kullmann, S., & Veit, R. (2013).** Food related processes in the insular cortex. *Front. Hum. Neurosci.*, 7, 499. doi:10.3389/fnhum.2013.00499.
- Frank, S., Lee, S., Preissl, H., Schultes, B., Birbaumer, N., & Veit, R. (2012).** The obese brain athlete: self-regulation of the anterior insula in adiposity. *PLoS One*, 7(8), e42570. doi:10.1371/journal.pone.0042570.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A. M., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ring, S. M., Ben-Shlomo, Y., Jarvelin, M. R., Sovio, U., Bennett, A. J., Melzer, D., Ferrucci, L., Loos, R. J. F., Barroso, I., Wareham, N. J., Karpe, F., Owen, K. R., Cardon, L. R., Walker, M., Hitman, G. A., Palmer, C. N. A., Doney, A. S. F., Morris, A. D., Smith, G. D., Hattersley, A. T., & McCarthy, M. I. (2007).** A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889–894. doi:10.1126/science.1141634.
- Frederich, R. C., Lollmann, B., Hamann, A., Napolitano-Rosen, A., Kahn, B. B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995).** Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J. Clin. Invest.*, 96(3), 1658–1663. doi:10.1172/JCI118206.
- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995).** Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.*, 3(2), 89–97.
- Friston, K. J. (2011).** Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect.*, 1(1), 13–36. doi:10.1089/brain.2011.0008.
- Gao, Q., & Horvath, T. L. (2007).** Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30(1), 367–398. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094324.
- Garnefski, N., Kraaij, V., & Spinhoven, P. (2001).** Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Pers. Individ. Dif.*, 30(8), 1311–1327. doi:10.1016/S0191-8869(00)00113-6.
- Gautier, J. F., Del Parigi, A., Chen, K., Salbe, A. D., Bandy, D., Pratley, R. E., Ravussin, E., Reiman, E. M., & Tataranni, P. A. (2001).** Effect of satiation on brain activity in obese and lean women. *Obes. Res.*, 9(11), 676–684. doi:10.1038/oby.2001.92.
- GBD 2015 Collaborators. (2017).** Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.*, 377(1), 13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.

- Gluck, M. E., Alonso-Alonso, M., Piaggi, P., Weise, C. M., Jumpertz-Von Schwartzberg, R., Reinhardt, M., Wassermann, E. M., Venti, C. A., Votruba, S. B., & Krakoff, J. (2015).** Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. *Obesity*, 23(11), 2149–2156. doi:10.1002/oby.21313.
- Gottfried, J. A., O’Doherty, J., & Dolan, R. J. (2003).** Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301(5636), 1104–1107. doi:10.1126/science.1087919.
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2008).** Selective attention to affective value alters how the brain processes taste stimuli. *Eur. J. Neurosci.*, 27(3), 723–729. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06033.x.
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2009).** Different representations of relative and absolute subjective value in the human brain. *Neuroimage*, 48(1), 258–268. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.045.
- Greer, S. M., Trujillo, A. J., Glover, G. H., & Knutson, B. (2014).** Control of nucleus accumbens activity with neurofeedback. *Neuroimage*, 96, 237–244. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.073.
- Guerrieri, R., Nederkoorn, C., & Jansen, A. (2008).** The interaction between impulsivity and a varied food environment: its influence on food intake and overweight. *Int. J. Obes.*, 32(4), 708–714. doi:10.1038/sj.ijo.0803770.
- Hagan, S., & Niswender, K. D. (2012).** Neuroendocrine regulation of food intake. *Pediatr. Blood Cancer*, 58(1), 149–153. doi:10.1002/pbc.23376.
- Hahn, T. M., Breininger, J. F., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (1998).** Coexpression of *Agrp* and *NPY* in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat. Neurosci.*, 1(4), 271–272. doi:10.1038/1082.
- Håkansson, M. L., Brown, H., Ghilardi, N., Skoda, R. C., & Meister, B. (1998).** Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J. Neurosci.*, 18(1), 559–572. doi:10.1523/jneurosci.18-01-00559.1998.
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K., & Friedman, J. M. (1995).** Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269(5223), 543–546. doi:10.1126/science.7624777.
- Haller, S., Birbaumer, N., & Veit, R. (2010).** Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur. Radiol.*, 20(3), 696–703. doi:10.1007/s00330-009-1595-z.
- Haller, S., Kopel, R., Jhooti, P., Haas, T., Scharnowski, F., Lovblad, K. O., Scheffler, K., & Van De Ville, D. (2013).** Dynamic reconfiguration of human brain functional networks through neurofeedback. *Neuroimage*, 81, 243–252. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.019.
- Hallschmid, M., Higgs, S., Thienel, M., Ott, V., & Lehnert, H. (2012).** Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes*, 61(4), 782–789. doi:10.2337/db11-1390.
- Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009).** Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*, 324(5927), 646–648. doi:10.1126/science.1168450.

- Hare, T. A., Hakimi, S., & Rangel, A. (2014).** Activity in dlPFC and its effective connectivity to vmPFC are associated with temporal discounting. *Front. Neurosci.*, 8(50), 1-15. doi:10.3389/fnins.2014.00050.
- Hare, T. A., Malmaud, J., & Rangel, A. (2011).** Focusing attention on the health aspects of foods changes value signals in vmPFC and improves dietary choice. *J. Neurosci.*, 31(30), 11077–11087. doi:10.1523/JNEUROSCI.6383-10.2011.
- Hare, T. A., O'Doherty, J., Camerer, C. F., Schultz, W., & Rangel, A. (2008).** Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J. Neurosci.*, 28(22), 5623–5630. doi:10.1523/JNEUROSCI.1309-08.2008.
- Hare, T. A., Schultz, W., Camerer, C. F., O'Doherty, J. P., & Rangel, A. (2011).** Transformation of stimulus value signals into motor commands during simple choice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108(44), 18120–18125. doi:10.1073/pnas.1109322108.
- Harris, A., Adolphs, R., Camerer, C., & Rangel, A. (2011).** Dynamic construction of stimulus values in the ventromedial prefrontal cortex. *PLoS One*, 6(6), e21074. doi:10.1371/journal.pone.0021074.
- Harris, A., Hare, T., & Rangel, A. (2013).** Temporally dissociable mechanisms of self-control: early attentional filtering versus late value modulation [Journal Article]. *J. Neurosci.*, 33(48), 18917–18931. doi:10.1523/JNEUROSCI.5816-12.2013.
- Hawkinson, J. E., Ross, A. J., Parthasarathy, S., Scott, D. J., Laramée, E. A., Posecion, L. J., Rekshan, W. R., Sheau, K. E., Njaka, N. D., Bayley, P. J., & DeCharms, R. C. (2012).** Quantification of adverse events associated with functional MRI scanning and with real-time fMRI-based training. *Int. J. Behav. Med.*, 19(3), 372–381. doi:10.1007/s12529-011-9165-6.
- Higgs, S., Williamson, A. C., & Attwood, A. S. (2008).** Recall of recent lunch and its effect on subsequent snack intake [Journal Article]. *Physiol. Behav.*, 94(3), 454–462. doi:10.1016/j.physbeh.2008.02.011.
- Hinton, E. C., Parkinson, J. A., Holland, A. J., Arana, F. S., Roberts, A. C., & Owen, A. M. (2004).** Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. *Eur. J. Neurosci.*, 20(5), 1411–1418. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03589.x.
- Holland, P. C., & Gallagher, M. (2004).** Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14(2), 148–155. doi:10.1016/j.conb.2004.03.007.
- Hollmann, M., Hellrung, L., Pleger, B., Schlögl, H., Kabisch, S., Stumvoll, M., Villringer, A., & Horstmann, A. (2012).** Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food. *Int. J. Obes.*, 36(5), 648–655. doi:10.1038/ijo.2011.125.
- Holsen, L. M., Savage, C. R., Martin, L. E., Bruce, A. S., Lepping, R. J., Ko, E., Brooks, W. M., Butler, M. G., Zarcone, J. R., & Goldstein, J. M. (2012).** Importance of reward and prefrontal circuitry in hunger and satiety: Prader-Willi syndrome vs simple obesity. *Int. J. Obes.*, 36(5), 638–647. doi:10.1038/ijo.2011.204.

- Holsen, Laura M., Zarcone, J. R., Brooks, W. M., Butler, M. G., Thompson, T. I., Ahluwalia, J. S., Nollen, N. L., & Savage, C. R. (2006).** Neural mechanisms underlying hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity*, 14(6), 1028–1037. doi:10.1038/oby.2006.118.
- Honey, G. D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P. R., Honey, R. A. E., Mckenna, P. J., Bullmore, E. T., & Fletcher, P. C. (2005).** Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, 128(11), 2597–2611. doi:10.1093/brain/awh632.
- Hörchner, R., Tuinebreijer, W., & Kelder, H. (2002).** Eating patterns in morbidly obese patients before and after a gastric restrictive operation. *Obes. Surg.*, 12(1), 108–112. doi:10.1381/096089202321144676.
- Horowitz, S. G., Berman, B. D., & Hallett, M. (2010).** Real time BOLD functional MRI neuro-feedback affects functional connectivity. 2010 Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 2010, 4270–4273. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627170.
- Houben, K. (2011).** Overcoming the urge to splurge: influencing eating behavior by manipulating inhibitory control. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 42(3), 384–388. doi:10.1016/j.jbtep.2011.02.008.
- Hunt, L. T., Kolling, N., Soltani, A., Woolrich, M. W., Rushworth, M. F. S., & Behrens, T. E. J. (2012).** Mechanisms underlying cortical activity during value-guided choice. *Nat. Neurosci.*, 15(3), 470–476. doi:10.1038/nn.3017
- Hutcherson, C. A., Plassmann, H., Gross, J. J., & Rangel, A. (2012).** Cognitive regulation during decision making shifts behavioral control between ventromedial and dorsolateral prefrontal value systems. *J. Neurosci.*, 32(39), 13543–13554. doi:10.1523/JNEUROSCI.6387-11.2012.
- International Diabetes Federation. (2019).** *Diabetes Atlas*. 9th edition. Abgerufen 22. Dezember 2019, von <https://diabetesatlas.org/data/en/>.
- Ihssen, N., Sokunbi, M. O., Lawrence, A. D., Lawrence, N. S., & Linden, D. E. J. (2017).** Neurofeedback of visual food cue reactivity: a potential avenue to alter incentive sensitization and craving. *Brain Imaging Behav.*, 11(3), 915–924. doi:10.1007/s11682-016-9558-x.
- Imperatori, C., Valenti, E. M., Della Marca, G., Amoroso, N., Massullo, C., Carbone, G. A., Maestoso, G., Quintiliani, M. I., Contardi, A., & Farina, B. (2017).** Coping food craving with neurofeedback. Evaluation of the usefulness of alpha/theta training in a non-clinical sample. *Int. J. Psychophysiol.*, 112, 89–97. doi:10.1016/j.ijpsycho.2016.11.010.
- Jackson, P. L., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2005).** How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage*, 24(3), 771–779. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.09.006.
- Jansen, A., Theunissen, N., Slechten, K., Nederkoorn, C., Boon, B., Mulkens, S., & Roefs, A. (2003).** Overweight children overeat after exposure to food cues. *Eat. Behav.*, 4(2), 197–209. doi:10.1016/S1471-0153(03)00011-4.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007).** Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fmri study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb. Cortex*, 17(4), 951–961. doi:10.1093/cercor/bhl006.

- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2007).** The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat. Neurosci.*, 10(12), 1625–1633. doi:10.1038/nn2007.
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2009).** The neurobiology of decision: consensus and controversy. *Neuron*, 63(6), 733–745. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.003.
- Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T. L., & Kalra, P. S. (1999).** Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr. Rev.*, 20(1), 68–100. doi:10.1210/er.20.1.68.
- Kenny, P. J. (2011).** Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions [Journal Article]. *Neuron*, 69(4), 664–679. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.016.
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011).** The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav. Brain Res.*, 223(2), 403–410. doi:10.1016/j.bbr.2011.04.025.
- Kim, S. G., & Ogawa, S. (2012).** Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 32(7), 1188–1206. doi:10.1038/jcbfm.2012.23.
- Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005).** Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr. Opin. Neurol.*, 18(4), 411–417. doi:10.1097/01.wco.0000173463.24758.f6.
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C. L., & Ochsner, K. N. (2010).** Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107(33), 14811–14816. doi:10.1073/pnas.1007779107.
- Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007).** An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn. Sci.*, 11(6), 229–235. doi:10.1016/j.tics.2007.04.005.
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010).** Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum. Brain Mapp.*, 31(6), 904–916. doi:10.1002/hbm.21058.
- Kringelbach, M. L., O’Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003).** Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb. Cortex*, 13(10), 1064–1071. doi:10.1093/cercor/13.10.1064.
- Kristensen, P., Judge, M. E., Thim, L., Ribel, U., Christjansen, K. N., Wulff, B. S., Clausen, J. T., Jensen, P. B., Madsen, O. D., Vrang, N., Larsen, P. J., & Hastrup, S. (1998).** Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393(6680), 72–76. doi:10.1038/29993.
- Krolak-Salmon, P., Hénaff, M. A., Isnard, J., Tallon-Baudry, C., Guénot, M., Vighetto, A., Bertrand, O., & Mauguière, F. (2003).** An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Ann. Neurol.*, 53(4), 446–453. doi:10.1002/ana.10502.
- Lake, J. K., Power, C., & Cole, T. J. (1997).** Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch. Dis. Child.*, 77(5), 376–381. doi:10.1136/adc.77.5.376.

- Larsson, L. I., & Rehfeld, J. F. (1978).** Distribution of gastrin and CCK cells in the rat gastrointestinal tract - evidence for the occurrence of three distinct cell types storing COOH-terminal gastrin immunoreactivity. *Histochemistry*, 58(1–2), 23–31. doi:10.1007/BF00489946.
- Lawrence, N. S., Hinton, E. C., Parkinson, J. A., & Lawrence, A. D. (2012).** Nucleus accumbens response to food cues predicts subsequent snack consumption in women and increased body mass index in those with reduced self-control. *Neuroimage*, 63(1), 415–422. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.070.
- Le, D. S. N. T., Pannacciulli, N., Chen, K., Del Parigi, A., Salbe, A. D., Reiman, E. M., & Krakoff, J. (2006).** Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 84(4), 725–731. doi:10.1093/ajcn/84.4.725.
- Le, D. S. N. T., Pannacciulli, N., Chen, K., Salbe, A. D., Hill, J. O., Wing, R. R., Reiman, E. M., & Krakoff, J. (2007).** Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.*, 86(3), 573–579. doi:10.1093/ajcn/86.3.573.
- Lee, J. H., Kim, J., & Yoo, S. S. (2012).** Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks. *Neurosci. Res.*, 72(4), 347–354. doi:10.1016/j.neures.2012.01.002.
- Lee, Y. S., Challis, B. G., Thompson, D. A., Yeo, G. S. H., Keogh, J. M., Madonna, M. E., Wraight, V., Sims, M., Vatin, V., Meyre, D., Shield, J., Burren, C., Ibrahim, Z., Cheetham, T., Swift, P., Blackwood, A., Hung, C. C. C., Wareham, N. J., Froguel, P., Millhauser, G. L., O’Rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2006).** A POMC variant implicates β -melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab.*, 3(2), 135–140. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.006.
- Lennert, T., & Martinez-Trujillo, J. (2011).** Strength of response suppression to distracter stimuli determines attentional-filtering performance in primate prefrontal neurons. *Neuron*, 70(2), 375. doi:10.1016/j.neuron.2011.04.011.
- Levy, I., Snell, J., Nelson, A. J., Rustichini, A., & Glimcher, P. W. (2010).** Neural representation of subjective value under risk and ambiguity. *J. Neurophysiol.*, 103(2), 1036–1047. doi:10.1152/jn.00853.2009.
- Li, X., Hartwell, K. J., Borckardt, J., Prisciandaro, J. J., Saladin, M. E., Morgan, P. S., Johnson, K. A., Lematty, T., Brady, K. T., & George, M. S. (2013).** Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addict. Biol.*, 18(4), 739–748. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x.
- Liddle, R. A., Goldfine, I. D., Rosen, M. S., Taplitz, R. A., & Williams, J. A. (1985).** Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J. Clin. Invest.*, 75(4), 1144–1152. doi:10.1172/JCI111809.
- Lim, S. L., O’Doherty, J. P., & Rangel, A. (2011).** The decision value computations in the vmPFC and striatum use a relative value code that is guided by visual attention. *J. Neurosci.*, 31(37), 13214–13223. doi:10.1523/JNEUROSCI.1246-11.2011.

- Linden, D. E. J., Habes, I., Johnston, S. J., Linden, S., Tatineni, R., Subramanian, L., Sorger, B., Healy, D., & Goebel, R. (2012).** Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 7(6), e38115. doi:10.1371/journal.pone.0038115.
- Linden, W., & Moseley, J. V. (2006).** The efficacy of behavioral treatments for hypertension. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 31(1), 51–63. doi:10.1007/s10484-006-9004-8.
- Liu, Y., Jia-Hong, G., Liu, H. L., & Fox, P. T. (2000).** The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI. *Nature*, 405(6790), 1058–1062. doi:10.1038/35016590.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001).** Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157. doi:10.1038/35084005.
- Logothetis, N. K. (2008).** What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878. doi:10.1038/nature06976.
- Lowe, C. J., Hall, P. A., & Staines, W. R. (2014).** The effects of continuous theta burst stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex on executive function, food cravings, and snack food consumption. *Psychosom. Med.*, 76(7), 503–511. doi:10.1097/PSY.0000000000000090.
- Luppino, F. S., De Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010).** Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67(3), 220–229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
- Lutter, M., & Nestler, E. J. (2009).** Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J. Nutr.*, 139(3), 629–632. doi:10.3945/jn.108.097618.
- Macht, M., & Mueller, J. (2007).** Immediate effects of chocolate on experimentally induced mood states. *Appetite*, 49(3), 667–674. doi:10.1016/j.appet.2007.05.004.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., Kern, P. A., & Friedman, J. M. (1995).** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.*, 1(11), 1155–1161. doi:10.1038/nm1195-1155.
- Martel, P., & Fantino, M. (1996).** Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53(1), 221–226. doi:10.1016/0091-3057(95)00187-5.
- Matson, C. A., & Ritter, R. C. (1999).** Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 276(4), 1038–1045. doi:10.1152/ajpregu.1999.276.4.r1038.
- Mercer, J. G., Hoggard, N., Williams, L. M., Bruce Lawrence, C., Hannah, L. T., Morgan, P. J., & Trayhurn, P. (1996).** Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.*, 8(10), 733–735. doi:10.1046/j.1365-2826.1996.05161.x.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001).** An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.*, 24(1), 167–202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167.

- Minshew, N. J., & Keller, T. A. (2010).** The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr. Opin. Neurol.*, 23(2), 124–130. doi:10.1097/WCO.0b013e32833782d4.
- Murdaugh, D. L., Cox, J. E., Cook, E. W., & Weller, R. E. (2012).** fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. *Neuroimage*, 59(3), 2709–2721. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.071.
- Neurobehavioral Systems. (2011).** *Neurobehavioral Systems*. Abgerufen 22. Dezember 2019, von <https://www.neurobs.com>.
- Ng, J., Stice, E., Yokum, S., & Bohon, C. (2011).** An fMRI study of obesity, food reward, and perceived caloric density. Does a low-fat label make food less appealing? *Appetite*, 57(1), 65–72. doi:10.1016/j.appet.2011.03.017.
- Noaín, D., Avale, M. E., Wedemeyer, C., Calvo, D., Peper, M., & Rubinstein, M. (2006).** Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice. *Eur. J. Neurosci.*, 24(9), 2429–2438. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05148.x.
- Noble, E. P. (2000).** Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur. Psychiatry*, 15(2), 79–89. doi:10.1016/S0924-9338(00)00208-X.
- Noble, E. P. (2003).** D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am. J. Med. Genet.*, 116B(1), 103–125. doi:10.1002/ajmg.b.10005.
- Noonan, S. K., Haist, F., & Müller, R. A. (2009).** Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res.*, 1262, 48–63. doi:10.1016/j.brainres.2008.12.076.
- Norman, J., Kelly, B., McMahon, A.-T., Boyland, E., Baur, L. A., Chapman, K., King, L., Hughes, C., & Bauman, A. (2018).** Sustained impact of energy-dense TV and online food advertising on children’s dietary intake: a within-subject, randomised, crossover, counter-balanced trial. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.*, 15(1), 37. doi:10.1186/s12966-018-0672-6.
- O’Doherty, J. P. (2004).** Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14(6), 769–776. doi:10.1016/j.conb.2004.10.016.
- O’Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D., & Dolan, R. J. (2002).** Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33(5), 815–826. doi:10.1016/S0896-6273(02)00603-7.
- O’Doherty, J. P., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., & McGlone, F. (2001).** Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J. Neurophysiol.*, 85(3), 1315–1321. doi:10.1152/jn.2001.85.3.1315.
- O’Rahilly, S. (2009).** Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*, 462(7271), 307–314. doi:10.1038/nature08532.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005).** The cognitive control of emotion. *Trends Cogn. Sci.*, 9(5), 242–249. doi:10.1016/j.tics.2005.03.010.
- Ogawa, S., Lee, T. -M, Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990).** Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.*, 14(1), 68–78. doi:10.1002/mrm.1910140108.
- Olds, J. L. (1965).** Operant conditioning of single unit responses. *Excerpta Med. Int. Cong. Ser.*, 87, 372–380.

- Ollmann, M. M., Wilson, B. D., Yang, Y. K., Kerns, J. A., Chen, Y., Gantz, I., & Barsh, G. S. (1997). Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*, 278(5335), 135–138. doi:10.1126/science.278.5335.135.
- Oswald, K. D., Murdaugh, D. L., King, V. L., & Boggiano, M. M. (2011). Motivation for palatable food despite consequences in an animal model of binge eating. *Int. J. Eat. Disord.*, 44(3), 203–211. doi:10.1002/eat.20808.
- Ott, V., Finlayson, G., Lehnert, H., Heitmann, B., Heinrichs, M., Born, J., & Hallschmid, M. (2013). Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes*, 62(10), 3418–3425. doi:10.2337/db13-0663.
- Ott, V., Friedrich, M., Zemlin, J., Lehnert, H., Schultes, B., Born, J., & Hallschmid, M. (2012). Meal anticipation potentiates postprandial ghrelin suppression in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1096–1100. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.10.007.
- Oya, H., Adolphs, R., Kawasaki, H., Bechara, A., Damasio, A., & Howard, M. A. (2005). Electrophysiological correlates of reward prediction error recorded in the human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102(23), 8351–8356. doi:10.1073/pnas.0500899102.
- Padoa-Schioppa, C., & Assad, J. A. (2006). Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature*, 441(7090), 223–226. doi:10.1038/nature04676.
- Pagnoni, G., Zink, C. F., Montague, P. R., & Berns, G. S. (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat. Neurosci.*, 5(2), 97–98. doi:10.1038/nn802.
- Passamonti, L., Rowe, J. B., Schwarzbauer, C., Ewbank, M. P., Von Dem Hagen, E., & Calder, A. J. (2009). Personality predicts the brain's response to viewing appetizing foods: the neural basis of a risk factor for overeating. *J. Neurosci.*, 29(1), 43–51. doi:10.1523/JNEUROSCI.4966-08.2009.
- Patel, K. A., & Schlundt, D. G. (2001). Impact of moods and social context on eating behavior. *Appetite*, 36(2), 111–118. doi:10.1006/appe.2000.0385.
- Peciña, S., & Berridge, K. C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do μ -Opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J. Neurosci.*, 25(50), 11777–11786. doi:10.1523/JNEUROSCI.2329-05.2005.
- Pelley, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., & Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269(5223), 540–543. doi:10.1126/science.7624776.
- Petrovich, G. D., Ross, C. A., Holland, P. C., & Gallagher, M. (2007). Medial prefrontal cortex is necessary for an appetitive contextual conditioned stimulus to promote eating in sated rats. *J. Neurosci.*, 27(24), 6436–6441. doi:10.1523/JNEUROSCI.5001-06.2007.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331–348. doi:10.1006/nimg.2002.1087.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C. R., Gray, J. A., & David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650), 495–498. doi:10.1038/39051.

- Pizzagalli, D. A. (2011).** Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183–206. doi:10.1038/npp.2010.166.
- Porte, D., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (2002).** Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutrition Reviews*, 60(10), 20–29. doi:10.1301/002966402320634797.
- Posse, S., Fitzgerald, D., Gao, K., Habel, U., Rosenberg, D., Moore, G. J., & Schneider, F. (2003).** Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage*, 18(3), 760–768. doi:10.1016/S1053-8119(03)00004-1.
- Poston, K. L., & Eidelberg, D. (2012).** Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *Neuroimage*, 62(4), 2261–2270. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.021.
- Rangel, A. (2013).** Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat. Neurosci.*, 16(12), 1717–1724. doi:10.1038/nn.3561
- Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008).** A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9(7), 545–556. doi:10.1038/nrn2357.
- Rogers, B. P., Morgan, V. L., Newton, A. T., & Gore, J. C. (2007).** Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn. Reson. Imaging*, 25(10), 1347–1357. doi:10.1016/j.mri.2007.03.007.
- Rolls, E. T., Grabenhorst, F., & Deco, G. (2010).** Choice, difficulty, and confidence in the brain. *Neuroimage*, 53(2), 694–706. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.073.
- Rolls, E. T., McCabe, C., & Redoute, J. (2008).** Expected value, reward outcome, and temporal difference error representations in a probabilistic decision task. *Cereb. Cortex*, 18(3), 652–663. doi:10.1093/cercor/bhm097.
- Rota, G., Sitaram, R., Veit, R., Erb, M., Weiskopf, N., Dogil, G., & Birbaumer, N. (2009).** Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Hum. Brain Mapp.*, 30(5), 1605–1614. doi:10.1002/hbm.20621.
- Rothmund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H. C., Klingebiel, R., Flor, H., & Klapp, B. F. (2007).** Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*, 37(2), 410–421. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.008.
- Roy, M., Shohamy, D., & Wager, T. D. (2012).** Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn. Sci.*, 16(3), 147–156. doi:10.1016/j.tics.2012.01.005.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A. M., Brammer, M., & Taylor, E. (2009).** Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 57(7–8), 640–652. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.08.013.
- Ruiz, S., Buyukturkoglu, K., Rana, M., Birbaumer, N., & Sitaram, R. (2014).** Real-time fMRI brain computer interfaces: self-regulation of single brain regions to networks. *Biol. Psychol.*, 95(1), 4–20. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.04.010.

- Ruiz, S., Lee, S., Soekadar, S. R., Caria, A., Veit, R., Kircher, T., Birbaumer, N., & Sitaram, R. (2013).** Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.*, 34(1), 200–212. doi:10.1002/hbm.21427.
- Saelens, B. E., & Epstein, L. H. (1996).** Reinforcing value of food in obese and non-obese women. *Appetite*, 27(1), 41–50. doi:10.1006/appe.1996.0032.
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W. S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., Bergsma, D. J., & Yanagisawa, M. (1998).** Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573–585. doi:10.1016/S0092-8674(00)80949-6.
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002).** The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199–211. doi:10.1016/S0896-6273(02)00969-8.
- Sapolsky, R. M. (2017).** *Behave: The biology of humans at our best and worst.* Penguin Press, 375 Hudson Street, 10014 New York.
- Schienle, A., Stark, R., Walter, B., Blecker, C., Ott, U., Kirsch, P., Sammer, G., & Vaitl, D. (2002).** The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport*, 13(16), 2023–2026. doi:10.1097/00001756-200211150-00006.
- Schoenbaum, G., Saddoris, M. P., & Stalnaker, T. A. (2007).** Reconciling the roles of orbitofrontal cortex in reversal learning and the encoding of outcome expectancies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1121, 320–335. doi:10.1196/annals.1401.001.
- Schoenbaum, G., Takahashi, Y., Liu, T. L., & Mcdannald, M. A. (2011).** Does the orbitofrontal cortex signal value? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1239(1), 87–99. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06210.x.
- Schultz, W. (2000).** Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex*, 10(3), 272–283. doi:10.1093/cercor/10.3.272.
- Schultz, W. (2007).** Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30(1), 259–288. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722.
- Schwartz, G. J., & Moran, T. H. (1994).** CCK elicits and modulates vagal afferent activity arising from gastric and duodenal sites. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 713(1), 121–128. doi:10.1111/j.1749-6632.1994.tb44058.x.
- Schwartz, M. W., Baskin, D. G., Bukowski, T. R., Kuijper, J. L., Foster, D., Lasser, G., Prunkard, D. E., Porte, D., Woods, S. C., Seeley, R. J., & Weigle, D. S. (1996).** Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*, 45(4), 531–535. doi:10.2337/diab.45.4.531.
- Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Woods, S. C., Weigle, D. S., Campfield, L. A., Burn, P., & Baskin, D. G. (1997).** Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes*, 46(12), 2119–2123. doi:10.2337/diab.46.12.2119.

- Schwartz, M. W., Sipols, A. J., Marks, J. L., Sanacora, G., White, J. D., Scheurink, A., Kahn, S. E., Baskin, D. G., Woods, S. C., Figlewicz, D. P., & Porte, D. (1992).** Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology*, 130(6), 3608–3616. doi:10.1210/endo.130.6.1597158.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000).** Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. doi:10.1038/35007534.
- Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W. M., Uda, M., Albai, G., Strait, J., Najjar, S., Nagaraja, R., Orrú, M., Usala, G., Dei, M., Lai, S., Maschio, A., Busonero, F., Mulas, A., Ehret, G. B., Fink, A. A., Weder, A. B., Cooper, R. S., Galan, P., Chakravarti, A., Schlessinger, D., Cao, A., Lakatta, E., & Abecasis, G. R. (2007).** Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.*, 3(7), 1200–1210. doi:10.1371/journal.pgen.0030115.
- Semmler, C., Ashcroft, J., Van Jaarsveld, C. H. M., Carnell, S., & Wardle, J. (2009).** Development of overweight in children in relation to parental weight and socioeconomic status. *Obesity*, 17(4), 814–820. doi:10.1038/oby.2008.621.
- Shomaker, L. B., Tanofsky-Kraff, M., Zocca, J. M., Courville, A., Kozlosky, M., Columbo, K. M., Wolkoff, L. E., Brady, S. M., Crocker, M. K., Ali, A. H., Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2010).** Eating in the absence of hunger in adolescents: intake after a large-array meal compared with that after a standardized meal. *Am. J. Clin. Nutr.*, 92(4), 697–703. doi:10.3945/ajcn.2010.29812.
- Siep, N., Roefs, A., Roebroek, A., Havermans, R., Bonte, M., & Jansen, A. (2012).** Fighting food temptations: the modulating effects of short-term cognitive reappraisal, suppression and up-regulation on mesocorticolimbic activity related to appetitive motivation. *Neuroimage*, 60(1), 213–220. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.067.
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004).** Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303(5661), 1157–1162. doi:10.1126/science.1093535.
- Sipols, A. J., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (1995).** Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes*, 44(2), 147–151. doi:10.2337/diabetes.44.2.147.
- Small, D. M. (2001).** Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain*, 124(9), 1720–1733. doi:10.1093/brain/124.9.1720.
- Small, D. M., Veldhuizen, M. G., Felsted, J., Mak, Y. E., & McGlone, F. (2008).** Separable substrates for anticipatory and consummatory food chemosensation. *Neuron*, 57(5), 786–797. doi:10.1016/j.neuron.2008.01.021.
- Small, D. M., Zald, D. H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Pardo, J. V., Frey, S., & Petrides, M. (1999).** Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*, 10(1), 7–14. doi:10.1097/00001756-199901180-00002.

- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003).** Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19(4), 1709–1715. doi:10.1016/S1053-8119(03)00253-2
- Sokol-Hessner, P., Hutcherson, C., Hare, T., & Rangel, A. (2012).** Decision value computation in dlPFC and vmPFC adjusts to the available decision time. *Eur. J. Neurosci.*, 35(7), 1065–1074. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08076.x.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008).** A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105(34), 12569–12574. doi:10.1073/pnas.0800005105.
- Stanley, B. G., Chin, A. S., & Leibowitz, S. F. (1985).** Feeding and drinking elicited by central injection of neuropeptide Y: evidence for a hypothalamic site(s) of action. *Brain Res. Bull.*, 14(6), 521–524. doi:10.1016/0361-9230(85)90100-5.
- Stephan, K. E., Baldeweg, T., & Friston, K. J. (2006).** Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 59(10), 929–939. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.005.
- Stephens, T. W., Basinski, M., Bristow, P. K., Bue-Valleskey, J. M., Burgett, S. G., Craft, L., Hale, J., Hoffmann, J., Hsiung, H. M., Kriauciunas, A., MacKellar, W., Rosteck, P. R., Schoner, B., Smith, D., Tinsley, F. C., Zhang, X. Y., & Heiman, M. (1995).** The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 377(6549), 530–532. doi:10.1038/377530a0.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., & Small, D. M. (2008).** Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele. *Science*, 322(5900), 449–452. doi:10.1126/science.1161550.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M. G., & Small, D. M. (2008).** Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Abnorm. Psychol.*, 117(4), 924–935. doi:10.1037/a0013600.
- Stice, E., Yokum, S., Bohon, C., Marti, N., & Smolen, A. (2010).** Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*, 50(4), 1618–1625. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.081.
- Stoeckel, L. E., Kim, J., Weller, R. E., Cox, J. E., Cook, E. W., & Horwitz, B. (2009).** Effective connectivity of a reward network in obese women. *Brain Res. Bull.*, 79(6), 388–395. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.05.016.
- Stoeckel, L. E., Weller, R. E., Cook, E. W., Twieg, D. B., Knowlton, R. C., & Cox, J. E. (2008).** Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage*, 41(2), 636–647. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.02.031.
- Subramanian, L., Hindle, J. V., Johnston, S., Roberts, M. V., Husain, M., Goebe, R., & Linden, D. (2011).** Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 31(45), 16309–16317. doi:10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011.

- Sulzer, J., Haller, S., Scharnowski, F., Weiskopf, N., Birbaumer, N., Blefari, M. L., Bruehl, A. B., Cohen, L. G., DeCharms, R. C., Gassert, R., Goebel, R., Herwig, U., LaConte, S., Linden, D., Luft, A., Seifritz, E., & Sitaram, R. (2013, August).** Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *Neuroimage*, 76, 386–399. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.033.
- Summerfield, C., Egner, T., Mangels, J., & Hirsch, J. (2006).** Mistaking a house for a face: neural correlates of misperception in healthy humans. *Cereb. Cortex*, 16(4), 500–508. doi:10.1093/cercor/bhi129.
- Sunday, S. R., Sanders, S. A., & Collier, G. (1983).** Palatability and meal patterns. *Physiol. Behav.*, 30(6), 915–918. doi:10.1016/0031-9384(83)90257-3.
- Suzuki, M., & Gottlieb, J. (2013).** Distinct neural mechanisms of distractor suppression in the frontal and parietal lobe. *Nat. Neurosci.*, 16(1), 98–104. doi:10.1038/nn.3282.
- Tataranni, P. A., & DelParigi, A. (2003).** Functional neuroimaging: a new generation of human brain studies in obesity research. *Obes. Rev.*, 4(4), 229–238. doi:10.1046/j.1467-789X.2003.00111.x.
- Tataranni, P. Antonio, Gautier, J. F., Chen, K., Uecker, A., Bandy, D., Salbe, A. D., Pratley, R. E., Lawson, M., Reiman, E. M., & Ravussin, E. (1999).** Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 96(8), 4569–4574. doi:10.1073/pnas.96.8.4569.
- Thomas, J. M., Higgs, S., Dourish, C. T., Hansen, P. C., Harmer, C. J., & McCabe, C. (2015).** Satiation attenuates BOLD activity in brain regions involved in reward and increases activity in dorsolateral prefrontal cortex: an fMRI study in healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 101(4), 697–704. doi:10.3945/ajcn.114.097543.
- Thornton, J. E., Cheung, C. C., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (1997).** Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology*, 138(11), 5063–5066. doi:10.1210/endo.138.11.5651.
- Toshinai, K., Date, Y., Murakami, N., Shimada, M., Mondal, M. S., Shimbara, T., Guan, J. L., Wang, Q. P., Funahashi, H., Sakurai, T., Shioda, S., Matsukura, S., Kangawa, K., & Nakazato, M. (2003).** Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 144(4), 1506–1512. doi:10.1210/en.2002-220788.
- Tschöp, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000).** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407(6806), 908–913. doi:10.1038/35038090.
- Tschöp, M., Wawarta, R., Riepl, R. L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., & Folwaczny, C. (2001).** Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.*, 24(6), RC19–RC21. doi:10.1007/BF03351037.
- Tsuchida, A., Nonomura, T., Nakagawa, T., Itakura, Y., Ono-Kishino, M., Yamanaka, M., Sogawa, E., Taiji, M., & Noguchi, H. (2002).** Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice. *Diabetes, Obes. Metab.*, 4(4), 262–269. doi:10.1046/j.1463-1326.2002.00206.x.
- Turk, M., Yang, K., Hravnak, M., & Sereika, S. (2009).** Randomized clinical trials of weight-loss maintenance: a review. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 24(1), 58-80. doi:10.1097/01.JCN.0000317471.58048.32.

- Vainik, U., Dagher, A., Dubé, L., & Fellows, L. K. (2013).** Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 37(3), 279–299. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.008.
- Val-Laillet, D., Aarts, E., Weber, B., Ferrari, M., Quaresima, V., Stoeckel, L. E., Alonso-Alonso, M., Audette, M., Malbert, C. H., & Stice, E. (2015).** Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage Clin.*, 8, 1–31. doi:10.1016/j.nicl.2015.03.016.
- Valentin, V. V., Dickinson, A., & O'Doherty, J. P. (2007).** Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *J. Neurosci.*, 27(15), 4019–4026. doi:10.1523/JNEUROSCI.0564-07.2007.
- Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2000).** Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex*, 10(3), 318–325. doi:10.1093/cercor/10.3.318.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Franceschi, D., Wong, C., Gatley, S. J., Gifford, A. N., Ding, Y. S., & Pappas, N. (2002).** „Nonhedonic“ food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 44(3), 175–180. doi:10.1002/syn.10075.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Logan, J., Alexoff, D., Ding, Y. S., Wong, C., Ma, Y., & Pradhan, K. (2008).** Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*, 42(4), 1537–1543. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.06.002.
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003).** Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19(3), 513–531. doi:10.1016/S1053-8119(03)00078-8.
- Wallis, J. D., & Miller, E. K. (2003).** Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur. J. Neurosci.*, 18(7), 2069–2081. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02922.x.
- Wang, G. J., Tomasi, D., Backus, W., Wang, R., Telang, F., Geliebter, A., Korner, J., Bauman, A., Fowler, J. S., Thanos, P. K., & Volkow, N. D. (2008).** Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *Neuroimage*, 39(4), 1824–1831. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.008.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J. S. (2001).** Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357(9253), 354–357. doi:10.1016/S0140-6736(00)03643-6.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Telang, F., Jayne, M., Ma, J., Rao, M., Zhu, W., Wong, C. T., Pappas, N. R., Geliebter, A., & Fowler, J. S. (2004).** Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *Neuroimage*, 21(4), 1790–1797. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.11.026.
- Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., Li, K., & Jiang, T. (2007).** Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 28(10), 967–978. doi:10.1002/hbm.20324

- Wang, L., Saint-Pierre, D. H., & Taché, Y. (2002).** Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci. Lett.*, 325(1), 47–51. doi:10.1016/S0304-3940(02)00241-0.
- Wank, S. A., Harkins, R., Jensen, R. T., Shapira, H., De Weerth, A., & Slattery, T. (1992).** Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89(7), 3125–3129. doi:10.1073/pnas.89.7.3125.
- Wansink, B. (2004).** Environmental factors that increase the food intake and consumption volume of unknowing consumers [Journal Article]. *Annu. Rev. Nutr.*, 24(1), 455–479. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132140.
- Wansink, B. (2008).** Mindless eating: why we eat more than we think. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87(3), 795–795. doi:10.1093/ajcn/87.3.795.
- Wassum, K. M., Ostlund, S. B., Maidment, N. T., & Balleine, B. W. (2009).** Distinct opioid circuits determine the palatability and the desirability of rewarding events. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 106(30), 12512–12517. doi:10.1073/pnas.0905874106.
- Watanabe, M., Hikosaka, K., Sakagami, M., & Shirakawa, S. I. (2005).** Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Exp. Brain Res.*, 166(2), 263–276. doi:10.1007/s00221-005-2358-y.
- Weiskopf, N. (2012).** Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage*, 62(2), 682–692. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.009.
- Weiskopf, N., Scharnowski, F., Veit, R., Goebel, R., Birbaumer, N., & Mathiak, K. (2004).** Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J. Physiol. Paris*, 98(4-6), 357–373. doi:10.1016/j.jphysparis.2005.09.019.
- Weiskopf, N., Veit, R., Erb, M., Mathiak, K., Grodd, W., Goebel, R., & Birbaumer, N. (2003).** Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*, 19(3), 577–586. doi:10.1016/S1053-8119(03)00145-9.
- Weller, R. E., Cook, E. W., Avsar, K. B., & Cox, J. E. (2008).** Obese women show greater delay discounting than healthy-weight women. *Appetite*, 51(3), 563–569. doi:10.1016/j.appet.2008.04.010.
- Weygandt, M., Mai, K., Dommès, E., Leupelt, V., Hackmack, K., Kahnt, T., Rothmund, Y., Spranger, J., & Haynes, J. D. (2013).** The role of neural impulse control mechanisms for dietary success in obesity. *Neuroimage*, 83, 669–678. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.028.
- White, M. A., Whisenhunt, B. L., Williamson, D. A., Greenway, F. L., & Netemeyer, R. G. (2002).** Development and validation of the food-craving inventory. *Obes. Res.*, 10(2), 107–114. doi:10.1038/oby.2002.17.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003).** Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3), 655–664. doi:10.1016/S0896-6273(03)00679-2.

- Williams, G., Gill, J. S., Lee, Y. C., Cardoso, H. M., Okpere, B. E., & Bloom, S. R. (1989).** Increased neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 38(3), 321–327. doi:10.2337/diab.38.3.321.
- Williams, K. W., & Elmquist, J. K. (2012).** From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat. Neurosci.*, 15(10), 1350–1355. doi:10.1038/nn.3217.
- Wing, R. R., & Hill, J. O. (2001).** Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr. Annu. Rev. Nutr.*, 21, 323–41. doi: 10.1146/annurev.nutr.21.1.323.
- Wood, S. M. W., Schembre, S. M., He, Q., Engelmann, J. M., Ames, S. L., & Bechara, A. (2016).** Emotional eating and routine restraint scores are associated with activity in brain regions involved in urge and self-control. *Physiol. Behav.*, 165, 405–412. doi:10.1016/j.physbeh.2016.08.024.
- Woods, S. C. (2009).** The control of food intake: behavioral versus molecular perspectives. *Cell Metab.*, 9(6), 489–498. doi:10.1016/j.cmet.2009.04.007.
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillon, W. S., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2001).** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86(12), 5992–5992. doi:10.1210/jcem.86.12.8111.
- Wright, P., He, G., Shapira, N. A., Goodman, W. K., & Liu, Y. (2004).** Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport*, 15(15), 2347–2351. doi:10.1097/00001756-200410250-00009.
- Wyrwicka, W., & Serman, M. B. (1968).** Instrumental conditioning of sensorimotor cortex EEG spindles in the waking cat. *Physiol. Behav.*, 3(5), 703–707. doi:10.1016/0031-9384(68)90139-X.
- Xu, B., Goulding, E. H., Zang, K., Cepoi, D., Cone, R. D., Jones, K. R., Tecott, L. H., & Reichardt, L. F. (2003).** Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat. Neurosci.*, 6(7), 736–742. doi:10.1038/nn1073.
- Xu, Y., Elmquist, J. K., & Fukuda, M. (2011, Dezember).** Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1243(1), 1–14. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06248.x.
- Yeomans, M. R., & Gray, R. W. (2002).** Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 26(6), 713–728. doi:10.1016/S0149-7634(02)00041-6.
- Yeomans, M. R., Lartamo, S., Procter, E. L., Lee, M. D., & Gray, R. W. (2001).** The actual, but not labelled, fat content of a soup preload alters short-term appetite in healthy men. *Physiol. Behav.*, 73(4), 533–540. doi:10.1016/S0031-9384(01)00502-9.
- Yeung, N., Nystrom, L. E., Aronson, J. A., & Cohen, J. D. (2006).** Between-task competition and cognitive control in task switching. *J. Neurosci.*, 26(5), 1429–1438. doi:10.1523/JNEUROSCI.3109-05.2006.
- Yokosuka, M., Xu, B., Pu, S., Kalra, P. S., & Kalra, S. P. (1998).** Neural substrates for leptin and neuropeptide Y (NPY) interaction: hypothalamic sites associated with inhibition of NPY-induced food intake. *Physiol. Behav.*, 64(3), 331–338. doi:10.1016/S0031-9384(98)00065-1.

- Yokum, S., & Stice, E. (2013).** Cognitive regulation of food craving: effects of three cognitive reappraisal strategies on neural response to palatable foods. *Int. J. Obes.*, 37(12), 1565–1570. doi:10.1038/ijo.2013.39.
- Yokum, Sonja, Ng, J., & Stice, E. (2011).** Attentional bias to food images associated with elevated weight and future weight gain: an fMRI study. *Obesity*, 19(9), 1775–1783. doi:10.1038/oby.2011.168.
- Yoo, S. S., & Jolesz, F. A. (2002).** Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport*, 13(11), 1377–1381. doi:10.1097/00001756-200208070-00005.
- Yoo, S. S., Lee, J. H., O’Leary, H., Lee, V., Choo, S. E., & Jolesz, F. A. (2007).** Functional magnetic resonance imaging-mediated learning of increased activity in auditory areas. *Neuroreport*, 18(18), 1915–1920. doi:10.1097/WNR.0b013e3282f202ac.
- Young, K. D., Zotev, V., Phillips, R., Misaki, M., Yuan, H., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2014).** Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 9(2), e88785. doi:10.1371/journal.pone.0088785.
- Zald, D. H., Lee, J. T., Fluegel, K. W., & Pardo, J. V. (1998).** Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain*, 121(6), 1143–1154. doi:10.1093/brain/121.6.1143
- Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2009).** Neural suppression of irrelevant information underlies optimal working memory performance. *J. Neurosci.*, 29(10), 3059–3066. doi:10.1523/JNEUROSCI.4621-08.2009.
- Zhang, H. Y., Wang, S. J., Liu, B., Ma, Z. L., Yang, M., Zhang, Z. J., & Teng, G. J. (2010).** Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 256(2), 598–606. doi:10.1148/radiol.10091701.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994).** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. doi:10.1038/372425a0.
- Zheng, H., Lenard, N. R., Shin, A. C., & Berthoud, H. R. (2009).** Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int. J. Obes.*, 33, 8–13. doi:10.1038/ijo.2009.65.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983).** The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 67(6), 361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- Zilverstand, A., Sorger, B., Zimmermann, J., Kaas, A., & Goebel, R. (2014).** Windowed correlation: a suitable tool for providing dynamic fMRI-based functional connectivity neurofeedback on task difficulty. *PLoS One*, 9(1), e85929. doi:10.1371/journal.pone.0085929.
- Zotev, V., Krueger, F., Phillips, R., Alvarez, R. P., Simmons, W. K., Bellgowan, P., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2011).** Self-regulation of amygdala activation using real-time fMRI neurofeedback. *PLoS One*, 6(9), e24522. doi:10.1371/journal.pone.0024522.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Manfred Hallschmid durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch das Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie des Universitätsklinikums Tübingen als Teil des EU-finanzierten Projekts „Braintrain“ (FP7 – Health 602186).

Sämtliche Untersuchungen wurden nach Einarbeitung durch Frau Dr. Maartje Spetter von mir in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Spetter und Herrn Dr. Ralf Veit durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Maartje Spetter.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Aufsatz publiziert: Spetter, M. S., Malekshahi, R., Birbaumer, N., Lührs, M., van der Veer, A. H., Scheffler, K., Spuckti, S., Preissl, H., Veit, R., & Hallschmid, M. (2017). Volitional regulation of brain responses to food stimuli in overweight and obese subjects: A real-time fMRI feedback study. *Appetite*, 112, 188–195. Im Zuge der Publikation erstellte Frau Dr. Maartje Spetter die Abbildungen 4, 5, 6, 7, 8 und die Tabellen 9 und 14, die von mir für die vorliegende Arbeit modifiziert wurden.

Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet. Frau Dr. Raffelsbauer hat die vorliegende Arbeit auf Grammatik, Punktation und Rechtschreibung gegen Bezahlung geprüft. Ich versichere, die Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten an der Eberhard-Karls-Universität beachtet zu haben. Ich erkläre außerdem, dass die hier vorliegende Dissertation nur in diesem und in keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht wurde und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

München, den 23.01.2020

(Sophia Spuckti)

8. Danksagungen

Besonders herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Hallschmid für die tolle Betreuung und Unterstützung. Während des Verfassens der Dissertation durfte ich stets auf seine schnelle und wertschätzende Beratung und Korrektur zählen.

Ebenfalls besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Maartje Spetter für die freundliche und äußerst hilfreiche Anleitung. Ich bedanke mich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung und Erstellung von Abbildungen und Tabellen.

Bei Frau Astrid Günther und Herrn Dr. Ralf Veit bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführungen der MRT-Scans. Weiter gilt mein Dank allen Mitgliedern der Forschungsgruppe, die zum Gelingen des Projekts beigetragen haben. Zudem möchte ich mich bei den Probanden für ihre Teilnahme recht herzlich bedanken.

Ein großer Dank gilt meinem Mann Dr. Lutz Linneweber, der immer ein offenes Ohr für mich hat und mit dessen Unterstützung und positiver Herangehensweise Herausforderungen schnell und unaufgeregt aus der Welt geschafft werden konnten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern danken. Danke Mama und Papa, dass ihr mir das Medizinstudium und im Zuge dessen auch diese Dissertation ermöglicht habt.