

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie  
der Universität Tübingen  
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

**Zentralnervöse Verarbeitung von  
essensrelevanten Reizen bei Patienten mit  
Diabetes mellitus Typ 2 – eine fMRT-Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Silke Klamer  
aus  
Augsburg

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Birbaumer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. Stefan



## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
CO	gesunde Kontrollperson
CT	Computertomographie
DA	Dopamin
DEBQ	Dutch Eating Behaviour Questionnaire
DM	Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2
EPI	Echo Planar Imaging
ES	essensrelevante Stimuli
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	FMRIB Software Library
GLM	General Linear Modell
IAPS	International Affective Picture System
ICA	Independent Component Analysis
KHK	Koronare Herzkrankheit
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NS	neutrale Stimuli
OFC	Orbitofrontaler Kortex
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
rCBF	regional cerebral blood flow
ROI	region of interest
SAM	Self Assessment Manneken
SD	Standardabweichung
SDSCA	summary of diabetes self-care activities
SNR	signal-to-noise ratio
SPM	statistical parametric mapping
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Diabetes mellitus</b>	<b>8</b>
1.1.1 Klassifikation	8
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Pathogenese	9
1.1.4 Klinik	10
1.1.5 Therapie	12
1.1.6 Therapeutische Probleme	13
<b>1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Zerebrale Verarbeitung essensassoziierter Reize</b>	<b>16</b>
<b>1.4 Entwicklung der Fragestellung</b>	<b>21</b>
<b>2 Material und Methodik</b>	<b>25</b>
<b>2.1 Studienteilnehmer</b>	<b>25</b>
<b>2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden</b>	<b>27</b>
2.2.1 Physiologische Parameter	27
2.2.2 Fragebogen	28
2.2.3 Rating	29
<b>2.3 Neurophysiologische Messungen</b>	<b>29</b>
2.3.1 Stimuli	30
2.3.2 Messung	31
<b>2.4 Auswertung der Daten und statistische Analyse</b>	<b>32</b>
2.4.1 Physiologische Parameter, Fragebogen und Ratings	32
2.4.2 Funktionelle MRT-Daten	32
2.4.2.1 <i>Preprocessing der Daten</i>	32
2.4.2.2 <i>Statistisches Modell und Auswertung</i>	33

<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b>	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientencharakteristika und Verhaltensdaten</b>	<b>36</b>
<b>3.2</b>	<b>Funktionelle MRT-Daten</b>	<b>39</b>
3.2.1	Essensrelevante Stimuli vs. Neutrale Stimuli	39
3.2.2	Positive Korrelationen zwischen ES vs. NS und Fettgehalt, Zuckergehalt und Volumen	42
3.2.3	Positive Korrelationen zwischen ES vs. NS und den subjektiven Appetit-Ratings	45
3.2.4	Korrelationen zwischen ES vs. NS und der subjektiven Einschätzung des Hungergefühls	47
3.2.5	Korrelationen zwischen ES vs. NS und den Indizes für das Essverhalten	49
3.2.6	Korrelationen zwischen ES vs. NS und den Verhaltensindizes bezüglich der Einhaltung des Ernährungsplanes bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2	53
<b>3.3</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse im Hinblick auf die regions of interest</b>	<b>56</b>
3.3.1	Insula	56
3.3.2	Orbitofrontaler Kortex	58
3.3.3	Basalganglien	61
3.3.3.1	<i>Nucleus caudatus</i>	61
3.3.3.2	<i>Putamen</i>	62
3.3.3.3	<i>Nucleus accumbens</i>	62
3.3.4	Amygdala	63
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>64</b>
<b>4.1</b>	<b>Verstärkte Antwort auf ES bei Diabetes mellitus Typ 2 in Insula, OFC und Basalganglien</b>	<b>65</b>
<b>4.2</b>	<b>Veränderter Belohnungswert von Nahrungsmitteln bei Diabetes mellitus Typ 2?</b>	<b>68</b>
<b>4.3</b>	<b>Aktivität in Insula und OFC korreliert positiv mit external eating, DSCA, DSE und dem subjektiven Hungergefühl</b>	<b>74</b>
<b>4.4</b>	<b>Aktivität in Amygdala und Basalganglien korreliert positiv mit dem emotionalen/motivationalen Belohnungswert der ES und negativ mit dem DSCA</b>	<b>77</b>
<b>4.5</b>	<b>Appetit: subjektives Rating und fMRT</b>	<b>80</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>4.6</b>	<b>Korrelation der Aktivität des visuellen Kortex mit dem Volumen der gezeigten Nahrungsmittel</b>	<b>81</b>
<b>4.7</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>82</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b><i>Abbildungen und Tabellen</i></b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>87</b>
<b>8</b>	<b><i>Anhang</i></b>	<b>99</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus

Die Bezeichnung Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe vom Phänotyp der Hyperglykämie gekennzeichneter metabolischer Störungen. Es gibt verschiedene Typen, die in multifaktorieller Genese durch eine komplexe Interaktion von genetischen und umweltbedingten Faktoren sowie individuellen Merkmalen des Lebensstils entstehen. Die mit Diabetes mellitus assoziierte metabolische Dysregulation verursacht sekundär pathophysiologische Veränderungen in multiplen Organsystemen, die eine enorme Belastung für die erkrankte Person, aber auch für das Gesundheitssystem darstellen. Mit weltweit zunehmender Inzidenz stellt Diabetes mellitus in der absehbaren Zukunft eine der häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität dar. In den führenden Industrieländern ist er bereits jetzt die hauptsächliche Erblindungsursache für Erwachsene über 20 Jahren sowie die führende Ursache der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Weltweit steht er an vierter Stelle der krankheitsbedingten Todesfälle mit mehr als drei Millionen Opfern pro Jahr. Laut Hochrechnungen der *International Diabetes Federation* nimmt Deutschland mit etwa 7,4 Millionen Betroffenen unter den 20- bis 79-jährigen im Jahre 2007 weltweit den fünften Platz unter den Ländern mit den meisten and Diabetes erkrankten Personen ein, nach Indien, der Volksrepublik China, den USA und Russland (*International Diabetes Federation*, 2006).

### 1.1.1 Klassifikation

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt auf Basis des pathogenetischen Prozesses, der zur Hyperglykämie führt. Im Wesentlichen wird er in zwei Kategorien eingeteilt: Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Typ 1 beruht auf einer Destruktion der Betazellen des Pankreas, die zu einer meist absoluten Insulindefizienz führt. Die Ursachen hierfür sind in der Regel autoimmun, gelegentlich auch idiopathisch bedingt.

Typ 2 umfasst eine heterogene Gruppe von Störungen, die durch unterschiedlich ausgeprägte Insulinresistenz, eingeschränkte Insulinsekretion und verstärkte Glucoseproduktion charakterisiert sind. Bestimmte genetische und metabolische Defekte in der Insulinwirkung und/oder –sekretion führen so zum gemeinsamen Phänotyp der Hyperglykämie.

Des Weiteren gibt es noch diverse andere Typen von Diabetes mellitus, wie zum Beispiel den sog. MODY (maturity onset diabetes of the young), der autosomal-dominant vererbt wird und durch Hyperglykämie und eingeschränkte Insulinsekretion gekennzeichnet ist, oder den Gestationsdiabetes, eine in der Schwangerschaft entstehende Glucoseintoleranz. Außerdem können Endokrinopathien, wie Akromegalie oder Morbus Cushing, sowie virale Infektionen zur Entstehung eines Diabetes führen.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus ist in den letzten zwei Dekaden dramatisch angestiegen, und besonders die Prävalenz des Typ 2 soll in der Zukunft aufgrund zunehmenden Übergewichts, Bewegungsmangels und Fehlernährung der Bevölkerung rapide weiter ansteigen. Wenn die weltweite Prävalenz an Diabetes im Jahre 2000 noch bei 2,8% lag, also etwa 171 Mio. Menschen betroffen waren, so wird sie im Jahre 2030 auf bereits 4,4%, also ca. 366 Mio. Menschen geschätzt (Wild et al., 2004). In Deutschland haben etwa 7-8% der erwachsenen Bevölkerung einen Diabetes mellitus, davon sind ca. 95% Typ 2 Diabetiker.

### **1.1.3 Pathogenese**

Die unterschiedlichen Diabetesformen haben jeweils unterschiedliche ätiologische und pathogenetische Merkmale. Im Folgenden möchte ich zum einen aufgrund des Schwerpunktes dieser Arbeit und zum anderen aufgrund der Komplexität des Themas ausschließlich auf den Diabetes mellitus Typ 2 (im weiteren Verlauf T2DM abgekürzt) eingehen.

T2DM beruht auf einer außerordentlich starken genetischen Prädisposition. Größere zugrunde liegende Gene müssen zwar noch identifiziert werden, es steht jedoch fest, dass die Erkrankung polygen und multifaktoriell verursacht wird. Verschiedene Genloci tragen zur Suszeptibilität bei und Umweltfaktoren, wie Ernährung und Bewegung, modulieren weiterhin die phänotypische Expression der Krankheit.

Die Stoffwechselstörung ist durch drei pathophysiologische Abnormalitäten charakterisiert: eingeschränkte Insulinsekretion, periphere Insulinresistenz und exzessive hepatische Glucoseproduktion. Übergewicht, besonders viszeral oder zentral, ist ebenfalls sehr häufig. In frühen Stadien der Störung bleibt die Glucosetoleranz trotz Insulinresistenz normal, da die pankreatischen Betazellen dies durch eine erhöhte Insulinausschüttung kompensieren. Wenn Insulinresistenz und kompensatorische Hyperinsulinämie jedoch fortschreiten, sind die Pankreasinseln bei bestimmten Personen nicht mehr in der Lage, diesen Zustand aufrecht zu erhalten. Es entsteht eine eingeschränkte Glucosetoleranz, die durch erhöhte postprandiale Glucosespiegel gekennzeichnet ist. Eine weitere Abnahme der Insulinsekretion und eine verstärkte hepatische Glucoseproduktion führen schließlich zu einem manifesten Diabetes mit erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln. In letzter Konsequenz führt dies zum vollständigen Versagen der Betazellen. Die genauen molekularen Mechanismen und Ursachen der Insulinresistenz und eingeschränkten Insulinsekretion sind bisher noch unklar.

### **1.1.4 Klinik**

Die klinischen Manifestationen des Diabetes mellitus sind durch die gewebschädigenden Einflüsse der Hyperglykämie sowie die jeweiligen Begleitfaktoren, wie z. B. Hyperinsulinämie, bedingt. T2DM manifestiert sich oft erst im Alter, meist undramatisch mit Allgemeinsymptomen, wie Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche, Abwehrschwäche mit rekurrenden Infektionen, wie Harn-

wegsinfekte und Hautinfektionen, oder Pruritus. Allerdings können diese hyperglykämiebedingten Akutmanifestationen bei dem sich oft über Jahre entwickelnden T2DM auch vollständig fehlen. Bei Screeningaktionen fühlten sich zwei von drei neu entdeckten Diabetikern subjektiv gesund. Die Beschwerden, die zur Erstdiagnose führen, sind nicht selten erst die chronischen Folgeerkrankungen des Diabetes oder die Erscheinungen des begleitenden metabolischen Syndroms (auch „Wohlstandssyndrom“ genannt: androide Adipositas, essenzielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Glucosetoleranzstörung bzw. T2DM).

Die chronischen Folgeerscheinungen, auch als diabetische Sekundärerkrankungen bezeichnet, sind teilweise durch die chronische Hyperinsulinämie und teilweise durch die chronische Hyperglykämie bedingt. Sie betreffen viele Organsysteme und sind für den Großteil der diabetesassoziierten Morbidität und Mortalität verantwortlich. Die chronischen Komplikationen lassen sich in vaskuläre und nichtvaskuläre Erscheinungen einteilen. Zu den nichtvaskulären Folgeerscheinungen gehören Probleme wie Gastroparesen, Infektionen und Hautveränderungen. Den größeren Teil der Komplikationen machen jedoch die vaskulären Folgeerscheinungen aus, die sich ihrerseits wiederum auf mikroskopische und makroskopische Gefäßschädigungen zurückführen lassen. Durch mikroangiopathische Veränderungen sind vor allem die Niere (diabetische Glomerulosklerose), Retina (diabetische Retinopathie) und das periphere Nervensystem (diabetische Neuropathie) betroffen. Makroangiopathische Veränderungen betreffen das Herz (koronare Herzkrankheit), Gehirn (zerebrovaskuläre Erkrankungen, Insulte) und die Extremitäten (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Claudicatio intermittens). Das Risiko chronischer Folgeerkrankungen nimmt als Funktion der Dauer der Hyperglykämie zu, sie treten meist in der zweiten Dekade der Hyperglykämie zu Tage. Da T2DM oft von einer langen asymptomatischen hyperglykämischen Periode gekennzeichnet ist, sind viele Personen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes von Folgeerkrankungen betroffen.

### **1.1.5 Therapie**

Die Behandlung eines Patienten mit T2DM besteht im Wesentlichen aus drei Elementen: der Einstellung des Blutzuckerspiegels, der Reduktion begleitender Risikofaktoren, wie Dyslipidämie, Hypertonie, Adipositas und koronarer Herzkrankheit, und der Früherkennung und Therapie von diabetesbedingten Sekundärerkrankungen. Besonders die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist von höchster Bedeutung, da dies bei diesen Patienten mit einem Anteil von etwa 50 % die führende Todesursache darstellt (International Diabetes Federation, 2006).

Die effektivste, aber leider nur selten erfolgreiche Therapie des T2DM ist die Gewichtsabnahme. Eine Reduktion der Körpermasse um 10% könnte die Stoffwechsellage der meisten Typ 2 Diabetiker normalisieren. Daher stellen individuelle Ernährungsempfehlungen die Basis einer Therapie dar. Den Patienten wird eine mäßige Reduktion der Kalorienaufnahme sowie eine ausgewogene Ernährung bestehend aus 50-60% Kohlenhydraten (möglichst aus Vollkornprodukten), 15% Eiweiß und 20-30% Fett, dabei aber wenig Zucker und möglichst keine Glucose empfohlen. Eine wichtige Ergänzung der Ernährungstherapie ist eine Änderung des Lebensstils. Die Stoffwechselkontrolle soll durch einen konstanten Tagesablauf mit regelmäßigen Mahlzeiten erleichtert werden. Des Weiteren bietet körperliche Aktivität eine insulinunabhängige Methode des Glucosetransports in die Zelle. Dadurch wird der Insulinbedarf gesenkt und die Insulinresistenz vermindert. Außerdem hilft sportliche Betätigung bei der Gewichtsreduktion. Darüber hinaus sollen zusätzliche Gefäßrisiken, wie z. B. Rauchen, möglichst vermieden werden. Durch die beschriebenen Maßnahmen werden auch begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Hypertonie, Adipositas und Dyslipidämie, reduziert.

Wird durch eine Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität keine ausreichende Senkung des Blutzuckerspiegels erreicht, so ist eine pharmakologische Therapie indiziert. Diese besteht zum einen aus oralen Antidiabetika und zum anderen aus der Gabe von Insulin. Initial werden bei T2DM oft orale

Antidiabetika gewählt. Allerdings handelt es sich hier um eine progrediente Störung, die im Verlauf eine Kombination verschiedener Medikamente und letztendlich die Gabe von Insulin erforderlich macht (Frercks and Renz-Polster, 2004; Powers, 2004).

### **1.1.6 Therapeutische Probleme**

Eine wesentliche Schwierigkeit bei der Behandlung eines Diabetes mellitus ist das Einhalten des Therapieplanes. Am wenigsten befolgt werden die spezifischen Ernährungsempfehlungen und der Rat zu vermehrter körperlicher Aktivität. Hindernisse bezüglich des Einhaltens des Ernährungsplanes bei Typ 2 Diabetikern sind Hunger, auswärts Essen, negative Emotionen, das Gefühl der Versuchung, Zeitdruck, konkurrierende Prioritäten sowie soziale Ereignisse (Ary et al., 1986; Schlundt et al., 1994; Hall et al., 2003). Für das Nichteinhalten des Bewegungsprogrammes werden hauptsächlich negative körperliche Reaktionen, Krankheit und unerwartete Lebensereignisse verantwortlich gemacht (Ary et al., 1986; Hall et al., 2003). Außerdem zeigen Diabetiker oft ein restriktives Essverhalten, haben Gefühle von Entbehrung und eine strikte diabetische Kontrolle wird als einziger Weg zu einem vernünftigen Diät- und Gewichtsmanagement angesehen. In der Folge kann dieses Verhalten zu Binge-Eating-Disorders, sowie dem Gefühl des Eingeschränktheits und Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper führen (Yannakoulia, 2006). All dies wirkt sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus. Die Fähigkeiten des Einzelnen mit diesen Hindernissen und Schwierigkeiten zu Recht zu kommen sind unterschiedlich und sollten daher bei der therapeutischen Betreuung individuell berücksichtigt werden (Schlundt et al., 1994).

Bei Gesunden führt eine dauerhafte Essensdeprivation zu motivationalen, emotionalen und Verhaltensänderungen. Der positive Verstärkungswert von Essen nimmt zu, was letztendlich in einer erhöhten Nahrungsaufnahme mit konsekutiver Gewichtszunahme enden kann (Corwin, 2000; Epstein et al., 2003; Raynor and Epstein, 2003). Die emotionalen und motivationalen Aspekte des Essver-

haltens bei an T2DM erkrankten Personen sind jedoch noch nicht ausreichend untersucht.

## **1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie, kurz MRT, ist ein bildgebendes Verfahren, das insbesondere in der medizinischen Diagnostik zur Darstellung der Struktur und Funktion von Geweben und Organen eingesetzt wird. Mittels eines sehr starken Magnetfeldes sowie hochfrequenter elektromagnetischer Wechselfelder im Radiofrequenzbereich werden Schnittbilder der untersuchten Struktur in einer frei wählbaren Raumebene erzeugt. Aufgrund dieser Technik, die, im Gegensatz zur Computertomographie, frei von ionisierender Strahlung ist, ist die MRT ein, unter Beachtung der Kontraindikationen (s. u.), nebenwirkungs-freies Verfahren. Ein weiterer Vorteil ist der hohe Weichteilkontrast, welcher der MRT vor allem in der neurologischen Diagnostik einen hohen Stellenwert verleiht. Sie eignet sich besonders gut zur Beurteilung von Gehirn und Myelon.

Eine Weiterentwicklung dieser Methode stellt die funktionelle Magnetresonanztomographie, kurz fMRT, dar. Es handelt sich hierbei um eine Methode zur indirekten Messung der neuronalen Aktivität. Sie nutzt die Effekte der zerebralen Hämodynamik zur Abbildung aktivierter kortikaler Regionen. Dabei macht sie sich die Tatsache zunutze, dass der zerebrale Blutfluss aufgrund seiner in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrades unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften einem körpereigenen Kontrastmittel gleicht. Man spricht hier vom BOLD-Effekt (blood oxygenation level dependency). Die Messung der neuronalen Aktivität basiert auf der so genannten neurovaskulären Koppelung, einer durch aktivitätsbedingte Stoffwechselfvorgänge induzierten Veränderung der regionalen zerebralen Durchblutung und Sauerstoffausschöpfung. Wird eine Gehirnregion aktiviert, so steigen die lokale Stoffwechselaktivität und damit auch der Sauerstoffverbrauch. Im Rahmen dieser Vorgänge kommt es aber auch zu einer Erweiterung der den Nerv umgebenden kapillaren Gefäße. Das heißt sowohl das zerebrale Blutvolumen als auch der zerebrale Blutfluss

nehmen in der aktivierten Region zu. Diese Änderung der Hämodynamik lässt sich nun mithilfe der fMRT bildlich darstellen, die funktionell aktiven Areale können sichtbar gemacht werden.

Für weitere Details bezüglich der Technik sowie der physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie, bzw. der funktionellen MRT, sei an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur, beispielsweise „Brain Mapping: The Methods“ von Arthur W. Toga und John C. Mazziotta (2002), verwiesen.

Zusammenfassend sei hier aber noch einmal auf die Vorteile und Grenzen der funktionellen MRT eingegangen. Sie zeichnet sich besonders durch die fehlende Invasivität und Strahlenbelastung aus, da Blut als endogenes Kontrastmittel verwendet wird. Außerdem besitzt sie ein hohes räumliches Auflösungsvermögen. Damit liefert sie zugleich detaillierte anatomische und funktionelle Informationen des menschlichen Gehirns. Ihre Grenzen sind jedoch in der zeitlichen Auflösung zu sehen, die aufgrund ihrer Abhängigkeit von der zerebralen Hämodynamik auf den Sekundenbereich begrenzt ist. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass die fMRT nur eine indirekte Messmethode der zerebralen Aktivität darstellt, da sie nicht die neuronale Aktivität selber, sondern lediglich die damit einhergehenden hämodynamischen Veränderungen misst. Allerdings wurden ihre Ergebnisse mittlerweile durch andere – direkte – Messmethoden, wie intraoperativer Kortexstimulation oder Magnetenzephalographie, bestätigt. Logothetis konnte durch kombinierte zerebrale fMRT- und Mikroelektroden-Ableitungen an Makaken zeigen, dass das BOLD-Signal mit lokalen Feldpotentialen korreliert (Logothetis, 2002). Dennoch bleibt eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Aussagegenauigkeit des fMRT bestehen. Beispielsweise ist über die neurovaskuläre Koppelung bei zerebralen Erkrankungen oder unter medikamentöser Therapie nur relativ wenig bekannt.

Nichtsdestotrotz ist die funktionelle Magnetresonanztomographie ein bedeutendes Verfahren in der modernen neurowissenschaftlichen Forschung sowie in der neurochirurgischen Operationsplanung.

### **1.3 Zerebrale Verarbeitung essensassoziierter Reize**

Adipositas, Essstörungen und damit assoziierte Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2, stellen aufgrund ihrer stetig zunehmenden Prävalenz weltweit ein immer größeres gesundheitliches, aber auch wirtschaftliches Problem dar. Zur Verbesserung von Therapien und Interventionen ist daher das Interesse an Faktoren, die dem Essverhalten und der Nahrungsaufnahme zugrunde liegen, besonders groß. Aus diesem Grund haben sich bereits verschiedene Studien mit dieser Thematik beschäftigt und die zerebrale Verarbeitung essensassoziierter Stimuli mittels funktioneller Bildgebung untersucht. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die bisherigen Erkenntnisse auf diesem Gebiet gegeben werden.

Allgemein lässt sich sagen, dass die Präsentation von Essensstimuli, einschließlich Aussehen, Geruch und Geschmack, zu einer signifikanten Erhöhung des gesamten Hirnmetabolismus führt. Dies weist auf eine hohe Sensitivität des menschlichen Gehirns auf Essensreize hin. Diese hohe Sensitivität zusammen mit der Allgegenwart von Essensstimuli in der Umwelt trägt wahrscheinlich zu der weiten Verbreitung von Adipositas bei (Wang et al., 2004). Ein besonders starker Aktivitätsanstieg ist in folgenden Arealen zu beobachten: Insula (Gordon et al., 2000; Small et al., 2001; Wang et al., 2004; Simmons et al., 2005; Porubská et al., 2006; Rolls and McCabe, 2007; Führer et al., 2008), Orbitofrontaler Kortex (O'Doherty et al., 2000; Small et al., 2001; Wang et al., 2004; Simmons et al., 2005; Porubská et al., 2006), Amygdala (LaBar et al., 2001) und Basalganglien (Small et al., 2001; Volkow et al., 2002b; Volkow et al., 2002c; Führer et al., 2008). Zusammen tragen diese Areale zu einem ausgedehnten neuronalen Netz bei, das Wissen über Essen repräsentiert. Dieser Kreislauf wird nicht nur beim Konsum realer Nahrung aktiv, sondern auch beim Anblick von Essensbildern. Über den Prozess der Mustervervollständigung aktivieren Essensbilder gustatorische Regionen dieses Kreislaufs um konzeptionelle Rückschlüsse über Geschmack zu produzieren (Simmons et al., 2005). Schließlich sind Essensstimuli multimodal; es gibt im Wesentlichen drei senso-

rische Modalitäten, die unser Verhalten in Bezug auf Nahrung beeinflussen: gustatorisch, olfaktorisch und visuell (Rolls, 2005b).

Der insuläre Kortex gilt als der primäre gustatorische Kortex beim Menschen (Kringelbach et al., 2004), ebenso wie bei nichtmenschlichen Primaten (Rolls, 2001). Er ist aber auch an der nicht-gustatorischen Verarbeitung von Essensreizen beteiligt. Diverse PET- (Positronen-Emissions-Tomographie) und fMRT-Studien zeigen hier eine Aktivierung bei der Exposition gegenüber realen Essensstimuli beim Menschen (Gordon et al., 2000; Wang et al., 2004), aber auch bei der visuellen Präsentation (Killgore et al., 2003; Simmons et al., 2005; St-Onge et al., 2005) und sogar der reinen Vorstellung von Essen, seinem Geschmack, Geruch und seiner Textur, wenn diese Vorstellung mit Craving assoziiert war (Pelchat et al., 2004). Moduliert wird die Aktivität bei gustatorischer Stimulation durch die empfundene Intensität des Stimulus, nicht aber durch dessen Angenehmheit (Grabenhorst et al., 2007). Darüber hinaus wird die Insula durch ösophageale Stimulation aus beiden Regionen des menschlichen Ösophagus, somatisch und viszeral, sowie durch Magendehnung aktiviert (Augustine, 1996). Auch bei anderen viszeralen Sensationen, unter anderem Temperatur- und Schmerzempfinden, wurde eine insuläre Aktivierung berichtet (Allen et al., 1991; Casey et al., 1996; Small et al., 1999). Ebenso führt das Gefühl von Hunger zu einer signifikanten Erhöhung des insulären zerebralen Blutflusses (Tataranni et al., 1999; Morris and Dolan, 2001; Hinton et al., 2004; Rothmund et al., 2007). Außerdem wird im insulären Kortex der motivationale Wert von Nahrung codiert (Small et al., 2001), der auch als Appetitgefühl erlebt werden kann (Porubská et al., 2006). In der Insula findet sich also eine überlappende Repräsentation von affektiven, sensorischen und autonomen Funktionen. Daher ist sie weniger als ein rein sensorisches Areal, sondern eher als „ingestiver Kortex“ anzusehen (Small et al., 2001).

Der orbitofrontale Kortex, kurz OFC, als Teil des präfrontalen Kortex wurde als sekundäres Geschmackszentrum identifiziert (Rolls et al., 1990). Die Integration der verschiedenen nahrungsspezifischen Modalitäten, Geruch, Geschmack und

Aussehen, erfolgt vermutlich ebenfalls im OFC (Rolls and Baylis, 1994; de Araujo et al., 2003). Häufig wird eine Lateralisation der Aktivierung des OFC nach der Stimulation mit Essensreizen berichtet. Eine linksseitige Aktivierung erfolgt demnach v. a. nach rein visueller oder kombiniert visueller, olfaktorischer und gustatorischer Stimulation mit Essen und steht mit der Verarbeitung der Valenz und Angenehmheit der Stimuli in Verbindung. Somit ist hier die Repräsentation der affektiven Werte diverser Stimuli codiert (Wang et al., 2004; Simmons et al., 2005; Porubská et al., 2006; Grabenhorst et al., 2007). Die Aktivität im rechten orbitofrontalen Kortex hingegen weist Korrelationen mit dem subjektiven Hungergefühl auf, was auf dessen Bedeutung bzgl. Antrieb und Motivation zur Essensbeschaffung hindeutet (Morris and Dolan, 2001; Wang et al., 2004). Mit zunehmender Sätttheit hingegen nimmt die Aktivität ab, genauso wie der Belohnungswert der durch die Sättigung devaluierten Nahrung. Im OFC sind also auch aktuelle nahrungsassoziierte Belohnungswerte codiert (Gottfried et al., 2003). Abgesehen von der Lateralisierung lässt sich der OFC beider Hemisphären in einen medialen und einen lateralen Anteil untergliedern, die funktionell dissoziiert sind. Die Verarbeitung von Belohnungswerten wird vorwiegend dem medialen OFC zugeschrieben, während der laterale mit Antwortinhibition in Verbindung gebracht wird (Elliot et al., 2000). Dazu passt auch die Beobachtung, dass der laterale Anteil mit Sätttheit in Verbindung steht und daher der Termination der Nahrungsaufnahme zugrunde liegen soll (Tataranni et al., 1999; Small et al., 2001). Außerdem empfängt er Projektionen aus Insula, Amygdala und Basalganglien. Diese Verbindungen ermöglichen es ihm, Informationen über den motivationalen Wert gustatorischer Stimuli zu verarbeiten (Wang et al., 2004). Des Weiteren wird dem orbitofrontalen Kortex eine entscheidende Rolle bei zielgerichteten Entscheidungen auf Basis motivationaler und physiologischer Zustände sowie der Einschätzung der Konsequenzen seiner Handlungen in der Zukunft zugeschrieben (Bechara et al., 1994; Hinton et al., 2004; Valentin et al., 2007). Eine interessante Beobachtung ist, dass die Aktivität im OFC bei der Betrachtung von Bildern mit hohem sofortigem Belohnungswert mit zunehmendem BMI abnimmt, was auf eine Beziehung zwischen Gewichtsstatus und der Empfindlichkeit des OFC auf belohnende Essensbilder

hinweist (Killgore and Yurgelun-Todd, 2005). Dazu passt auch die Beobachtung von Baylis und Gaffan (1991), dass Läsionen des OFC bei nichtmenschlichen Primaten zu abnormalem Essverhalten führen.

Der orbitofrontale Kortex scheint in enger funktioneller Verbindung mit der Amygdala zu stehen. Zellen in Amygdala und OFC von Primaten antworten auf den Anblick, Geschmack und Geruch von Nahrung, ebenso wie auf Stimuli, die mit dem Belohnungswert von Essen assoziiert sind (Rolls, 1990). Essensbezogene neuronale Aktivität in diesen Regionen ist jedoch vom gegenwärtigen Zustand von Hunger oder Sättigkeit abhängig (Rolls et al., 1989; Scott et al., 1995; Critchley and Rolls, 1996; LaBar et al., 2001; Gottfried et al., 2003; Hinton et al., 2004). Außerdem zeigen beide Regionen erhöhte Aktivität, wenn die Probanden Menüs von hohem Anreiz betrachteten (Arana et al., 2003; Hinton et al., 2004). Die Amygdala scheint dabei aber in einer relativ frühen Phase der Verarbeitung aktiv zu sein, da sie konsequent Reaktionen auf visuell präsentierte Essensstimuli zeigt (Rolls, 1990; Rolls, 1999). Außerdem antwortet sie eher auf die Intensität als auf die Valenz gustatorischer Stimuli (Small et al., 2003a). In Amygdala und OFC findet demnach die Integration der biologischen und motivationalen Bedeutung von Essensstimuli, sowie deren Belohnungswerten, mit den sensorischen Eigenschaften bestimmter Nahrungsmittel statt (LeDoux, 2000; Rolls, 2000; Morris and Dolan, 2001; Baxter and Murray, 2002; Gottfried et al., 2003). Dieses integrative System ist entscheidend für adaptives Antworten und das Treffen von Entscheidungen, eine Aufgabe, die dem orbitofrontalen Kortex zugeschrieben wird (s. o.).

Auch Regionen innerhalb der Basalganglien, genauer gesagt Putamen, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens, sind an der Verarbeitung essensassoziierter Stimuli beteiligt. Während Putamen und Nucleus caudatus mit Gewohnheitslernen und der Motivation zur Nahrungsaufnahme in Beziehung stehen (Volkow et al., 2002c; Rothmund et al., 2007), ist der Nucleus accumbens eher in die Vermittlung der belohnenden Eigenschaften von Essen involviert (Hernandez and Hoebel, 1988; Richardson and Gratton, 1996;

Bassareo and DiChiara, 1999; Kelley, 2004). Dies wird gestützt durch die Beobachtung von Gottfried und Kollegen (2003), dass in dieser Region die Antworten auf devaluierte Stimuli, also solche, die ihren Belohnungswert verloren haben, abnehmen. Außerdem besteht ein starker Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität dieser basalgangliären Strukturen und den Gefühlen von Hunger und Sätttheit. So zeigt sich eine Aktivitätszunahme bei Hunger (Tataranni et al., 1999; Morris and Dolan, 2001; Hinton et al., 2004; Führer et al., 2008), bzw. eine Aktivitätsabnahme bei Sätttheit (Gautier et al., 2000; Gautier et al., 2001; Small et al., 2001). Auch das subjektive Appetitgefühl wirkt aktivitätsmodulierend (Porubská et al., 2006). Darüber hinaus sollen diese Areale in Verbindung mit Insula und orbitofrontalem Kortex an der Initiation der Nahrungsaufnahme beteiligt sein (Small et al., 2001). Auf neurochemischer Ebene spielt hier der Neurotransmitter Dopamin in Bezug auf Belohnungswerte und essensgesteuertes Verhalten eine große Rolle. Die Dopamin-Freisetzung hier ist mit dem Wunsch nach Essen, bzw. der Empfindung von Hunger, während der Präsentation schmackhafter Essensstimuli assoziiert (Volkow et al., 2002c). Eine Aufgabe von Dopamin ist es, über spezifische Rezeptoren (D1 bis D5) die Aktivität von Hirnregionen zu regulieren, die vermutlich die Motivation zur Nahrungsaufnahme steuern. Dazu gehören das Putamen, die Nuclei caudatus et accumbens, Insula und orbitofrontaler Kortex (Chikama et al., 1997; Bassareo et al., 2002). Die Freisetzung in Putamen und Nucleus caudatus korreliert mit der Angenehmheit einer Mahlzeit (Small et al., 2003b). Da Dopamin der wichtigste Neurotransmitter ist, der mit Freude und Belohnung assoziiert ist, könnte er positive Aspekte der Nahrungsaufnahme verstärken. Beim Menschen ist die Dichte des Dopamin-D2-Rezeptor Subtyps in den Basalganglien bei adipösen Personen reduziert. Darüber hinaus korreliert die D2-Aktivität negativ mit dem Body-Mass-Index (BMI; Körpergewicht geteilt durch das Quadrat der Körpergröße) adipöser Personen (Wang et al., 2001). Dies wird als fehlender Belohnungskreislauf interpretiert, der durch pathologisch erhöhte Nahrungsaufnahme kompensiert wird. Bei diesen Personen zeigt sich in der funktionellen Bildgebung außerdem eine erhöhte Aktivierung

von Putamen und Nucleus caudatus beim Anblick hochkalorischer Nahrung, die mit dem BMI in starkem Zusammenhang steht (Rothmund et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Präsentation essensassoziierter Stimuli im Wesentlichen vier zerebrale Areale aktiviert: Insula, orbitofrontalen Kortex, Amygdala und die Basalganglien (Putamen, Nucleus caudatus, Nucleus accumbens). All diese Areale werden mit dem Belohnungswert von Essen in Verbindung gebracht (Berridge, 1996; Cardinal et al., 2002; Kelley and Berridge, 2002; Kelley, 2004; Kringelbach and Rolls, 2004; Kelley et al., 2005). Direkte pharmakologische Aktivierung dieses Netzwerkes produziert Hyperphagie und erhöht vorzugsweise die Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Fett- und Zuckergehalt, auch wenn eine Sättigung bereits eingetreten ist (Petrovich et al., 2002; Kelley, 2004). Diese Strukturen werden auch mit Craving, einerseits nach Essen, andererseits aber auch nach Drogen, in Verbindung gebracht (Grant et al., 1996; Breiter et al., 1997; Childress et al., 1999; Hommer, 1999; Wang et al., 1999; Garavan et al., 2000; Bonson et al., 2002; Pelchat et al., 2004; Rolls and McCabe, 2007). Sie spielen also eine große Rolle bezüglich der Motivation zur Nahrungsaufnahme (Small et al., 2001).

Abschließend ist noch zu erwähnen, dass Bilder, auf denen Nahrungsmittel abgebildet sind, auch bestimmte Regionen im visuellen Kortex aktivieren, denen die Repräsentation von Objektformen zugeschrieben wird (Simmons et al., 2005).

#### **1.4 Entwicklung der Fragestellung**

Mit den obigen Ausführungen wurde dargelegt, welche neuronalen Substrate der Wahrnehmung und Verarbeitung von Essensstimuli zugrunde liegen. Allerdings wurden die meisten der zitierten Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Sie sind also ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Aufschlüsselung der zerebralen Verarbeitung von Nahrungsreizen, sagen aber nichts über pathologisches Essverhalten oder damit assoziierte Erkrankungen aus.

Auch finden sich keine Korrelationen mit Parametern bezüglich des individuellen Essverhaltens.

Daher war das Ziel unserer Studie, bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 die neuronalen Substrate zu untersuchen, die der emotionalen und motivationalen Verarbeitung von Essensreizen zugrunde liegen. Zu diesem Zweck verglichen wir Personen mit T2DM mit gesunden Kontrollpersonen, die sich in Alter und BMI entsprachen, bezüglich ihrer zerebralen Antworten auf Bilder von Nahrungsmitteln und in Farbe und Größe dazu passenden neutralen Bildern, auf denen keine Nahrungsmittel abgebildet waren. Die gezeigten Nahrungsmittel variierten bezüglich ihres Volumens sowie des Fett- und Zuckergehaltes. So konnte auch die emotionale und motivationale Bedeutung dieser Faktoren im Hinblick auf die Ernährung untersucht werden.

Wie bereits zu Beginn aufgezeigt, ist das Einhalten spezieller Ernährungsempfehlungen ein wesentlicher Bestandteil des Managements des T2DM. Bislang besteht aber noch wenig Kenntnis über die Einflüsse auf die Fähigkeit der betroffenen Personen, diese Empfehlungen auch einzuhalten. Daher haben wir zusätzlich untersucht, ob sich die zerebralen Antworten auf Essensstimuli mit dem Grad der Einhaltung der Diättempfehlungen sowie Schwierigkeiten diesbezüglich in Beziehung setzen ließen. Diese Schwierigkeiten haben wir versucht genauer zu definieren.

Zu diesem Zweck führten wir eine fMRT-Studie durch, mittels derer wir die zerebralen Antworten auf Essensstimuli von Personen, die an T2DM erkrankt sind, mit denen gesunder Kontrollpersonen vergleichen konnten. Dabei interessierten uns insbesondere die oben beschriebenen Areale, deren Bedeutung in der Verarbeitung essensassoziierter Reize bereits bei gesunden Probanden untersucht worden war und die eine besondere Rolle in der emotionalen und motivationalen Bewertung dieser Reize spielen. Unsere *regions of interest* (ROI) waren also der insuläre Kortex, der orbitofrontale Kortex, die Amygdala, sowie Putamen, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens. Den visuellen Kortex

haben wir hier primär nicht eingeschlossen, da ihm keine motivationale Bedeutung zugeschrieben wird. Darüber hinaus kombinierten wir die fMRT-Untersuchung mit psychologischen Untersuchungen hinsichtlich des durch die Bilder ausgelösten Appetitgefühls, der der Nahrungsaufnahme zugrunde liegenden motivationalen Faktoren, sowie des Einhaltens der Ernährungsempfehlungen und der eigenen Zuversicht diesbezüglich.

Die das Essverhalten beeinflussenden motivationalen Faktoren haben wir mithilfe eines Fragebogens untersucht, dem Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ, van Strien et al., 1986). Dazu gehören zum einen das so genannte „restraint eating“. Darunter versteht man eine übermäßige Nahrungsaufnahme nach einer Periode des Fastens. Dies geschieht vorwiegend bei restriktiven Diäten, wenn die verbotene Nahrung durch den Verzicht in ihrem Wert steigt und für die jeweilige Person dadurch besonders attraktiv und begehrenswert erscheint. Die Gefahr, in seinem Diätverhalten einzubrechen ist dann besonders groß, wenn man vor unerwarteten Herausforderungen oder Versuchungen steht und keine ausreichende Kompensationsstrategie besitzt. Das Nachgeben in Versuchungen, oder auch „external eating“, ist ein weiterer von uns untersuchter motivationaler Faktor, der beim Essverhalten von Typ 2 Diabetikern eine wichtige Rolle spielt. Die jeweilige Person wird durch externe Stimuli, wie z. B. ein appetitlich aussehendes Menü, zum Essen motiviert. Der dritte Faktor ist das „emotional eating“. Darunter versteht man eine verstärkte Nahrungsaufnahme in emotional belastenden oder herausfordernden Situationen. Die entsprechende Person erhofft sich, durch das Essen psychischen Stress abzubauen und ein gewisses Maß an Beruhigung zu erfahren. Dies alles sind Faktoren, die sich auf das Essverhalten eines jeden Menschen auswirken. Daher wurden sie von uns sowohl bei Typ 2 Diabetikern als auch bei Gesunden untersucht und mit den fMRT-Daten in Beziehung gesetzt.

Um aber speziell das Diätverhalten von Personen mit T2DM zu untersuchen, haben wir uns noch zweier weiterer Fragebogen bedient, die genau das versuchen zu quantifizieren. Dabei handelt es sich zum einen um den „diabetes self

care activities questionnaire“ (DSCA, Toobert and Glasgow, 1994), der die Fähigkeit der Patienten zur Einhaltung ihres Ernährungsplanes untersucht. Zum anderen haben wir die „dietary self-efficacy“ eruiert. Dabei handelt es sich um die Zuversicht der Patienten, ihren Ernährungsplan unter unterschiedlichen Bedingungen einzuhalten (DSE, Bandura, 1977; Senécal et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass die Selbstwirksamkeit das letztendliche Diätverhalten in gewissem Maße voraussagen kann (Senécal et al., 2000). Auch diese Parameter wurden mit den fMRT-Daten in Beziehung gesetzt um neuronale Korrelate verschiedener Verhaltensweisen zu untersuchen.

In Anbetracht all dessen wurden in der vorliegenden Arbeit nun folgende Hypothesen getestet: Das Einhalten eines speziellen Ernährungsplanes, das einen essenziellen Teil des Managements von Diabetes mellitus Typ 2 darstellt, verstärkt die motivationale Salienz von Essen und verändert dessen Belohnungswert. Insbesondere die Diät für Patienten mit T2DM führt zu einem Anstieg des positiven Verstärker- und Belohnungswertes vor allem von Nahrungsmitteln mit hohem Fettgehalt. Aus diesem Grund zeigen Probanden mit T2DM im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen stärkere BOLD-Antworten auf Essensbilder in Gehirnarealen, die mit der emotionalen und motivationalen Bewertung von Nahrung assoziiert sind (Insula, OFC, Amygdala, Basalganglien). Diese erhöhte Aktivität steht mit der Compliance der Patienten bezüglich ihrer Ernährungsempfehlungen in Verbindung und lässt sich außerdem mit verschiedenen Faktoren in Beziehung setzen, die diese Compliance erschweren, wie z. B. external und emotional eating.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studienteilnehmer

Das Probandenkollektiv bestand aus 12 an T2DM erkrankten Patienten und 12 nach Alter und BMI gematcheden gesunden Kontrollpersonen. Unter den Teilnehmern befanden sich in der Gruppe der Typ 2 Diabetiker 8 Männer und 4 Frauen, in der der gesunden Kontrollpersonen 9 Männer und 3 Frauen. Die Teilnehmer waren zwischen 26 und 76 Jahren alt. Bei den Diabetes-Patienten betrug das mittlere Alter 55,4 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von  $\pm 14,9$ ; die Kontrollpersonen waren im Mittel 46,6 Jahre alt mit einer Standardabweichung von  $\pm 15,6$ . Der BMI wurde mit der Standardformel (Körpergewicht [kg] geteilt durch das Quadrat der Körpergröße [m]) berechnet und erstreckte sich für die Teilnehmer von 24 bis 38. Für die Diabetiker betrug der mittlere BMI  $\pm$  SD  $32,9 \pm 4,9$ , für die Gesunden  $30,4 \pm 4,2$ . In beiden Gruppen gab es jeweils einen Linkshänder, die übrigen Teilnehmer waren rechtshändig. Keiner der Probanden hatte anamnestisch neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen.

Die Diabetes-Patienten wurden mittels eines Studienaufrufs rekrutiert, der zum einen via Email an sämtliche Mitarbeiter des Universitätsklinikums Tübingen versandt und zum anderen in der Diabetologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselstörungen, ausgelegt wurde. Außerdem wurden im Rahmen der Diabetesschulung geeignete Teilnehmer gezielt durch das ärztliche Personal angesprochen. Die Einschlusskriterien sahen wie folgt aus: (1) Die Patienten sollten seit mindestens drei Jahren an T2DM erkrankt sein. (2) Ihre Medikation sollte sich während der letzten sechs Monate nicht grundlegend geändert haben. Und (3): Es durften keine anderen größeren gesundheitlichen Probleme bestehen. Nichtsdestotrotz war ein Teilnehmer dieser Gruppe an Hashimoto-Thyroiditis erkrankt. Da die Krankheit aber gut eingestellt war und die Hormon-Spiegel im Normbereich lagen, wurde diese Person nicht von der Studie ausgeschlossen. Bei einer anderen Versuchsperson zeigte sich bei der Befundung der anatomischen

Aufnahmen eine beinahe vollständige Agenesie des Corpus callosum. Die Daten dieses Teilnehmers wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Kontrollpersonen sollten den Diabetikern in Alter und BMI weitestgehend entsprechen, um mögliche Störvariablen auszuschließen. Daher wurden sie unter den Teilnehmern der TULIP-Studie rekrutiert (Tübinger Lebensstil Interventions-Programm). Es handelt sich hierbei um eine Diabetes-Präventionsstudie der Medizinischen Universitätsklinik, die Menschen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für T2DM die Möglichkeit zur Teilnahme an einem Präventionsprogramm bietet. Somit zeigten die Teilnehmer hier bzgl. Alter, BMI und Lebensstil eine ausgesprochen gute Übereinstimmung mit unserem Patientengut. Außerdem war gewährleistet, dass bei den Probanden noch kein Diabetes mellitus vorlag.

Folgende Personen wurden von dem Experiment ausgeschlossen:

- Personen, die nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper tragen, wie z. B.:
  - Herzschrittmacher
  - Künstliche Herzklappen
  - Metallprothesen
  - Implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten, Clips ...)
  - Spirale
  - Metallsplitter/Granatsplitter
  - Feste Zahnspange
  - Dauerakupunkturnadel
  - Insulinpumpe, Intraport etc.
  - Tätowierungen, Lidschatten, Permanent-Make-Up etc.
- Frauen, bei denen eine Schwangerschaft besteht, bzw. eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann.
- Personen mit eingeschränkter Temperaturregulation oder verminderter Wärmeregulation
- Personen mit schwerer Kreislauferkrankung

- Personen mit einer Gehörerkrankung oder einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber lauten Geräuschen
- Personen mit Platzangst (Klaustrophobie)
- Minderjährige oder einwilligungsunfähige Personen

Alle Teilnehmer wurden instruiert, mindestens drei Stunden vor der geplanten Untersuchung nichts mehr zu essen, um das Auftreten postprandialer Blutzuckerspitzenpiegel während der Untersuchung zu vermeiden. Sie wurden über Inhalt und Ablauf der Studie, sowie über Funktion und Risiken der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung über 20 Euro pro Stunde.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt.

## **2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden**

### **2.2.1 Physiologische Parameter**

Zu Beginn wurde bei allen Teilnehmern der BMI berechnet (siehe oben). Anschließend wurden sie gebeten, auf einer 10 cm langen visuellen Analogskala mittels eines Kreuzes einzutragen, wie hungrig sie sich im Moment fühlten.

Vor der fMRT-Untersuchung wurde schließlich bei allen Probanden der Blutzuckerspiegel gemessen. Dazu wurde mithilfe einer Sicherheitslanzette an der Fingerbeere bzw. am Ohrläppchen ein Tropfen Kapillarblut entnommen und mittels eines Blutzuckermessgerätes analysiert. Es handelte sich hierbei um ein Accu-Chek® Aviva von der Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland).

### 2.2.2 Fragebogen

Zusätzlich zur Erfassung dieser physiologischen Parameter wurden auch diverse psychologische Aspekte des Essverhaltens unter Zuhilfenahme verschiedener Fragebogen untersucht:

Essverhalten: Bei beiden Probandengruppen wurde die deutsche Version des „Dutch Eating Behaviour Questionnaire“ (van Strein et al., 1986) angewendet, um die emotionalen Aspekte des Essverhaltens zu erfassen. Der Fragebogen eruiert, welche motivationalen Faktoren bei der Nahrungsaufnahme eine Rolle spielen. Er unterscheidet zwischen drei verschiedenen Formen: restraint eating, external eating und emotional eating. Zu diesen Kategorien sind 33 Fragen zu beantworten.

Selbstwirksamkeit im Einhalten des Ernährungsplanes: Den Probanden mit Diabetes mellitus wurde ein Fragebogen vorgelegt, der eruiert, wie zuversichtlich die Patienten sind, in verschiedenen Situationen die Ernährungsempfehlungen für Diabetiker einzuhalten. Der Fragebogen beruht auf Banduras Theorie zur Selbstwirksamkeit (1977), Senécal et al. haben diese auf Diabetiker übertragen (dietary self-efficacy, DSE) (2000). Die Probanden sollten hier ihre Zuversicht bzgl. der Einhaltung ihres Diätplanes in 30 verschiedenen Alltagssituationen einschätzen.

Zusammenfassung von Diabetes-Selbstbehandlungsaktivitäten: Mit diesem Fragebogen wurden Diabetes-Selbstbehandlungsaktivitäten, hier speziell die Einhaltung des Diätplanes, während der letzten sieben Tage erfasst. Er beruht auf dem *summary of diabetes self-care activities questionnaire* (SDSCA) von Toobert und Glasgow (1994). Die Probanden mit Diabetes mellitus sollten hierbei fünf Fragen zu ihren Ernährungsgewohnheiten, genauer gesagt zu speziellen Aspekten ihrer Diät, beantworten.

### **2.2.3 Rating**

Im Anschluss an die fMRT-Untersuchung haben alle Versuchsteilnehmer die während der Messung gesehenen Bilder hinsichtlich verschiedener Faktoren bewertet. Für alle Bilder (sowohl Essens- als auch Nicht-Essensbilder, siehe unten) sollten mithilfe von Self Assessment Manneken Skalen (SAM) Einschätzungen bezüglich Valenz und Arousal abgegeben werden. Es handelte sich hier jeweils um fünfstellige visuelle Analogskalen, bei denen 1 den niedrigsten und 5 den höchsten Wert darstellte. Bei der Frage nach der Valenz wurden die Probanden gefragt, wie angenehm sie das Bild fanden. Die Frage zur Arousal lautete: Wie anregend/erregend finden Sie das Bild? Zusätzlich zu diesen beiden Kategorien sollten die Essensbilder noch auf das subjektive Appetitgefühl, das das präsentierte Essen auslöste, hin bewertet werden, d. h. die Teilnehmer sollten einschätzen, wie gerne sie es in dem Moment essen würden. Auch hier sollten sie ihre Wertung anhand einer fünfstelligen visuellen Analogskala von 1 „wenig Appetit“ bis hin zu 5 „sehr starken Appetit“ abgeben.

Das Rating wurde mithilfe eines Computerprogramms durchgeführt, bei dem die Bilder in randomisierter Reihenfolge zusammen mit der jeweiligen Fragestellung präsentiert wurden. Die Versuchsteilnehmer konnten dann durch Anklicken des entsprechenden Feldes auf der Skala ihre Wertung abgeben.

## **2.3 Neurophysiologische Messungen**

Die neurophysiologischen Messungen wurden mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie durchgeführt. Die Versuchsteilnehmer waren, wie bereits erwähnt, über den Ablauf der Untersuchung und Funktion und Risiken der fMRT aufgeklärt worden und hatten eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben. Außerdem wurden sie instruiert, sich die während der Messung präsentierten Bilder aufmerksam anzuschauen. Anschließend wurden sie gebeten, alle ferromagnetischen Stoffe, wie z. B. Uhren, Schmuck, Brillen, Zahnprothesen, Spangen, Hörhilfen etc., abzulegen. Probanden, die eine Visuskorrektur benötigten, bekamen eine spezielle MRT-taugliche Brille ange-

passt. Daraufhin wurden sie in den Scanner begleitet und dort in Rückenlage bequem gelagert. Der Kopf wurde in der Kopfspule positioniert, die der Signal-erzeugung und dem Signalempfang dient und somit für die Bildgenerierung unerlässlich ist. Zur Reduktion des Bewegungsspielraumes wurde der Kopf zusätzlich durch Kissen gepolstert. Dies und die Aufforderung an den Probanden, sich während der Messung möglichst wenig zu bewegen, sollte der Minimierung bewegungsinduzierter Artefakte dienen.

### **2.3.1 Stimuli**

Das Stimulusmaterial bestand aus einem Satz von insgesamt 72 Bildern, die sich primär in zwei Kategorien aufteilen lassen: Bilder mit essensrelevantem Inhalt, im Folgenden essensrelevante Stimuli (ES) genannt, und Kontrollbilder, die im Folgenden als neutrale Stimuli (NS) bezeichnet werden. Jede dieser beiden Gruppen enthielt 36 Bilder. Bei den essensrelevanten Stimuli handelte es sich um Bilder, auf denen verschiedenartige Nahrungsmittel dargestellt waren, wie z. B. gebratenes Hühnchen, Pommes frites, Kuchen, Kekse, Cheeseburger, Salat, frisches Gemüse und frisches Obst. Die Diät, die Patienten mit T2DM empfohlen wird, basiert auf einer verminderten Nahrungsaufnahme, speziell einer reduzierten Zucker- und Fettzufuhr. Um zu untersuchen, ob diese Faktoren die gemessene Hirnaktivität beeinflussen, variierten die Nahrungsmittel auf den Bildern in ihrem Volumen, Zucker- und Fettgehalt. Zu diesem Zweck wurden sie mit deutschen Nahrungsmitteltabellen abgeglichen und zusätzlich von einer Ernährungsberaterin der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen validiert. Jedem Essensbild wurde ein neutrales Kontrollbild zugeordnet, das diesem in Form, Komplexität, Helligkeit und Farbe weitestgehend entsprach. Die neutralen Stimuli enthielten Bilder von Objekten, die keinen Bezug zu Essen aufwiesen, wie z. B. Pflanzen, Autos, Kissen, Bälle, Möbelstücke etc. Diese Bilder stammten aus dem International Affective Picture System (IAPS, Bradley and Lang, 1994; Lang et al., 1999).

### 2.3.2 Messung

Die Bilder wurden den Probanden während der Messung in einem event-related Design in den Scanner projiziert. Dazu wurde ein eigens programmiertes Präsentationsprogramm verwendet, das die Bilder in pseudorandomisierter Reihenfolge wiedergab. Jeder Stimulus wurde für zwei Sekunden eingeblendet, gefolgt von einem sechs bis zwölf Sekunden dauernden Interstimulus-Intervall. Die Präsentation wurde von einem mit der Messapparatur verbundenen Computer aus gestartet und mithilfe eines LCD-Video-Projektors auf eine Leinwand projiziert, die sich am Fußende des im Scanner liegenden Probanden befand. Über einen an der Kopfspule befestigten Umlenkspiegel konnte dieser nun die Präsentation sehen. Die Bilder wurden in drei Blöcken zu je 24 Bildern präsentiert, so dass das Experiment in drei Durchgänge aufgeteilt werden konnte. Jedes Bild wurde hierbei nur einmal gezeigt. Für die Auswertung wurden nur die Reaktionen auf insgesamt 64 Bilder, 32 ES und 32 NS, verwendet. Die jeweils ersten Bilder eines Durchgangs wurden verworfen um Spinsättigungseffekte zu vermeiden. Es handelte sich bei diesen acht Bildern um einen bereits vorher festgelegten Bildersatz.

Die Untersuchung wurde an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Siemens Vision, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer Standard-Kopfspule durchgeführt. Nach dem üblichen Lokalizier wurden die funktionellen Daten mit einer T2\*-gewichteten BOLD-sensitiven echo-planaren Schnittsequenz akquiriert. Es wurden pro Proband insgesamt drei T2\*-Sequenzen, die sich aus jeweils 122 echo-planaren Aufnahmen (EPI) zusammensetzten, aufgenommen. Die EPI-Sequenz bestand aus 39 axialen Schichten mit einer Schichtdicke von 4 mm und einem Abstand von 1 mm, einem Flipwinkel von 90°, einer Echozeit (TE) von 40 ms und einer Repetitionszeit (TR) von 2 sec. Die Bildmatrix betrug 64x64 Pixel mit einer Auflösung von 3x3x5 mm<sup>3</sup>. Im Anschluss an die funktionellen Messungen wurde noch eine hochauflösende T1-gewichtete dreidimensionale Aufnahme gemacht, die zur präzisen anatomischen Lokalisation der funktionellen Aufnahmen nötig ist. Hier galten folgende Parameter: 176 sagittale Schnitte, Bildmatrix 256x256, Voxelgröße 1x1x1 mm.

## **2.4 Auswertung der Daten und statistische Analyse**

### **2.4.1 Physiologische Parameter, Fragebogen und Ratings**

Zunächst wurden die anthropometrischen Parameter, wie Alter, BMI und Blutglucosespiegel, sowie die subjektive Einschätzung des Hungergefühls ausgewertet. Es wurden jeweils die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Probanden mit T2DM und gesunde Kontrollpersonen) mittels t-Test für unabhängige Stichproben unter Annahme ungleicher Varianz berechnet. Ebenso wurde mit den Fragebogen, speziell dem Score des DEBQ, und den nach der fMRT-Untersuchung erfolgten Ratings der gezeigten Bilder verfahren. Auch hier wurde der Zwischengruppenvergleich bezüglich Appetit, Valenz und Arousal mittels t-Test angestellt. Anschließend erfolgte eine Berechnung der Korrelationen zwischen den physikalischen Charakteristika der verschiedenen abgebildeten Nahrungsmittel, wie Volumen, Fett- und Zuckergehalt, und den Ratings. Dies geschah unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson mittels zweiseitigen t-Tests. Die statistische Auswertung wurde mit Matlab 7.2 und SPSS15 durchgeführt.

### **2.4.2 Funktionelle MRT-Daten**

Die funktionellen MRT-Daten wurden unter Verwendung von „statistical parametric mapping“ (SPM5, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) und FSL (FMRIB Software Library, Oxford, UK) ausgewertet.

#### ***2.4.2.1 Preprocessing der Daten***

Zunächst erfolgte das so genannte Preprocessing der Rohdaten. Alle Einzeldatensätze wurden zu diesem Zweck einer Bewegungskorrektur mit Realignment unterzogen. Hierbei wurde jedes (EPI-)Einzelbild im Raum genau in seiner Position definiert und so die Verschiebungen der Einzelbilder errechnet. Anhand dieser Daten wurde dann die eigentliche Bewegungskorrektur durchgeführt, indem alle Bilder am Referenzbild, dem jeweils ersten Bild der Zeitserie,

ausgerichtet und damit zur Deckung gebracht wurden (Rigid Body-Transformation). Die Bewegungskorrektur ist für die Auswertung von elementarer Bedeutung, da schon geringe Bewegungsartefakte Aktivierungen vortäuschen können, die von den gesuchten Aktivierungen nicht zu unterscheiden sind. Auf diese Weise wurde aus allen funktionellen Bildern auch ein mittleres Bild, das so genannte mean-EPI, erzeugt, das im nachfolgenden Prozess der Koregistrierung mit dem anatomischen T1-Datensatz fusioniert wurde. Mithilfe dieses Verfahrens erhält man ein funktionelles Bild mit ausgesprochen hoher anatomischer Auflösung. Im Anschluss daran wurde im Rahmen der Normalisierung die individuelle Anatomie an einen standardisierten Raum angepasst. Hier handelte es sich um eine Transformation der Daten auf den Standard-Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) (Ashburner and Friston, 2003). Dies ermöglicht einen Vergleich der Ergebnisse innerhalb und zwischen den Untersuchungsgruppen. Beim nachfolgenden Smoothen (Glätten) wurden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert. Ziel dabei ist, das Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR) zu verbessern. Dadurch können die eigentlichen Aktivierungen besser von Störsignalen abgegrenzt werden. Für diesen Vorgang wurde ein Gauß-Filter von 9 mm verwendet. Das Preprocessing wurde mit einer ICA-Analyse (Independent Component Analysis) zur weiteren Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses abgeschlossen. Diese wurde unter Verwendung von MELODIC, einem Analyse-Tool der FMRIB Software Library (FSL), durchgeführt zur Identifikation von Artefakten, die nicht durch Bewegungsparameter erklärt werden konnten, beispielsweise Pulsationen und Atmung, mit einer Frequenz, die außerhalb des Frequenzbereichs der Stimuli lag (2-8 Hz, Beckmann and Smith, 2004). Für jede Sitzung wurde eine ICA-Komponente ausgewählt und in der nachfolgenden Auswertung als *Regressor of no interest* verwendet.

#### **2.4.2.2 Statistisches Modell und Auswertung**

Mit SPM5 wurde eine Voxel-basierte Analyse des gesamten Gehirns durchgeführt. Nach dem Allgemeinen Linearen Modell (General Linear Modell, GLM) für die Analyse von Zeitseriendaten von Friston et al. (1995a) wurde nach

signifikant aktivierten Voxeln in den Datensätzen gesucht, um so die individuelle Aktivierung für jede Bedingung abzuschätzen. Hierfür wurde zunächst eine experimentelle Designmatrix entworfen mit den Bedingungen ES und NS als Regressoren und Kovariablen für die individuellen Ratings von Valenz und Arousal für jedes Bild. Für die Bedingung der essensrelevanten Stimuli wurden überdies noch Kovariablen für Volumen, Fett- und Zuckergehalt, sowie die Ergebnisse der individuellen Appetit-Ratings eingefügt. All diese Regressoren wurden mit der anerkannten Haemodynamic Response Function (HRF, Friston et al., 1995b) und deren Ableitungen gefaltet, die die Variabilität der hämodynamischen Antwort abbilden. Zu den Regressoren, die nicht von Interesse waren, gehörten die Bewegungsparameter, die ICA-Komponente und ein Hochpassfilter von 1/128 Hz zum Ausschluss niedrigfrequenter Artefakte.

Die Vergleiche, die für uns von Interesse waren, waren der Haupteffekt der Stimuli (ES vs. NS), der Haupteffekt von Volumen, Fett- und Zuckergehalt und der Haupteffekt des subjektiven Appetit-Ratings. Diese Vergleiche wurden für jeden Teilnehmer mittels linearen Vergleichs angestellt.

Um diese Resultate auf die Gesamtbevölkerung zu transferieren, wurde mit den erhaltenen Ergebnissen eine Second Level Analyse mittels t-Test für zwei Stichproben (Typ 2 Diabetiker vs. gesunde Kontrollen) durchgeführt mit den Teilnehmern als Zufallsvariablen. Zum Ausschluss der Möglichkeit veränderter BOLD-Signale aufgrund von Diabetes-bedingten Gefäßveränderungen (Rosenthal et al., 2001) wurden die Vergleiche zwischen den Gruppen nur unter Verwendung der Interaktionen angestellt, d.h. der Kontraste, die die Unterschiede zwischen den einzelnen Konditionen bei einem Probanden reflektierten, wie z.B. ES vs. NS, Effekt des Fettgehaltes der dargestellten Nahrungsmittel etc. In diesen Modellen wurden ungleiche Varianz und unabhängige Stichproben angenommen. Als Schwellenwert für die statistische Signifikanz wurde  $p=0,005$  festgelegt mit mehr als 15 zusammenhängenden Voxeln ( $45 \text{ mm}^3$ ) und einem z-Score mit Maximalwerten über 3.

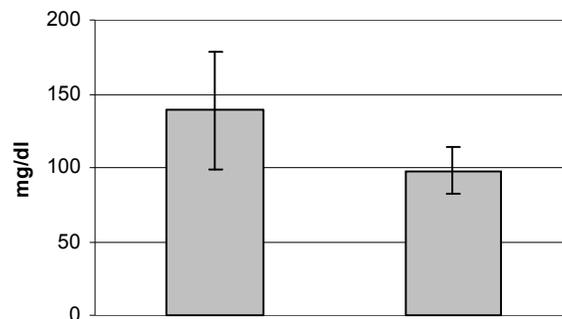
Schließlich untersuchten wir noch die Korrelationen zwischen der Gehirnaktivität in den *regions of interest* (ROI) und der Selbsteinschätzung bezüglich der Einhaltung des Diätplanes (DSCA), der Selbstwirksamkeit im Einhalten des Ernährungsplanes (DSE), der subjektiven Einschätzung des Hungergefühls und den DEBQ-Scores. Dies geschah unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson mittels zweiseitigen t-Tests.

### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Studie dargelegt. In Anbetracht der Fragestellung und des Studiendesigns erfolgt die Präsentation jeweils als Vergleich zwischen den beiden Probandengruppen. Die Teilnehmer mit T2DM sollen zur besseren Übersicht nachfolgend mit DM, die gesunden Kontrollpersonen mit CO abgekürzt werden.

#### 3.1 Patientencharakteristika und Verhaltensdaten

Wie bereits im Kapitel „Material und Methodik“ beschrieben, waren die Versuchsteilnehmer beider Gruppen im Hinblick auf Alter und BMI gematched. Dementsprechend existieren bezüglich dieser Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch die subjektive Einschätzung des Hungergefühls zeigte im Wesentlichen keine Unterschiede (s. zu allem Tabelle 1). Im Gegensatz dazu hatten aber, wie zu erwarten war, die Teilnehmer mit T2DM signifikant höhere Blutglucosespiegel als die gesunden Kontrollpersonen:  $t_{(12,7)} = -3,15$ ,  $p < 0,01$  (s. a. Tabelle 1, Abbildung 1). Es ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Blutzuckerspiegel und dem subjektiven Hungergefühl feststellen. An dieser Stelle ist es ferner wichtig anzumerken, dass der BOLD-Kontrast durch eine Hyperglykämie nicht beeinflusst wird (Gruetter et al., 2000), so dass diesbezüglich keine Korrektur der fMRT-Daten nötig war.

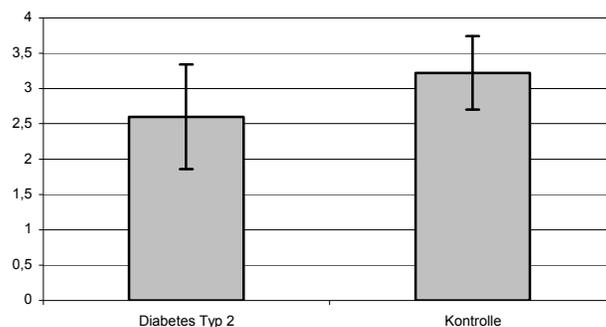


**Abbildung 1:** Blutglucosespiegel bei Probanden mit T2DM und gesunden Kontrollpersonen

## Ergebnisse

Die Auswertung der Fragebogen, speziell des DEBQ, ergab keine signifikanten Unterschiede im Essverhalten zwischen den beiden Gruppen bezüglich der drei getesteten Unterkategorien: Diabetiker und Kontrollen unterschieden sich nicht wesentlich im Hinblick auf emotional, external oder restraint eating. Da die anderen beiden Fragebogen, DSE und DSCA, sich ausschließlich auf das Diätverhalten der T2DM Patienten beziehen, kann hier folglich kein Vergleich zwischen den Gruppen durchgeführt werden. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

In den nach der fMRT-Untersuchung durchgeführten Ratings der gezeigten Bilder stellte sich ein signifikanter Haupteffekt bezüglich der Stimulus-Kategorie heraus: Die ES wurden hinsichtlich Valenz und Arousal wesentlich höher bewertet als die NS: Valenz:  $t_{(42,5)}=-4,9$  und  $p<0,0001$ ; Arousal:  $t_{(42,8)}=-4,8$  und  $p<0,0001$ . Diese Ergebnisse waren ohne signifikante Differenz zwischen beiden Probandengruppen feststellbar. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hier aber bezüglich des Appetit-Ratings der essensrelevanten Stimuli. Die Diabetiker gaben bei der Frage nach dem durch die Bilder ausgelösten Appetitgefühl überraschenderweise wesentlich niedrigere Werte an als die Kontrollpersonen:  $t_{(17,7)}=-2,3$ ,  $p<0,05$  (s. a. Tabelle 1, Abbildung 2). Die Streuung der Ergebnisse der Ratings innerhalb der Teilnehmer war bei beiden Gruppen gleich: SD DM  $1,23\pm 0,28$ ; SD CO  $1,18\pm 0,26$ ,  $p>0,1$ . Bei keinem der Ratings fanden sich jedoch Korrelationen mit den verschiedenen Charakteristika der ES. Weder Volumen noch Fett- oder Zuckergehalt beeinflussten hier die Ergebnisse. Auch der Blutzuckerspiegel der Probanden zeigte keine Auswirkung (alle  $p>0,1$ ).



**Abbildung 2:** Appetit-Rating von Probanden mit T2DM und gesunden Kontrollpersonen

Tabelle 1: Charakteristika der Probanden und Verhaltensdaten

	Diabetes Typ 2	Kontrolle
<b>Alter</b>	55,36 ± 14,94	46,58 ± 15,58
<b>BMI</b>	32,86 ± 4,94	30,38 ± 4,20
<b>Blutzucker</b>	138,64 ± 40,03**	98,08 ± 15,42
<b>Hunger-Rating</b>	5,55 ± 4,93	7,24 ± 8,68
<b>DEBQ</b>		
<b>Emotional Eating</b>	0,88 ± 0,50	1,14 ± 1,05
<b>External Eating</b>	1,77 ± 0,41	2,00 ± 0,78
<b>Restraint Eating</b>	2,01 ± 0,58	1,91 ± 0,59
<b>DSE</b>	55,23 ± 25,24	N/A
<b>DSCA</b>	-0,13 ± 0,60	N/A
<b>Rating der ES</b>		
<b>Appetit</b>	2,60 ± 0,74*	3,22 ± 0,52
<b>Valenz</b>	2,99 ± 0,63	3,27 ± 0,52
<b>Arousal</b>	2,48 ± 0,58	2,91 ± 0,57
<b>Rating der NS</b>		
<b>Valenz</b>	2,34 ± 0,66	2,23 ± 0,60
<b>Arousal</b>	1,94 ± 0,68	1,93 ± 0,54

\*p=0,03; \*\*p=0,008; BMI = body mass index in kg Körpergewicht und m Höhe; Blutzucker (mg/dl); Hunger-Rating = subjektive Einschätzung des Hungergefühls (VAS, 0-100 mm); DSE = dietary self-efficacy; DSCA = dietary self-care adherence; DEBQ = Dutch Eating Behaviour Questionnaire

## **3.2 Funktionelle MRT-Daten**

Das Hauptziel dieser Studie war es, die zentralnervöse Verarbeitung von visuell dargebotenen Essensreizen bei Personen mit T2DM im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen und diese mit diversen Verhaltensparametern zu korrelieren. Zu diesem Zweck wurden die beim Betrachten der Bilder (ES und NS) erhobenen Daten unter verschiedenen Aspekten ausgewertet. Im Folgenden sollen nun die Gehirnregionen präsentiert werden, die unter den jeweiligen Bedingungen signifikante Aktivierungsmuster zeigten.

### **3.2.1 Essensrelevante Stimuli vs. Neutrale Stimuli**

Verglich man die Aktivierung bei der Betrachtung von ES gegenüber NS, so zeigten sich bei beiden Gruppen signifikant höhere BOLD-Signale auf Reize mit ES als auf NS. Dies konnte man im linken medialen und lateralen orbitofrontalen Kortex (OFC), in der rechten Insula/Operculum und in den rechten Basalganglien beobachten. Eine vollständige Auflistung der aktivierten Regionen findet sich in Tabelle 2.

Betrachtete man nun die Aktivierung von ES gegenüber NS im Vergleich zwischen Diabetikern und Kontrollen, so zeigte sich bei den Probanden mit Diabetes mellitus ein signifikant höheres BOLD-Signal als bei den Kontrollen. Alle unter diesen Bedingungen aktivierten Regionen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 2: Signifikant aktivierte Gehirnregionen für ES > NS, beide Gruppen**

<b>Gehirnregion</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>z-Score</b>	<b>MNI x,y,z(mm)</b>
<b>Frontal</b>			
MFG	L	3,63	-45 0 54
med OFC	L	3,57	-3 39 -27
lat OFC	L	4,22	-24 36 -21
SPS	R	3,04	51 0 51
<b>Insula</b>			
Insula/OP	R	4,37	48 -9 0
Insula	R	3,44	39 0 -21
<b>Subkortikal</b>			
NAc	R	3,08	6 12 -3
Cerebellum	R	3,23	24 -48 -27

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; MFG = medialer frontaler Kortex; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; lat OFC = lateraler orbitofrontaler Kortex; SPS = Sulcus präcentralis superior; OP = Operculum; NAc = Nucleus accumbens; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 3: Signifikant aktivierte Gehirnregionen für ES > NS, DM > CO**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
SFS	R	3,06	36 33 45
med OFC	L	3,29	-9 36 -24
lat OFC	L	3,12	-36 27 -21
<b>Insula</b>			
Insula/OP	R	3,42	48 -12 0
<b>Subkortikal</b>			
Hippocampusc	L	3,12	-27 -45 -3
Caudatum	R	3,26	21 -3 27

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; SFS = Sulcus frontalis superior; MFG = medialer frontaler Kortex; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; lat OFC = lateraler orbitofrontaler Kortex; OP = Operculum; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

### **3.2.2 Positive Korrelationen zwischen ES vs. NS und Fettgehalt, Zuckergehalt und Volumen**

Es wurde nun untersucht, ob sich die Differenz der BOLD-Aktivität zwischen ES und NS mit den diversen physikalischen Charakteristika der Nahrungsmittel korrelieren ließ.

Bezüglich des Fettgehaltes zeigte sich keine bemerkenswerte BOLD-Signal-Erhöhung bei der Betrachtung beider Gruppen zusammen. Vergleich man jetzt aber die beiden Probandengruppen miteinander, so zeigte sich bei den Diabetikern eine signifikant höhere Aktivierung im linken medialen OFC, der linken Insula/Operculum und im linken Nucleus caudatus bei höherem Fettgehalt der Nahrungsmittel. Es ist zu beachten, dass diese Regionen sich teilweise mit denen überschneiden, die den Haupteffekt für ES gezeigt haben. Eine vollständige Auflistung findet sich in den Tabellen 4 und 5.

Bei beiden Gruppen zeigte sich aber eine erhöhte BOLD-Aktivität in Bezug auf den Zuckergehalt der Nahrungsmittel. Je höher dieser war, desto größer war das Signal im rechten medialen OFC und im rechten Caudatum (s. a. Tabelle 6). Allerdings war dieser Effekt bei beiden Gruppen gleich, es zeigte sich kein Unterschied im Inter-Gruppen-Vergleich.

Das Volumen der gezeigten Nahrungsmittel hatte keinen Einfluss auf die Aktivität in unseren *regions of interest* (OFC, Insula, Basalganglien und Amygdala), weder über beide Gruppen hinweg noch im Vergleich. Allerdings wurde bei beiden Gruppen eine erhöhte BOLD-Aktivität bei zunehmendem Volumen im visuellen Kortex beobachtet. Alle aktivierten Regionen sind in den Tabellen 7 und 8 aufgelistet.

**Tabelle 4: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Fettgehalt, beide Gruppen**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
CS	L	3,16	-36 -18 45

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; CS = Sulcus centralis; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 5: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Fettgehalt, DM > CO**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
med OFC	L	3,29	-9 36 -24
<b>Cingulum</b>			
a CG	R	3,86	0 6 33
a CG	R	3,06	3 6 54
<b>Insula</b>			
Insula/OP	L	2,79*	-48 -15 -3
<b>Subkortikal</b>			
Hippocampusc	L	3,39	-36 -36 0
Hippocampus	R	3,00	42 -6 -21
Caudatum	L	3,38	-21 -24 21
Cerebellum	L	3,06	-15 -66 -18

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; a CG = anteriorer Gyrus cinguli; OP = Operculum; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$  (wenn nicht anderweitig spezifiziert für mit \* markierte Cluster)

**Tabelle 6: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Zuckergehalt, beide Gruppen**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
med OFC	R	3,11	12 30 -18
<b>Temporal</b>			
PHG	L	3,27	-21 -18 -24
<b>Subkortikal</b>			
Caudatum	R	3,20	18 3 24
Cerebellum	R	3,44	12 -90 -21
Cerebellum	L	3,11	-3 -69 -36

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; PHG = Gyrus parahippocampalis; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 7: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Volumen, beide Gruppen**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Occipital</b>			
OCx	L	5,00	-30 -90 0
OCx	R	4,44	33 -93 -3

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; OCx = occipitaler Kortex; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 8: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Volumen, DM > CO**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
SFS	R	3,42	18 48 27
SFS	L	3,39	-24 51 30
<b>Parietal</b>			
IPS	L	3,50	-48 -15 30
<b>Subkortikal</b>			
SpC	L	4,13	-6 -33 -12
Cerebellum	L	3,02	-21 -60 -39

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; SFS = Sulcus frontalis superior; IPS = Sulcus intraparietalis; SpC = Colliculus superioris; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

### 3.2.3 Positive Korrelationen zwischen ES vs. NS und den subjektiven Appetit-Ratings

Bei der Untersuchung, ob die Einschätzung des subjektiven Appetitgefühls, das die gezeigten Nahrungsmittel auslösten, einen Einfluss auf die BOLD-Aktivität hatte, zeigte sich im Wesentlichen eine erhöhte Aktivierung im Bereich der Basalganglien. Bei beiden Gruppen fand sich diese im rechten Putamen und Nucleus accumbens (s. Tabelle 9). Im Vergleich zwischen den Probanden mit Diabetes und den Kontrollpersonen war das erhöhte BOLD-Signal in den bilateralen Nuclei caudati zu beobachten (s. Tabelle 10).

**Tabelle 9: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Appetit-Rating, beide Gruppen**

<b>Gehirnregion</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>z-Score</b>	<b>MNI x,y,z(mm)</b>
<b>Frontal</b>			
IFG	L	3,43	-33 45 6
MFG	L	3,14	-21 54 15
<b>Cingulum</b>			
pCG	R	3,63	-15 -39 42
<b>Occipital</b>			
OCG	R	3,08	42 -84 6
<b>Subkortikal</b>			
Putamen	R	2,98*	30 -6 6
NAc	R	2,86*	15 6 -12

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; IFG = Gyrus frontalis inferior; MFG = medialer frontaler Kortex; pCG = Gyrus cinguli posterior; OCG = Gyrus occipitalis; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$  (wenn nicht anderweitig spezifiziert für mit \* markierte Cluster)

**Tabelle 10: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Appetit-Rating, DM > CO**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
MFG	R	3,06	27 27 39
<b>Subkortikal</b>			
Caudatum	R	3,53	27 -6 30
Caudatum	L	3,43	-9 18 21
Caudatum	L	3,11	-24 -30 18

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; MFG = medialer frontaler Kortex; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

### 3.2.4 Korrelationen zwischen ES vs. NS und der subjektiven Einschätzung des Hungergefühls

Um die Rolle der bei der Betrachtung von essensrelevanten Stimuli aktivierten Gehirnareale weiter zu spezifizieren, wurden bei beiden Gruppen die Korrelationen der Antworten auf ES (minus NS) und der Einschätzung des subjektiven Hungergefühls untersucht. Ein Vergleich der beiden Probandengruppen erübrigt sich hier, da sich bei der Auswertung der Hunger-Ratings keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Kontrollpersonen ergeben haben. Die Untersuchung ergab mit zunehmendem Hungergefühl erhöhte BOLD-Signale im OFC, der Insula und der linken Amygdala. Ein vollständiger Überblick über die aktivierten Areale findet sich in Tabelle 11.

**Tabelle 11: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem subjektiven Hunger-Rating, beide Gruppen**

<b>Gehirnregion</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>z-Score</b>	<b>MNI x,y,z(mm)</b>
<b>Frontal</b>			
IFS	L	3,08	-48 21 24
MFG	R	3,41	39 24 45
MFG	L	3,23	-27 27 42
MFG	R	3,02	45 3 51
CS	R	3,17	30 -33 66
med OFC	L	3,91	-15 42 -21
med OFC	L	3,34	-9 27 -18
med OFC	L	3,18	-12 66 0
lat OFC	L	2,99*	-33 57 3
lat OFC	R	2,89*	36 30 -15
<b>Insula</b>			
Insula/OP	L	3,21	-42 -12 24
Insula/OP	R	2,96*	42 -15 -6
<b>Parietal</b>			
POF	R	3,08	18 -57 27
<b>Temporal</b>			
PTTG	L	3,09	-54 -24 18
STG	R	3,09	36 9 -30
STS	R	3,08	48 -60 33
MTG	R	3,08	54 -3 -30

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Occipital</b>			
Calcarinus	L	3,53	-9 -45 0
<b>Subkortikal</b>			
Amygdala	L	3,37	-30 -3 -24
Cerebellum	L	3,69	-18 -90 -30
Cerebellum	R	3,37	36 -39 -3

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; IFS = Sulcus frontalis inferior; MFG = medialer frontaler Kortex; CS = Sulcus centralis; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; lat OFC = lateraler orbitofrontaler Kortex; OP = Operculum; POF = Fissura parietooccipitalis; PTTG = Gyrus temporalis posterior; STG = Gyrus temporalis superior; STS = Sulcus temporalis superior; MTG = Gyrus temporalis medius; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$  (wenn nicht anderweitig spezifiziert für mit \* markierte Cluster)

### 3.2.5 Korrelationen zwischen ES vs. NS und den Indizes für das Essverhalten

Das Essverhalten wurde mittels des DEBQ unter drei Aspekten untersucht: external, emotional und restraint eating. Die Scores dieser drei Kategorien wurden nun mit den BOLD-Aktivitäten korreliert. Dabei gingen Signalerhöhungen im Nucleus caudatus mit höheren Werten auf der Skala für emotional eating einher. Die Kategorie des external eating schlug sich vor allem in einer Aktivierung des medialen OFC nieder. Auch hier war der Vergleich zwischen den Gruppen nicht vonnöten, da sich bei der Auswertung der Fragebogen keine signifikanten Unterschiede zwischen Typ 2 Diabetikern und Kontrollen gezeigt hatten. Eine vollständige Auflistung aller Regionen und Indizes findet sich in den Tabellen 12, 13 und 14.

**Tabelle 12: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und den Indizes für das Essverhalten, beide Gruppen, DEBQ emotional eating**

<b>Gehirnregion</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>z-Score</b>	<b>MNI x,y,z(mm)</b>
<b>Frontal</b>			
IFS	R	3,94	33 30 18
SFG	R	3,31	18 6 54
SFS	R	3,04	30 18 54
SPS	R	3,66	39 0 33
PCG	R	3,36	33 -12 51
PCG	L	3,06	-51 0 39
CS	R	3,21	24 -27 51
<b>Cingulum</b>			
aCG	R	3,44	0 -12 54
<b>Parietal</b>			
PCx	R	4,75	27 -42 48
PCx	L	4,54	-27 -48 54
<b>Temporal</b>			
FG	L	3,62	-36 -33 -18
<b>Occipital</b>			
LOS	R	4,09	45 -63 9
MOG	R	3,33	39 -84 0
IOG	R	3,04	48 -63 -15

Ergebnisse

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Subkortikal</b>			
Caudatum	R	3,40	48 -63 -15
Cerebellum	L	3,00	-18 -66 -24
Cerebellum	R	3,90	6 -39 -12

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; IFS = Sulcus frontalis inferior; SFG = Gyrus frontalis superior; SFS = Sulcus frontalis superior; SPS = Sulcus präcentralis superior; PCG = Gyrus präcentralis; CS = Sulcus centralis; aCG = Gyrus cinguli anterior; PCx = parietaler Kortex; FG = Gyrus fusiformis; LOS = Sulcus occipitalis lateralis; MOG = Gyrus occipitalis medius; IOG = Gyrus occipitalis inferior; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 13: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und den Indizes für das Essverhalten, beide Gruppen, DEBQ external eating**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
med OFC	L	3,89	-9 60 -15
med OFC	R	3,49	3 63 -18

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 14: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und den Indizes für das Essverhalten, beide Gruppen, DEBQ restraint eating**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
CS	R	3,08	-18 -42 69
<b>Cingulum</b>			
pCG	R	3,21	-42 -12 24
<b>Parietal</b>			
IPS	R	3,60	36 -39 57
<b>Temporal</b>			
FG	R	4,29	33 -3 -42
MTG	R	3,79	63 -45 0
ITS	R	3,12	48 -3 -27
<b>Occipital</b>			
MOG	R	3,11	39 -60 18
lat OTS	L	4,11	-42 -9 -27
<b>Subkortikal</b>			
Cerebellum	L	3,30	-33 -51 -48

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; CS = Sulcus centralis; pCG = Gyrus cinguli posterior; IPS = Sulcus intraparietalis; FG = Gyrus fusiformis; MTG = Gyrus temporalis medius; ITS = Sulcus temporalis inferior; MOG = Gyrus occipitalis medius; lat OTS = Sulcus occipitotemporalis lateralis; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

### **3.2.6 Korrelationen zwischen ES vs. NS und den Verhaltensindizes bezüglich der Einhaltung des Ernährungsplanes bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2**

Das Verhalten der Probanden mit T2DM bezüglich der Einhaltung ihres Ernährungsplanes wurde mittels zweier Fragebogen untersucht. Die Fähigkeit zur Einhaltung des speziellen Diätplanes wurde mit dem DSCA-Fragebogen quantifiziert. Erhöhte Werte, also eine hohe Fähigkeit zur Einhaltung der Diät, zeigten hier Korrelationen mit erhöhten BOLD-Signalen im lateralen OFC (s. a. Tabelle 15). Ein niedriger Score auf der DSCA-Skala, also Schwierigkeiten beim Einhalten der Diät, ging mit erhöhter Aktivität in der rechten Amygdala, im linken Putamen und linken Nucleus accumbens einher. Zur vollständigen Darstellung siehe Tabelle 16.

Der zweite Fragebogen zur Untersuchung des Diätverhaltens untersuchte die Selbstwirksamkeit im Einhalten der Ernährungsvorschriften (DSE), also die Zuversicht der Patienten bezüglich ihres eigenen Verhaltens auf diesem Gebiet. Ein hoher Score in diesem Bereich zeigte eine positive Korrelation mit der BOLD-Aktivität im OFC und der Insula (s. a. Tabelle 17). Negative Korrelationen ließen sich keine feststellen.

**Tabelle 15: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und der Einhaltung des Diätplanes (DSCA)**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Frontal</b>			
lat OFC	L	3,80	-30 39 9
<b>Cingulum</b>			
aCG	R	3,25	15 33 -9

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; lat OFC = lateraler orbitofrontaler Kortex; aCG = Gyrus cinguli anterior; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 16: Gehirnregionen mit negativen Korrelationen zwischen ES > NS und der Einhaltung des Diätplanes (DSCA)**

Gehirnregion	Hemisphäre	z-Score	MNI x,y,z(mm)
<b>Cingulum</b>			
aCG	R	3,37	0 9 30
<b>Subkortikal</b>			
Amygdala	R	3,01	21 0 -18
Putamen	L	3,59	-12 6 -3
Putamen	L	3,37	-24 -12 0
NAc	L	3,06	-6 12 -12
Cerebellum	L	4,16	-30 -48 -24

Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; aCG = Gyrus cinguli anterior; NAc = Nucleus accumbens; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$

**Tabelle 17: Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und der Selbstwirksamkeit im Einhalten des Diätplanes (DSE)**

<b>Gehirnregion</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>z-Score</b>	<b>MNI x,y,z(mm)</b>
<b>Frontal</b>			
med OFC	R	3,26	18 63 6
med OFC	R	2,93*	9 45 -18
lat OFC	R	4,51	30 48 -3
lat OFC	L	3,65	-42 36 -9
<b>Insula</b>			
c Insula	L	3,18	-27 21 -24
<b>Temporal</b>			
MTG	R	3,51	63 -30 -9
STG	R	3,50	60 -9 -3
<b>Subkortikal</b>			
Cerebellum	R	3,58	30 -69 -30

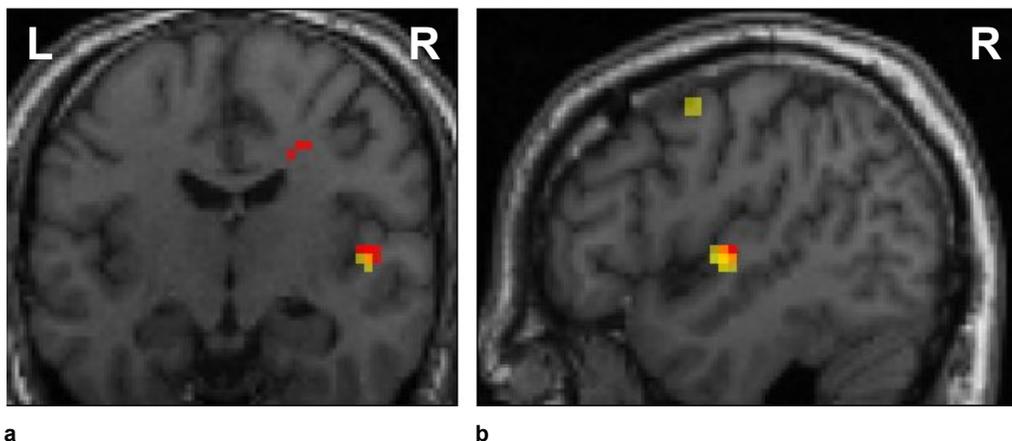
Gehirnregionen basierend auf dem Duvernoy Human Brain Atlas (Duvernoy, 1999) und Koordinaten anhand des Standardraums des MNI; med OFC = medialer orbitofrontaler Kortex; lat OFC = lateraler orbitofrontaler Kortex; c Insula = circuläre Insula; MTG = Gyrus temporalis medius; STG = Gyrus temporalis superius; für alle Aktivierungscluster galt: Signifikanzschwelle  $P < 0,005$ , Clustergröße  $> 45 \text{ mm}^3$ , z-Score  $\geq 3,00$  (wenn nicht anderweitig spezifiziert für mit \* markierte Cluster)

### 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse im Hinblick auf die *regions of interest*

Nachfolgend möchte ich noch einmal die wichtigsten Ergebnisse und Korrelationen in Bezug auf die zerebralen Strukturen zusammenfassen, die hinsichtlich der Verarbeitung essensrelevanter Reize von besonderem Interesse sind (*regions of interest*, ROI). Zu diesen Strukturen gehören die Insula, der orbitofrontale Kortex, die Basalganglien und die Amygdala.

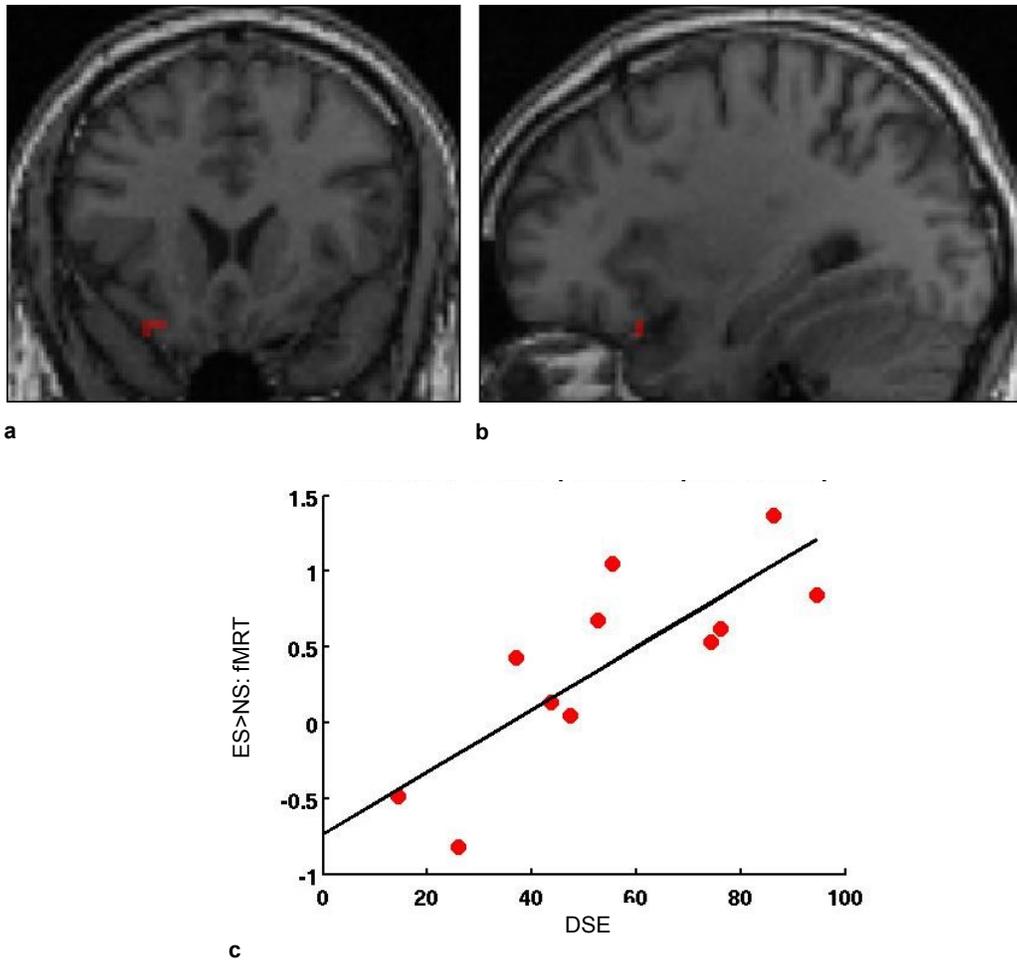
#### 3.3.1 Insula

Im insulären Kortex zeigten Teilnehmer mit T2DM eine höhere Aktivierung für ES gegenüber NS verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen. Außerdem wiesen die Antworten auf ES gegenüber NS positive Korrelationen mit der Zuversicht der Typ 2 Diabetiker sich an ihren Ernährungsplan zu halten (DSE) auf ( $r=0,80$ ;  $p=0,003$ ). Die Reaktionen auf essensrelevante Stimuli korrelierten bei den Teilnehmern mit Diabetes positiv mit dem Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel. Zudem war zwischen den Antworten auf den Fettgehalt und dem DSE-Score der Probanden eine positive Korrelation feststellbar ( $r=0,55$ ;  $p=0,078$ ). Schließlich ließ sich noch eine weitere positive Korrelation der Aktivierung mit dem Hunger-Rating beobachten.



**Abbildung 3:** Insula: verstärkte Aktivierung für ES>NS  
Coronare (a) und sagittale (b) Ansicht der SPM-Bilder, die die verstärkte Aktivierung für ES gegenüber NS darstellen; rot: DM>CO; gelb: beide Gruppen

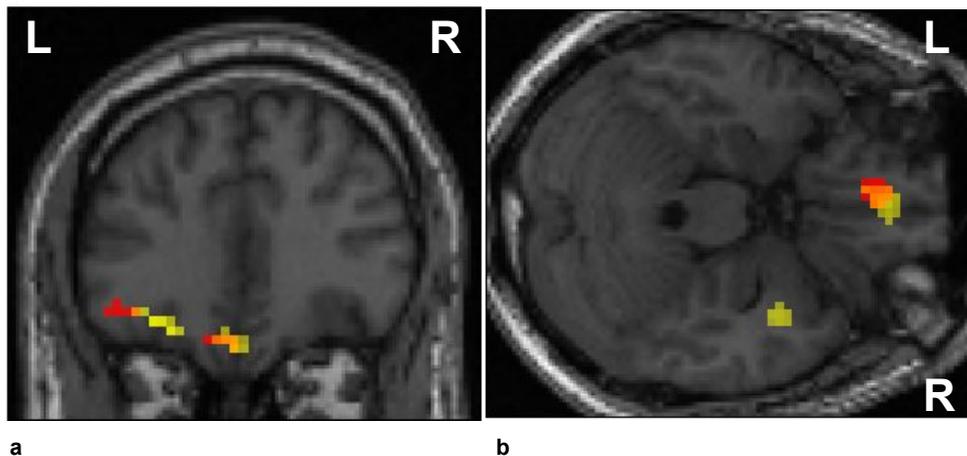
## Ergebnisse



**Abbildung 4:** Insula: positive Korrelation mit DSE  
Coronare (a) und sagittale (b) Ansicht der SPM-Bilder, die die positive Korrelation zwischen ES>NS und dem DSE-Score darstellen; c: graphische Darstellung der Gehirnantworten für ES>NS in Abhängigkeit vom DSE-Score

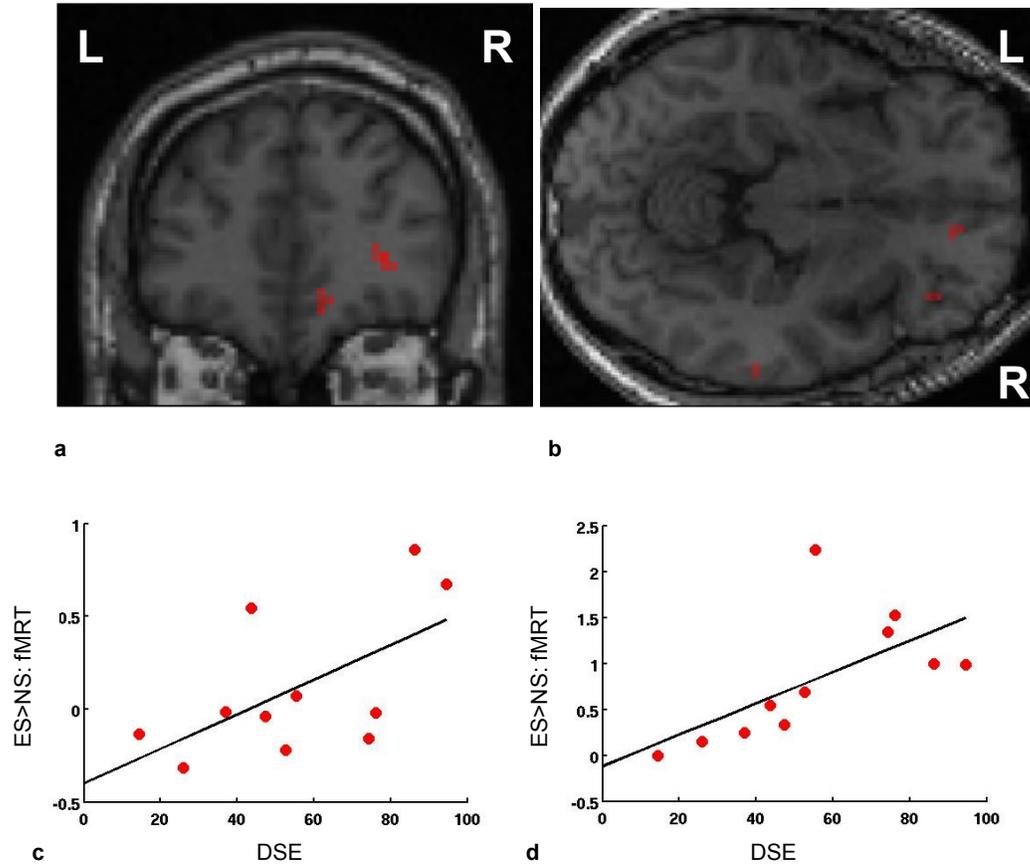
### 3.3.2 Orbitofrontaler Kortex

Die Antworten des linken medialen und lateralen OFC auf ES gegenüber NS waren bei den Teilnehmern mit T2DM höher im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Außerdem zeigten unter dieser Bedingung die Antworten des rechten medialen und des bilateralen lateralen OFC positive Korrelationen mit der Zuversicht der Diabetespatienten, ihren Ernährungsplan einzuhalten (DSE) (medial:  $r=0,60$ ;  $p=0,052$ ; links lateral:  $r=0,63$ ;  $p=0,037$ ; rechts lateral:  $r=0,60$ ;  $p=0,053$ ). Die Aktivierungen des linken lateralen OFC auf ES gegenüber NS korrelierten positiv mit dem DSCA-Score der Typ 2 Diabetiker ( $r=0,69$ ;  $p=0,027$ ). Des Weiteren korrelierten die Antworten des linken medialen OFC auf ES bei den Probanden mit Diabetes positiv mit dem Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel. Der Zuckergehalt wies hier in der rechten Hemisphäre eine positive Korrelation auf, allerdings bei beiden Gruppen. Das Volumen der gezeigten Nahrungsmittel zeigte bei den beiden Probandengruppen eine unterschiedliche Wirkung im bilateralen medialen OFC: Bei den gesunden Kontrollpersonen korrelierten die Antworten positiv, bei den Personen mit T2DM aber negativ. Die Aktivierung des lateralen OFC auf ES gegenüber NS zeigte bei beiden Gruppen eine positive Korrelation mit den subjektiven Hunger-Ratings (rechts:  $r=0,41$ ;  $p=0,050$ ; links:  $r=0,42$ ;  $p=0,046$ ). Schließlich ließ sich noch eine positive Korrelation des bilateralen medialen OFC mit dem external eating-Score des DEBQ feststellen.



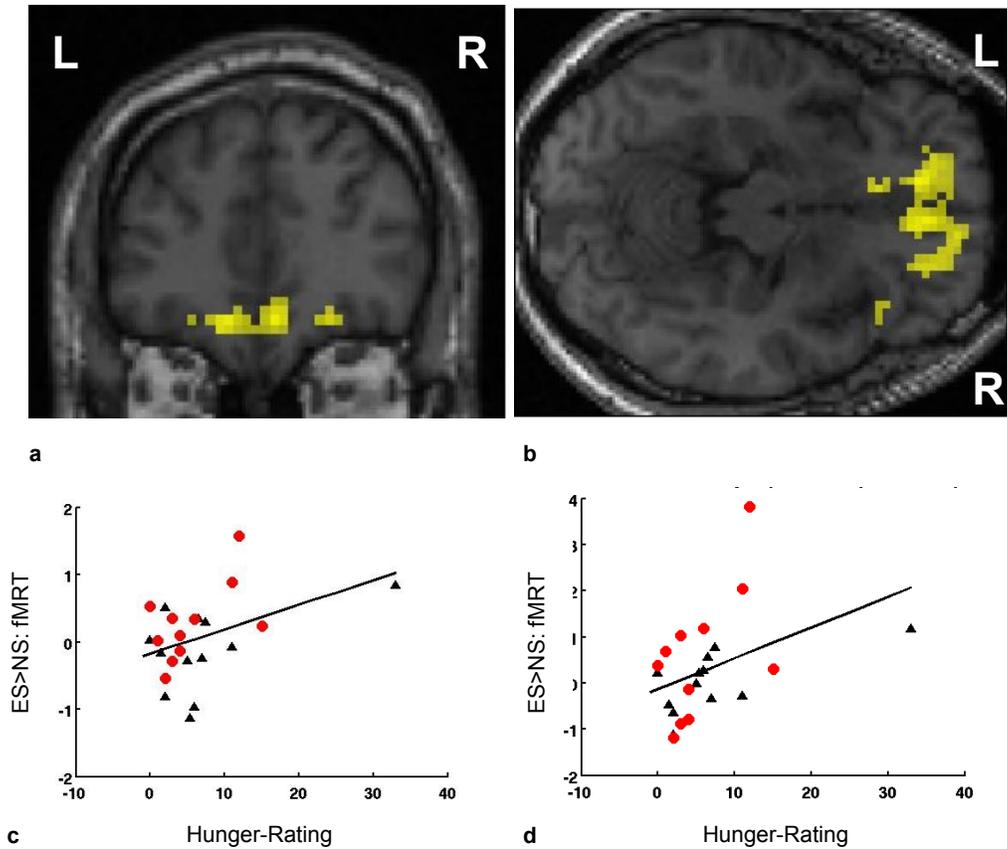
**Abbildung 5:** OFC: verstärkte Aktivierung für ES>NS  
 Coronare (a) und transversale (b) Ansicht der SPM-Bilder, die die verstärkte Aktivierung für ES gegenüber NS darstellen; rot: DM>CO; gelb: beide Gruppen

## Ergebnisse



**Abbildung 6:** OFC: positive Korrelation mit DSE  
Coronare (a) und transversale (b) Ansicht der SPM-Bilder, die die positive Korrelation zwischen ES>NS und dem DSE-Score darstellen; c, d: graphische Darstellung der Gehirnantworten für ES>NS in Abhängigkeit vom DSE-Score im medialen (c) und lateralen (d) OFC

## Ergebnisse



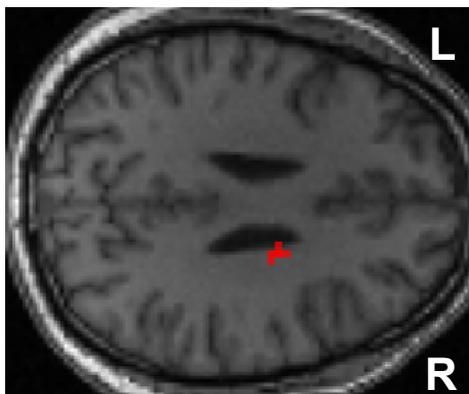
**Abbildung 7:** OFC: positive Korrelation mit subjektivem Hunger-Rating, beide Gruppen  
 Coronare (a) und transversale (b) Ansicht der SPM-Bilder, die die positive Korrelation  
 zwischen ES>NS und dem Hunger-Rating darstellen; c, d: graphische Darstellung der  
 Gehirnantworten für ES>NS in Abhängigkeit vom Hunger-Rating im rechten (c) und  
 linken (d) OFC bei Typ 2 Diabetikern (Kreise) und Kontrollpersonen (Dreiecke)

### 3.3.3 Basalganglien

Bei den Basalganglien fanden sich die relevanten Aktivierungen im Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens. Daher soll auf diese Strukturen im Folgenden einzeln eingegangen werden.

#### 3.3.3.1 *Nucleus caudatus*

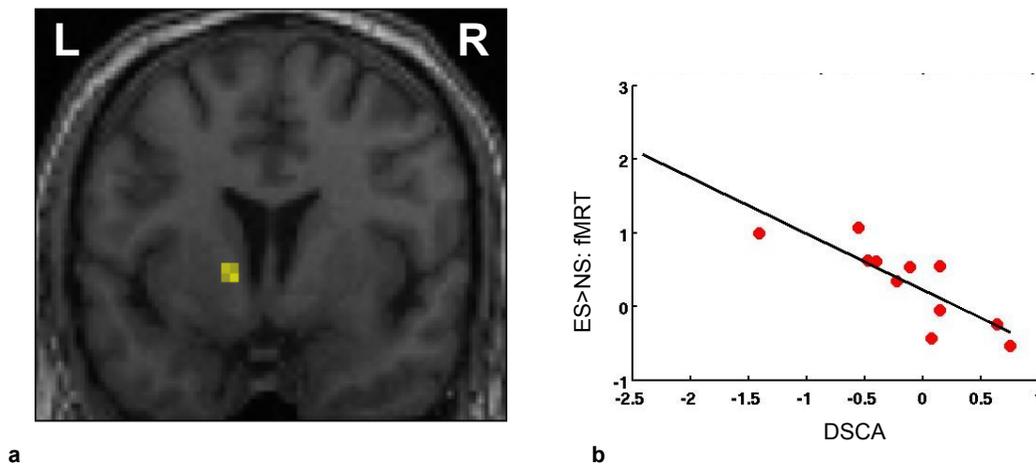
Die Antworten des rechten Nucleus caudatus waren für essensrelevante Stimuli gegenüber neutralen Stimuli bei den Teilnehmern mit T2DM höher im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Außerdem korrelierten bei den Diabetespatienten bilateral die Antworten auf ES positiv mit den subjektiven Appetit-Ratings. Diese Aktivität im linken Caudatum wies bei diesen Teilnehmern darüber hinaus auch positive Korrelationen mit dem Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel auf. Des Weiteren zeigten die Antworten auf ES gegenüber NS positive Korrelationen mit bestimmten Aspekten des Essverhaltens (DEBQ): Es zeigten sich auf der linken Seite Wechselbeziehungen mit restraint eating ( $r=0,41$ ;  $p=0,052$ ) bzw. auf der rechten Seite mit emotional eating ( $r=0,49$ ;  $p=0,021$ ). Auch die Antworten auf den Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel korrelierten positiv mit emotional eating ( $r=0,50$ ;  $p=0,016$ ) und negativ mit dem Ergebnis des DSCA-Fragebogen bei Probanden mit T2DM ( $r=-0,74$ ;  $p=0,010$ ). Darüber hinaus korrelierte der Zuckergehalt der Nahrungsmittel mit der Aktivität im rechten Nucleus caudatus.



**Abbildung 8:** Caudatum: verstärkte Aktivierung für ES>NS, DM>CO  
 Transversale Ansicht des SPM-Bildes, das die verstärkte Aktivierung für ES gegenüber NS bei Typ 2 Diabetikern gegenüber Kontrollpersonen darstellt

### 3.3.3.2 Putamen

Die Aktivität des Putamen auf Reizung mit essensrelevanten Stimuli wies bei beiden Gruppen positive Korrelationen mit dem subjektiven Appetit-Rating auf. Bei Teilnehmern mit T2DM war darüber hinaus eine positive Korrelation mit dem Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel feststellbar. Außerdem korrelierten diese Antworten positiv mit der Zuversicht der Diabetespatienten sich an ihren Ernährungsplan zu halten (DSE) ( $r=0,80$ ;  $p=0,003$ ). Die Antworten des linken Putamen auf ES gegenüber NS korrelierten negativ mit den Ergebnissen des DSCA-Fragebogens ( $r=-0,83$ ;  $p=0,002$ ).



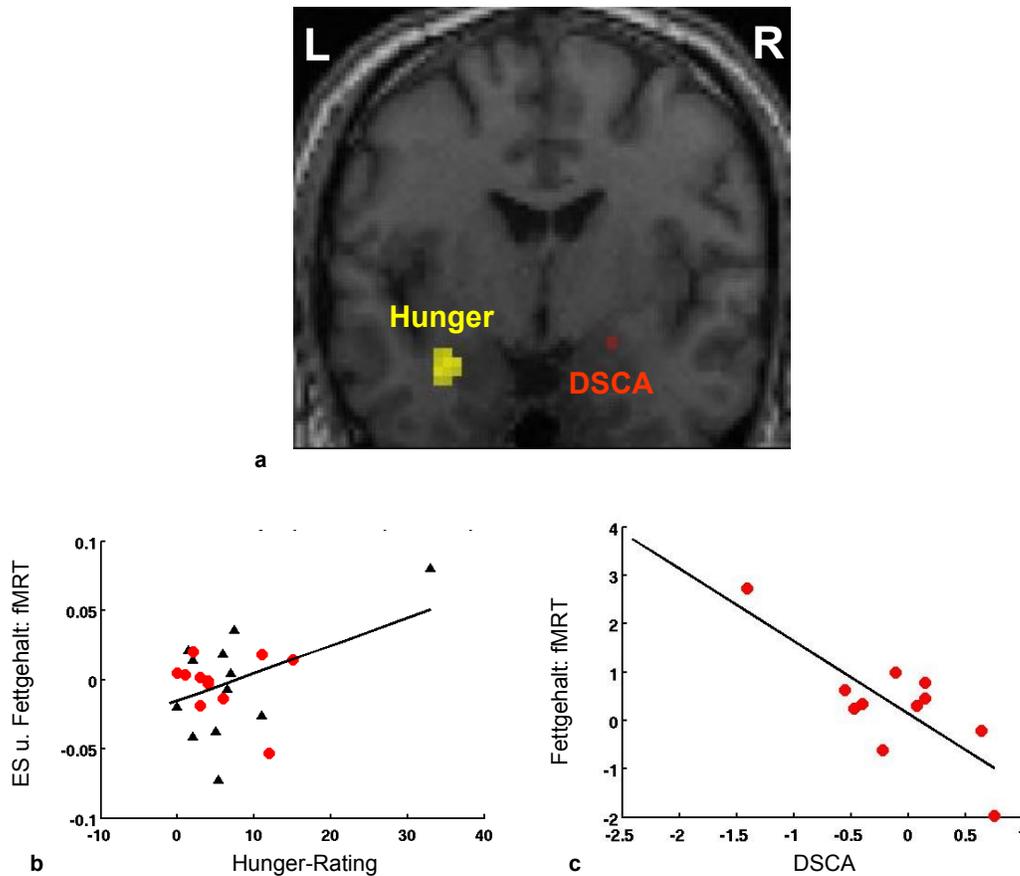
**Abbildung 9:** Putamen: negative Korrelation mit DSCA  
**a:** Coronare Ansicht des SPM-Bildes, das die positive Korrelation zwischen ES>NS und dem Hunger-Rating darstellt; **b:** graphische Darstellung der Gehirnantworten für ES>NS in Abhängigkeit vom DSCA-Score im linken Putamen

### 3.3.3.3 Nucleus accumbens

Im rechten Nucleus accumbens zeigten die Teilnehmer mit Diabetes eine höhere Aktivierung für ES gegenüber NS verglichen mit den Kontroll-Teilnehmern. Die Antworten des linken Nucleus accumbens auf ES korrelierten positiv mit dem external eating Score ( $r=0,46$ ;  $p=0,028$ ) und negativ mit dem Befolgen des Diätplanes (DSCA) ( $r=-0,78$ ;  $p=0,004$ ). Insgesamt wiesen die Antworten auf ES bei beiden Gruppen Korrelationen mit den subjektiven Appetit-Ratings auf, nicht aber mit Volumen, Fett- oder Zuckergehalt der gezeigten Nahrungsmittel.

### 3.3.4 Amygdala

Die Gesamtantwort in der Amygdala auf Essensreize wies keine Korrelationen mit dem subjektiven Appetit-Rating oder Volumen, Fett- und Zuckergehalt der gezeigten Nahrungsmittel auf. Die Antworten der rechten Amygdala auf den Fettgehalt zeigten bei beiden Gruppen positive Korrelationen mit external (r=0,41; p=0,052) und emotional eating (r=0,44; p=0,034) (DEBQ), sowie negative Korrelationen mit dem DSCA-Score (Einhalten der Ernährungsempfehlungen) bei den Teilnehmern mit T2DM (r=-0,79; p=0,004). Außerdem korrelierten die Antworten auf ES und den Fettgehalt bei beiden Gruppen positiv mit dem subjektiven Hunger-Rating (r=0,44; p=0,037).



**Abbildung 10:** Amygdala: positive Korrelation der Antworten auf ES und Fettgehalt mit subjektivem Hunger-Rating; negative Korrelation der Antworten auf Fettgehalt mit DSCA  
**a:** Coronare Ansicht des SPM-Bildes, das die positive Korrelation zwischen den Antworten auf ES und den Fettgehalt und dem Hunger-Rating, sowie die negative Korrelation zwischen dem Fettgehalt und dem DSCA-Score darstellt; **b:** graphische Darstellung der Gehirnantworten für ES und Fettgehalt in Abhängigkeit vom Hunger-Rating; **c:** graphische Darstellung der Gehirnantworten auf den Fettgehalt in Abhängigkeit vom DSCA-Score

## 4 Diskussion

In dieser Studie haben wir mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie die Verarbeitung essensrelevanter Reize bei Personen, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. Dabei wurden sowohl diverse physikalische Eigenschaften der Nahrungsmittel berücksichtigt, wie z. B. deren Volumen, Fett- oder Zuckergehalt, als auch bestimmte Aspekte des Essverhaltens. Zu letzteren gehören zum einen motivationale Faktoren bei der Nahrungsaufnahme, namentlich emotional, external und restraint eating, die bei allen Teilnehmern mithilfe des DEBQ eruiert wurden, und zum anderen die Einhaltung des Diätplanes (DSCA) sowie die Zuversicht diesbezüglich (DSE). Diese beiden Verhaltensparameter wurden selbstverständlich nur bei den Probanden mit T2DM ermittelt, da nur diese an einen Diätplan gebunden sind.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass Personen mit T2DM eine verstärkte Antwort auf essensrelevante Stimuli in der Insula, im orbitofrontalen Kortex und in den Basalganglien aufweisen. Der Fettgehalt der Nahrungsmittel scheint bei dieser Gruppe eine besondere Rolle zu spielen, da die Sensitivität diesbezüglich in diesen Strukturen interessanterweise erhöht ist. Außerdem zeigt die Aktivität in Insula und orbitofrontalem Kortex eine positive Korrelation mit external eating, der Einhaltung des Diätplanes sowie der Zuversicht im Einhalten des Ernährungsplanes. Im Gegensatz dazu korreliert die Aktivität in den Strukturen, die mit Belohnungslernen assoziiert sind (Amygdala, Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens) positiv mit dem emotionalen/motivationalen und dem Belohnungswert der Essensstimuli, aber negativ mit der Einhaltung des Ernährungsplanes (zur genauen Übersicht aller Ergebnisse siehe im Anhang, S. 99f., Tabelle 18). Zusammenfassend kann man also sagen, dass das Leben mit T2DM die zerebralen Reaktionen auf essensrelevante Stimuli verändert und dass das Ausmaß dieser Veränderungen mit Diabetes-Selbstbehandlungsaktivitäten assoziiert ist.

#### **4.1 Verstärkte Antwort auf ES bei Diabetes mellitus Typ 2 in Insula, OFC und Basalganglien**

Bei allen Teilnehmern riefen essensrelevante im Vergleich zu neutralen Stimuli eine erhöhte Aktivität in Insula, orbitofrontalem Kortex und den Basalganglien, namentlich dem Nucleus accumbens, hervor. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die die Verarbeitung essensrelevanter Reize im menschlichen Gehirn untersucht haben (s. o.).

Wie bereits ausgeführt, wurde in zahlreichen Studien eine Aktivierung des insulären Kortex im Zusammenhang mit Essensreizen beschrieben. Unser Ergebnis fügt sich hier nahtlos in die Reihe der bereits bestehenden Literatur ein. Die Insula wird zwar in erster Linie als Lokalisation des primären Geschmackszentrums angesehen, wird aber auch durch andere mit Nahrung im Zusammenhang stehende sensorische Reize aktiviert. Des Weiteren finden auch nahrungsassoziierte affektive und autonome viszerale Funktionen hier ihre Repräsentation (s. o.). Interessant ist eine Lateralisation der Aktivierung des insulären Kortex auf die rechte Seite bei Stimulation mit essensrelevanten Reizen, sowohl visuell als auch gustatorisch (Small et al., 1999; Simmons et al., 2005), die durch unsere Ergebnisse bestätigt wurde. Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass wir mit unserer Studie die Rolle des insulären Kortex in der Verarbeitung essensrelevanter Stimuli, seien sie nun gustatorisch, olfaktorisch oder aber visuell dargeboten, untermauern können.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit früheren Publikationen beobachteten wir eine Aktivierung des orbitofrontalen Kortex, und zwar vornehmlich der linken Seite, auf essensrelevante Stimuli hin. Wie oben bereits beschrieben, wird der OFC als sekundäres Geschmackszentrum angesehen, in dem neben gustatorischem auch olfaktorischer und visueller Input konvergieren (s. o.). Die Aktivität wird aber weniger durch die Intensität von Geschmack und Aroma beeinflusst, sondern vielmehr durch die Angenehmheit der dargebotenen Stimuli (Kringelbach et al., 2003; Small et al., 2003a; Rolls, 2006; McCabe and Rolls, 2007). Somit repräsentiert diese Region den affektiven Wert verschiedener sensorischer

Eindrücke (Kringelbach, 2005; Rolls, 2005a; Padoa-Schioppa and Assad, 2006). Darüber hinaus wird häufig eine Lateralisation der OFC-Aktivierung nach der Stimulation mit Essensreizen berichtet. Eine linksseitige Aktivierung, wie auch von uns beobachtet, erfolgt demnach v. a. nach rein visueller oder kombiniert visueller, olfaktorischer und gustatorischer Stimulation mit Essen (Wang et al., 2004; Simmons et al., 2005; Porubská et al., 2006), wohingegen die Aktivität der rechten Seite mit dem subjektiven Hungergefühl korreliert (s. o.). Der OFC empfängt außerdem Projektionen aus Insula, Striatum und besonders der Amygdala (Wang et al., 2004). Letztere scheint zu frühen Phasen der visuellen Verarbeitung diverser Stimuli beizutragen, indem sie neue Stimuli anhand ihrer emotionalen Signifikanz evaluiert, um ihren Wert als Verstärker und ihr Potential als Nahrungsquellen zu bestimmen (Rolls, 1992; Rolls, 1999; Parkinson et al., 2001; Balleine et al., 2003). Dabei werden die Antworten durch Arousal, hedonistische Stärke oder gegenwärtigen motivationalen Wert der Stimuli moduliert (Zald, 2003). Der OFC nutzt dann diese Informationen, um das Verhalten anhand der aktuellen individuellen Bedürfnisse auszurichten (Pickens et al., 2003; Tremblay and Schulz, 1999; Baxter et al., 2000; Pears et al., 2003). So nimmt er an der Generierung, Überwachung und Adaptation komplexen, zielgerichteten Verhaltens auf der Basis motivationaler und physiologischer Zustände teil (Elliot et al., 2000; Ongür and Price, 2000).

Sowohl der orbitofrontale Kortex als auch die Insula weisen Projektionen ins ventrale Striatum, eine Struktur der Basalganglien auf (Fudge et al., 2005; Rolls, 2005a; Rolls, 2006). Daher ist es nicht verwunderlich, dass auch wir eine verstärkte Aktivierung in dieser Region, speziell dem Nucleus accumbens, bei der Stimulation mit Essensreizen beobachten konnten. Diverse Studien haben gezeigt, dass sich die Aktivität im Nucleus accumbens durch Hunger und Sättigkeit modulieren ließ (Gautier et al., 2000; Gautier et al., 2001; Small et al., 2001; Hinton et al., 2004). Damit wird auch ihm eine Rolle in der Vermittlung der belohnenden Eigenschaften von Nahrung zugeschrieben (Hernandez and Hoebel, 1988; Richardson and Gratton, 1996; Bassareo and Di Chiara, 1999; Kelley, 2004). Somit gilt er als äußerst wichtige Struktur, durch die natürliche Ver-

stärker ihren Einfluss auf Essen, Trinken und auch Sexualverhalten ausüben (Wenkstern et al., 1993; Richardson and Gratton, 1996; Taber and Fibinger, 1997). Auf neurochemischer Ebene lässt sich im ventralen Striatum ein Dopaminanstieg beobachten, der mit dem Wunsch nach Essen und der Empfindung von Hunger während der Präsentation schmackhafter Essensstimuli assoziiert wird (Volkow et al., 2002a; Volkow et al., 2002c).

Die verstärkte Aktivität in Insula, OFC und basalgangliären Strukturen auf essensrelevante Stimuli hin zeigte sich umso deutlicher bei den Teilnehmern mit T2DM im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Außerdem ließ sich hier innerhalb der Basalganglien ein deutlicheres Signal im dorsalen Striatum, namentlich dem Nucleus caudatus beobachten. Dies ist eine Region, die mit Belohnungsantizipation und Gewohnheitslernen assoziiert ist und besonders bei adipösen Personen durch die einfache visuelle Stimulation mit Essensreizen aktiviert wird (Rothmund et al., 2007). In der Tat scheint die Aktivität im dorsalen Striatum in starkem Zusammenhang mit dem BMI zu stehen (Rothmund et al., 2007). Adipöse Personen weisen hier, ebenso wie Drogenabhängige, eine signifikant reduzierte Dopamin (DA) D2-Rezeptordichte auf (Wang et al., 2001). Die Dopamin-Freisetzung im dorsalen Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) korreliert negativ mit der empfundenen Angenehmheit einer Mahlzeit (Small et al., 2003b). Dopamin ist der wichtigste Neurotransmitter, der mit Freude und Belohnung assoziiert ist, und könnte daher positive Aspekte der Nahrungsaufnahme verstärken. Die abnehmende Rezeptordichte bei zunehmendem BMI wird als fehlender Belohnungskreislauf interpretiert, der durch pathologisch vermehrte Nahrungsaufnahme kompensiert wird (Porubská et al., 2006). Hinter der Initiation der Nahrungsaufnahme wird ein neuronales Netz um Striatum, Insula und OFC vermutet, dessen Aktivität im Wesentlichen durch Dopamin reguliert zu sein scheint (Chikama et al., 1997; Small et al., 2001; Bassareo et al., 2002). Außerdem werden diese Areale mit dem Belohnungswert von Essen in Verbindung gebracht (Berridge, 1996; Cardinal et al., 2002; Kelley and Berridge, 2002; Kelley, 2004; Kringelbach and Rolls, 2004; Kelley et al., 2005). Die in unserer Studie beobachtete verstärkte Antwort auf essens-

relevante Stimuli bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Gesunden könnte daher einen veränderten Belohnungswert von Essen bei Personen mit dieser Erkrankung widerspiegeln. Dies könnte ein Effekt der langfristigen Ernährungseinschränkungen sein, die mit der Therapie von T2DM einhergehen. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation steht die Beobachtung, dass diese Areale auch eine verstärkte Aktivierung im Zusammenhang mit Craving, zum einen speziell nach Essen, zeigen (Arana et al., 2003; Pelchat et al., 2004; Wang et al., 2004; Holsen et al., 2005; Rolls and McCabe, 2007). Zum anderen scheinen diese Areale im Allgemeinen mit der Prozessierung in Bezug auf craving-assoziierte Substanzen, wie zum Beispiel Drogen oder Alkohol, in Verbindung zu stehen (Volkow et al., 1997; Garavan et al., 2000; Bonson et al., 2002; Volkow et al., 2002; Myrick et al., 2004).

#### **4.2 Veränderter Belohnungswert von Nahrungsmitteln bei Diabetes mellitus Typ 2?**

Ergebnisse früherer Studien an gesunden Probanden zeigten verstärkte Antworten in Insula, orbitofrontalem Kortex und Basalganglien nach der Stimulation mit hochkalorischen Nahrungsmitteln, die möglicherweise einen höheren Belohnungswert aufweisen als Nahrungsmittel von niedrigerem Kaloriengehalt (Killgore et al., 2003; Killgore and Yurgelun-Todd, 2005; Rothmund et al., 2007). Auch wir konnten in diesen Regionen spezifische Aktivierungsmuster beobachten, die möglicherweise mit einem veränderten Belohnungswert von Essen in Verbindung stehen.

Zum einen konnten wir eine Modulation der Ergebnisse durch den Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel beobachten. Und zwar wiesen die Aktivierungen des linken medialen OFC, der linken Insula/Operculum und des linken Nucleus caudatus positive Korrelationen mit dem Fettgehalt auf. Dies galt jedoch nur für die Probanden mit T2DM, nicht für die gesunden Kontrollpersonen, was darauf hindeutet, dass jene sich des Fettgehaltes von Nahrungsmitteln stärker bewusst sind und sensitiver darauf reagieren. Dies ist durchaus plausibel, schließlich

tragen fettreiche Nahrungsmittel verstärkt zu Adipositas und Insulinresistenz bei, beides Faktoren, die der Entstehung eines T2DM zugrunde liegen. Interessanterweise überschneiden sich die hier genannten Regionen teilweise mit denen, die den Haupteffekt für Essensstimuli gezeigt haben. Es handelt sich bei all diesen Arealen um solche, denen eine Rolle in der Evaluation des Belohnungswertes von Essen zugeschrieben wird (Rolls et al., 1988; Rolls et al., 1990; Berridge, 1996; Watababe, 1996; Balleine and Dickinson, 2000; Elliot et al., 2000; Small et al., 2001; Cardinal et al., 2002; Kelley and Berridge, 2002; Gottfried et al., 2003; Kelley, 2004; Kringelbach and Rolls, 2004; Kelley et al., 2005; Rothe-mund et al., 2007). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Nahrung mit hohem Fettgehalt speziell für Patienten mit T2DM einen hohen Belohnungswert und motivationalen Charakter aufweist. Außerdem zeigten diese Areale in vorangegangenen Studien auch Korrelationen mit der empfundenen Angenehmheit der präsentierten Nahrungsmittel (Small et al., 2001; Arana et al., 2003; Kringelbach et al., 2003; Small et al., 2003a; de Araujo and Rolls, 2004; Wang et al., 2004; Gottfried et al., 2006; Rolls, 2006; McCabe and Rolls, 2007), ja sie wurden sogar mit Craving assoziiert (Breiter et al., 1997; Hommer, 1999; Wang et al., 1999; Garavan et al., 2000; Pelchat et al., 2004; Rolls and McCabe, 2007). Dies alles deutet darauf hin, dass Typ 2 Diabetiker fettreiche Nahrung als äußerst begehrenswert empfinden, was möglicherweise in den diätbedingten Einschränkungen, denen diese Patienten unterworfen sind, begründet liegt.

Wir haben weiterhin versucht, Korrelationen zwischen dem Fettgehalt der präsentierten Nahrungsmittel und den erhobenen Verhaltensparametern zu finden. Dabei zeigte sich im insulären Kortex ein positiver Zusammenhang mit der Zuversicht der Patienten bezüglich der Einhaltung ihres Diätplanes (DSE). Zusammen mit der erhöhten insulären Aktivität auf Stimulation mit fettreichen Nahrungsmitteln hin könnte diese Beobachtung darauf hindeuten, dass die Insula eine wichtige Rolle in der Kontrolle motivational modulierter Antworten auf Essensstimuli bzw. den Wunsch nach Essen spielt. Dies steht im Einklang mit Beobachtungen aus früheren Studien, die ergaben, dass die Insula den motivationalen Wert von Nahrung codiert, der auch als Appetitgefühl oder

Wunsch nach Essen erlebt werden kann (Small et al., 2001; Porubská et al., 2006). Des Weiteren wurden im insulären Kortex valenzspezifische Antworten beobachtet (Small et al., 2003a), was zusammen mit unseren Ergebnissen darauf hindeutet, dass fettreiche Nahrungsmittel Stimuli von hoher Salienz darstellen.

Auch in der Amygdala fanden sich verschiedene Korrelationen zwischen dem Fettgehalt und diversen Verhaltensparametern. Zum einen konnte ein positiver Zusammenhang mit emotional und external eating beobachtet werden, was suggeriert, dass die Amygdala eine Rolle in der Vermittlung emotional bedingter motivationaler Faktoren zur Nahrungsaufnahme spielt. Damit konnten wir die Beobachtungen früherer Studien bestätigen, dass die Amygdala verstärkt durch besonders anreizende Stimuli und damit solche von hohem motivationalem Wert stimuliert wird (LeDoux, 2000; Arana et al., 2003; Zald, 2003). Außerdem ließ sich eine positive Korrelation der Antworten auf Essensstimuli und Fett mit der subjektiven Einschätzung des Hungergefühls feststellen. Auch dieser Fund bestätigt Ergebnisse früherer Studien (LaBar et al., 2001; Hinton et al., 2004). Ein weiterer, in diesem Fall allerdings negativer Zusammenhang besteht zwischen dem Fettgehalt und dem DSCA-Score, also der Einhaltung der Ernährungsvorschriften. All diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Amygdala eine Rolle in der Evaluation des emotionalen Wertes und der Salienz von Essensstimuli spielt und dass ein erhöhtes Signal in dieser Region mit einer schlechteren Einhaltung der Diätvorschriften einhergeht.

Ein weiteres Areal, in dem ein Zusammenhang zwischen dem Fettgehalt des Essens und den Verhaltensparametern beobachtet werden konnte, ist der Nucleus caudatus. Hier korrelierten die Antworten auf den Fettgehalt der gezeigten Nahrungsmittel positiv mit dem emotional eating Score des DEBQ und negativ mit dem Ergebnis des DSCA-Fragebogens, also dem Einhalten des Ernährungsplanes, bei den Probanden mit Diabetes mellitus. Dem Nucleus caudatus als Teil des Striatums wurde bereits in früheren Studien eine Rolle bei motivationalen Aspekten der Nahrungsaufnahme zugeschrieben. So zeigte sich

eine verstärkte Aktivierung bei der Empfindung von Hunger sowie in der Antizipation einer Belohnung (Rolls et al., 1983; Tataranni et al., 1999; Schultz et al., 2000; Volkow et al., 2002a; Volkow et al., 2002c; Rothmund et al., 2007; Führer et al., 2008). Des Weiteren fand sich ein Zusammenhang mit der Salienz der Stimuli. So zeigten sich Korrelationen mit der Angenehmheit der Nahrung (Small et al., 2001; Small et al., 2003b), eine verstärkte Aktivierung durch hochkalorische Stimuli (Rothmund et al., 2007), sowie eine starke Assoziation mit Craving (Pelchat et al., 2004). Small und Kollegen (2001) schreiben diesem Areal sogar einen Part in der Initiation der Nahrungsaufnahme zu. All diese Ergebnisse suggerieren, dass der Nucleus caudatus eine wichtige Rolle in der Evaluation emotionaler bzw. motivationaler sowie belohnender Werte von Essensreizen spielen könnte und dass seine verstärkte Antwort auf saliente Nahrungsstimuli, besonders von Nahrung mit hohem Fettgehalt, mit schlechterem Einhalten der Diätvorschriften bei T2DM einhergeht.

Ein weiterer Hinweis auf einen veränderten Belohnungswert von Essen für unser Probandenkollektiv fand sich bei der Untersuchung einer Modulation der Aktivierungen durch den Zuckergehalt der gezeigten Nahrungsmittel. Hier zeigte sich bei beiden Gruppen eine positive Korrelation mit der Aktivität im rechten medialen OFC und dem Nucleus caudatus. Wie bereits erwähnt, stehen diese beiden Regionen stark mit dem Belohnungswert und der empfundenen Angenehmheit von Essen in Verbindung. Außerdem werden sowohl der rechte OFC als auch das Caudatum mit Hunger bzw. dem Wunsch nach Essen in Verbindung gebracht (Rolls et al., 1988; Critchley and Rolls, 1996; Tataranni et al., 1999; Gautier et al., 2000; O'Doherty et al., 2000; Gautier et al., 2001; Small et al., 2001; Gottfried et al., 2003; Hinton et al., 2004). Auch Craving und die Initiation der Nahrungsaufnahme scheinen, wie ich bereits ausgeführt habe, in diesen Regionen ihr Korrelat zu finden. Wir können also zunächst festhalten, dass Nahrungsmittel von hohem Zuckergehalt einen hohen Belohnungswert für unser Probandenkollektiv zu haben scheinen. Allerdings haben wir diese Beobachtung sowohl bei den Diabetikern als auch bei den gesunden Kontrollpersonen gemacht, daher kann der Grund für diese Veränderung nicht allein in der

Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 liegen. Rothmund und Kollegen (2007) fanden eine BMI-abhängige Aktivierung dieser Regionen beim Betrachten hochkalorischer Nahrungsmittel, die bei Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen wesentlich höher war. Da wir in unserer Studie ausschließlich Personen mit einem durchschnittlichen BMI über 30 untersucht haben, liegt die erhöhte Aktivität in OFC und Striatum beim Betrachten von Nahrungsmitteln mit hohem Zuckergehalt vermutlich darin begründet. Bestärkt wird diese Schlussfolgerung durch die Beobachtung, dass die DA-D2-Rezeptordichte bei Adipösen in diesen Regionen erniedrigt ist, was als fehlender Belohnungskreislauf interpretiert wird, der durch pathologisch vermehrte Nahrungsaufnahme kompensiert wird (Wang et al., 2001). Ergebnisse früherer Studien zeigen, dass die direkte pharmakologische Aktivierung des Netzwerks, das mit dem Belohnungswert von Essen in Verbindung steht, Hyperphagie produziert und vorzugsweise die Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Fett- und Zuckergehalt erhöht, selbst wenn eine Sättigung bereits eingetreten ist, was letztendlich zu Adipositas führen kann (Petrovich et al., 2002; Kelley, 2004). Außerdem ließ sich anhand menschlicher Verhaltensdaten zeigen, dass die individuelle Tendenz Belohnungen zu verfolgen in starkem Zusammenhang steht mit dem relativen Körpergewicht, dem Craving nach Nahrung und Hyperphagie, zentralen Faktoren bei der Entstehung und Ernsthaftigkeit von Adipositas (Bulik et al., 2003; Davis et al., 2004; Dawe and Loxton, 2004; Franken and Muris, 2005). All diese Ergebnisse suggerieren, dass eine verstärkte Aktivierung in orbitofrontalem Kortex und Nucleus caudatus einen erhöhten Belohnungswert besonders von hochkalorischer Nahrung kodiert und somit wesentlich zur Entstehung von Adipositas beiträgt, einem wichtigen ätiologischen Faktor bei der Manifestation von T2DM.

Schließlich bestärkt noch eine weitere Beobachtung die These, dass sich der Belohnungswert von Nahrungsmitteln bei Patienten mit T2DM verändert hat. Wir fanden, dass bei diesen Probanden die Antworten des bilateralen Nucleus caudatus positiv mit den subjektiven Appetitratings korrelierten. Ich habe bereits beschrieben, dass diese Region in die Regulation der Nahrungsaufnahme invol-

viert ist und mit dem Belohnungswert und der empfundenen Angenehmheit von Essen in Verbindung steht. Außerdem wird die Aktivität durch Hunger sowie Craving moduliert und ist erhöht bei der Stimulation mit hochkalorischer Nahrung, bzw. in unserem Fall Nahrung von hohem Fett- oder Zuckergehalt. Des Weiteren habe ich auf die reduzierte DA-D2-Rezeptordichte bei zunehmendem BMI hingewiesen, die auf einen fehlenden Belohnungskreislauf hindeutet, der durch Hyperphagie kompensiert wird. Der Zusammenhang mit dem subjektiven Appetitrating eröffnet jetzt eine neue Perspektive, die über das reine Decken von physiologischen Bedürfnissen hinausgeht. Im Unterschied zu Hunger stellt das Gefühl von Appetit ein psychologisches Verlangen nach Essen dar, ohne dass dem jedoch ein metabolisches Bedürfnis zugrunde läge (Porubská et al., 2006). Bereits Rothmund und Kollegen (2007) haben festgestellt, dass bei adipösen Personen das dorsale Striatum, dessen Aktivität mit dem Aufrechterhalten des Energiehaushaltes assoziiert wird (Volkow et al., 2002c), auch in einem Zustand ausreichender Energieversorgung aktiv bleibt. Daher scheint es wahrscheinlich, dass Lernprozesse wie klassische Konditionierung die Antizipation und prädiktive Repräsentation des motivationalen Wertes der Stimuli beeinflussen haben könnten (O'Doherty et al., 2002; O'Doherty et al., 2006). Somit liegt die Vermutung nahe, dass im dorsalen Striatum, dem auch der Nucleus caudatus angehört, sowohl physiologische als auch psychologische Faktoren zusammenspielen und zur Motivation zur Nahrungsaufnahme beitragen.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass bei Patienten mit T2DM die Antworten in Insula, orbitofrontalem Kortex und Basalganglien auf saliente Essensstimuli, also solche mit hohem Fett- oder Zuckergehalt, verstärkt sind. Diese Regionen sind mit dem Belohnungswert sowie der emotionalen und motivationalen Bedeutung von Nahrung assoziiert. Bei Personen mit T2DM scheinen diese Werte vermutlich aufgrund der diätetischen Restriktionen, denen sie unterworfen sind, verändert zu sein. Dies ist mit einem stärkeren Wunsch besonders nach fett- und zuckerreichem Essen verbunden und geht letztendlich mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem schlechteren Einhalten der Ernährungsvorschriften einher.

### **4.3 Aktivität in Insula und OFC korreliert positiv mit external eating, DSCA, DSE und dem subjektiven Hungergefühl**

Nachdem wir also die Zusammenhänge zwischen der zerebralen Aktivität und diversen physikalischen Eigenschaften der gezeigten Nahrungsstimuli näher untersucht haben, wollen wir uns nun den Korrelationen zwischen aktivierten Gehirnregionen und den erhobenen Verhaltensparametern widmen.

Zunächst einmal konnten wir feststellen, dass die Aktivität im bilateralen medialen orbitofrontalen Kortex positiv mit dem external eating Score des DEBQ korreliert. Es scheint also ein Zusammenhang zu bestehen zwischen einem erhöhten BOLD-Signal im medialen OFC und der Nahrungsaufnahme als Antwort auf externe Reize, wie zum Beispiel den Anblick oder Geruch von Essen. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die eine Aktivierung des OFC im Zusammenhang mit der Verarbeitung extrinsischer appetitanregender Informationen beobachteten (Killgore et al., 2003; Hinton et al., 2004). In der Tat scheint der mediale OFC besonders bei anreizenden Menüs aktiv zu sein (Arana et al., 2003). In vorangegangenen funktionell bildgebenden Studien wurde außerdem gezeigt, dass die regionale zerebrale Durchblutung (regional cerebral blood flow, rCBF) des orbitofrontalen Kortex mit den subjektiven Ratings für die Angenehmheit von Essensstimuli korreliert (Anderson et al., 2003; de Araujo et al., 2003; Kringelbach et al., 2003; Rolls et al., 2003). Daraus ist auf eine Rolle dieser Region in der Verarbeitung und Evaluation motivational wichtiger Stimuli und ihres Belohnungswertes zu schließen (Arana et al., 2003; Beaver et al., 2006). Als Konsequenz hieraus wurde von verschiedenen Autoren ein Zusammenhang zwischen der Aktivität des OFC und der Motivation zur Nahrungsaufnahme beschrieben (Critchley and Rolls, 1996; O'Doherty et al., 2000; Small et al., 2001; Rothmund et al., 2007). Small und Kollegen (2001) gehen sogar so weit zu sagen, dass der caudomediale OFC, zusammen mit Insula und Striatum, Teil eines neuronalen Netzes ist, welches der Initiation der Nahrungsaufnahme zugrunde liegt. Und tatsächlich scheint er eine wichtige Rolle beim Treffen zielgerichteter Entscheidungen und bei der Einschätzung der Konsequenzen seiner Handlungen in der Zukunft zu spielen

(Bechara et al., 1994; Valentin et al., 2007). Dies alles deutet darauf hin, dass Personen, die eine erhöhte Aktivität des medialen orbitofrontalen Kortex auf eine Stimulation mit anreizenden Nahrungsstimuli hin zeigen, verstärkt durch externe Reize zur Nahrungsaufnahme angeregt werden.

Weitere Korrelationen fanden sich in der Aktivierung von Insula und OFC und den bei den Probanden mit T2DM erhobenen Verhaltensparametern. Wir konnten einen positiven Zusammenhang zwischen der Aktivität des rechten medialen und bilateralen lateralen OFC sowie der Insula und dem DSE-Score feststellen, also der Zuversicht der Patienten bezüglich des Einhaltens ihrer Ernährungsvorschriften. Wie bereits erwähnt, wird der orbitofrontale Kortex sowohl mit der Repräsentation des affektiven Wertes von Nahrungsstimuli wie auch deren Belohnungswert assoziiert. Außerdem spielt er eine Rolle bei zielgerichtetem Verhalten, Zielselektion und dem Treffen von Entscheidungen sowie der Einschätzung der Konsequenzen seiner Handlungen. Speziell der laterale OFC wird auch mit Antwortinhibition in Verbindung gebracht. Arana und Kollegen (2003) beobachteten hier eine verstärkte Aktivierung, wenn Antworten auf alternative begehrenswerte Objekte unterdrückt werden mussten, um das am meisten bevorzugte auszusuchen. Ebenso wie dem orbitofrontalen wird auch dem insulären Kortex eine Assoziation mit der Angenehmheit und dem Belohnungswert von Essensstimuli sowie der Motivation zur Nahrungsaufnahme zugeschrieben (Balleine and Dickinson, 2000; Small et al., 2001). All diese Beobachtungen weisen auf eine in diesen Regionen stattfindende kognitive Kontrolle zukünftiger Handlungen, speziell bezüglich der Nahrungsaufnahme, hin. Personen mit einem erhöhten rCBF in diesen Arealen sind zuversichtlicher was den Umgang mit ihren diätetischen Restriktionen angeht.

Außerdem konnten wir einen positiven Zusammenhang zwischen der Aktivität des lateralen OFC und der Fähigkeit der Typ 2 Diabetiker zur Einhaltung ihres Diätplanes feststellen, gemessen mithilfe des DSCA. In Anbetracht der bereits erwähnten Rolle des lateralen orbitofrontalen Kortex bei Antwortinhibition und dem Treffen von Entscheidungen, deutet dies darauf hin, dass diese Region

insbesondere bei solchen Personen auf eine Stimulation mit Essensreizen antwortet, die ihrem Diätplan besonders gewissenhaft nachkommen.

Schließlich untersuchten wir noch den Zusammenhang zwischen der individuellen Einschätzung des Hungergefühls und der zerebralen Aktivierung. Hierbei war eine positive Korrelation mit der Aktivität in medialem und lateralem OFC, Insula und Amygdala zu beobachten. Auch dies steht im Einklang mit zahlreichen früheren Studien, die eine Zunahme des rCBF in diesen Regionen mit zunehmendem Hungergefühl bzw. eine Abnahme mit zunehmender Sättigkeit verzeichnen konnten (Rolls et al., 1988; Rolls et al., 1989; Scott et al., 1995; Critchley and Rolls, 1996; Tataranni et al., 1999; O'Doherty et al., 2000; LaBar et al., 2001; Morris and Dolan, 2001; Small et al., 2001; Gottfried et al., 2003; Hinton et al., 2004; Wang et al., 2004; Rothmund et al., 2007; Führer et al., 2008). Der physiologische Zustand „Hunger“ scheint also ein ganzes Netz an Regionen zu rekrutieren, die mit der Verarbeitung von Belohnung und Emotion, der Wahrnehmung interner Zustände, zielgerichtetem Verhalten und klassischer Konditionierung assoziiert werden (Hugdahl et al., 1995; Rothmund et al., 2007). Dieser Effekt ist bei adipösen Personen stärker ausgeprägt als bei normalgewichtigen (Gautier et al., 2000). Demnach scheinen Amygdala und OFC auch aufgrund von Veränderungen intrinsischer Prozesse, wie z. B. dem Gefühl von Hunger, aktiviert zu werden und somit auch die biologische und motivationale Bedeutung von Essensstimuli zu repräsentieren, nicht nur deren sensorische Eigenschaften (LeDoux, 2000; Rolls, 2000). In der Tat scheinen in Amygdala und orbitofrontalem Kortex intrinsische und extrinsische motivationale Faktoren zur Nahrungsaufnahme zu konvergieren (LaBar et al., 2001; Hinton et al., 2004). Ähnliches gilt für den insulären Kortex. Auch diese Region könnte für die Verarbeitung interozeptiver Stimuli von Bedeutung sein (Augustine, 1996; Small et al., 1999). Des Weiteren wurde postuliert, dass sich hier die autonomen, sensorischen und affektiven Repräsentationen von Reizen überschneiden (Small et al., 2001). Der insuläre Kortex besitzt wichtige anatomische Verbindungen mit Amygdala und orbitofrontalem Kortex (Augustine, 1996).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Insula, orbitofrontaler Kortex und Amygdala eine wichtige Rolle im Diätverhalten zu spielen scheinen. Einerseits zeigten diese Regionen verstärkte Antworten auf Nahrungsstimuli bei Individuen, für die Essen eine größere Versuchung darstellt (gemessen mittels DEBQ und subjektivem Hungerrating). Andererseits konnten wir hier aber auch ein erhöhtes Signal beobachten bei Personen, die sich strenger an ihre Ernährungsvorschriften halten und diesbezüglich zuversichtlicher sind (gemessen mit dem DSCA und DSE). Dies suggeriert, dass diese Areale eine wichtige Rolle in der Kontrolle motivational modulierter Antworten auf Essensstimuli und den Drang zu Essen spielen. Folglich ist ein hohes Signal als Reaktion auf Nahrungsreize mit der Fähigkeit, erfolgreich einer Versuchung zu widerstehen und sich so besser an seine Diät halten zu können, assoziiert. Es scheint, dass emotional basierter Essensdrang, der als Reaktion auf Gedanken an fettthaltige Nahrungsmittel oder bestimmte sensorische Reize entsteht, aktiv inhibiert wird. Diese Interpretation stimmt mit der Erkenntnis überein, dass der mediale OFC akute Wünsche zugunsten längerfristiger Ziele unterdrückt (Bechara et al., 1994; Bechara et al., 2000; Camille et al., 2004).

#### **4.4 Aktivität in Amygdala und Basalganglien korreliert positiv mit dem emotionalen/motivationalen Belohnungswert der ES und negativ mit dem DSCA**

Im Gegensatz dazu zeigte die verstärkte Aktivität eines Clusters von Strukturen, die mit Belohnungslernen assoziiert werden, positive Korrelationen mit dem emotionalen bzw. motivationalen und dem Belohnungswert der Essensstimuli und negative mit der Einhaltung des Diätplanes (DSCA). Es handelt sich bei diesen Regionen um Amygdala, Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens.

Speziell die Aktivität des Nucleus caudatus wies starke positive Korrelationen mit zwei Aspekten des DEBQ auf. Sowohl restraint als auch emotional eating ließen sich mit einer Erhöhung des BOLD-Signals in Verbindung bringen. Dies

deutet darauf hin, dass dieses Kerngebiet mit dem motivationalen Aspekt der Nahrungsaufnahme in Verbindung steht. Personen, die beim Anblick von Essen hier eine verstärkte Aktivierung aufweisen, werden vermehrt durch emotionale Erregungszustände zur Nahrungsaufnahme motiviert, bzw. sie spüren ein stärkeres Verlangen nach Essen aufgrund diätetischer Restriktionen, wie sie bekanntlich bei Typ 2 Diabetikern bestehen. Bereits frühere Studien brachten den Nucleus caudatus mit der Erwartung einer Belohnung in Verbindung (Rolls et al., 1983; Schultz et al., 2000; Kelley and Berridge, 2002; O'Doherty et al., 2002; Rothmund et al., 2007). Die Aktivität zeigte sich nicht nur abhängig vom gegenwärtigen Hungergefühl (Tataranni et al., 1999; Hinton et al., 2004; Führer et al., 2008), sondern auch bereits von dem Wunsch nach Essen oder dem Gefühl von Craving im Allgemeinen (Breiter et al., 1997; Hommer, 1999; Pelchat et al., 2004; Rolls and McCabe, 2007). All diese Ergebnisse suggerieren, dass das Caudatum eine wichtige Rolle in der hedonistisch getriebenen Motivation zur Nahrungsaufnahme spielt, unabhängig von den aktuellen physiologischen Bedürfnissen des Organismus. Small und Kollegen (2001) schreiben ihm sogar einen Part in der Initiation der Nahrungsaufnahme zu.

Weitere Korrelationen zerebraler Aktivität mit Aspekten des Ernährungsverhaltens fanden sich in Putamen und Nucleus accumbens sowie der Amygdala. Der rCBF dieser Regionen steht in negativem Zusammenhang mit dem DSCA-Score, also der Fähigkeit der Patienten mit T2DM sich an ihren Ernährungsplan zu halten. Auch dies sind Strukturen, die in starkem Zusammenhang mit dem Belohnungswert von Nahrung stehen (Rolls et al., 1983; Berridge, 1996; Schultz et al., 2000; O'Doherty et al., 2002; Berridge and Robinson, 2003; Smith and Berridge, 2005; Beaver et al., 2006; Rothmund et al., 2007), sowie mit Hunger und Appetit bis hin zu Craving (Grant et al., 1996; Childress et al., 1999; Tataranni et al., 1999; LaBar et al., 2001; Morris and Dolan, 2001; Del Parigi et al., 2002; Hinton et al., 2004; Porubská et al., 2006; Rolls and McCabe, 2007). Besonders stark war die Aktivierung auch, wenn die präsentierten Nahrungsmittel als sehr anreizend empfunden wurden, bzw. einen hohen Kaloriengehalt aufwiesen (Small et al., 2001; Arana et al., 2003; Small et al., 2003b;

Rothmund et al., 2007). Dies steht im Einklang mit unserer Beobachtung einer positiven Korrelation der Aktivität mit dem Fettgehalt der Nahrung. Die Beobachtung früherer Studien, dass in diesen Hirnstrukturen die Motivation zur Nahrungsaufnahme reguliert wird (Chikama et al., 1997; Bassareo et al., 2002), konnte also durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Darüber hinaus können wir sogar sagen, dass eine erhöhte Aktivität innerhalb der Basalganglien und der Amygdala sich negativ auf die Einhaltung von bestehenden Ernährungsvorschriften auswirkt.

Im Hinblick auf die Verarbeitung von Belohnungswerten ist an dieser Stelle auf die Dissoziation von Amygdala und orbitofrontalem Kortex diesbezüglich hinzuweisen. Beide Areale werden mit der Motivation zur Nahrungsaufnahme aufgrund eines hohen Belohnungswertes von Nahrung in Verbindung gebracht. Wir konnten aber zeigen, dass der OFC im Unterschied zu Amygdala auch mit der Kontrolle des Essverhaltens und dem Widerstehen von Versuchungen assoziiert ist. Diese Dissoziation von OFC und Amygdala bezüglich der Prozessierung von Belohnung wurde bereits von anderen postuliert (Baxter and Murray, 2002; O'Doherty, 2003; Kringelbach, 2005). Obwohl beide Regionen auf Essensstimuli, besonders solche von hohem Belohnungswert, und konditionierte Stimuli, die mit Essen assoziiert sind, antworten (Rolls et al., 1989; Critchley and Rolls, 1996; Arana et al., 2003; Zald, 2003; Hinton et al., 2004), besteht der entscheidende Unterschied zwischen ihnen darin, dass der OFC, nicht jedoch die Amygdala, in Zielselektion und zielgerichtetes Lernen involviert ist (Arana et al., 2003; O'Doherty, 2003; Hinton et al., 2004; Valentin et al., 2007).

Eine weitere Korrelation der Aktivität in den Basalganglien fand sich hinsichtlich der Appetitratings. Eine hohe Aktivität ging hier mit einem verstärkten Appetitgefühl einher. Dieser Effekt ließ sich bei beiden Gruppen im Putamen und Nucleus accumbens feststellen, im Nucleus caudatus jedoch verstärkt bei den Probanden mit T2DM. Auch dieses Ergebnis reiht sich nahtlos in die Beobachtungen früherer Studien ein, die einen Zusammenhang zwischen dem subjektiven Appetitgefühl bzw. dem Verlangen nach Essen und der Aktivität in den

Basalganglien beschreiben konnten (Volkow et al., 2002a; Volkow et al., 2002c; Pelchat et al., 2004; Porubská et al., 2006; Rolls and McCabe, 2007).

In der Zusammenfassung deuten unsere Ergebnisse also darauf hin, dass Amygdala, Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens eine wichtige Rolle in der Evaluation des emotionalen bzw. motivationalen sowie des Belohnungswertes von Nahrungsstimuli spielen und dass sich eine verstärkte Aktivität bei Essensreizen in diesen Regionen negativ auf die Einhaltung eines Ernährungsplanes bei Typ 2 Diabetikern auswirkt. Demnach finden sich bei Individuen, für die Essen mit emotionaler Beruhigung assoziiert ist, erhöhte Antworten auf Nahrung in den oben beschriebenen Regionen. Darüber hinaus zeigen diese Areale eine stärkere Antwort auf Nahrungsmittel, die begehrenswerter erscheinen. Dies deutet darauf hin, dass eine vermehrte Aktivität hier ein Hindernis im erfolgreichen Einhalten von Diätvorschriften widerspiegelt. Basierend auf diesen Beobachtungen postulieren wir, dass an T2DM erkrankte Personen, die Schwierigkeiten im Einhalten ihrer Diät haben, Essen einen höheren Belohnungswert beimessen als solche, denen dies gelingt.

#### **4.5 Appetit: subjektives Rating und fMRT**

Ein äußerst interessanter, jedoch gänzlich unerwarteter Fund dieser Studie ergab sich in Bezug auf die subjektiven Appetitratings. Wir konnten hier eine deutliche Diskrepanz zwischen den subjektiven Angaben und den mittels fMRT gemessenen physiologischen Hirnantworten bei den Probanden mit T2DM feststellen. Während die subjektiven Appetitratings der essensrelevanten Stimuli bei den Diabetikern im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedriger ausfielen, war der Gesamthirnmotivationsindex, besonders in den appetitassoziierten Regionen, bei diesem Probandenkollektiv deutlich erhöht. Dies deutet auf Unterschiede in der expliziten und impliziten Evaluation und individuellen Präferenz von Nahrung hin. Damit liegt die Vermutung nahe, dass die niedrigeren Appetitratings als sozial erwünschte Antworten zu interpretieren sind, mit denen die Patienten die Empfehlungen von Ernährungsberatern etc. wiedergeben,

während die fMRT-Bilder eine andere Sprache sprechen. Die erhöhten Antworten in emotional-motivationalen Arealen weisen auf eine stärkere Salienz von Essen hin, die möglicherweise das Resultat der langjährigen diätetischen Restriktionen ist. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits in anderen Studien gemacht. Auch hier fand sich jeweils eine Diskrepanz zwischen subjektiven Valenzratings und physiologischen Antworten, einmal in Bezug auf hoch- und niedrigkalorische Nahrung (Rothmund et al., 2007), und einmal in Bezug auf Alkohol bei Alkoholikern (Grüsser et al., 2002). Auch diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass Alkohol oder hochkalorische Nahrung in der jeweiligen Personengruppe nicht erwünscht sind, aber dennoch eine starke affektive und motivationale Antwort hervorrufen. Aus all diesen Beobachtungen lässt sich ableiten, dass man, um eine möglichst exakte Einschätzung des Belohnungswertes von Essen bei Personen mit T2DM zu erhalten, eher implizite und objektive Messinstrumente benötigt als sich ausschließlich auf subjektive Einschätzungen zu berufen.

Andererseits beinhaltet das Gefühl von Appetit vermutlich mehr als lediglich die sensorische und somatische Motivation, die in der zerebralen Aktivierung reflektiert ist. Besonders einige Aspekte der sozialen Motivation, die dem Essen, besonders aber dem Zurückweisen bestimmter Nahrungsmittel, zugrunde liegen, werden durch diese Gehirnantworten vermutlich nicht erfasst.

#### **4.6 Korrelation der Aktivität des visuellen Kortex mit dem Volumen der gezeigten Nahrungsmittel**

Abschließend ist noch eine weitere Beobachtung erwähnenswert, die allerdings nicht die beschriebenen *regions of interest* betrifft. Wir fanden eine positive Korrelation der Aktivität des bilateralen okzipitalen oder auch visuellen Kortex mit dem Volumen der gezeigten Nahrungsmittel. Ähnliche Funde wurden bereits in früheren Studien beschrieben. So haben auch dort Essensbilder eine verstärkte Aktivierung diverser Areale im visuellen Kortex hervorgerufen, besonders wenn diese mit positivem Affekt oder hohem Kaloriengehalt der Nahrungs-

mittel verbunden waren (Simmons et al., 2005; Killgore et al., 2007). Es handelte sich hierbei um Regionen, denen die Repräsentation von Objektformen zugeschrieben wird. Eine volumenabhängige Aktivitätsänderung wurde allerdings noch nicht beschrieben.

Außerdem zeigte sich eine weitere volumenabhängige Modulation des BOLD-Signals im bilateralen medialen orbitofrontalen Kortex. Diese war negativ bei den Probanden mit T2DM und positiv bei den gesunden Kontrollpersonen. Wie bereits mehrfach erwähnt, wird dieser Region eine Assoziation mit Belohnungswerten zugeschrieben.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieser Studie machen deutlich, dass das Leben mit Diabetes mellitus Typ 2 und den damit assoziierten Ernährungsvorschriften die zerebrale Verarbeitung von essensrelevanten Stimuli in den damit assoziierten Gehirnarealen moduliert. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, handelt es sich dabei um den insulären Kortex, den orbitofrontalen Kortex, die Amygdala, sowie Putamen, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens. Diese Strukturen, in dieser Studie als *regions of interest* definiert, bilden einen so genannten „reward circuit“, der belohnende Eigenschaften, beispielsweise von Essen, vermittelt. Dies wurde bereits von anderen Autoren beschrieben, und zwar speziell in Bezug auf Essen (Small et al., 2001; Killgore and Yurgelun-Todd, 2005; Simmons et al., 2005; Beaver et al., 2006; Rolls and McCabe, 2007; Rothmund et al., 2007), aber auch im Allgemeinen (Kringelbach, 2005; Wise, 2002). Aufgrund von Aktivitätsanstiegen in diesem Kreislauf scheinen also bei Personen, die an T2DM erkrankt sind, die emotionale und motivationale Salienz sowie der Belohnungswert von Nahrung zuzunehmen. Dies gilt besonders für Nahrungsmittel von hohem Fettgehalt. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass das Einhalten von Diätempfehlungen und die Selbstwirksamkeit diesbezüglich neurologische Korrelate in motivationalen und affektiven Gehirnregionen haben.

Diese Beobachtungen haben diverse Implikationen für die Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Ein wesentlicher Aspekt der Therapie ist hier das in der Regel lebenslange Einhalten bestimmter Ernährungsempfehlungen, bestehend in einer ausgewogenen Diät mit niedriger Fett- und Zuckeraufnahme, jedoch reich an Ballaststoffen. Um den Patienten diesbezüglich eine Hilfestellung zu geben und die Compliance auf Dauer zu fördern, sind daher Interventionen vonnöten, die auf den durch die Langzeitdiät veränderten Belohnungswert von Essen abheben und so eine auf lange Sicht erfolgreiche Therapie ermöglichen. Denn nur durch eine dauerhaft effektive Behandlung kann das Risiko für diabetesassoziierte Folgeerkrankungen weitestgehend minimiert werden.

## 5 Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ 2 wird aufgrund weltweit zunehmender Inzidenz bereits in naher Zukunft eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität darstellen. Das Risiko diabetesassoziierter Folgeerkrankungen kann jedoch durch eine erfolgreiche Modifikation der Essgewohnheiten anhand spezifischer Ernährungsempfehlungen reduziert werden. Allerdings haben viele Patienten Schwierigkeiten, diese Diätvorschriften dauerhaft einzuhalten. Bereits bei Gesunden führen eine temporäre Essensdeprivation und restriktive Diät zu einer Veränderung des positiven Verstärkungswertes von Nahrung. Die Auswirkungen der lebenslangen Diät auf Patienten mit T2DM sind bislang jedoch nur wenig erforscht.

Daher haben wir mittels fMRT die zerebrale Verarbeitung visuell präsentierter Essensstimuli bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht und diese Ergebnisse mit Untersuchungen hinsichtlich des Appetitgefühls, der der Nahrungsaufnahme zugrunde liegenden motivationalen Faktoren, sowie des Einhaltens der Ernährungsempfehlungen und der eigenen Zuversicht diesbezüglich kombiniert.

Die Ergebnisse zeigen, dass Personen mit T2DM eine verstärkte Antwort auf essensrelevante Stimuli in Insula, orbitofrontalem Kortex und Basalganglien aufweisen. Insbesondere konnten wir innerhalb dieser Areale eine erhöhte Sensitivität auf den Fettgehalt der Nahrung beobachten. Darüber hinaus fand sich eine Korrelation der Aktivität in Insula und OFC mit external eating, der Einhaltung des Diätplanes sowie der Zuversicht bezüglich der Compliance. Im Gegensatz dazu korreliert die Aktivität in Amygdala und Basalganglien, Strukturen, die mit Belohnungslernen assoziiert sind, positiv mit dem emotionalen und Belohnungswert der Essensstimuli und negativ mit der Einhaltung des Ernährungsplanes.

Daraus ist zu schließen, dass das Befolgen einer lebenslangen Diät bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die zerebrale Antwort auf Essensreize verändert, indem deren emotionale und motivationale Salienz sowie ihr Belohnungswert zunehmen, und dass diese Veränderungen Auswirkungen auf das Einhalten der spezifischen Ernährungsempfehlungen haben.

## 6 Abbildungen und Tabellen

- Abbildung 1:** Blutglucosespiegel bei Probanden mit T2DM und gesunden Kontrollpersonen
- Abbildung 2:** Appetit-Rating von Probanden mit T2DM und gesunden Kontrollpersonen
- Abbildung 3:** Insula: verstärkte Aktivierung für ES>NS
- Abbildung 4:** Insula: positive Korrelation mit DSE
- Abbildung 5:** OFC: verstärkte Aktivierung für ES>NS
- Abbildung 6:** OFC: positive Korrelation mit DSE
- Abbildung 7:** OFC: positive Korrelation mit subjektivem Hunger-Rating; beide Gruppen
- Abbildung 8:** Caudatum: verstärkte Aktivierung für ES>NS, DM>CO
- Abbildung 9:** Putamen: negative Korrelation mit DSCA
- Abbildung 10:** Amygdala: positive Korrelation der Antworten auf ES und Fettgehalt mit subjektivem Hunger-Rating; negative Korrelation der Antworten auf Fettgehalt mit DSCA
- 
- Tabelle 1:** Charakteristika der Probanden und Verhaltensdaten
- Tabelle 2:** Signifikant aktivierte Gehirnregionen für ES > NS, beide Gruppen
- Tabelle 3:** Signifikant aktivierte Gehirnregionen für ES > NS, DM > CO
- Tabelle 4:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Fettgehalt, beide Gruppen
- Tabelle 5:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Fettgehalt, DM > CO
- Tabelle 6:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Zuckergehalt, beide Gruppen
- Tabelle 7:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Volumen, beide Gruppen
- Tabelle 8:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Volumen, DM > CO

- Tabelle 9:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Appetit-Rating, beide Gruppen
- Tabelle 10:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem Appetit-Rating, DM > CO
- Tabelle 11:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und dem subjektiven Hunger-Rating, beide Gruppen
- Tabelle 12:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und den Indizes für das Essverhalten, beide Gruppen, DEBQ emotional eating
- Tabelle 13:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und den Indizes für das Essverhalten, beide Gruppen, DEBQ external eating
- Tabelle 14:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und den Indizes für das Essverhalten, beide Gruppen, DEBQ restraint eating
- Tabelle 15:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und der Einhaltung des Diätplanes (DSCA)
- Tabelle 16:** Gehirnregionen mit negativen Korrelationen zwischen ES > NS und der Einhaltung des Diätplanes (DSCA)
- Tabelle 17:** Gehirnregionen mit positiven Korrelationen zwischen ES > NS und der Selbstwirksamkeit im Einhalten des Diätplanes (DSE)
- Tabelle 18:** Überblick über alle Aktivierungen und Korrelationen in Bezug auf die *regions of interest*

## 7 Literaturverzeichnis

**Allen GV, Saper CB, Hurley KM, Cechetto DF (1991):** Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 311: 1-16

**Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N (2003):** Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6: 196-202

**Arana FS, Parkinson JA, Hinton E, Holland AJ, Owen AM, Roberts AC (2003):** Dissociable contributions of the human amygdala and orbitofrontal cortex to incentive motivation and goal selection. *J Neurosci* 23: 9632-9638

**Ary DV, Toobert D, Wilson W, Glasgow RE (1986):** Patient perspective on factors contributing to nonadherence to diabetes regimen. *Diabetes Care* 9: 168-172

**Ashburner J, Friston KJ (2003):** Spatial normalization using basis functions. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD. *Human brain function*. 2<sup>nd</sup> edition, Academic Press

**Augustine JR (1996):** Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 229-224

**Balleine BW, Dickinson A (2000):** The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *J Neurosci* 20: 8954-8964

**Balleine BW, Killcross AS, Dickinson A (2003):** The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J Neurosci* 23: 666-675

**Bandura A (1977):** Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84: 191-215

**Bassareo V, De Luca MA, Di Chiara G (2002):** Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *J Neurosci* 22: 4709-4719

**Bassareo V, Di Chiara G (1999):** Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci* 11: 4389-4397

**Baxter MG, Murray EA (2002):** The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3: 563-573

**Baxter MG, Parker A, Lindner CC, Izquierdo AD, Murray EA (2000):** Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 20: 4311-4319

**Baylis LL, Gaffan D (1991):** Amygdectomy and ventromedial prefrontal ablation produce similar deficits in food choice and in simple object discrimination learning for an unseen reward. *Exp Brain Res* 86: 617-622

**Beaver JD, Lawrence AD, van Ditzhuijzen J, Davis MH, Woods A, Calder AJ (2006):** Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *J Neurosci* 26: 5160-5166

**Beckmann CF, Smith SM (2004):** Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 23: 137-152

**Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994):** Insensitivity to future consequences following damages to human prefrontal cortex. *Cognition* 50: 7-15

**Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000):** Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10: 295-307

**Berridge KC (1996):** Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20: 1-25

**Berridge KC, Robinson TE (2003):** Parsing reward. *Trends Neurosci* 26: 507-513

**Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, Kurian V, Ernst M, London ED (2002):** Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* 26: 376-386

**Bradley MM, Lang PJ (1994):** Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 25: 49-59

**Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE (1997):** Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19: 591-611

**Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS (2003):** Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord* 33: 293-298

**Camille N, Coricelli G, Sallet J, Pradat-Diehl P, Duhamel JR, Sirigu A (2004):** The involvement of the orbitofrontal cortex in the experience of regret. *Science* 304: 1167-1170

**Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ (2002):** Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 23: 321-352

**Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA (1996):** Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76: 571-581

**Chikama M, McFarland NR, Amaral DG, Haber SN (1997):** Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci* 17: 9686-9705

**Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien C (1999):** Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 156: 11-18

**Corwin RL (2000):** Biological and behavioral consequences of food restriction. *Appetite* 34: 112

**Critchley HD, Rolls ET (1996):** Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 75: 1673-1686

**Davis C, Strachan S, Berkson M (2004):** Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite* 42: 131-138

**Dawe S, Loxton NJ (2004):** The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 343-351

**de Araujo IE, Rolls ET (2004):** The representation in the human brain of food texture and oral fat. *J Neurosci* 24: 3086-3093

**de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N (2003):** Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* 18: 2059-2068

**Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, Tataranni PA (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

**Duvernoy HM (1999):** *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*. 2. Aufl., Springer, New York

**Elliot R, Dolan RJ, Frith CD (2000):** Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10: 308-317

**Epstein LH, Truesdale R, Wojcik A, Paluch RA, Raynor HA (2003):** Effects of deprivation on hedonics and reinforcing value of food. *Physiol Behav* 78: 221-227

**Franken IH, Muris P (2005):** Individual differences in reward sensitivity are related to food craving and relative body weight in healthy women. *Appetite* 45: 198-201

**Frercks HJ, Renz-Polster H (2004):** Diabetes mellitus. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg.). *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Aufl., Urban & Fischer bei Elsevier, München, S. 804-840

**Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995a):** Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210

**Friston KJ, Frith CD, Turner R, Frackowiak RSJ (1995b):** Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Neuroimage* 2: 157-165

**Fudge JL, Breitbart MA, Danish M, Pannoni V (2005):** Insular and gustatory inputs to the caudal ventral striatum in primates. *J Comp Neurol* 490: 101-118

**Führer D, Zysset S, Stumvoll M (2008):** Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity* (Silver Spring) [Epub ahead of print]

**Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA (2000):** Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 157: 1789-1798

**Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pratley RE, Heiman M, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA (2000):** Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 49: 838-846

**Gautier JF, Del Parigi A, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pratley RE, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA (2001):** Effect of satiation on brain activity in obese and lean women. *Obes Res* 9: 676-684

**Gordon CM, Dougherty DD, Rauch SL, Emans SJ, Grace E, Lamm R, Alpert NM, Majzoub JA, Fischman AJ (2000):** Neuroanatomy of human appetitive function: a positron emission tomography investigation. *Int J Eat Disord* 27: 163-171

**Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003):** Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301: 1104-1107

- Gottfried JA, Small DM, Zald DH (2006):** The chemical senses. In: Zald DH, Rauch SL (Hrsg.). The Orbitofrontal Cortex. Oxford University Press, Oxford, S. 125-171
- Grabenhorst F, Rolls ET, Bilderbeck A (2007):** How cognition modulates affective responses to taste and flavor: top-down influences on the orbitofrontal and pregenual cingulate cortices. Cereb Cortex [Epub ahead of print]
- Grant S, London ED, Newlin DB, Villemange VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A (1996):** Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc Natl Acad Sci 93: 12040-12045
- Grüsser SM, Heinz A, Raabe A, Wessa M, Podschus J, Flor H (2002):** Stimulus-induced craving and startle potentiation in abstinent alcoholics and controls. Eur Psychiatry 17: 188-193
- Gruetter R, Uğurbil K, Seaquist ER (2000):** Effect of acute hyperglycemia on visual cortical activation als measured by functional MRI. J Neurosci Res 62: 279-285
- Hall RF, Joseph DH, Schwartz-Barcott D (2003):** Overcoming obstacles to behavior change in diabetes self-management. Diabetes Educ 29: 303-311
- Hernandez L, Hoebel BG (1988):** Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. Life Sci 42: 1705-1712
- Hinton EC, Parkinson JA, Holland AJ, Arana FS, Roberts AC, Owen AM (2004):** Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. Eur J Neurosci 20: 1411-1418
- Holsen LM, Zarcone JR, Thompson TI, Brooks WM, Anderson MF, Ahluwalia JS, Nollen NL, Savage CR (2005):** Neural mechanisms underlying food motivation in children and adolescents. NeuroImage 27: 669-676
- Hommer DW (1999):** Functional imaging of craving. Alcohol Res Health 23: 187-196
- Hugdahl K, Berardi A, Thompson WL, Kosslyn SM, Macy R, Baker DP, Alpert NM, LeDoux JE (1995):** Brain mechanisms in human classical conditioning: a PET blood flow study. NeuroReport 6: 1723-1728
- International Diabetes Federation (2006):** Diabetes Atlas. 3. Auflage, Brüssel
- Kelley AE (2004):** Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. Neurosci Biobehav Rev 27: 765-776

**Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ (2005):** Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* 86: 773-795

**Kelley AE, Berridge KC (2002):** The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 22: 3306-3311

**Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Todd DA (2003):** Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *NeuroImage* 19: 1381-1394

**Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2005):** Body mass predicts orbitofrontal activity during visual presentations of high-calorie foods. *Neuroreport* 16: 859-863

**Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2007):** Positive affect modulates activity in the visual cortex to images of high-calorie foods. *Int J Neurosci* 117: 643-653

**Kringelbach ML (2005):** The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6: 691-702

**Kringelbach ML, de Araujo IE, Rolls ET (2004):** Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroImage* 21: 781-788

**Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C (2003):** Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13: 1064-1071

**Kringelbach ML, Rolls ET (2004):** The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72: 341-372

**LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim YH, Nobre AC, Mesulam MM (2001):** Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav Neurosci* 115: 493-500

**Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1999):** International Affective Picture System (IAPS): Instruction Manual and Affective Ratings. Technical Report A-4. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida

**LeDoux JE (2000):** Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155-184

**Logothetis NK (2002):** The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357: 1003-1037

**McCabe C, Rolls ET (2007):** Umami: a delicious flavor formed by convergence of taste and olfactory pathways in the human brain. *Eur J Neurosci* 25: 1855-1864

**Morris JS, Dolan RJ (2001):** Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci* 21: 5304-5310

**Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobles D, Voronin K, George MS (2004):** Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 29: 393-402

**O'Doherty J (2003):** Can't learn without you: predictive value coding in orbitofrontal cortex requires basolateral amygdala. *Neuron* 39: 731-733

**O'Doherty J, Buchanan TW, Seymour B, Dolan RJ (2006):** Predictive neural coding of reward preference involves dissociable responses in human ventral midbrain and ventral striatum. *Neuron* 49: 157-166

**O'Doherty J, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002):** Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33: 815-826

**O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G (2000):** Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11: 893-897

**Ongür D, Price JL (2000):** The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10: 206-219

**Padoa-Schioppa C, Assad JA (2006):** Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441: 223-226

**Parkinson JA, Crofts HS, McGuigan M, Tomic DL, Everitt BJ, Roberts AC (2001):** The role of the primate amygdala in conditioned reinforcement. *J Neurosci* 21: 7770-7780

**Pears A, Parkinson JA, Hopewell L, Everitt BJ, Roberts AC (2003):** Lesions of the orbitofrontal, but not medial prefrontal cortex, disrupt conditioned reinforcement in primates. *J Neurosci* 23: 11189-11201

**Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD (2004):** Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage* 23: 1486-1493

**Petrovich GD, Setlow B, Holland PC, Gallagher M (2002):** Amygdalo-hypothalamic circuit allows learned cues to override satiety and promote eating. *J Neurosci* 22: 8748-8753

**Pickens CL, Sadoris MP, Setlow B, Gallagher M, Holland PC, Schoenbaum G (2003):** Different roles for orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *J Neurosci* 23: 11078-11084

**Porubská K, Veit R, Preissl H, Fritsche A, Birbaumer N (2006):** Subjective feeling of appetite modulates brain activity: an fMRI study. *NeuroImage* 32: 1273-1280

**Powers AC (2004):** Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS . *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16. Aufl., McGraw-Hill Professional, New York, S. 2152-2180

**Raynor HA, Epstein LH (2003):** The relative-reinforcing value of food under differing levels of food deprivation and restriction. *Appetite* 40: 15-24

**Richardson NR, Gratton A (1996):** Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat. *J Neurosci* 16: 8160-8169

**Rolls ET (1990):** A theory of emotion, and its application to understanding the neural basis of emotion. *Cogn Emot* 4: 161-190

**Rolls ET (1992):** Neurophysiology and functions of the primate amygdala. In: Aggleton JP. *The Amygdala*. Wiley-Liss, New York

**Rolls ET (1999):** *The Brain and Emotion*. Oxford University Press, New York

**Rolls ET (2000):** The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 10: 284-294

**Rolls ET (2001):** The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitofrontal cortex olfactory areas in primates. *Chem Senses* 26: 595-604

**Rolls ET (2005a):** *Emotion explained*. Oxford University Press, New York

**Rolls ET (2005b):** Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav* 85: 45-56

**Rolls ET (2006):** Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos Trans R Soc Lond B* 361: 1123-1136

**Rolls ET, Baylis LL (1994):** Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 14: 5437-5452

**Rolls ET, Critchley HD, Mason R, Wakeman EA (1996):** Orbitofrontal cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. *J Neurophysiol* 75: 1970-1981

**Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE (2003):** Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18: 695-703

**Rolls ET, McCabe C (2007):** Enhanced affective brain representations of chocolate in cravers vs. non-cravers. *Eur J Neurosci* 26: 1067-1076

**Rolls ET, Scott TR, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S (1988):** The responsiveness of neurons in the frontal opercular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *J Physiol* 397: 1-12

**Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S (1989):** Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 1: 53-60

**Rolls ET, Thorpe SJ, Maddison SP (1983):** Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 1. Head of the caudate nucleus. *Behav Brain Res* 7: 179-210

**Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ (1990):** Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 64: 1055-1066

**Rosenthal JM, Amiel SA, Yágüez L, Bullmore E, Hopkins D, Evans M, Pernet A, Reid H, Giampietro V, Andrew CM, Suckling J, Simmons A, Williams SC (2001):** The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes* 50: 1618-1626

**Rothmund Y, Preuschhof C, Bohner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, Klapp BF (2007):** Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage* 37: 410-421

**Schlundt DG, Rea MR, Kline SS, Pichert JW (1994):** Situational obstacles to dietary adherence for adults with diabetes. *J Am Diet Assoc* 94: 874-879

**Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR (2000):** Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 10: 272-284

**Scott TR, Yan J, Rolls ET (1995):** Brain mechanisms of satiety and taste in macaques. *Neurobiology* 3: 281-292

**Senécal C, Nouwen A, White D (2000):** Motivation and dietary self-care in adults with diabetes: are self-efficacy and autonomous self-regulation complementary or competing constructs? *Health Psychol* 19: 452-457

**Simmons WK, Martin A, Barsalou LW (2005):** Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. *Cereb Cortex* 15: 1602-1608

**Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T (2003a):** Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 39: 701-711

**Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A (2003b):** Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage* 19: 1709-1715

**Small DM, Zald DH, Jones-Gotmann M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M (1999):** Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10: 7-14

**Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001):** Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124: 1720-1733

**Smith KS, Berridge KC (2005):** The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose "liking" and food intake. *J Neurosci* 25: 8637-8649

**St-Onge MP, Sy M, Heymsfield SB, Hirsch J, (2005):** Human cortical specialization for food: a functional magnetic resonance imaging investigation. *J Nutr* 135: 1014-1018

**Strien T van, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB (1986):** The Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behaviour. *Int J Eat Disord* 5: 295-315

**Taber MT, Fibinger HC (1997):** Feeding-evoked dopamine release in the nucleus accumbens: regulation by glutaminergic mechanisms. *Neuroscience* 76: 1105-1112

**Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E (1999):** Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 4569-4574

**Toga AW, Mazziotta JC (2002):** *Brain Mapping: The Methods*. 2<sup>nd</sup> edition, Academic press

**Toobert DJ, Glasgow RE (1994):** Assessing diabetes self-management: the summary of diabetes self-care activities questionnaire. S. 351-375. In: Bradley C. *Handbook of Psychology and Diabetes*. Harwood Academic Publishers, Schweiz

**Tremblay L, Schulz W (1999):** Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398: 704-708

**Uher R, Treasure J, Heining M, Brammer MJ, Campbell IC (2006):** Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. *Behav Brain Res* 169: 111-119

**Valentin VV, Dickinson A, O'Doherty JP (2007):** Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *J Neurosci* 27: 4019-4026

**Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2002a):** Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 13: 355-366

**Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ (2002b):** Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 78: 610-624

**Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N (1997):** Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386: 830-833

**Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D, Wong C, Gatley SJ, Gifford AN, Ding YS, Pappas N (2002c):** "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse* 44: 175-180

**Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervani P, Hitzemann RJ, Pappas N, Wong C, Felder C (1999):** Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci* 64: 775-784

**Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS (2001):** Brain dopamine and obesity. *Lancet* 357: 354-357

**Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, Zhu W, Wong CT, Pappas NR, Geliebter A, Fowler JS (2004):** Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage* 21: 1790-1797

**Watababe M (1996):** Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382: 629-632

**Wenkstern D, Pfaus JG, Fibinger HC (1993):** Dopamine transmission increases in the nucleus accumbens of male rats during their first exposure to sexually receptive female rats. *Brain Res* 618: 41-46

**Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004):** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053

**Wise RA (2002):** Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. Neuron 36: 229-240

**Yannakoulia M (2006):** Eating behavior among type 2 diabetic patients: a poorly recognized aspect in a poorly controlled disease. Rev Diabet Stud 3: 11-16

**Zald DH (2003):** The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. Brain Res Brain Res Rev 41: 88-123

**Zald DH, Hagen MC, Pardo JV (2002):** Neural correlates of tasting concentrated quinine and sugar solutions. J Neurophysiol 87: 1068-1075

## **8 Anhang**

<b>8.1 Tabelle 18: Überblick über alle Aktivierungen und Korrelationen in Bezug auf die <i>regions of interest</i> .....</b>	<b>100</b>
<b>8.2 Informationsblatt für Versuchspersonen Funktionelle Kernspintomographie .....</b>	<b>102</b>
<b>8.3 Einverständniserklärung .....</b>	<b>106</b>
<b>8.4 Dutch Eating Behaviour Questionnaire .....</b>	<b>107</b>
<b>8.5 Dietary Self-Efficacy Questionnaire .....</b>	<b>108</b>
<b>8.6 Diabetes Self Care Activities Questionnaire .....</b>	<b>109</b>

Tabelle 18: Überblick über alle Aktivierungen und Korrelationen in Bezug auf die *regions of interest*

	Insula	med OFC	lat OFC	Nucl. caudatus	Putamen	Nucl. accumbens	Amygdala
ES > NS, bd. Gr.	R	L	L	0	0	R	0
ES > NS, DM > CO	R	L	L	R	0	0	0
ES > NS, pos. Korr. m. Fettgehalt, bd. Gr.	0	0	0	0	0	0	0
ES > NS, pos. Korr. m. Fettgehalt, DM > CO	L	L	0	L	L	0	0
ES > NS, pos. Korr. m. Zuckergehalt, bd. Gr.	0	R	0	R	0	0	0
ES > NS, pos. Korr. m. Appetit-Rating, bd. Gr.	0	0	0	0	R	R	0
ES > NS, pos. Korr. m. Appetit-Rating, DM > CO	0	0	0	R,L	0	0	0
ES > NS, pos. Korr. m. Hunger-Rating, bd. Gr.	R,L	L	R,L	0	0	0	L
ES > NS, pos. Korr. m. DEBQ emotional eating, bd. Gr.	0	0	0	R	0	0	0
ES > NS, pos. Korr. m. DEBQ external eating, bd. Gr.	0	L,R	0	0	0	L	0
ES > NS, pos. Korr. m. DEBQ restraint eating, bd. Gr.	0	0	0	L	0	0	0

	Insula	med OFC	lat OFC	Nucl. caudatus	Putamen	Nucl. accumbens	Amygdala
<b>ES &gt; NS, pos. Korr. m. DSCA</b>	0	0	L	0	0	0	0
<b>ES &gt; NS, neg. Korr. m. DSCA</b>	0	0	0	0	L	L	R
<b>ES &gt; NS, pos. Korr. m. DSE</b>	L	R	R,L	0	0	0	0
<b>pos. Korr. Fettgehalt m. Hunger-Rating</b>	0	0	0	0	0	0	L
<b>pos. Korr. Fettgehalt m. DEBQ emotional eating</b>	0	0	0	L	0	0	R
<b>pos. Korr. Fettgehalt m. DEBQ external eating</b>	0	0	0	0	0	0	R
<b>neg. Korr. Fettgehalt m. DSCA</b>	0	0	0	L	0	0	R
<b>pos. Korr. Fettgehalt m. DSE</b>	L	0	0	0	L	0	0
<b>ES &gt; NS, pos. Korr. m. Volumen, CO</b>	0	R,L	0	0	0	0	0
<b>ES &gt; NS, neg. Korr. m. Volumen, DM</b>	0	R,L	0	0	0	0	0

R = Aktivität in rechter Hemisphäre; L= Aktivität in linker Hemisphäre; 0 = keine Aktivität; OFC = orbitofrontaler Kortex; ES = essensrelevante Stimuli; NS = neutrale Stimuli; bd. Gr. = beide Gruppen; DM = Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2; CO = gesunde Kontrollperson; pos. Korr. m. = positive Korrelation mit; neg. Korr. m. = negative Korrelation mit

## **Informationsblatt für Versuchspersonen** **Funktionelle Kernspintomographie**

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

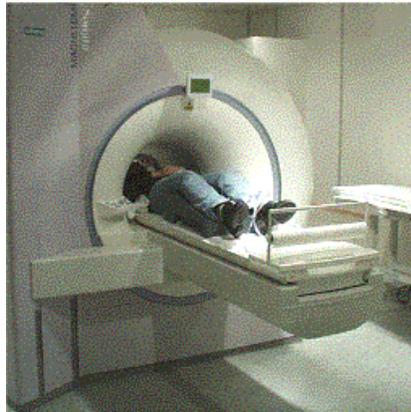
wir danken Ihnen für die Bereitschaft, an unserer Untersuchung teilzunehmen. Mit diesem Informationsblatt möchten wir Ihnen unsere Studie vorstellen. Sollten Sie beim Lesen im Verständnis Schwierigkeiten haben, können Sie jederzeit den Versuchsleiter fragen.

### Ziel und Ablauf der Studie

Mit dieser wissenschaftlichen Studie wird untersucht, wie sich das Wahrnehmen von essenrelevanten Reizen auf die menschliche Gehirnaktivität auswirkt. Dazu werden wir Ihnen verschiedene Bilder präsentieren, auf denen einerseits Speisen, andererseits Gegenstände, die mit dem Essen nichts zu tun haben, abgebildet sind. Jedes Bild erscheint für etwa 2 Sekunden und ihre Aufgabe wird nur sein, auf die präsentierten Bilder zu schauen. Die Darbietung der Bilder besteht aus 4 Blöcken, jeweils von ungefähr 7 Minuten. Während der Zeit, wenn sie sich diese Bilder ansehen, wird Ihnen die Gehirnaktivität gemessen. Dazu wird die sogenannte Funktionelle Kernspintomographie durchgeführt. Das ist ein Verfahren, mit dem wir bei Ihnen verschiedene Strukturen und Vorgänge im Gehirn darstellen können. Die Hirnleistungsfähigkeit wird dabei nicht untersucht. Die Untersuchung findet in einem speziellen Raum statt. Sie werden auf einer beweglichen Liege in den Tomographen, eine kurze Röhre, gefahren. Die Röhre ist vorne und hinten offen. Sie erhalten einen Gummiball, mit dem Sie im Überwachungsraum jede Zeit ein Signal auslösen können. Darüber hinaus besteht ein laufender Gesprächskontakt über ein eingebautes Mikrofon. Es ist wichtig, dass Sie sich während der Untersuchung nicht bewegen.

### **Die funktionelle Kernspintomographie**

Die Kernspintomographie - oft in Anlehnung an den angloamerikanischen Sprachgebrauch als Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bezeichnet - ist ein medizinisches Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Organen und Geweben mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen. Das Verfahren arbeitet im Gegensatz zu Röntgenuntersuchungen (konventionelles Röntgen, Computertomographie) **nicht** mit ionisierenden Strahlen.



*Abb. 1: Versuchsperson im Kernspintomographen.*

Wie die MRT im Einzelnen durchgeführt wird, hängt im Wesentlichen vom Gerätetyp und dem jeweiligen Untersuchungsziel ab. In der Regel werden Sie auf einer Liege platziert und in eine 'Röhre' mit einem Durchmesser von ca. 60 cm gefahren (siehe Abb. 1). Während der Untersuchung sind laute Klopfgeräusche zu hören, die ganz normal und ungefährlich sind und von elektromagnetischen Schaltungen (Gradientenfelder) herrühren. Um eine überhöhte Lärmbelastigung auszuschließen, werden Sie einen Hörschutz tragen (Kopfhörer und/oder Ohrstöpsel). Während der Untersuchung sollten Sie vollkommen ruhig liegen bleiben und gleichmäßig atmen, da jede noch so geringe Bewegung Störungen verursacht, die die Qualität der Bilder vermindert

## Worauf ist vor der Untersuchung zu achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen! Deshalb müssen sämtliche metallischen, magnetischen und elektronischen Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraumes abgelegt werden. Hierzu zählen z.B.:

- Uhren, Brillen
- Ohrringe und anderer Schmuck (inkl. Piercing-Schmuck) sowie Haarnadeln oder Haarspangen
- Brieftasche bzw. Portemonnaie inklusive Kreditkarten (die Magnetstreifen werden durch die MRT gelöscht!), einzelne Geldmünzen
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) sollten nicht getragen werden
- Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser und andere Metallteile
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen
- Hörhilfen

## Risiken der Untersuchung

Bei der MR-Untersuchung sind generell keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Das Verfahren arbeitet ohne Röntgenstrahlung, so dass Sie keiner Belastung durch ionisierende Strahlung ausgesetzt sind. Es sind jedoch folgende Richtlinien und Grenzwerte für MR-Untersuchungen zum Schutz von Patienten oder Probanden von den Berufsgenossenschaften und der Strahlenschutzkommission vorgegeben:

### *Statisches Magnetfeld:*

Als Richtwert für die Exposition einer Person durch statische Magnetfelder, unterhalb dessen keine Überwachung unter kontrollierten Bedingungen erfolgen muss, ist eine magnetische Flussdichte von **2 Tesla (2 T)** festgelegt worden.

### *Gradientenfelder:*

Beim Ein- und Ausschalten der Gradientenfelder werden im Körper elektrische Felder induziert. Wenn die induzierten Gewebefeldstärken groß genug sind, kann es zur Stimulation peripherer Nerven und Muskelfasern sowie zur Stimulation des Herzmuskels mit der möglichen Folge von Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern kommen. Diese Stimulation wird jedoch bereits vor dem Start der jeweiligen Untersuchung durch eine Kontrolle der Gradientenschaltung (Stimulationsmonitor) gerätetechnisch verhindert. Die Schwellenwerte, die eine solche Nerven- oder Muskelstimulation bewirken können, sind gut bekannt.

### *Hochfrequenzfelder:*

Weitere mögliche Nebenwirkungen ergeben sich durch die applizierten Hochfrequenzfelder, die sich primär als eine zusätzliche thermische Belastung des Körpers (Temperaturerhöhung) bemerkbar machen können. Um dies zu vermeiden, wird hierzu vom Gerät bei jeder Messung die spezifische Absorptionsrate (SAR-Wert) des Gewebes bestimmt. Bei Erreichen des zulässigen Höchstwertes kann die Messung nicht durchgeführt werden. Ferner wird der Summenwert über die ganze Untersuchung bestimmt. Bei Erreichen des zulässigen Höchstwertes wird die Untersuchung ganz abgebrochen.

### *Schallimmission:*

Den teilweise beträchtlichen Schallimmissionen, die je nach Sequenztyp ohne Schallschutz bis zu 120 dB (A) betragen können (allerdings nur für eine kurze Zeit), wird durch einen Gehörschutz begegnet. Dieser erfolgt entweder über Tragen eines speziellen Kopfhörers und/oder Ohropax®. Der Lärmpegel wird durch diese Maßnahmen zuverlässig auf ein zulässiges Maß (< 99 dB (A)) verringert. Es kann daher von einer niedrigeren Lärmexposition ausgegangen werden, die vergleichbar ist mit unvermeidlichen Alltagsgeräuschen (z.B. Straßenverkehr).

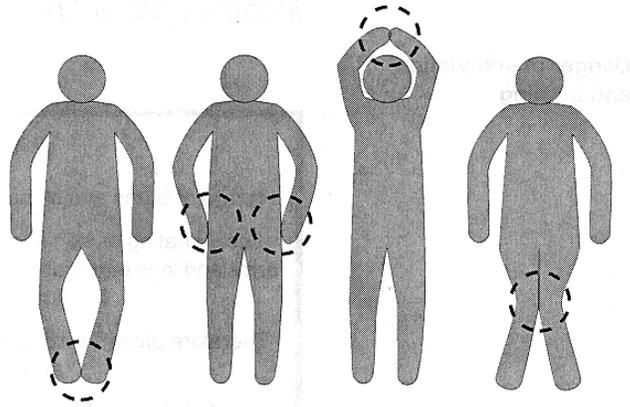
### *Des Weiteren ist zu beachten:*

Die Untersuchung wird von medizinisch geschultem Fachpersonal vorgenommen und es werden keine intravenösen Kontrastmittel verabreicht. Trotzdem sind folgende Risiken und Begleiterscheinungen möglich, auf die sie achten sollten:

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up hervorgerufen werden, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind.
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.
- Extrem selten: Schallbedingtes Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die nach der Untersuchung rasch wieder abklingen.
- kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen

## Anhang

- Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an Kontaktstellen an den Armen oder Beinen kommen. Daher sind folgende Positionen im Tomographen zu vermeiden:



**Sie können an der MR-Untersuchung NICHT teilnehmen, falls eine der im folgenden aufgeführten Bedingungen auf Sie zutrifft:**

- Sie tragen nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B.:
  - Herzschrittmacher
  - künstliche Herzklappen
  - Metallprothesen
  - implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
  - Spirale
  - Metallsplitter/Granatsplitter
  - feste Zahnsperre
  - Akupunktur-Nadel
  - Insulinpumpe
  - Intraport etc.
  - bei einer Feldstärke ab 1,0 T zusätzlich:  
Tätowierungen, Lidschatten
- Es besteht eine Schwangerschaft bzw. Schwangerschaft kann nicht ausgeschlossen werden
- Sie zählen zu den Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers
- Eine Kreislauferkrankung kann nicht ausgeschlossen werden
- Sie haben eine Gehörerkrankung oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche
- Bei geschlossenen Ganzkörpertomographen: Sie haben Platzangst (Klaustrophobie)
- Minderjährige oder einwilligungsunfähige Probanden sind ebenfalls ausgeschlossen

Sollte eines der oben genannten Ausschlusskriterien auf Sie zutreffen, bzw. können Sie einen der Punkte nicht mit Sicherheit ausschließen, so ist von einer Untersuchung abzusehen. Sollten Sie aufgrund der beschriebenen möglichen Risiken und Nebenwirkungen Bedenken haben, so wird die Untersuchung ebenfalls nicht durchgeführt.

### Vorsichtsmaßnahmen zur Risikokontrolle

- Die Untersuchungen werden von medizinisch geschultem Fachpersonal durchgeführt.
- Bei allen Untersuchungen ist ein Arzt in unmittelbarer Nähe des Untersuchungsraumes.
- Die Einhaltung der Grenzwerte für Gradienten- und Hochfrequenzfelder wird gerätetechnisch überwacht, wobei ein Sicherheitsfaktor bis zur tatsächlichen Stimulation von Nerven bzw. Muskelfasern strikt eingehalten wird.
- Um das Auftreten von Hörschädigungen durch die teilweise recht lauten Klopfergeräusche während der Untersuchung auszuschließen, müssen Sie während der Untersuchung einen Hörschutz (wahlweise Ohropax und/oder Kopfhörer) tragen. Somit ist der für Sie resultierende Geräuschpegel mit unvermeidlichen Alltagsgeräuschen vergleichbar.
- Es wird ein Probandentagebuch geführt, in dem die Untersuchungszeiten sowie die applizierte HF-Leistung dokumentiert werden.
- Sollten Sie sich unwohl fühlen, so haben Sie jederzeit die Möglichkeit, die Untersuchung abbrechen zu lassen.

## **Bestätigung der Vertraulichkeit**

Zur Kontrolle der Untersuchungszeiten wird ein Probandentagebuch angelegt, in dem Ihre Teilnahme an der kernspintomographischen Untersuchung und die wichtigsten Daten wie Untersuchungsdauer sowie Belastung durch Hochfrequenzfelder dokumentiert werden. Bei wiederholter Teilnahme an Untersuchungen kann somit die Gesamtbelastung kontrolliert werden.

Die weiteren Untersuchungsergebnisse, wie z.B. Ihre Strategien zur Kontrolle der Gehirnaktivität, werden auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten, der – anstatt des Namens – nur mit einem anonymen Identifikationscode versehen ist.

Für den Fall, dass Dritten Einblick in die persönlichen Unterlagen gewährt werden soll, müssen Sie vorher den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin insoweit förmlich von seiner/ihrer Schweigepflicht entbinden.

## **Freiwilligkeit der Studienteilnahme**

Ihre Teilnahme an der vorgesehenen Untersuchung muss in jedem Fall absolut freiwillig erfolgen. Sollten Sie aufgrund der erwähnten Risiken und Begleiterscheinungen Bedenken haben oder bezüglich eines der Ausschlusskriterien unsicher sein, so bitten wir Sie, uns dies mitzuteilen. In diesem Fall wird von einer Untersuchung abgesehen. Natürlich können Sie zu jedem Zeitpunkt, auch während der Untersuchungen und ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurücktreten, ohne daß Ihnen dadurch Nachteile bei einer möglichen späteren Behandlung in dieser Klinik entstehen.

## **Aufwandsentschädigung**

Eine angemessene Aufwandsentschädigung soll bezahlt werden.

## **Hinweis auf Probanden-Versicherung**

Für die geplante Untersuchung wird keine separate Versicherung abgeschlossen, da bei ordnungsgemäßer Handhabung für Sie kein erkennbares und erhöhtes Risiko besteht.

Sollte während oder nach der Untersuchung oder in den darauf folgenden Tagen wider Erwarten ein plötzliches Unwohlsein auftreten (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen o.Ä.) sollten Sie bitte sofort den Arzt informieren.

### **Information zum Datenschutz**

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung!

Silke Klamer  
Dr. Ralf Veit  
Dr. rer.nat. Hubert Preissl

Tel.: 07071/302543  
Tel.: 07071/29-74223  
Tel.: 07071/29-87704

## **Einverständniserklärung**

Ich bestätige durch meine Unterschrift, daß ich die umseitige Informationsschrift gelesen und die Einzelheiten der darin beschriebenen Studie verstanden habe. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Etwaige, zusätzliche Fragen meinerseits wurden ausreichend beantwortet. Ich wurde über Wesen, Bedeutung und Tragweite, persönliche Vor- und Nachteile, Risiken und Nebenwirkungen, Freiwilligkeit, Rücktrittsrecht ohne Nachteile für eine spätere Behandlung und den Umgang mit erhobenen Daten informiert. Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der oben beschriebenen Studie einverstanden. Mir ist klar, daß meine Teilnahme völlig freiwillig ist und daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen aufhören kann. Sollte ich vorzeitig aufhören, wird jegliche zukünftige Behandlung, die ich in dieser Klinik benötigen sollte, nicht davon betroffen sein. Meine Daten werden gemäß den Richtlinien des Datenschutzes bzw. der ärztlichen Schweigepflicht ausschließlich für diese Studie verwendet. Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Sie dürfen meinen Namen in eine Probandenkartei zur Kontaktaufnahme für weitere Studien aufnehmen.

Ja                       Nein

### **Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz**

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

---

Unterschrift, Teilnehmer

Datum

---

Unterschrift, Versuchsleiter

Datum

**Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ), German translation**

	Niemals	Selten	Manchmal	Oft	Sehr oft
1. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie irritiert sind?					
2. Wenn Speisen Ihnen gut schmecken, essen Sie dann mehr als sonst?					
3. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie nichts zu tun haben?					
4. Wenn Sie in letzter Zeit zugenommen haben, essen Sie dann weniger als sonst?					
5. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie deprimiert oder entmutigt sind?					
6. Wenn Speisen gut riechen und aussehen, essen Sie dann mehr als sonst?					
7. Wie oft lehnen Sie Speisen oder Getränke ab, weil Sie um ihr Gewicht besorgt sind?					
8. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie sich einsam fühlen?					
9. Wenn Sie etwas Schmackhaftes sehen oder riechen, haben Sie dann den Wunsch, es zu essen?					
10. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie jemand im Stich gelassen hat?					
11. Versuchen Sie während der Mahlzeiten weniger zu essen als Sie gerne essen würden?					
12. Wenn Sie etwas Leckeres zu essen haben, essen Sie es dann sofort?					
13. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie ärgerlich sind?					
14. Achten Sie genau auf das, was Sie essen?					
15. Wenn Sie beim Bäcker vorbeikommen, haben Sie dann den Wunsch, sich etwas Leckeres zu kaufen?					
16. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn ein unangenehmes Ereignis auf Sie zukommt.					
17. Essen Sie bewusst schlankmachende Speisen?					
18. Wenn Sie andere essen sehen, haben Sie dann auch den Wunsch zu essen?					
19. Wenn Sie an einem Tag zu viel gegessen haben, essen Sie dann am nächsten Tag weniger?					
20. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie beunruhigt, besorgt oder angespannt sind?					
21. Können Sie widerstehen, schmackhafte Speisen zu essen?					
22. Essen Sie bewusst weniger, um nicht zuzunehmen?					
23. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn die Dinge sich gegen Sie entwickeln oder wenn sie falsch gelaufen sind?					
24. Wenn Sie an einer Imbissstube oder einem Café vorbeilaufen, haben Sie dann den Wunsch, sich etwas Leckeres zu kaufen?					
25. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie aufgeregt sind?					
26. Wie oft versuchen Sie, zwischen den Mahlzeiten nicht zu essen, weil Sie auf ihr Gewicht achten?					
27. Essen Sie mehr als sonst, wenn Sie andere essen sehen?					
28. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie sich langweilen oder unruhig sind?					
29. Wie oft versuchen Sie, am Abend nichts zu essen, weil Sie auf ihr Gewicht achten?					
30. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie Angst haben?					
31. Berücksichtigen Sie ihr Gewicht bei der Entscheidung, was Sie essen?					
32. Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie enttäuscht sind?					
33. Wenn Sie eine Mahlzeit zubereiten, neigen Sie dazu, davon zu naschen?					

**Dietary Self-Efficacy Questionnaire**

Hier sind verschiedene Situationen beschrieben, die es schwierig machen könnten, die Ernährungsempfehlungen für Diabetiker einzuhalten.

Wir würden gerne von Ihnen wissen, wie zuversichtlich Sie sind, die Empfehlungen in den jeweiligen Situation einzuhalten.

Geben Sie bitte mit Hilfe der Skala an, wie zuversichtlich Sie sind, diese Empfehlungen einhalten zu können.

Falls bestimmte Situationen in Ihrem Leben nicht auftreten, versehen Sie die entsprechende Spalte bitte mit einem Kreuz.

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	überhaupt nicht zuversichtlich										absolut zuversichtlich
1. Wenn ich fernsehe											_____
2. Wenn ich müde oder gelangweilt bin											_____
3. Wenn ich nicht arbeite und zu Hause bin											_____
4. Wenn ich angespannt bin oder mir Gedanken mache											_____
5. Wenn ich mit Freunden esse, die üblicherweise kalorienreiche Speisen zu sich nehmen											_____
6. Wenn ich für andere koche											_____
7. Wenn ich im Restaurant esse											_____
8. Wenn ich aufgeregt oder verärgert bin											_____
9. Wenn ich großen Hunger habe											_____
10. Wenn ich deprimiert bin											_____
11. Wenn ich mich ausruhe und entspanne											_____
12. Wenn ich gutes Essen geniessen möchte											_____
13. Wenn ich mit anderen feiere											_____
14. Wenn mir Speisen angeboten werden, die kalorienreich sind											_____
15. Wenn zu Hause viele fett- und energiereiche Speisen zur Verfügung stehen											_____
16. Wenn empfohlene Speisen (mit niedrigem Fett- und/oder Zuckergehalt, Obst, Gemüse, etc.) schwierig zu besorgen sind											_____
17. Wenn ich starkes Verlangen nach kalorienreichen Speisen habe											_____
18. Wenn ich krank bin											_____
19. Wenn wir zu Hause Gäste haben											_____
20. Wenn ich im Urlaub bin											_____
21. Wenn ich nach dem Essen abräume											_____
22. Wenn bei Feiern sehr appetitliche, kalorienreiche Speisen serviert werden											_____
23. Wenn ich bestresst bin											_____
24. Wenn ich andere Städte oder Orte besuche und die lokalen Gerichte probieren möchte											_____
25. Wenn ich nur für mich selbst koche											_____
26. Wenn ich im Supermarket kalorienreiches Essen sehe											_____
27. Wenn mein Tagesablauf gestört ist											_____
28. Wenn ich essen muss (z.B. Zwischenmahlzeit) und andere nicht essen											_____
29. Wenn ich mich gut fühle											_____
30. Wenn ich mehr Abwechslung in meiner Ernährung möchte											_____

**DSCA**  
**(Diabetes Dietary Self Care Activities Scale)**

Die folgenden Fragen betreffen Ihre Ernährungsangewohnheiten über die letzten 7 Tage. Falls Ihnen keine spezielle diabetische Ernährung vorgeschrieben wurde, beantworten Sie die Fragen bitte basierend auf den allgemeinen Empfehlungen, die Sie bekommen haben.

1. Wie regelmäßig haben Sie Ihre empfohlene Diät in den letzten 7 Tagen eingehalten?

Immer  Gewöhnlich  Manchmal  Selten  Niemals

2. In wieviel Prozent der Zeit haben Sie erfolgreich Ihre Kalorieneinnahme eingeschränkt, wie es Ihnen für die gesunde Ernährung bei Diabetes empfohlen wurde?

0% (nie)  25%(1/4)  50%(1/2)  75%(3/4)  100%(immer)

3. Während der letzten Woche, wieviel Prozent Ihrer Mahlzeiten beinhaltete balaststoffreiche Nahrungsmittel, wie frisches Obst und Gemüse, Vollkornbrot, Müsli, usw.?

0% (nie)  25%(1/4)  50%(1/2)  75%(3/4)  100%(immer)

4. Während der letzten Woche, wieviel Prozent Ihrer Mahlzeiten beinhaltete fettreiche Stoffe wie Butter, Eis, Mayonnaise, frittierte Gerichte, Salatdressing, Speck oder andere Fleischarten mit Fett oder Haut?

0% (nie)  25%(1/4)  50%(1/2)  75%(3/4)  100%(immer)

5. Während der letzten Woche, wieviel Prozent Ihrer Mahlzeiten beinhaltete Süßigkeiten bzw. Desserts wie Torte, Kuchen, Limonaden (nicht Diätgetränke) oder Kekse?

0% (nie)  25%(1/4)  50%(1/2)  75%(3/4)  100%(immer)

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Niels Birbaumer danken, der mir die Durchführung meiner Promotionsarbeit am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie ermöglicht hat und zu jedem Zeitpunkt hinter dieser Studie stand.

Ganz besonders möchte ich außerdem Dr. Hubert Preissl danken, der mich in die Arbeit eingeführt und während der ganzen Zeit hervorragend betreut hat. Wann immer Fragen oder Probleme aufgetaucht sind, stand er mir mit Rat und Tat zur Seite.

Weiterer besonderer Dank geht an Dr. Arie Nouwen, der diese Studie aus der Ferne betreut und geleitet hat und wesentlich an deren erfolgreicher Durchführung beteiligt war.

Des Weiteren danke ich Dr. Ralf Veit und Maike Borutta, die mir bei der technischen Durchführung eine große Hilfe waren, sowie Katarina Porubská, auf deren Grundmauern ich aufbauen durfte.

Abschließend möchte ich noch meinen Eltern danken, von denen ich gelernt habe, wie wichtig es ist, Ziele zu haben und zu verfolgen, und die mich immer wieder, auch in schwierigen Phasen, unterstützt und motiviert haben.