

Anne Wetzel  
Dr. med.

## **Einfluss des Sättigungsgrades auf die neuronale Verarbeitung von Erwartung und Erhalt einer Nahrungsbelohnung**

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Friederich

In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis für das humane neuronale Belohnungssystem durch funktionelle Bildgebung bedeutend verbessert. Vereinfacht dargestellt findet die Verarbeitung der Antizipation von Belohnung und der damit verbundene Motivationsimpuls einer Belohnung nachzugehen („wanting“) im subkortikalen mesolimbischen System statt (insbesondere im ventralen Striatum). Die sensorische Verarbeitung, kontextuelle Einordnung und Bewertung der erhaltenen Belohnung ist dagegen in kortikalen Arealen (vor allem im orbitofrontalen Kortex) lokalisiert und repräsentiert hedonistische affektive Komponente (Genuss beim Nahrungsverzehr, „liking“). Lange Zeit wurden die hedonistischen Vorgänge als Funktion der homöostatischen Nahrungsaufnahme betrachtet. Jedoch stellt, insbesondere in unserer Gesellschaft, in der ein ständiges Überangebot an Essen herrscht, der metabolische Hunger nicht zwangsläufig eine Voraussetzung für die Nahrungsaufnahme dar. Eine Loslösung von homöostatischen Signalen scheint höchst wahrscheinlich und könnte das „Überessen“ erklären. Interessanterweise gelingt es dennoch den meisten Individuen trotz eines ständigen Überangebots an Nahrung ihr Körpergewicht bemerkenswert konstant zu halten. Der Einfluss des metabolischen Zustandes sowie der Hunger- und Sättigungshormone auf das neuronale Belohnungssystem, insbesondere die hedonistische Komponente („liking“) der Belohnungsverarbeitung ist bisher noch nicht richtig verstanden.

Die vorliegende Promotionsarbeit geht der Frage nach, inwiefern der metabolische Energiezustand (Sättigungsgrad) die neuronale Belohnungsverarbeitung beeinflusst. Und welche Auswirkung die regulatorische Hormone des Nahrungs- und Energiestoffwechsels auf das Aktivierungsmuster des neuronalen Belohnungssystems besitzen.

Es wurde das neuronale Aktivierungsmuster von 23 gesunden und normalgewichtigen Frauen mittels funktioneller MRT-Messung unter gesättigten und hungrigen (24 h Fasten) Untersuchungsbedingungen analysiert. Die Verwendung eines „incentive delay task“ Paradigmas, erlaubte eine Differenzierung zwischen den Komponenten der Belohnungsverarbeitung „wanting“ (Verlangen) und „liking“ (Freude, Lust) für monetäre und nahrungsassoziierte Belohnungsreize. Mit zu Hilfenahme eines „region of interest“ Ansatzes und der Extraktion der prozentualen Signalabweichung wurden u. a. die Aktivierungsmuster des ventralen Striatums und des orbitofrontalen Kortex bezüglich ihrer Beeinflussung durch den metabolischen Zustand, die Belohnungsmodalität und den objektiven Belohnungswert (Gewinnhöhe) hin geprüft.

In Abhängigkeit zur Belohnungsmodalität zeigte sich im nüchternen Zustand relativ zum gesättigten Zustand eine erhöhte Aktivierung des linken und rechten ventralen Striatums auf die Erwartung einer Nahrungsbelohnung hin, nicht jedoch im Hinblick auf monetäre Belohnungsreize. Im orbitofrontalen Kortex war dieser Effekt für den Erhalt der Belohnung nicht nachweisbar. Dieses Aktivierungsmuster war ebenfalls im Mittelhirn und Thalamus beobachtbar. Auch hier existierte eine, von der Belohnungsmodalität abhängige Modulation durch den Sättigungsgrad während der Antizipation, nicht jedoch bei Belohnungserhalt.

Des Weiteren führte ein hoher Gewinn im Vergleich zu keinem Gewinn zu einer größeren Responsivität im ventralen Striatum bzw. orbitofrontalen Kortex auf monetäre und nahrungsassoziierte Belohnungsreize. Im Mittelhirn, im Thalamus und in der Insula war dieser Effekt während der Antizipation ebenfalls zu beobachten.

Überraschenderweise ergaben die Blutkonzentrationen der Hunger- und Sättigungshormone (Insulin, Leptin und Ghrelin) keinen Zusammenhang mit dem neuronalen Aktivierungsmuster während der Durchführung einer Belohnungsaufgabe. Da auch keinerlei Aktivierung im Hypothalamus nachgewiesen werden konnte, gewährt die vorgelegte Arbeit keine neuen Einblicke in die Wechselwirkung zwischen homöostatischer und hedonistischer Netzwerke des Gehirns.

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit weisen darauf hin, dass metabolische Veränderungen einen Einfluss auf das Verlangen nach Nahrung („wanting“), jedoch keinen Einfluss auf die Kodierung des hedonistischen Belohnungswertes („liking“) bei Erhalt der Nahrung besitzen.

Die Verarbeitung der sensorischer Eigenschaften einer Speise, lokalisiert im orbitofrontalen Kortex, wie Geschmack der Speise und den dabei verspürten Genuss beim Verzehr („liking“), scheint dementsprechend vom Sättigungsgrad weitgehend unbeeinflusst. Das „wanting“, welches das Verlangen nach einem bestimmten Essensreiz beschreibt, stellt die Hauptkomponente von Motivation und Antriebsimpuls dar. Die Höhe des „wanting“ spiegelt sich in der Aktivität des ventralen Striatum wieder. Bei Erwartung einer Nahrungsbelohnung, nicht jedoch bei monetären Belohnungsreizen, war die Responsivität des rechten und linken ventralen Striatum im nüchternen Zustand relativ zum gesättigten Zustand erhöht. Dies bedeutet, dass im gesättigten Zustand gezielt die Motivation einer Nahrungsbelohnung nachzugehen vermindert wird. Monetäre Belohnungsreize stellen weiterhin einen salienten Reiz dar. Damit würde das „wanting“ das regulatorische Element der metabolisch bedingten Nahrungsaufnahme repräsentieren. Weil das „liking“ von metabolischen Faktoren weitgehend unbeeinflusst blieb, scheint es als Schlüsselement für die Nahrungsaufnahme trotz metabolischer Sättigkeit zu fungieren. Demnach würde das „liking“ bestimmen, ob der Belohnung auch im gesättigten Zustand, als reiner Lustgewinn nachgegangen wird. Damit wäre das „liking“ ursächlich für die Nahrungsaufnahme, welche über das homöostatische Gleichgewicht hinausgeht.

Eine mögliche Fehlregulierung dieser Mechanismen könnte das pathologische Überessen und die Entstehung von Übergewicht fördern. Es obliegt der weiteren Forschung herauszufinden, inwieweit Irregularitäten im „wanting“ und/ oder „liking“ eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Esssucht spielen. Dabei wäre es interessant zu untersuchen, inwiefern das

Aktivitätsmuster bei Übergewichtigen in Abhängigkeit vom Sättigungsgrad von dem der Normalgewichtigen abweicht.

Die vorliegende Arbeit stellt somit eine Voraussetzung für die zukünftiger Forschung nach eventuellen Pathologien in der Belohnungsverarbeitung dar und bietet eine Grundlage für die Suche nach Mechanismen, welche die Ausbildung und Aufrechterhaltung von Adipositas begünstigen.