

**Noradrenaline transporter availability in [¹¹C]MRB PET predicts
weight loss success in highly obese adults**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Franziska Jill Vettermann
geboren am 14.07.1989 in Frankfurt am Main

angefertigt an der:

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. med. Swen Hesse

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom:
18.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung	3
1 Einleitung	4
1.1 Adipositas – Definition und Einteilung	4
1.1.1 Prävalenz und sozioökonomische Relevanz der Adipositas	5
1.1.2 Konzepte zur Behandlung der Adipositas	6
1.2 Zentrales Belohnungssystem und Neurotransmitter	8
1.2.1 Belohnungssystem	8
1.2.2 Die Rolle der Neurotransmitter bei der Adipositas	11
1.2.3 Der Neurotransmitter Noradrenalin	13
2 Studienhypothese	16
3 Publikation	17
4 Zusammenfassung	25
5 Literaturverzeichnis	28
6 Eidesstattliche Erklärung	33
7 Darstellung des eigenen Beitrags	34
8 Lebenslauf	35
9 Publikation	36
10 Danksagung	37

Bibliographische Beschreibung

Franziska Jill Vettermann

Noradrenaline transporter availability in [¹¹C]MRB PET predicts weight loss success in highly obese adults

Universität Leipzig, Dissertation

37 Seiten, 71 Literaturangaben, 2 Abbildungen, 1 Tabelle

Abstract

Although the mechanisms by which the central noradrenaline (NA) system influences appetite and controls energy balance are better understood, its relation to changes in body weight remains largely unknown. The main goal of this study was to further clarify whether the brain NA system is a stable trait or whether it can be altered by dietary intervention.

We aimed to compare central NA transporter (NAT) availability in ten obese, otherwise healthy participants with a body mass index (BMI) of $42.4 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$; age $34 \pm 9 \text{ yrs}$, 4♀) and ten matched non-obese, healthy controls (BMI $23.9 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$, age $33 \pm 10 \text{ yrs}$, 4♀) who underwent positron emission tomography (PET) with the NAT-selective radiotracer (S,S)-[¹¹C]O-methylreboxetine (MRB) before and 6 months after dietary intervention.

Magnetic resonance image-based individual volume-of-interest (VOI) analyses revealed a binding potential (BP_{ND}) increase in the insula and in the hippocampus of obese individuals, which correlated well with the change in BMI ($-3.3 \pm 5.3\%$; $p=0.03$) following completion of the dietary intervention. Furthermore, voxel-wise regression analyses showed that lower BP_{ND} in these regions but also in the midbrain and the prefrontal cortex at baseline was associated with higher accomplished weight loss (e.g. hippocampal area $R^2=0.80$; $p<0.0001$). No changes were observed in non-obese controls.

These first longitudinal intervention data on NAT availability in highly obese individuals indicate that the central NA system is modifiable. Our findings suggest that NAT availability pre intervention could help to predict the amount and success of weight loss in human obesity and to adjust treatment options individually, being able to predict the benefit of a dietary intervention.

1 Einleitung

1.1 Adipositas – Definition und Einteilung

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Adipositas als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts mit Beeinträchtigung der Gesundheit und Lebensqualität (1). Die Klassifikation der Adipositas basiert auf dem Body Mass Index (BMI); er wird als Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2) berechnet. Adipositas ist dabei definiert als ein $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ und wird weiter in Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1) (2).

Klassifikation	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,50
Starkes Untergewicht	< 16,00
Mäßiges Untergewicht	16,00 - 16,99
Leichtes Untergewicht	17,00 - 18,49
Normalgewicht	18,50 - 24,99
Übergewicht	$\geq 25,00$
Präadipositas	25,00 - 29,99
Adipositas	$\geq 30,00$
Adipositas Grad I	30,00 - 34,99
Adipositas Grad II	35,00 - 39,99
Adipositas Grad III	$\geq 40,00$

Tabelle 1: Klassifikation des BMI (1)

Der Zusammenhang zwischen BMI und dem prozentualen Anteil der Körperfettmasse kann je nach Körperbau und Proportionen, Geschlecht und Alter variieren (1).

1.1.1 Prävalenz und sozioökonomische Relevanz der Adipositas

Die Prävalenz der Adipositas ist in den meisten Teilen der Welt seit 1980 dramatisch angestiegen (3) und die stetige Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der Weltbevölkerung nimmt inzwischen Ausmaße einer Pandemie an (4). Weltweit waren im Jahr 2015, 603 Millionen (13 %) adipös (5). Im Jahr 2030 werden schätzungsweise 1,12 Milliarden adipös sein (6).

Von den Ländern mit hohem Einkommen haben die Vereinigten Staaten (USA) den höchsten BMI (3) mit einem deutlichen Anstieg von Adipositas Grad III bei Frauen (7). Auch in den EU-Mitgliedstaaten nehmen Übergewicht und Adipositas rasch zu. Schätzungen zufolge waren 2014 51,6 % der EU-Bevölkerung (18 Jahre und älter) übergewichtig (8).

Innerhalb der Europäischen Union gehört Deutschland zu den Ländern mit der höchsten Adipositasprävalenz (9). Obwohl der Anstieg der Fettleibigkeit in Deutschland nicht so drastisch verlief wie in den USA, ist der Anteil adipöser Erwachsener insbesondere bei jüngeren Altersgruppen (25 - 34 Jahre) erheblich gestiegen (10). In den Jahren 2008 bis 2011 waren 23 % der erwachsenen Männer und 24 % der erwachsenen Frauen adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Die entsprechende Prävalenz der Adipositas Grad III ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) lag für Männern bei 1 % und für Frauen bei 3 % (10).

Die gesundheitliche Belastung und die Kosten von Übergewicht und Adipositas im Zusammenhang mit Morbidität und Mortalität stiegen in Deutschland zwischen den Jahren 2002 und 2008 dramatisch an (11, 12). Adipositas ist dabei mit einem deutlichen Anstieg der vorzeitigen Mortalität verbunden, häufig verursacht durch Adipositas-assoziierte Komorbiditäten (13-15).

Die Behandlungskosten der aus einer Adipositas resultierenden Gesundheitsprobleme (Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und

bestimmte Krebsarten, z. B. Kolon-Karzinom, Uterus-Karzinom, Nieren-Karzinom) sind für etwa 6 % der Gesamtausgaben der Gesundheitssysteme sowie für indirekte Kosten durch Arbeitsausfall in ähnlicher Höhe verantwortlich (16). Im Jahr 2008 verursachten Übergewicht und Adipositas in Deutschland Gesamtkosten in Höhe von 16,8 Millionen Euro (+70 % gegenüber 2002), wovon 8,7 Millionen Euro direkte Kosten waren, was 3,3 % der gesamten Gesundheitsausgaben im Jahr 2008 entspricht (12). Haupttreiber der direkten Kosten waren ambulante (4,7 Mio. €) und stationäre Behandlungen (2,0 Mio. €), überwiegend für endokrinologische (44 %) und kardiovaskuläre Erkrankungen (38 %) (17). Die indirekten Kosten beliefen sich im Jahr 2008 auf 8,2 Mio. €, wovon rund zwei Drittel (5,3 Mio. €) mit Arbeitsausfall in Zusammenhang standen (z. B. krankheitsbedingte Fehlzeiten, Frühberentung und Sterblichkeit) (12).

1.2.1 Konzepte zur Behandlung der Adipositas

Die Behandlung der Adipositas basiert auf konservativen (nicht-operativen) und chirurgischen Strategien. Die Wahl des Behandlungsverfahrens ist dabei abhängig von BMI, Adipositas-assoziierten Komorbiditäten, Risikofaktoren und unter anderem der Patientenpräferenz. Die kürzlich 2018 erschienene S3-Leitlinie: „Chirurgie der Adipositas und metabolischen Erkrankungen“ gibt eine Empfehlung zum adipositaschirurgischen Eingriff nach Ausschöpfen der konservativen Therapie bei Patienten, die entweder einen BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ oder einen BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ haben und an einer oder mehreren Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen leiden (18). Die Behandlung von Adipositas zielt auf eine klinisch signifikante und anhaltende Gewichtsreduktion ab (19, 20).

1.1.2.1 Konservative Behandlungsstrategie

Konservative Programme zur Gewichtsreduktion umfassen eine Kombination aus Ernährungsintervention (z. B. Ernährungstraining und eine kalorienreduzierte Diät), erhöhte körperliche Aktivität (z. B. regelmäßige gewichtsadaptierte Übungen) und Psychotherapie (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) (21).

Zusätzlich existiert die Möglichkeit einer pharmakologischen Adipositas-Behandlung, wobei viele der sog. Anorektika aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen ihre Zulassung verloren haben (19).

1.1.2.2 Bariatrische Chirurgie

Die bariatrische Chirurgie umfasst eine Reihe chirurgischer Verfahren zur Gewichtsreduktion und basiert auf Restriktion, Malabsorption oder einer Kombination aus beidem infolge der Operation. Vorwiegend restriktive chirurgische Eingriffe reduzieren die Menge der Nahrungsaufnahme, indem sie die Größe bzw. das Volumen des Magens begrenzen, ein frühes Sättigungsgefühl und eine Veränderung unter anderem der parakrinen Signalwege verursachen (18). Restriktive Verfahren umfassen einen intragastrischen Ballon, ein Magenband und eine vertikale Gastroplastik. Der Zustand der Nährstoff-Malabsorption wird vorwiegend durch malabsorptive chirurgische Verfahren geschaffen. Malabsorptive Verfahren umfassen die biliopankreatische Ablenkung mit duodener Switch-Operation, kombinierte Techniken z. B. die Roux-en-Y-Magenbypass-(RYGB) Operation (22). Die meisten Patienten profitieren von einer chirurgischen Intervention, wobei aus bisher unbekanntem Gründen einige adipöse Patienten nicht auf eine Operation ansprechen und eher von einer diätetischen Intervention profitieren (22, 23). Um den optimalen

Behandlungsansatz zu wählen, könnten valide Biomarker helfen, den Gewichtsverlust vorherzusagen und so eine individualisierte Therapie ermöglichen.

1.2 Zentrales Belohnungssystem und Neurotransmitter

1.2.2 Belohnungssystem

Periphere Hormone wie Leptin, Insulin, Ghrelin und Cholecystokinin stimulieren das vom Hypothalamus kontrollierte Hungerzentrum des Gehirns und tragen so zur Homöostase und dem Energiegleichgewicht bei (24). Die Anregung der Nahrungsaufnahme wird jedoch nicht ausschließlich durch das Energiegleichgewicht vermittelt, sondern auch durch das mesolimbische Belohnungssystem, bei dem Motivation und Belohnung eine zentrale Rolle spielen.

Des Weiteren werden Nahrungsaufnahme und Essverhalten durch kognitive Faktoren wie das Erlernen und Speichern positiver und negativer mit der Nahrungsaufnahme assoziierter Erfahrungen moduliert. Diese Funktionen werden über bestimmte Hirnregionen gesteuert (25-28), zu denen die Amygdala und der Hippocampus, der orbitofrontale Kortex und der angrenzende ventromediale präfrontale Kortex sowie das Striatum und die Insula gehören (Abb. 1) (26). Diese Regionen integrieren die peripheren Signale der Energiebilanz (z. B. Insulin, Cholecystokinin), des aktuellen Hunger- und des Sättigungsgefühls und sind zudem mit Persönlichkeitsmerkmalen assoziiert (26).

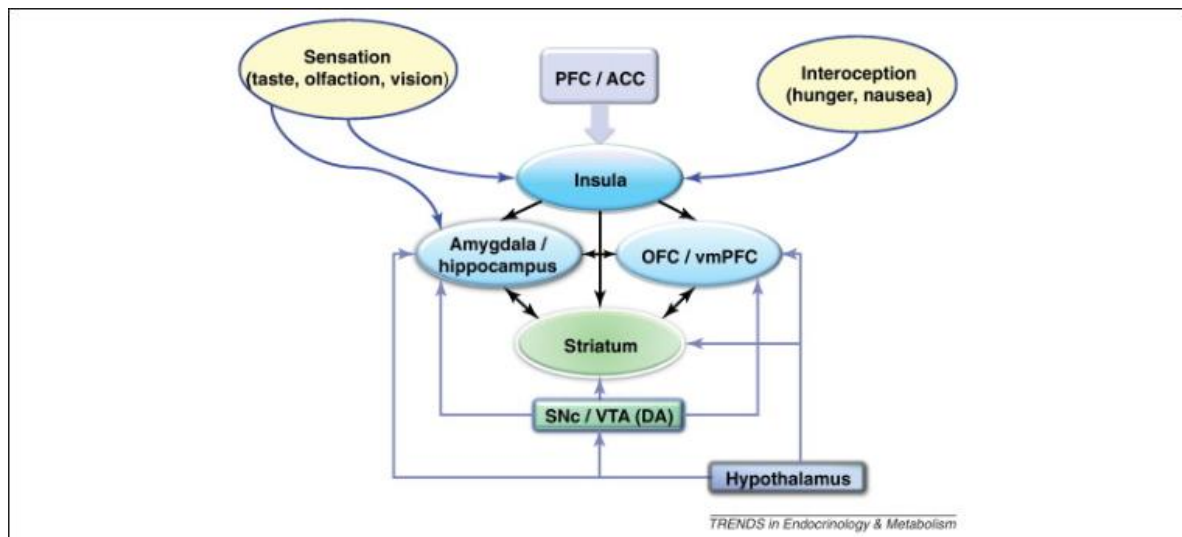


Abbildung 1: Zentrales Netzwerk (aus (26)) (OFC: orbitofrontaler Cortex, vmPFC: ventromedialer präfrontaler Cortex, PFC: präfrontaler Cortex, ACC: anteriore cinguläre Cortex, SNc: substantia nigra pars compacta, VTA: ventrale tegmentale Region, DA: Dopamin)

Die Amygdala und der orbitofrontale Cortex kodieren die Valenz von Nahrung. Es wird angenommen, dass die Amygdala sensorischen Reizen einen Wert zuweist und diese Information für die Entscheidungsfindung an den präfrontalen Cortex weitergibt (29-31).

Der Hippocampus trägt über Lern- und Gedächtnismechanismen zur Kontrolle der Nahrungsaufnahme bei. Er besitzt eine hohe Dichte an Leptin- und Insulinrezeptoren (32). Es wurde gezeigt, dass beide Peptide Lernen und Gedächtnis (i.e. die Langzeitpotenzierung) stimulieren können (33). Eine Untersuchung von Wang *et al.* fand mittels funktioneller Magnet-Resonanztomographie (fMRT) heraus, dass die elektrische Stimulation des Magens bei adipösen Menschen zu einer starken Aktivierung des Hippocampus führt (34). Andere humane Studien wiederum zeigten, dass über den Hippocampus direkt Sättigungssignale aus dem Darm übertragen werden (35).

Der vordere Teil der Insula und des angrenzenden frontales Operculum werden oft als „Verdauungs-Kortex“ bezeichnet, der primäre Geschmacksneuronen, primäre

somatosensorische Projektionen aus der Mundhöhle und primäre viszerale Afferenzen aus dem Darm erhält (36). Geschmacksstimuli aktivieren die Insula und das Operculum. Die anteriore Insula wird zusätzlich durch den Anblick von Nahrung aktiviert und kann an der Verarbeitung von Nahrungsreizen auf kognitiver Ebene beteiligt sein, wobei der mittlere Teil der Insula den primären gustatorischen Kortex darstellt (28, 37). So werden die multimodalen sensorischen Eigenschaften von der Insula kodiert und durch Hunger moduliert. Die Insula spielt eine entscheidende Rolle beim Erlernen der ernährungsphysiologischen Wirkung der aufgenommenen Nahrungsmittel. So wurde in einer Studie von Balleine *et al.* beschrieben, dass Tiere mit Insula-Läsionen keinen Ansporn mehr zur Aufnahme von hoch-kalorischen Nahrungsmitteln zeigten (38).

Die Insula spielt zusätzlich eine große Rolle in der Interozeption - der Wahrnehmung des physiologischen Zustands des Körpers - welche unter anderem Schmerz, Temperaturempfinden, muskuläre und viszerale Afferenzen, vasomotorische Aktivität, Hunger und Durst umfasst (39).

Das Striatum ist entscheidend an motiviertem Verhalten und Lernanreizen beteiligt. Es bildet eine Verbindung zwischen Motivation, Aktion und der Umsetzung von Aktionsplänen. Konditionierte Stimuli, die auf das Striatum einwirken, motivieren das Individuum, Nahrung zu konsumieren (40).

Schließlich wird der Appetit und die Motivation zu essen über den Frontallappen, insbesondere den anterioren zingulären Kortex sowie den ventralen und dorsalen präfrontalen Kortex gesteuert. Diese Areale spielen insbesondere bei der inhibitorischen Kontrolle des Essverhaltens und damit der Selbstregulation eine wichtige Rolle. (41, 42).

Dieses Netzwerk frontostriataler und limbischer Verknüpfungen wird durch verschiedene Neurotransmitter moduliert (u.a. die monoaminergen Substanzen Dopamin, Serotonin und Noradrenalin). Bisherige Studien haben sich dabei überwiegend mit Serotonin und Dopamin beschäftigt und ihre Rolle in der Pathophysiologie der Adipositas untersucht (43-47).

1.2.3 Die Rolle der Neurotransmitter bei der Adipositas

Adipositas resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und -verbrauch. In zahlreichen Studien wurde der Frage nachgegangen, warum übergewichtige Personen weiterhin Nahrungsmittel, auch unter den Bedingungen eines Kalorienüberschusses, (über)konsumieren. Zwei Annahmen diesbezüglich besagen, dass eine erhöhte Nahrungsaufnahme teilweise durch eine verminderte Dopamin-vermittelte Belohnung und eine verminderte Serotonin-vermittelte homöostatische Rückkopplung als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme verursacht wird (48).

Sowohl Dopamin als auch Serotonin sind bereits in einigen Studien mittels fMRT und molekularer Neurobildgebung (z. B. Einzelphotonen-Emissionscomputer-tomographie, Positronen-Emission-Tomographie) hinsichtlich ihrer Rolle in der Pathophysiologie der Adipositas untersucht worden. Zahlreiche Tierstudien, aber auch humane Studien haben gezeigt, dass die Stimulation oder die Hemmung der dopaminergen oder serotonergen Signaltransduktion zu einer Veränderung im Essverhalten, in der Motivation zu essen und im Lernverhalten führen (49, 50).

Die dopaminerge Neurotransmission spielt demzufolge eine entscheidende Rolle bei der Motivation zu Essen und bei der Verstärkung von Nahrungsreizen, die das

Verlangen nach Nahrungsaufnahme auch über den Nährstoffbedarf hinaus fördern (51).

Studien mittels PET haben überwiegend von einer verminderten Bindung an Dopamin-D2/3-Rezeptoren im Striatum berichtet (52-55). So wurde in einer Studie von Wang *et al.* mittels PET und [¹¹C]Racloprid (einem radioaktiv markierten Liganden für den D2/3 Rezeptor,) eine Reduktion der Verfügbarkeit von D2/3 Rezeptoren im Striatum bei extremer Adipositas (BMI > 40 kg/m²) gezeigt (56). Eine ähnliche Reduktion der D2/3-Rezeptorbindung wurde bereits in Studien zur Substanzabhängigkeit beobachtet (57). Eine Annahme dabei ist, dass die Reduktion der striatalen D2/3-Rezeptoren bei Adipositas und Suchterkrankungen Ausdruck einer verminderten dopaminergen Neurotransmission und Belohnungswahrnehmung/Belohnungssensitivität ist, die kompensatorisch zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme oder dem missbräuchlichen Konsum von Substanzen führt (57, 58). Auch die Befunde von Tierstudien unterstützen die Vermutung, dass die Anzahl striataler D2/3-Rezeptoren bei Adipositas verringert ist (47, 58). Es ist derzeit jedoch noch unklar, ob die erniedrigte Verfügbarkeit von D2/3-Rezeptoren eine Ursache oder eine Folge der Adipositas ist.

Ein anderer für das Essverhalten wichtiger Neurotransmitter ist das Serotonin (59). Es wird ausschließlich in den Raphe-Kernen des Hirnstamms synthetisiert; seine Projektionen sind jedoch im gesamten Gehirn, einschließlich des Striatums und des Hypothalamus‘ verteilt. Ähnlich wie bei den Katecholaminen Dopamin und Noradrenalin wird die Verfügbarkeit von Serotonin für die Signalübertragung durch membranständige Transporter (SERT) durch die Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt reguliert. Neben dem als Appetitzügler zugelassenem Serotonin-2C-Rezeptor-Agonisten Lorcaserin können Nahrungsaufnahme und

Körpergewicht durch die Gabe selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die am SERT wirken, moduliert (reduziert) werden (60, 61). Studien zum SERT, die bisher durchgeführt wurden, ergaben jedoch widersprüchlich Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs von SERT-Verfügbarkeit und BMI: So wurde in einer Studie von Erritzoe *et al.* (62) mittels des selektiven Radiorezeptorliganden [¹¹C]DASB-PET eine reduzierte SERT-Verfügbarkeit gezeigt. Im Gegensatz dazu fand eine andere PET-Studie mit dem gleichen Radiotracer (45) keinen signifikanten Unterschied in der SERT-Verfügbarkeit zwischen adipösen und normalgewichtigen StudienteilnehmerInnen.

1.2.4 Der Neurotransmitter Noradrenalin

Noradrenalin (NA) wird hauptsächlich im Locus coeruleus produziert. Es ist ein Katecholamin und eine wichtige Überträgersubstanz der postganglionären Synapsen des sympathischen Nervensystems. Axone des Kerngebietes des Locus coeruleus projizieren zum Diencephalon (Thalamus, Hypothalamus), ins limbische System und in den gesamten Neocortex.

Die Eliminierung von NA aus dem synaptischen Spalt erfolgt hauptsächlich über die Wiederaufnahme in die präsynaptische Endigung der Zelle durch die NA-Transporter (NAT). Dieser Rücktransport stellt NA wieder für die nachfolgende Übertragung zur Verfügung. Die NA-vermittelte Neurotransmission wird dabei beendet und somit insgesamt durch die NAT reguliert (63) (Abb. 2).

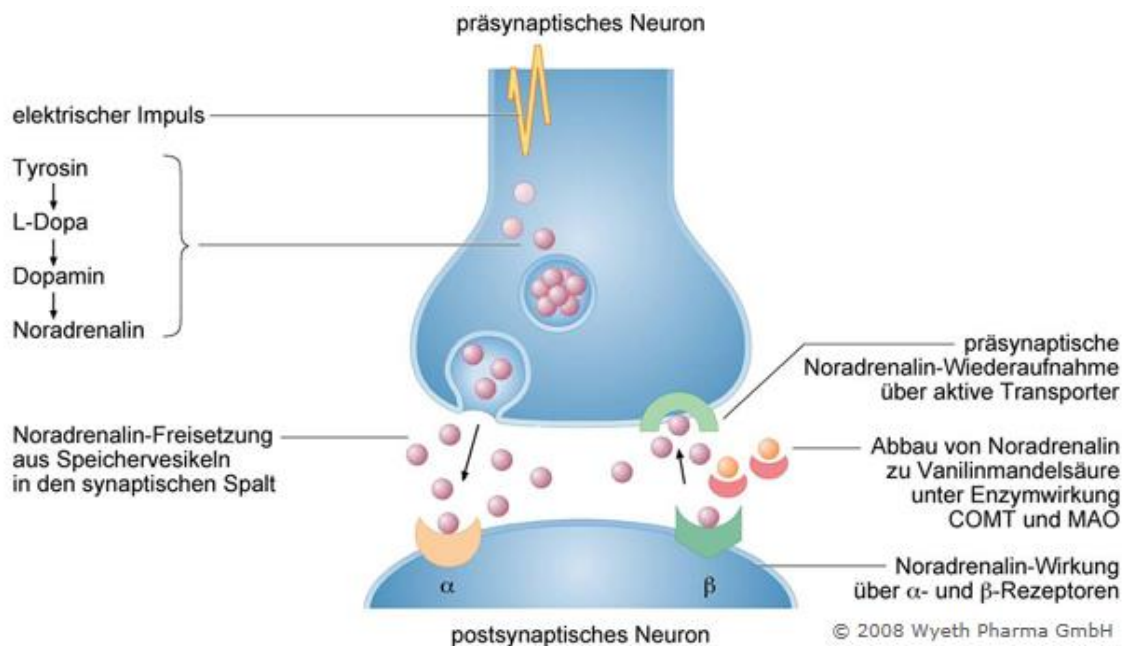


Abbildung 2: Darstellung der Freisetzung, Wirkung und Wiederaufnahme von Noradrenalin in der Synapse (© 2008 Wyeth Pharma GmbH)

Die zerebrale NA-Transmission ist nicht nur auf synaptische Terminale beschränkt, sondern wirkt auch über die neuromodulatorische Aktivität entlang der Axone. Sie bildet somit ein Neurotransmittersystem, das in verschiedenen Hirnregionen Wachsamkeit, Erregung, Lernen und Gedächtnis induziert oder moduliert und das Belohnungssystem beeinflusst (64, 65).

Obwohl es nur wenige *in vivo* Studien zur Interaktion von Adipositas mit dem NA-System und dem Nachweis der biologischen Wirkung gibt, zielen bzw. zielten bereits mehrere Anorektika auf die noradrenerge Übertragung ab, beispielsweise Nisoxetin und Sibutramin (beide Medikamente sind aktuell in Deutschland nicht (mehr) zugelassen) (66, 67). Beide sind Inhibitoren der Noradrenalin-Wiederaufnahmestellen, der NAT.

Es existieren bisher insbesondere sehr wenige bildgebende Studien, die die Rolle der NAT bei adipösen Menschen untersuchen (68, 69). Unter Verwendung des NAT-spezifischen Radiotracers (S, S)-[¹¹C]-O-Methylreboetin ([¹¹C]-MRB) und der

PET ergaben sich auch hier ähnlich wie bei der SERT-Bildgebung widersprüchliche Ergebnisse: Li *et al.* konnten in einer Studienpopulation von Adipositas Grad II- und III-Patienten eine Erniedrigung der NAT im Thalamus und Pulvinar im Vergleich zu nicht-adipösen Kontrollen zeigen (69). Hesse *et al.* konnten diesen Gruppenunterschied in einer unabhängigen Studienpopulation bestehend aus ProbandInnen mit einer Adipositas Grad III im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsentsprechenden Kohorte ohne Adipositas zunächst nicht reproduzieren (68). In einer weiterführenden Analyse konnte die gleiche Arbeitsgruppe zeigen, dass ein erhöhter BMI mit einer verminderten NAT-Verfügbarkeit im Hypothalamus zusammenhängt und diese Veränderungen der hypothalamischen NAT-Verfügbarkeit die neuronale Aktivität in Teilen des präfrontalen/orbito-frontalen Kortex und der anterioren Insel/des frontalen Operculum sowie das emotionale Wohlbefinden moduliert (70).

Zusammenfassend legen die pharmakologischen Studien und Tierdaten nahe (71), dass das zentrale NA-System und die NAT grundlegend an der Pathophysiologie von Adipositas beteiligt sind. Diese Annahmen werden derzeit anhand von Studien, einschließlich der PET, am Menschen weiter untersucht (71). Durch das Verständnis, wie diese Systeme (Dopamin, Serotonin, NA) das Essverhalten und die Adipositas beeinflussen, könnte es zudem möglich sein, den Erfolg der Gewichtsabnahme individuell vorherzusagen und somit eine gezieltere Intervention bei der Behandlung von Adipositas zu ermöglichen.

2 Studienhypothese

Trotz der zunehmenden sozioökonomischen Bedeutung der Adipositas ist bis heute wenig über die biologischen und insbesondere die zentralen neuronalen und molekularen Mechanismen bekannt. Da hier offenbar monoaminerge, vor allem noradrenerge Faktoren eine Rolle spielen, letztere aber beim Menschen kaum untersucht wurden, war das Ziel dieser Studie, den Zusammenhang und insbesondere die Veränderung des NA-Systems bei Adipositas anhand einer Längsschnitt-Studie besser zu verstehen. Insbesondere wurde versucht herauszufinden, ob sich eine Gewichtsabnahme anhand der Verfügbarkeit der mittels PET gemessenen NAT vor einer konservativen Behandlung (*Baseline*) (individuell) voraussagen lässt. Hierfür wurde die NAT-Verfügbarkeit von Patienten mit Adipositas Grad III und normalgewichtigen Patienten vor und nach einem 6-monatigen Programm zur Gewichtsreduktion mittels [¹¹C]MRB PET untersucht.

Basierend auf früheren Erkenntnissen (68, 70) wird postuliert, dass es eine Veränderung des NA-Systems (eine Zunahme der NAT) nach Gewichtsabnahme bei adipösen Menschen gibt und diese Gewichtsabnahme anhand der NAT-Verfügbarkeit zum Zeitpunkt der *Baseline*-Messung vorhersagbar ist. Diese Ergebnisse könnten helfen, individuelle Interventionsstrategien festzulegen.

3 Publikation

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
https://doi.org/10.1007/s00259-018-4002-7

ORIGINAL ARTICLE



Noradrenaline transporter availability on [¹¹C]MRB PET predicts weight loss success in highly obese adults

Franziska J. Vettermann^{1,2,3} · Michael Rullmann^{1,2} · Georg A. Becker² · Julia Luthardt² · Franziska Zientek^{1,2} · Marianne Patt² · Philipp M. Meyer² · Anke McLeod² · Matthias Brendel³ · Matthias Blüher⁴ · Michael Stumvoll^{1,4} · Anja Hilbert^{1,5} · Yu-Shin Ding⁶ · Osama Sabri^{1,2} · Swen Hesse^{1,2}

Received: 20 October 2017 / Accepted: 22 March 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose Although the mechanisms by which the central noradrenaline (NA) system influences appetite and controls energy balance are quite well understood, its relationship to changes in body weight remains largely unknown. The main goal of this study was to further clarify whether the brain NA system is a stable trait or whether it can be altered by dietary intervention.

Methods We aimed to compare central NA transporter (NAT) availability in ten obese, otherwise healthy individuals with a body mass index (BMI) of $42.4 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ (age 34 ± 9 years, four women) and ten matched non-obese, healthy controls (BMI $23.9 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$, age 33 ± 10 years, four women) who underwent PET with the NAT-selective radiotracer (*S,S*)-[¹¹C] *O*-methylreboxetine (MRB) before and 6 months after dietary intervention.

Results MRI-based individual volume-of-interest analyses revealed an increase in binding potential (BP_{ND}) in the insula and the hippocampus of obese individuals, which correlated well with changes in BMI ($-3.3 \pm 5.3\%$; $p = 0.03$) following completion of the dietary intervention. Furthermore, voxel-wise regression analyses showed that lower BP_{ND} in these regions, but also in the midbrain and the prefrontal cortex, at baseline was associated with higher achieved weight loss (e.g., hippocampal area $R^2 = 0.80$; $p < 0.0001$). No changes were observed in non-obese controls.

Conclusion These first longitudinal interventional data on NAT availability in highly obese individuals indicate that the central NA system is modifiable. Our findings suggest that NAT availability before intervention could help predict the amount and success of weight loss in obese individuals and help adjust treatment options individually by allowing prediction of the benefit of a dietary intervention.

Keywords Obesity · BMI · PET · MRI · Noradrenaline · Noradrenaline transporter

The results of this study were presented in part at the 53rd Annual Meeting of the German Association of Nuclear Medicine (DGN), Hannover, Germany, and at the 2016 Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Diego, USA.

This study was awarded the “Junge Wissenschaft im Focus” for young scientists at the 53rd Annual Meeting of the German Association of Nuclear Medicine (DGN).

✉ Franziska J. Vettermann
Franziska.Vettermann@med.uni-muenchen.de

¹ Integrated Research and Treatment Center (IFB) AdiposityDiseases, University Medical Center, Leipzig, Germany

² Department of Nuclear Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany

³ Department of Nuclear Medicine, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

⁴ Department of Endocrinology and Nephrology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

⁵ Department of Medical Psychology and Medical Sociology, Psychiatry and Chemistry New York University School of Medicine Faculty, New York, NY, USA

⁶ Departments of Radiology, Psychiatry and Chemistry, New York University School of Medicine Faculty, New York, NY, USA

Published online: 07 April 2018

Springer

Introduction

Overweight and obesity is a health threat of increasing concern and has become one of the biggest preventable epidemic diseases worldwide. According to the World Health Organization (WHO), 38% of adult men and 40% of adult women were overweight in 2014 while the worldwide prevalence of obesity more than doubled between 1980 and 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). A large array of sequelae linked to obesity, including hypertension, diabetes and coronary heart disease, put an increasing socioeconomic and financial burden on society and health systems by causing loss of working hours and an increase in healthcare costs [1–5]. Research on obesity is urgently needed to improve our understanding of the pathophysiology of this disease and to establish preventive strategies and effective treatment regimens. There are two common treatment options for weight loss: conservative dietary intervention and surgery such as Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). For so far unknown reasons some obese individuals benefit more from dietary intervention than RYGB and vice versa [6]. Individual biomarkers for predicting weight loss to help select the optimal treatment approach are not yet available.

The results of pharmacological studies and animal data show that the neurotransmitter system, i.e., brain monoamines, are fundamentally involved in the pathophysiology of obesity [7, 8]. Understanding how these systems affect eating behavior and obesity may allow prediction of the success of weight loss on an individual basis and therefore provide more targeted interventions for the treatment of obesity.

Studies on obesity have so far mainly focused on the central dopamine [9, 10] and serotonin systems [11]. Only a few studies have investigated the role of noradrenaline (NA) in obesity including the development of potential anti-obesity drugs that target NA transmission such as nioxetine and sibutramine [12, 13]. Both are inhibitors of the NA reuptake site, the NA transporter (NAT), which regulate and terminate NA-mediated neurotransmission by removing NA from the synaptic cleft at presynaptic reuptake sites and providing NA in presynaptic cells for subsequent transmission [14]. It has been shown that cerebral NA neurons and NAT are not confined to synaptic terminals but are also located alongside axons and thus form a neurotransmitter system that in various brain regions modulates alertness, arousal, learning and memory, and thereby influences the brain motivational system [15]. Thus it seems to be important to assess the integrity and function of the brain NA system to determine whether changes in NAT correlate with increased body mass index (BMI) and obesity and whether NAT availability could serve as a predictor for individual treatment selection.

Among selective radioligands for assessing the activity of the NA system *in vivo* using PET, (*S,S*)-[¹¹C] *O*-methylreboxetine ([¹¹C]MRB), a highly selective NAT

ligand for brain imaging in humans, has been used to estimate NAT availability by determining its binding potential. The first PET imaging studies using [¹¹C]MRB showed that NAT availability in human obese individuals is lower than or the same as in non-obese controls depending on the sample selection method and the method of analysis [16–18]. These findings are, however, still considered preliminary and do not clarify whether changes in NAT and central NA transmission is related to the pathophysiology of obesity or whether the activity of the NA system is modifiable along with changes in body weight (e.g., by diet and/or bariatric intervention).

The aim of this study was therefore to further investigate longitudinally whether NAT availability is a stable trait in obese individuals or is altered by interventions. Therefore, we used PET with [¹¹C]MRB in obese and non-obese individuals, well-matched for age and sex, to assess NAT availability before and after 6 months aiming to explore whether NAT availability correlates with changes in body weight and consequently whether it could serve as a predictor of successful weight loss.

Materials and methods

Subjects

Twenty Caucasian participants comprising ten highly obese and ten non-obese otherwise healthy nondepressed individuals underwent PET with [¹¹C]MRB and MRI at baseline and a second PET scan after 6 months of dietary intervention in the obese group or no intervention in the non-obese group. The obese individuals had a BMI of 42.4 ± 3.7 kg/m² (which corresponds to WHO class III obesity) and a mean age of 34 ± 9 years. Ten non-obese individuals with a mean BMI of 23.9 ± 2.5 kg/m² and free of any medication or illicit drugs were matched for age (33 ± 10 years) and sex (four women in both groups) as described previously [18]. Other exclusion criteria were: eating or psychiatric disorder as assessed by two institutional psychiatrists/neuropsychologists by structured clinical interview, neurological disease, history of head trauma, vascular encephalopathy, malignant hypertension, insulin-dependent diabetes or a medical condition that could alter brain function, use of another intervention to promote weight loss, use of nutritional supplements during the last 2 months, a history of alcohol or drug misuse, pregnancy or breastfeeding and general contraindications for PET or MRI studies, e.g., claustrophobia or the presence of ferromagnetic materials [17, 18]. The amount of alcohol and/or nicotine consumption was recorded in both groups. Following individual screening for study eligibility and after obtaining written informed consent, all participants underwent a general physical examination including height and weight measurements for calculation of BMI and

neuropsychological assessments. Structural MRI data were acquired using a 3-T Siemens scanner (Erlangen, Germany) as described previously [18] for the exclusion of brain pathologies and PET/MRI data coregistration.

Neuropsychological assessments

The neuropsychological assessment instruments included validated German language versions of the Beck Depression Inventory (BDI) [19], Barrett Impulsiveness Scale (BIS-11) [20], FEV-II (“Fragebogen zum Ernährungsverhalten”), the German version of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire DEBQ [21], Eating in the Absence of Hunger (EAH) [22], Eating Hedonics Questionnaire (EHQ) [23], Yale Food Addiction Scale (YFAS) [24] and the Adult Temperament Questionnaire (ATQ) [25].

Dietary intervention

The dietary intervention program for obese study participants was performed and monitored by members of the Obesity Outpatient Unit of the Integrated Research and Treatment Center (IFB) AdiposityDiseases. The intervention focused on three activities: nutritional counseling, physical training and psychological coaching.

Image acquisition and processing

Radiotracer preparation and PET imaging were performed with a standard protocol [18]. Briefly, [¹¹C]MRB was synthesized according to the method of Li et al. [16]. The mean injected mass was 0.03 ± 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$. PET data were acquired over 120 min after intravenous bolus injection of 361 ± 9 MBq [¹¹C]MRB (baseline and follow-up) using an ECAT EXACT HR+ scanner (Siemens, Erlangen, Germany). Further PET and MRI data processing was performed after spatial reorientation of individual MRI datasets of each subject by rigid transformation onto a standard brain dataset to the anterior commissure–posterior commissure line similar to the Talairach space using PMOD version 3.3 (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland). Volumes of interest (VOIs) were then manually drawn on consecutive transverse slices of the reoriented individual MRI datasets [18]. PET data were corrected for head motion artifacts using Statistical Parametric Mapping (SPM) software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) and then coregistered with the individual MRI data, with respect to the related VOI set, to obtain the corresponding tissue time–activity curves (TACs) from the dynamic PET data via PMOD. Because head movements of the study participants increased towards the end of the scan period (120 min) we only used TACs up to 90 min (frames 4 to 23) for multilinear regression analysis which were then analyzed by applying a multilinear reference

tissue model with two parameters (MRTM2) [26] and the occipital cortex as the reference region [27] to calculate binding potential BP_{ND} . Parametric BP_{ND} images were generated in PMOD using the implemented MRTM2 model with the previously calculated TAC-based clearance rate $k2'$ (here $k2' = 0.0238 \text{ min}^{-1}$) as a fixed constant.

VOI-based analysis

To identify significant associations between changes in BP_{ND} ($\text{BP}_{\text{NDfollowup}} - \text{BP}_{\text{NDbaseline}} = \Delta\text{BP}_{\text{ND}}$) and changes in BMI ($\text{BMI}_{\text{baseline}} - \text{BMI}_{\text{followup}} = \Delta\text{BMI}$), correlations between $\Delta\text{BP}_{\text{ND}}$ of these regions for each hemisphere individually and ΔBMI were determined.

Voxel-based analysis for outcome prediction

For voxel-based analysis, which was performed with an exploratory approach to test whether baseline BP_{ND} data can predict weight loss after 6 months intervention, spatial normalization was carried out in SPM. To this end, the parameters from the T1-based normalization to the T1-weighted SPM template of the co-registered MRI data were applied to the BP_{ND} images. Subsequent smoothing was performed using a gaussian filter kernel with 8 mm full-width at half-maximum. Voxel-wise regression analysis was performed with SPM to investigate the association of NAT availability at baseline with ΔBMI as a variate. Voxels exceeding a threshold of $p < 0.005$ (uncorrected, $k > 50$ voxels) were considered significant. Six cluster-based regions on each hemisphere were selected based on brain regions known to be relevant in obesogenicity [28, 29]: hippocampal, paracentral, periinsular, midbrain, dorsolateral prefrontal and putaminal.

Statistical analysis

Data were tested for normality of distribution using the Shapiro-Wilk test and the Levene test for homogeneity of variance. Differences in normally distributed data were tested using Student's t test and in not normally distributed data using the Mann-Whitney test. Pearson product moment correlation was used to identify significant associations between $\Delta\text{BP}_{\text{ND}}$ and ΔBMI . Analyses were performed with a significance level of $p < 0.05$.

Results

Changes in BMI and body weight at 6 months

The period between baseline and follow-up was 6.7 ± 1.5 months. Overall, the non-obese controls showed no

Table 1 Demographic characteristics and changes in body mass index in obese individuals before and after a 6-month dietary intervention and in non-obese individuals between baseline and 6 months

Characteristic	Non-obese					Obese					
	Baseline (n = 10)		Follow-up (n = 10)		p value ^a	Baseline (n = 10)			Follow-up (n = 10)		p value ^c
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation		Mean	Standard deviation	p value ^b	Mean	Standard deviation	
Age (years)	33.3	10.03	33.8	9.89	0.91	34.4	9.02	0.80	35.0	8.93	0.88
Weight (kg)	73.8	12.24	73.4	10.94	0.94	128.5	20.17	8.1×10^{-7}	123.8	18.05	0.02
Height (cm)	175.3	8.58	175.3	8.58	1	173.8	12.85	0.77	173.8	12.85	1
BMI (kg/m ²)	23.9	2.5	23.8	2.5	0.85	42.4	3.7	6.7×10^{-8}	41.0	3.8	0.03

Significant *p* values are highlighted in bold

^a Difference between baseline and follow-up in non-obese individuals

^b Difference between obese and non-obese individuals at baseline

^c Difference between baseline and follow-up in obese individuals

changes in BMI (Δ BMI); $p = 0.85$) over the study period. One non-obese control subject was excluded due to severe weight loss (>10%). In the obese group 6 months of dietary intervention led to a significant reduction in BMI of 4.7 ± 6.9 kg ($p = 0.03$; percentage weight loss 3.7%; Table 1). All participants except one in the obese group regularly attended the interventional program. Two of the obese individuals gained weight over time (percentage weight gain 4.0% and 4.4%).

Neuropsychological assessments at baseline and at 6 months

Obese individuals tended to have a higher BDI score at baseline than non-obese individuals (Table 2). Obese individuals showed a moderate, nonsignificant reduction in BDI scores after weight loss (45.5%, $p = 0.1$). Neuropsychological

assessment scores were not significantly different between obese and non-obese individuals as indicated in Table 2, neither at baseline nor at the time of follow-up.

VOI-based analysis in obese individuals

Overall, VOI-based analysis showed no significant changes in BP_{ND} in specific brain regions after 6 months of treatment. ΔBP_{ND} was negatively correlated with changes in BMI in the right insula ($R^2 = 0.49$, $p = 0.03$) and the left hippocampus ($R^2 = 0.46$, $p = 0.03$; Fig. 1), indicating that weight loss is associated with an increase in BP_{ND} . There were no significant correlations between ΔBP_{ND} and Δ BMI in the other regions. In particular, the correlation between ΔBP_{ND} and Δ BMI was not statistically significant in the left insula

Table 2 Psychological assessment scores at baseline and follow-up in both study groups

Assessment instrument	Non-obese					Obese					
	Baseline		Follow-up		p value ^a	Baseline			Follow-up		p value ^c
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation		Mean	Standard deviation	p value ^b	Mean	Standard deviation	
BIS-11	59.6	6.36	59.5	8.63	0.98	61.6	13.23	0.67	64.0	13.67	0.69
BDI	5.0	6.72	3.5	4.50	0.56	10.5	10.70	0.09	6.3	7.70	0.17
FEV II	4.7	3.77	3.8	1.62	0.47	6.0	2.87	0.40	5.6	3.10	0.77
EAH	11.1	5.71	9.0	3.30	0.33	11.8	4.66	0.78	12.1	6.62	0.91
EHQ	36.4	12.68	35.8	11.88	0.91	46.1	12.31	0.10	42.8	10.05	0.52
YFAS	1.2	0.42	1.5	1.65	0.58	1.5	0.71	0.26	1.9	1.20	0.37
ATQ	4.8	0.86	4.9	0.77	0.94	4.8	1.05	0.88	4.3	1.10	0.33

^a Difference between baseline and follow-up in non-obese individuals

^b Difference between obese and non-obese individuals at baseline

^c Difference between baseline and follow-up in obese individuals

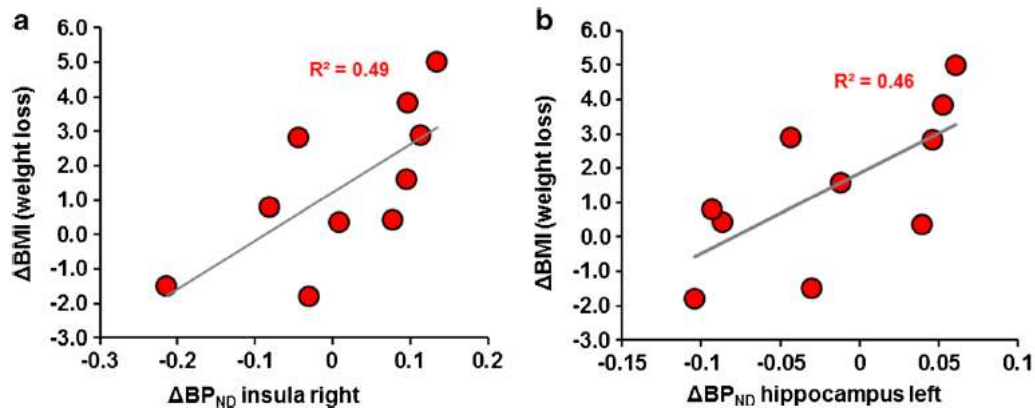


Fig. 1 Correlations between changes in body mass index (Δ BMI) and

(Δ BP_{ND}). BP_{ND} increases after weight loss in (a) the right insula ($p = 0.03$) and (b) the left hippocampus ($p = 0.03$)

($R^2 = 0.01$, $p = 0.78$) or in the right hippocampus ($R^2 = 0.01$, $p = 0.76$).

Voxel-based analyses of obese individuals

Voxel-wise regression analyses revealed that BP_{ND} at baseline significantly predicted the amount of weight loss during the dietary intervention ($p < 0.005$; Fig. 2). Thus, cluster-based analysis (combined, bihemispherical) revealed strong negative correlations between BP_{ND} at baseline and Δ BMI in the hippocampal area ($R^2 = 0.80$, $p < 0.0001$; Fig. 2b), the paracentral region ($R^2 = 0.74$, $p = 0.004$; Fig. 2c), the periinsular region ($R^2 = 0.70$, $p = 0.004$; Fig. 2d), the mid-brain ($R^2 = 0.71$, $p = 0.002$; Fig. 2e), the dorsolateral prefrontal region ($R^2 = 0.68$, $p = 0.002$; Fig. 2f), and the putaminal area ($R^2 = 0.65$; $p = 0.001$; Fig. 2g) indicating that low baseline BP_{ND} is associated with higher weight loss after 6 months.

Discussion

In order to further disentangle the role of the brain NA system in the pathophysiology of obesity, the primary objective of this study was to determine whether a dietary intervention that led to weight loss was associated with changes in central NAT availability as an indicator of NA system activity. Using PET with the NAT-selective radiotracer [¹¹C]MRB, we found an association between deliberately induced weight loss and regional changes in brain NAT availability in highly obese, otherwise healthy humans. These regions included the hippocampal, the paracentral, the periinsular, the midbrain, the dorsolateral prefrontal and the putaminal areas. In contrast to non-obese individuals, who did not show changes in NAT availability in the absence of an intervention, obese individuals showed a significant increase in the right insula and left

hippocampus after weight loss that was correlated with the change in BMI achieved. This shows that NA transmission and presynaptic NAT are modifiable through dietary interventions that affect body weight. Furthermore, our findings indicate that NAT availability in these regions can predict the amount of weight loss after dietary intervention in obese individuals.

The changes in these distinct regions are supported by the findings of various studies of the relationship between the insula and human obesity showing that the insula plays a key role in eating behavior as a center for interoception and as part of the primary gustatory cortex [30, 31]. Thus, the insular cortex is associated with a variety of functions related to food intake, responses to flavor and taste, and craving for food [32, 33]. As an example, Del Parigi et al. showed regional cerebral blood flow as a marker of neural activity increases in the insula in response to sensory stimulation with food in obese individuals [34]. In addition to these observations of a major role of the insula in the pathophysiology of obesity, our findings show that these changes might be associated with the activity of the NA system.

Obese individuals had lower NAT availability in the hippocampus after the dietary intervention which may cohere with changes in reinforcement learning found in obesity [35], and in the regulation of food intake [36], but also in sensing the metabolic and hormonal status of the body [37]. Our findings indicate that the hippocampus may play a role in the pathophysiology of obesity by integrating learning and memory circuits that is basically driven by NA-mediated sensory processing [38]. Thus both areas, the insula and the hippocampus, have an important association with the obese state, which means that neurological abnormalities in these regions precede, follow or accompany obesity. Most importantly, these functions seem to be changeable and reversible with weight loss. However, we did not observe statistically significant associations between changes in NAT availability and changes

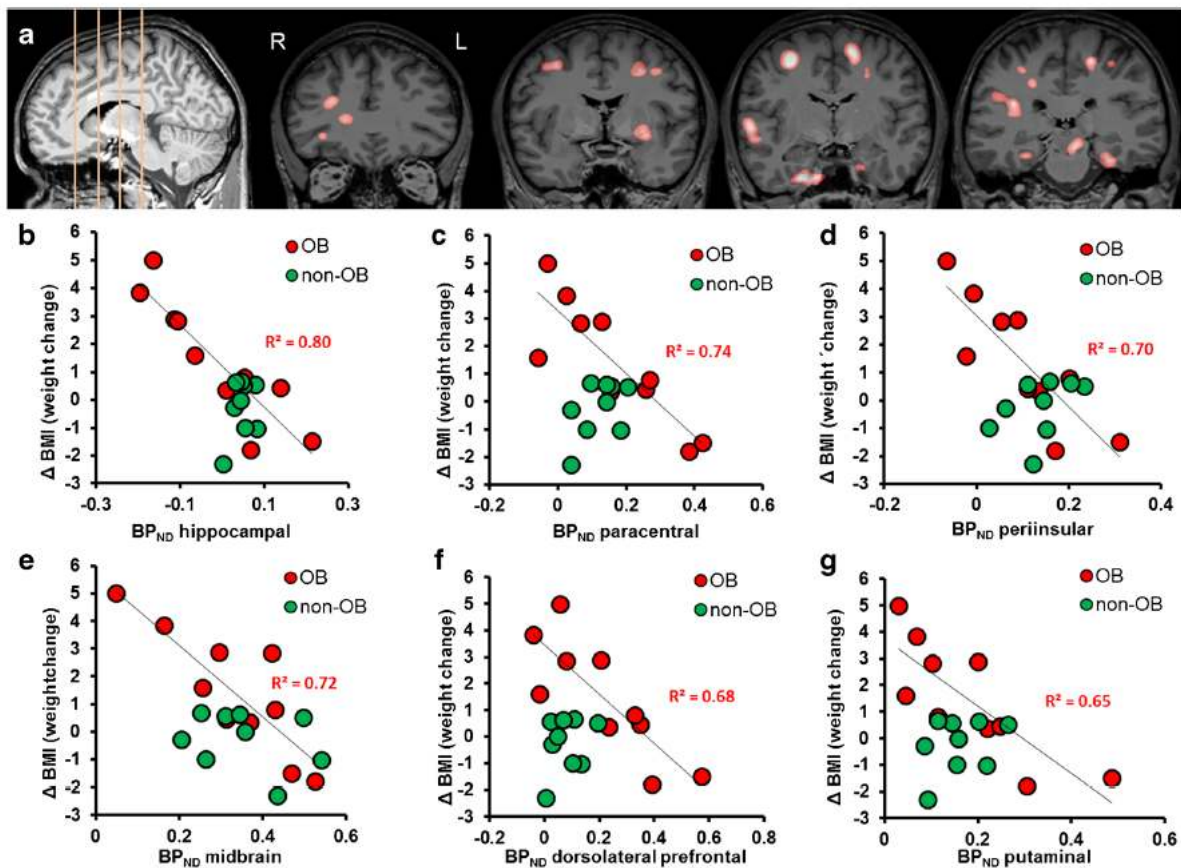


Fig. 2 Prediction of weight loss. **a** Results of voxelwise SPM analysis as depicted upon coronal slices (localizations indicated on the left) of an MRI template. Light red clusters indicate regions with a significant negative correlation between baseline BP_{ND} and longitudinal changes in BMI. **b–g** Correlations between baseline noradrenaline transporter binding potential (BP_{ND}) correlation and amount of weight loss after

6 months (ΔBMI) in **(b)** the hippocampal area ($R^2 = 0.80$, $p < 0.0001$), **(c)** the paracentral region ($R^2 = 0.74$, $p = 0.004$), **(d)** the periinsular region ($R^2 = 0.70$, $p = 0.004$), **(e)** the midbrain ($R^2 = 0.71$, $p = 0.002$), **(f)** the dorsolateral prefrontal region ($R^2 = 0.68$, $p = 0.002$), and **(g)** the putaminal area ($R^2 = 0.65$, $p = 0.001$). *OB* obese, *R* right, *L* left

in BMI either in the contralateral insula or in the contralateral hippocampus. More studies on the association between NA system activity in vivo and changes in body weight are needed to draw a definite conclusion.

As a secondary objective of the study, we investigated the relationship between NAT availability in the brain and behavioral changes after the dietary intervention that included assessment of depressivity (BDI), emotional eating (FEV-II, DEBQ, EHQ, EAH) and impulsiveness (BIS-11, ATQ) at baseline and at follow-up. Although none of the neuropsychological assessment scores changed significantly, obese individuals' scores on the BDI indicating subthreshold depressive symptomatology compared with non-obese individuals at baseline did slightly improve after weight loss towards values in non-obese individuals. However, these moderate changes in BDI scores between baseline and the follow-up examination were not related to changes in NAT in our study, suggesting that depression might accompany, but is not necessarily correlated with, obesity.

In summary, to our knowledge this is the first in vivo study to investigate longitudinal changes in NAT availability in human obese individuals after weight loss after a dietary intervention and the putative prediction of weight loss based on NAT availability prior to the intervention. This suggests that central NAT as measured on PET with a highly selective radiolabeled NAT ligand could serve as a biomarker to predict successful weight loss after a dietary intervention and may help identify patients who are less likely to achieve weight loss with a conservative dietary intervention. However, whether treatment response can be predicted by baseline NAT BP_{ND} needs confirmation in studies with larger cohorts including more patients who do not respond to treatment. It would be of further interest to investigate whether NAT availability also changes in obese patients following bariatric surgery, which is the treatment option with at least initially the largest effects on body weight. Such studies recruiting patients undergoing bariatric surgery have already been performed

focusing on other distinct neurotransmitters, the brain μ -opioid receptor and dopamine D2 receptor availability [39] as well as serotonin [11]. Neurotransmitter studies including measurement of NAT availability with PET might help determine if dietary intervention or bariatric surgery is likely to have a higher success rate in an individual trying to lose weight, driving a new approach to individualized therapy.

Conclusion

In highly obese individuals weight loss is associated with changes in central NAT availability in regions known to be involved in neural circuits that mediate eating behavior. Our data also indicate that weight loss may be predicted by measuring regional NAT availability prior to intervention. If confirmed, such measurement of NAT availability with PET may serve as an individual biomarker to predict the likelihood of achieving weight loss after dietary intervention and offer the possibility of identifying patients who will or will not benefit from dietary intervention. Whether measurement of NAT availability with PET is also able to predict the success of other antiobesity treatments such as bariatric surgery and might therefore be used in the future in formulating personalized interventional strategies in individuals with obesity needs to be evaluated in comparative prospective studies.

Funding This work was supported by the IFB Adiposity Diseases, Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany; FKZ 01E01001 (<http://www.bmbf.de>).

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest None.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional review board. The study was approved by the Bundesamt für Strahlenschutz (BfS, Federal Office for Radiation Protection; local EC number 206-10-08032010; EudraCT 2012-000568-32) and was performed in accordance with the ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) and with the principles of the Declaration of Helsinki. The study was registered with the German Clinical Trials Register (DRKS).

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Finkelstein EA, Linnan LA, Tate DF, Leese PJ. A longitudinal study on the relationship between weight loss, medical expenditures, and absenteeism among overweight employees in the WAY to Health study. *J Occup Environ Med*. 2009;51:1367–73. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181c2bb56>.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197–209. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67483-1).
- Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM*. 2006;99:565–79. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl085>.
- Thorpe KE, Philyaw M. The medicalization of chronic disease and costs. *Annu Rev Public Health*. 2012;33:409–23. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124652>.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67663-5).
- le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246:780–5. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180caa3e3>.
- Corwin RL, Wojnicki FH, Zimmer DJ, Babbs RK, McGrath LE, Olivos DR, et al. Binge-type eating disrupts dopaminergic and GABAergic signaling in the prefrontal cortex and ventral tegmental area. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:2118–25. <https://doi.org/10.1002/oby.21626>.
- Morales I, Font L, Currie PJ, Pastor R. Involvement of opioid signaling in food preference and motivation: studies in laboratory animals. *Prog Brain Res*. 2016;229:159–87. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.002>.
- Hesse S, Rullmann M, Luthardt J, Winter K, Hankir MK, Becker GA, et al. Central serotonin transporter availability in highly obese individuals compared with non-obese controls: A [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1096–104. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3243-y>.
- Huang XF, Zavitsanou K, Huang X, Yu Y, Wang H, Chen F, et al. Dopamine transporter and D2 receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behav Brain Res*. 2006;175:415–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.034>.
- Haahr ME, Hansen DL, Fisher PM, Svarer C, Stenbaek DS, Madsen K, et al. Central 5-HT neurotransmission modulates weight loss following gastric bypass surgery in obese individuals. *J Neurosci*. 2015;35:5884–9. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3348-14.2015>.
- Bello NT, Walters AL, Verpeut JL, Cunha PP. High-fat diet-induced alterations in the feeding suppression of low-dose nisoxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor. *J Obes*. 2013;2013:457047. <https://doi.org/10.1155/2013/457047>.
- Hainer V, Kabmova K, Aldhoon B, Kunesova M, Wagenknecht M. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:252–69. <https://doi.org/10.1196/annals.1367.017>.
- Gallagher JJ, Zhang X, Hall FS, Uhl GR, Bearer EL, Jacobs RE. Altered reward circuitry in the norepinephrine transporter knockout mouse. *PLoS One*. 2013;8:e57597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057597>.
- Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol*. 2009;14:119–29. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00138.x>.
- Li CS, Potenza MN, Lee DE, Planeta B, Gallezot JD, Labaree D, et al. Decreased norepinephrine transporter availability in obesity: positron emission tomography imaging with (S,S)-[(11)C]O-methylreboxetine. *Neuroimage*. 2014;86:306–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.004>.
- Melasch J, Rullmann M, Hilbert A, Luthardt J, Becker GA, Patt M, et al. The central nervous norepinephrine network links a diminished sense of emotional well-being to an increased body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:779–87. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.216>.
- Hesse S, Becker GA, Rullmann M, Bresch A, Luthardt J, Hankir MK, et al. Central noradrenaline transporter availability in highly

- obese, non-depressed individuals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1056–64. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3590-3>.
19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
 20. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51:768–74.
 21. Van Strien T, Rookus MA, Bergers GP, Frijters JE, Defares PB. Life events, emotional eating and change in body mass index. *Int J Obes*. 1986;10:29–35.
 22. Tanořky-Kraff M, Ranzenhofer LM, Yanovski SZ, Schvey NA, Faith M, Gustafson J, et al. Psychometric properties of a new questionnaire to assess eating in the absence of hunger in children and adolescents. *Appetite*. 2008;51:148–55. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.01.001>.
 23. Mitchell JE, Mussell MP, Peterson CB, Crow S, Wonderlich SA, Crosby RD, et al. Hedonics of binge eating in women with bulimia nervosa and binge eating disorder. *Int J Eating Disord*. 1999;26:165–70.
 24. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Add Behav*. 2016;30:113–21. <https://doi.org/10.1037/adb0000136>.
 25. Rothbart MK, Ahadi SA, Evans DE. Temperament and personality: origins and outcomes. *J Pers Soc Psychol*. 2000;78:122–35.
 26. Ichise M, Liow JS, Lu JQ, Takano A, Model K, Toyama H, et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [¹¹C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:1096–112. <https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000085441.37552.ca>.
 27. Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, Lin SF, Williams WA, van Dyck CH, et al. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry*. 2010;68:854–60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.017>.
 28. Dagher A. Functional brain imaging of appetite. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:250–60. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.009>.
 29. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:638–51. <https://doi.org/10.1038/nrn3105>.
 30. Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, et al. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*. 1999;10:7–14.
 31. Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, et al. Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:389–97.
 32. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex*. 2003;13:1064–71.
 33. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain: J Neurol*. 2001;124:1720–33.
 34. Del Parigi A, Chen K, Salbe AD, Gautier JF, Ravussin E, Reiman EM, et al. Tasting a liquid meal after a prolonged fast is associated with preferential activation of the left hemisphere. *Neuroreport*. 2002;13:1141–5.
 35. Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:1837–41.
 36. Tracy J, Flanders A, Madi S, Laskas J, Stoddard E, Pyrros A, et al. Regional brain activation associated with different performance patterns during learning of a complex motor skill. *Cereb Cortex*. 2003;13:904–10.
 37. Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol*. 2001;169:205–31.
 38. Bray N. Neural circuits: putting a stop to feeding. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:564. <https://doi.org/10.1038/nrn3809>.
 39. Karlsson HK, Tuulari JJ, Tuominen L, Hirvonen J, Honka H, Parkkola R, et al. Weight loss after bariatric surgery normalizes brain opioid receptors in morbid obesity. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1057–62. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.153>.

4 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Noradrenaline transporter availability in [¹¹C]MRB PET predicts weight loss success in highly obese adults

eingereicht von Franziska Jill Vettermann

angefertigt an der Universität Leipzig

betreut von Prof. Dr. med. Swen Hesse

Juli 2018

Um die Rolle des Noradrenalin (NA)-Systems in der Pathophysiologie der Adipositas weiter zu entschlüsseln, war das Hauptziel dieser Arbeit festzustellen, ob diätetische Interventionen mit Veränderungen der zentralen NA-Transporter (NAT)-Verfügbarkeit als Indikator für die Aktivität des NA-Systems assoziiert sind.

Dies ist die erste Studie, die mittels [¹¹C]MRB und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mögliche Veränderungen der NAT bei Menschen mit sehr ausgeprägter Adipositas im Vergleich zu nicht-adipösen Kontrollen im Längsschnitt untersucht.

Bei nicht-adipösen StudienteilnehmerInnen fand sich keine Veränderung des BMI und der NAT-Verfügbarkeit über 6 Monate. Es zeigte sich auch in der adipösen Studiengruppe keine signifikante Veränderung in der NAT-Verfügbarkeit im Vergleich

vor (*Baseline*) und nach dem 6-monatigen Behandlungsprogramm (*Follow-Up*). Es konnte jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem individuellen Gewichtsverlust nach der Intervention und der regionalen Veränderungen der Verfügbarkeit von NAT bei adipösen, ansonsten gesunden StudienteilnehmerInnen gezeigt werden. Somit konnte die initiale Annahme einer Veränderung (Zunahme) der NAT-Verfügbarkeit nach Gewichtsabnahme bei den adipösen StudienteilnehmerInnen bestätigt werden. Die Veränderungen fanden sich in den Hirnregionen, die für das Essverhalten bedeutsam sind (Hippocampus und Insula). Die Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass die Aktivität des NA-Systems und die NAT durch (diätetische) Interventionen, die das Körpergewicht beeinflussen, modifizierbar sind. In wie weit dies für Interventionen zukünftig relevant ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Als weiteres Ergebnis dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die NAT-Verfügbarkeit zum Zeitpunkt der *Baseline*-Messung als Prädiktor für das Ausmaß der Gewichtsabnahme bei adipösen StudienteilnehmerInnen dienen kann. Es fand sich eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen der NAT-Verfügbarkeit zur *Baseline* und der Gewichtsabnahme nach 6 Monaten im Bereich des Hippocampus, paracentral, der Insula, im Mittelhirn, des dorso-lateralen präfrontalen Kortex und ferner im Bereich des Putamens/dorsalen Striatums. Eine initial niedrigere NAT-Verfügbarkeit ging mit einer höheren Gewichtsabnahme nach 6 Monaten einher.

Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass die mittels PET und dem hochselektiven, radioaktiv markierten NAT-Liganden gemessene zentrale NAT-Verfügbarkeit als potentieller Biomarker für eine erfolgreiche Gewichtsabnahme nach einer effektiven diätetischen Intervention dienen könnte. Möglicherweise könnte dies dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die eine geringere Chance für eine

erfolgreiche Gewichtsreduktion mittels konservativen diätetischen Interventionen haben. Ob jedoch der Behandlungserfolg durch die *Baseline* NAT-Verfügbarkeit tatsächlich vorhergesagt werden kann, muss in weiteren Studien anhand größerer Kohorten und auch mit höheren Zahlen an StudienteilnehmerInnen, die nicht auf die Intervention ansprechen, untersucht werden. Es ist zudem von großem Interesse, ob Veränderungen der NAT-Verfügbarkeit auch bei Patienten mit Adipositas gefunden werden können, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen. Perspektivisch könnte so festgestellt werden, ob eine diätetische Intervention oder eine bariatrische Operation einen gleichen oder unterschiedlichen Effekt auf die Verfügbarkeit der NAT haben und ob sich entsprechend für den einzelnen Patienten der Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom Verfahren vorhersagen lässt. So könnte der Weg zu neuen Ansätzen der individualisierten Therapie mitbereitet werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Organisation WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.
2. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series. 1995;854:1-452.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* (London, England). 2011;377(9765):557-67.
4. Groves T. Pandemic obesity in Europe. *BMJ* (Clinical research ed). 2006;333(7578):1081.
5. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(1):13-27.
6. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*. 2012;70(1):3-21.
7. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*. 2016;315(21):2284-91.
8. Eurostat. Overweight and Obesity - BMI statistics http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics2014 [Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics].
9. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017;18(7):715-23.
10. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.
11. Konnopka A, Bodemann M, König HH. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2011;12(4):345-52.
12. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König HH. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015;16(9):957-67.
13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 2003;348(17):1625-38.
14. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013;309(1):71-82.

15. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2006;99(9):565-79.
16. Weltgesundheitsorganisation. Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO. Zusammenfassung <http://www.euro.who.int/de/publications/abstracts/challenge-of-obesity-in-the-who-european-region-and-the-strategies-for-response-the.-summary2007>
17. Daniels SR. Obesity, vascular changes, and elevated blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(25):2651-2.
18. Viszeralchirurgie DGfA-u. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen 2018 [
19. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018.
20. Albaugh VL, Abumrad NN. Surgical treatment of obesity. *F1000Research*. 2018;7.
21. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(42):705-13.
22. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery*. 2007;246(5):780-5.
23. Elfhag K, Rossner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2005;6(1):67-85.
24. Hinderberger P, Rullmann M, Drabe M, Luthardt J, Becker GA, Bluher M, et al. The effect of serum BDNF levels on central serotonin transporter availability in obese versus non-obese adults: A [(11)C]DASB positron emission tomography study. *Neuropharmacology*. 2016;110(Pt A):530-6.
25. Bray N. Neural circuits: putting a stop to feeding. *Nature reviews Neuroscience*. 2014;15(9):564.
26. Dagher A. Functional brain imaging of appetite. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2012;23(5):250-60.
27. Del Parigi A, Chen K, Salbe AD, Gautier JF, Ravussin E, Reiman EM, et al. Tasting a liquid meal after a prolonged fast is associated with preferential activation of the left hemisphere. *Neuroreport*. 2002;13(9):1141-5.
28. Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, et al. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*. 1999;10(1):7-14.
29. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science (New York, NY)*. 2003;301(5636):1104-7.
30. Murray EA, Izquierdo A. Orbitofrontal cortex and amygdala contributions to affect and action in primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1121:273-96.

31. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2003;13(10):1064-71.
32. Lathe R. Hormones and the hippocampus. *The Journal of endocrinology*. 2001;169(2):205-31.
33. Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. *Peptides*. 2006;27(6):1420-5.
34. Wang GJ, Yang J, Volkow ND, Telang F, Ma Y, Zhu W, et al. Gastric stimulation in obese subjects activates the hippocampus and other regions involved in brain reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(42):15641-5.
35. Davidson TL, Kanoski SE, Schier LA, Clegg DJ, Benoit SC. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(6):613-6.
36. Scott TR, Plata-Salaman CR. Taste in the monkey cortex. *Physiology & behavior*. 1999;67(4):489-511.
37. Veldhuizen MG, Albrecht J, Zelano C, Boesveldt S, Breslin P, Lundstrom JN. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Human brain mapping*. 2011;32(12):2256-66.
38. Balleine BW, Dickinson A. The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(23):8954-64.
39. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current opinion in neurobiology*. 2003;13(4):500-5.
40. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology*. 1980;14(2-3):69-97.
41. Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual review of psychology*. 2006;57:87-115.
42. Sclafani A, Touzani K, Bodnar RJ. Dopamine and learned food preferences. *Physiology & behavior*. 2011;104(1):64-8.
43. Nam SB, Kim K, Kim BS, Im HJ, Lee SH, Kim SJ, et al. The Effect of Obesity on the Availabilities of Dopamine and Serotonin Transporters. *Scientific reports*. 2018;8(1):4924.
44. Bonnet G, Gomez-Abellan P, Vera B, Sanchez-Romera JF, Hernandez-Martinez AM, Sookoian S, et al. Serotonin-transporter promoter polymorphism modulates the ability to control food intake: Effect on total weight loss. *Molecular nutrition & food research*. 2017;61(11).
45. Hesse S, Rullmann M, Luthardt J, Winter K, Hankir MK, Becker GA, et al. Central serotonin transporter availability in highly obese individuals compared with non-obese controls: A [(11)C] DASB positron emission tomography study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(6):1096-104.

46. Haahr ME, Hansen DL, Fisher PM, Svarer C, Stenbaek DS, Madsen K, et al. Central 5-HT neurotransmission modulates weight loss following gastric bypass surgery in obese individuals. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(14):5884-9.
47. Huang XF, Zavitsanou K, Huang X, Yu Y, Wang H, Chen F, et al. Dopamine transporter and D2 receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behavioural brain research*. 2006;175(2):415-9.
48. van Galen KA, Ter Horst KW, Booij J, la Fleur SE, Serlie MJ. The role of central dopamine and serotonin in human obesity: lessons learned from molecular neuroimaging studies. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017.
49. Karlsson HK, Tuominen L, Tuulari JJ, Hirvonen J, Parkkola R, Helin S, et al. Obesity is associated with decreased mu-opioid but unaltered dopamine D2 receptor availability in the brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(9):3959-65.
50. la Fleur SE, Serlie MJ. The interaction between nutrition and the brain and its consequences for body weight gain and metabolism; studies in rodents and men. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(5):649-59.
51. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2008;363(1507):3191-200.
52. Dunn JP, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, et al. Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: preliminary findings. *Brain research*. 2010;1350:123-30.
53. de Weijer BA, van de Giessen E, Janssen I, Berends FJ, van de Laar A, Ackermans MT, et al. Striatal dopamine receptor binding in morbidly obese women before and after gastric bypass surgery and its relationship with insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2014;57(5):1078-80.
54. de Weijer BA, van de Giessen E, van Amelsvoort TA, Boot E, Braak B, Janssen IM, et al. Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI research*. 2011;1(1):37.
55. Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Magunson TH, Lidor AO, Kuwabawa H, et al. Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2010;20(3):369-74.
56. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9253):354-7.
57. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 1999;13(4):337-45.
58. Hamdi A, Porter J, Prasad C. Decreased striatal D2 dopamine receptors in obese Zucker rats: changes during aging. *Brain research*. 1992;589(2):338-40.
59. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7:36.

60. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs : effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs*. 2007;67(1):27-55.
61. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *The New England journal of medicine*. 2012;367(17):1577-9.
62. Erritzoe D, Frokjaer VG, Haahr MT, Kalbitzer J, Svarer C, Holst KK, et al. Cerebral serotonin transporter binding is inversely related to body mass index. *NeuroImage*. 2010;52(1):284-9.
63. Gallagher JJ, Zhang X, Hall FS, Uhl GR, Bearer EL, Jacobs RE. Altered reward circuitry in the norepinephrine transporter knockout mouse. *PloS one*. 2013;8(3):e57597.
64. Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addiction biology*. 2009;14(2):119-29.
65. Glennon E, Carcea I, Martins ARO, Multani J, Shehu I, Svirsky MA, et al. Locus coeruleus activation accelerates perceptual learning. *Brain research*. 2018.
66. Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, Kunesova M, Wagenknecht M. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1083:252-69.
67. Bello NT, Walters AL, Verpeut JL, Cunha PP. High-fat diet-induced alterations in the feeding suppression of low-dose nisoxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor. *Journal of obesity*. 2013;2013:457047.
68. Hesse S, Becker GA, Rullmann M, Bresch A, Luthardt J, Hankir MK, et al. Central noradrenaline transporter availability in highly obese, non-depressed individuals. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017.
69. Li CS, Potenza MN, Lee DE, Planeta B, Gallezot JD, Labaree D, et al. Decreased norepinephrine transporter availability in obesity: Positron Emission Tomography imaging with (S,S)-[(11)C]O-methylreboxetine. *NeuroImage*. 2014;86:306-10.
70. Melasch J, Rullmann M, Hilbert A, Luthardt J, Becker GA, Patt M, et al. The central nervous norepinephrine network links a diminished sense of emotional well-being to an increased body weight. *International journal of obesity (2005)*. 2016;40(5):779-87.
71. Belfort-DeAguiar R, Gallezot JD, Hwang JJ, Elshafie A, Yeckel CW, Chan O, et al. Noradrenergic Activity in the Human Brain: A Mechanism Supporting the Defense Against Hypoglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(6):2244-52.

6 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....
Datum

.....
Unterschrift

7 Darstellung des eigenen Beitrags

Hiermit bestätigen wir, dass Franziska Jill Vettermann in den folgenden Bereichen einen wichtigen Beitrag zur Publikation des folgenden Fachartikels:

Noradrenaline transporter availability in [¹¹C]MRB PET predicts weight loss success in highly obese adults

Franziska Vettermann, Michael Rullmann, Georg A. Becker, Julia Luthardt, Franziska Zientek, Marianne Patt, Philipp M. Meyer, Anke McLeod, Matthias Brendel, Matthias Blüher, Michael Stumvoll, Anja Hilbert, Yu-Shin Ding, Osama Sabri, Swen Hesse

geleistet hat:

- Datenerhebung
- Datenanalyse- und Interpretation, vornehmlich mittels IBM SPSS
- Verfassen des Manuskriptes
- Einarbeiten der peer-reviews

Erstautor und korrespondierender Autor der Publikation ist Franziska Vettermann, Co-Autoren sind Michael Rullmann, Georg A. Becker, Julia Luthardt, Franziska Zientek, Marianne Patt, Philipp M. Meyer, Anke McLeod, Matthias Brendel, Matthias Blüher, Michael Stumvoll, Anja Hilbert, Yu-Shin Ding, Osama Sabri, Swen Hesse.

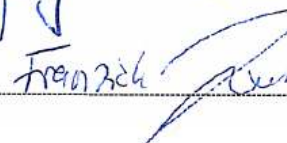
Die Co-Autoren der in dieser kumulativen Dissertation verwendeten Publikation sind sowohl über die Nutzung, als auch über die oben angegebenen Eigenanteile informiert und stimmen dem zu.

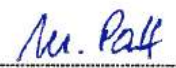
Ich bin mit der Abfassung der Dissertation als publikationsbasiert, d.h. kumulativ, einverstanden und bestätige die vorstehenden Angaben.




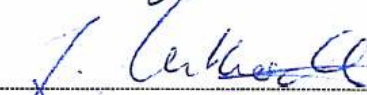














8 Lebenslauf

Franziska Jill Vettermann

Geburtsdatum: 14. Juli 1989
Geburtsort: Frankfurt am Main
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Religion: katholisch
E-Mail: franziska.vettermann@med.uni-muenchen.de

Ausbildung

seit 11/2015 Assistenzärztin, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians Universität München
08/2015 Teilnahme an der DGN-Summer School 2015; Charité, Berlin
2014 - 2015 Stipendium, Promotionsförderung des Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) AdipositasErkrankungen, Universität Leipzig
2010 - 2014 Medizinstudium, 2. Staatsexamen, Universität Leipzig
2008 - 2010 Medizinstudium, Physikum, Universität Pécs, Ungarn
1998 - 2008 Gymnasium Luisenschule, Abitur, Mülheim an der Ruhr
2005 - 2006 The Bolles High School, Jacksonville, Florida, USA
2003 - 2005 Gymnasium Luisenschule, Mülheim an der Ruhr

Praktisches Jahr

04/2014 - 07/2014 Parkkrankenhaus, Leipzig, Anästhesie
02/2014 - 04/2014 Rashid Hospital, Dubai, UAE, Unfallchirurgie
12/2013 - 02/2014 Klinik Borna, Viszeralchirurgie
10/2013 - 12/2013 Universität Leipzig, Gastroenterologie
08/2013 - 10/2013 Herzzentrum Leipzig, Kardiologie

Auszeichnungen

04/2015 „Junge Wissenschaft im Fokus“, Nuklearmedizin 2015, 53. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Hannover

Sprachen

- Englisch: Verhandlungssicher (TOEFL (iBT) (2007); SAT (2008))
- Französisch: fließend (Delf (Diplôme d'études en langue française) A1-A4)
- Spanisch: Grundkenntnisse

München, den 03. Juli 2018

9 Publikation

Vettermann FJ, Rullmann M, Becker GA, Luthardt J, Zientek F, Patt M, Meyer PM, McLeod A, Brendel M, Blüher M, Stumvoll M, Hilbert A, Ding YS, Sabri O, Hesse S . Noradrenaline transporter availability in [¹¹C]MRB PET predicts weight loss success in highly obese adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Apr 7. doi: 10.1007/s00259-018-4002-7.

10 Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Swen Hesse, dem ich mein Interesse und meinen Spaß an der klinischen Forschung zu verdanken habe. Zudem hat er mir neben der hervorragenden Betreuung auch seine Unterstützung für zahlreiche Präsentationen sowohl auf nationalen als auch internationalen Fachkongressen zukommen lassen.

Ebenfalls bedanke ich mich sehr bei Dr. Michael Rullmann für seine Unterstützung, stetige Erreichbarkeit und die Hilfe bei manch anfänglichen Schwierigkeiten.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Osama Sabri in seiner Funktion als Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Leipzig für die Möglichkeit die Promotionsarbeit an seiner Klinik anfertigen zu können und die stetige Unterstützung auch nach meinem Berufsstart in München.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Ko-AutorInnen, den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Leipzig und allen an dieser Stelle nicht namentlich genannten Personen, die in jeglicher Form an der Entstehung der Arbeit beteiligt waren und mir hilfreich zur Seite standen.

Darüber hinaus geht mein Dank an das IFB AdipositasErkrankungen für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des MD Pro-Förderprogrammes.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner lieben Familie, die mir, mit ihrer kontinuierlichen Unterstützung und Motivation, einen bedeutsamen Rückhalt geboten hat, der es mir stets ermöglicht hat, mich auf die momentanen Zielsetzungen zu konzentrieren und den Weg bis hierher ermöglicht hat.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meinem Partner und meinen Freunden, die mich nicht nur mental unterstützt haben, sondern auch für die erforderliche Abwechslung sorgten.