

Zusammenfassung des Abschlussberichtes

Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study

Cross-over-Design, doppel-blind, randomisiert, Placebo-kontrolliert (vs. NaCl), 2 Versuchstage á 300min., Dosis 0,12 pmol/kg KG/min. und 0,18 pmol/kg KG/min, insg. 44 Männer, BMI 30-40 kg/m²

Neuroimaging in obesity

Bezeichnung der Prüfprodukte:

Exenatide (Byetta®), Amylin Pharmaceuticals and Eli Lilly and Company

Indikation:

Diabetes mellitus Typ 2

Phase der klinischen Prüfung:

Medikament ist in Deutschland zugelassen für s.c. Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2, in dieser Studie i.v.-Gabe bei 44 Patienten ohne Diabetes -> a.e. Phase IIa

EudraCT-Nummer:

2007-007970-47

Register-Nummer:

4034278

Datum der Fassung: 30.06.2012

Status der Fassung: Endversion

Leiter der klinischen Prüfung
Prof. Dr. med. Michael Stumvoll
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Sponsor
Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig

Autor des Abschlussberichtes
Dr. med. Haiko Schlögl
Department für Innere Medizin
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig
Telefon: +49-341-9713380
Fax: +49-341-9713389
haiko.schloegl@medizin.uni-leipzig.de



Studienbeginn: 13.01.2009
Studienabschluss: 28.02.2011

Unterschriften

*(Falls mehrere Prüfer unterschreiben sollen, dann ggf. weitere Unterschriftenseiten kreieren.
Im Extremfall für jeden Prüfer eine eigene Seite erstellen)*

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor/Bevollmächtigter des
Sponsors und Leiter der Klinischen
Prüfung/ Hauptprüfer

Prof. Dr. med. M. Stumvoll

Datum

Autor des Abschlussberichtes

Dr. med. H. Schlögl

Datum

Biometriker

PD Dr. rer. nat. Karsten Müller

Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Titel der Studie	5
2	Art des Vorhabens	5
3	Sponsor/ Sponsorbevollmächtigter	5
4	Leiter der klinischen Prüfung	5
5	Studienzentren inkl. Hauptprüfer	5
6	Veröffentlichung der Studie (Referenz)	5
7	Studienzeitraum	6
8	Studienziele	6
9	Endpunkte der Studie	7
10	Designaspekte/ Methodik	8
11	Gesamtzahl Patienten	8
12	Einschlusskriterien	8
13	Ausschlusskriterien	8
14	Prüfprodukt(e)/ -medikation(en) ggf. inkl. Referenzmedikation	9
14.1	Untersuchtes Prüfprodukt	9
14.2	Prüfprodukt der Referenzbehandlung (Plazebo)	9
15	Behandlungsdauer und –regime	10
16	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	11
17	Zusammenfassung Ergebnisse	11
18	Schlussfolgerung	13
19	Legenden	14
20	Abbildungen	16
21	Tabellen	25

1 Titel der Studie

Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study

2 Art des Vorhabens

Medikament ist in Deutschland zugelassen für s.c. Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2, in dieser Studie i.v.-Gabe bei 44 Patienten ohne Diabetes -> a.e. Phase IIa

3 Sponsor/ Sponsorbevollmächtigter

Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig
Telefon: +49 341 97-108 oder 97-109
Telefax: +49 341 97-30099

4 Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. med. Michael Stumvoll
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
Telefon: +49-341-9713380
Fax: +49-341-9713389
michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de

5 Studienzentren inkl. Hauptprüfer

Universitätsklinikum Leipzig
Department für Innere Medizin
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Hauptprüfer:
Prof. Dr. med. Michael Stumvoll
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
Telefon: +49-341-9713380
Fax: +49-341-9713389
michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de

6 Veröffentlichung der Studie (Referenz)

Autor des Abschlussberichtes
Dr. med. Haiko Schlögl
Department für Innere Medizin
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig
Telefon: +49-341-9713380
Fax: +49-341-9713389
haiko.schloegl@medizin.uni-leipzig.de

Eine Veröffentlichung der Studie in einem Peer-Review-Journal ist aktuell in Arbeit

7 Studienzeitraum

Studienbeginn: 13.01.2009

Studienabschluss: 28.02.2011

8 Studienziele

Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 sind in ihrer Inzidenz und Prävalenz in pandemischem Ausmaß zunehmend (www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en). Daraus resultiert ein hoher medizinischer, gesundheitsökonomischer und –politischer Handlungsdruck.

Adipositas und mit Hyperphagie assoziierter Diabetes mellitus ist mechanistisch gesehen die Folge eines entkoppelten Verhältnisses zwischen Energieaufnahme und -bedarf. Ein zentrales Organ der Aufrechterhaltung und Regulation der Energiehomöostase ist das zentrale Nervensystem. Nicht nur humorale (GLP-1, Insulin, PYY, CCK), nervale Signale (v.a. Mechanorezeptoren der Magenwand, Nervus vagus) und sensorische Inputs (wie Geschmack, Geruch, Aussehen) aus der Körperperipherie, sondern auch erlerntes Verhalten, Antizipation und Belohnungsmechanismen steuern die Nahrungsaufnahme. Es gibt Hinweise, dass GLP-1 und Analoga, hier Exendin-4, zentral anorexigen wirken.

Bisherige Studien mit Neuroimaging-Techniken, PET und funktioneller MRT, zeigten, dass Hunger und Sättigung in bestimmten Gehirnarealen repräsentiert sind, welche Verhalten steuern und Belohnungsempfindungen erzeugen (z.B. Hypo-/ Thalamus, para-/ limbischer Cortex, Insula, orbito- und präfrontaler Cortex, Para-/Hippocampus oder Amygdala). Tataranni et al. beschrieben eine verstärkte Aktivierung des Hypothalamus, der Insula, para-/limbische Areale (orbitofrontaler Cortex, Area Cingulata, Para-/ Hippocampus), Thalamus, Ncl. Caudatus, Putamen und Cerebellum im Hungerzustand, wohingegen bei Sättigung der ventromediale und dorsolaterale präfrontale Cortex verstärkt aktiviert wurde. Im Vergleich zwischen adipösen und schlanken Probanden konnten diese Ergebnisse reproduziert werden. Jedoch stellten Gautier et al. bei Adipösen eine verstärkte Aktivität im präfrontalen Cortex und eine verminderte Hemmung von Hungerarealen (para-/ limbischen Arealen und Hippocampus) im gesättigten Zustand fest. Daraus schlussfolgerten sie, dass bei Adipositas das zentral gesteuerte Sättigungsempfinden, welches zur Terminierung des Mahles beiträgt, gestört sein könnte (präfrontaler Cortex: assoziiert mit Hemmung der Hungerareale, Hemmung inadäquater Antwortmuster; para-/ limbische Areale: assoziiert mit Hungerzentren, Emotionsregulation). Auch konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aktivierung abgebildet werden. Weiterhin wurde bei Bulimia nervosa oder Anorexia nervosa, als psychiatrische Krankheitsbilder mit gestörtem Essverhalten, veränderte zentralnervöse Aktivität im Vergleich zu Gesunden beschrieben.

In Vorstudien mit normalgewichtigen Probanden entwickelten wir ein fMRT basiertes Paradigma, das eine Darstellung von mit Hunger und Sättigung assoziierter Gehirnareale unter visueller Stimulation (Bilder mit Nahrungsmitteln vs nahrungsmittelneutrale Gegenstände) erlaubt. Mittels funktioneller MRT kann anhand des BOLD-Signals (blood oxygen level dependent) auf die zentral-neuronale Aktivität anhand veränderter Durchblutung geschlussfolgert werden. In Übereinstimmung mit anderen Studien wurden v. a. der anteriore Gyrus cingulatus, die Insula, der striatale und extrastriatale Cortex und der anteriore midpräfrontale Cortex durch Hungerstimuli aktiviert, während nahrungsunabhängige Reize mit Aktivitätsveränderungen im präfrontalen Cortex, Parietallappen und in den mittleren Temporallappen assoziiert waren.

GLP-1 und Analoga wirken anorexigen. Es konnte unter GLP-1-Applikation an Gesunden, Adipösen und Probanden mit Diabetes mellitus eine Reduktion der Nahrungsaufnahme gezeigt werden. Das Inkretinhormon GLP-1 wird aus Proglucagon in den intestinalen endokrinen L-Zellen gebildet. Mehrere Isoformen existieren in der Zirkulation (GLP-1 (1-36) < GLP-1 (1-37)). Die Freisetzung von GLP-1 ist Glukose-abhängig und proportional zur aufgenommenen Kalorienmenge. GLP-1 und Analoga wie Exendin-4 (Inkretine) hemmen die gastrale Säuresekretion, Magenentleerung, fördern Sättigung, induzieren Gewichtsabnahme, hemmen die Apoptose der beta-Zellen und supprimieren die Glukagonfreisetzung. Die Insulinsekretion wird glukoseabhängig induziert, was als physiologischer Ansatzpunkt zur

antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 durch Wiederherstellung des Inkretineffektes genutzt wird. Bei Hypoglykämie wird die GLP-1 Freisetzung supprimiert. GLP-1 wird binnen Sekunden durch das Enzym DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4) abgebaut. Inkretinanaloga, wie Exendin-4, sind resistent gegen dieses Enzym und wurden so therapeutisch nutzbar.

Die Rolle von GLP-1 in der Energiehomöostase ist noch weitgehend ungeklärt. Wie auch andere Peptides des Magen-Darm- Traktes, ist GLP-1 auch ein Neurotransmitter. Es wurde im dorsovagalen Komplex, dem Thalamus und in der Hypophyse gefunden. So auch im Hypothalamus, welcher eine Schlüsselfunktion in der Appetitregulation spielt. Weitere Evidenz für eine Rolle von GLP-1 in der zentralen Appetitregulation ist die Präsenz von GLP-1-Rezeptoren im ZNS (Hypothalamus, Area postrema, Hirnstamm). Das Peptidhormon Exendin-4, ein synthetisch hergestelltes GLP-1 Analogon entdeckt in der Echsenart *Heloderma suspectum* (Gila monster) ist ein potenter Agonist am GLP-1-Rezeptor, Exendin-4 bewies sich ebenfalls als nützliches Werkzeug um näher die Wirkung von GLP-1(7-36) in der Appetitregulation weiter zu untersuchen. Sowohl intrazerebral, als auch peripher injiziertes GLP-1 (7-36) und Exendin-4 hemmen die Nahrungsaufnahme bei Nagern signifikant, wahrscheinlich über die Hirnstamm-Hypothalamus-Achse durch Induktion von Sättigungsempfinden. Wahrscheinlich spielen intrazerebral produziertes GLP-1 (7-36) und peripheres GLP-1, welches wie auch Exendin-4 über Lücken in der Blut-Hirn-Schranke (Area postrema) in das ZNS gelangt, zusammen. Bei Adipositas scheinen die Konzentration von GLP-1 (7-36) vermindert zu sein, was sich nach Gewichtsreduktion normalisiert. Die Nahrungsaufnahme und der Appetit ist unter GLP-1 (7-36) und Exendin-4 bei Schlanken, Adipösen und bei Diabetes mellitus vermindert, was in Gewichtsabnahme resultiert.

Neuroimaging-Techniken wie PET und fMRT sind etablierte Methoden, um physiologische Abläufe der Hungerregulation besser zu verstehen. Das Ziel der vorgeschlagenen Studie ist es neuroanatomische Korrelate der Hunger-Sättigungs-(Dys-)Regulation bei adipösen Probanden mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 (BMI ≥ 30) zu identifizieren. Darüber hinaus soll der zentral anorexigene Einfluss von Exendin-4 vs NaCl 0,9% untersucht werden. Dafür wird das bereits etablierte Paradigma des visuell stimulierten funktionellen MRT-Mappings im hungrigen und gesättigten Zustand angewandt und auf diese Probandenpopulation übertragen.

Ein besseres Verständnis über zentrale Regulationsabläufe der Appetitregulation könnte neue Wege der Prävention und Therapie (z. Bsp. Anwendung von GLP-1 Analoga zur unterstützenden Therapie der Adipositas) aufzeigen. Die zentral anorexigene Wirkung von Exendin-4 iv. vs NaCl 0,9% iv. wurde bisher noch nicht mit Neuroimaging-Techniken untersucht.

Wir haben basierend auf bisherigem Stand der Forschung neue wichtige Aspekte in die Untersuchungen integriert, die bisher noch keine oder kaum Beachtung fanden, wie z.B. geschlechtsspezifische Unterschiede. Außerdem wurden verbesserte Analysemethoden für die Datenauswertung verwendet und auch neue eigene Methoden entwickelt. Die Wirkung von in der klinischen Praxis der Diabetes- und auch in zunehmendem Maße der Adipositas-Behandlung sehr wichtigen GLP-1 Analoga auf das menschliche Hirn wurde hier zum ersten Mal überhaupt mit Neuroimaging-Methoden untersucht.

9 Endpunkte der Studie

Ein primärer Endpunkt ist für ein event-related fMRT-Design in sensu stricto nicht zu definieren. Die Auswertung erfolgt deskriptiv und explorativ. Die zentralneuronalen Antwortmuster auf Präsentation von visuellen Nahrungsstimuli und nicht-essbaren Stimuli im Hungerzustand und gesättigt werden hinsichtlich Quantität und Ort der Aktivierung (Hunger: Hypothalamus, Thalamus, limbische und paralimbische Areale: Insula, Hippocampus, parahippocampale Formationen, orbitofrontaler Cortex, Area cingulata, piriformer Cortex; Sättigung: präfrontaler Cortex) unter Einfluss von Exenatide vs. NaCl 0,9 % untersucht.

Sekundäre Endpunkte in sensu stricto sind für die event-related funktionelle MRT-Studie ebenfalls nicht zu definieren.

Testung des Einflusses von Exenatide vs. NaCl 0,9%. auf:

- die Nahrungsaufnahme nach mind. 14 Stunden Fasten
- die mit Hunger und Sättigung assoziierte Gehirnaktivität
- das subjektive Hungergefühl, Sättigungsempfinden, Übelkeit und Wohlbefinden
- die Plasma-Konzentration von Insulin und Glukose nüchtern sowie postprandial
- Hunger und Sättigung
- das subjektive Ansprechen von präsentierten Nahrungsbildern (Rating nach Appetitlichkeit)

10 Designaspekte/ Methodik

- prospektive Pilotstudie
- Studienphase: II (Exenatid ist zur s.c. Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Für Adipositas besteht keine Indikation bzw. Zulassung. In Vorstudien mit gesunden, adipösen und Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde Exenatide bereits intravenös angewendet.)
- randomisiert, cross-over, doppel-blind, NaCl 0,9%-kontrolliert, 2-armig (Exendin-4 versus NaCl 0,9%), monozentrisch

11 Gesamtzahl Patienten

Geplante Fallzahl: 40

Gescreente Patienten: 68

Eingeschlossene Patienten: 46

Randomisierte Patienten: 46

Drop-outs: 2

12 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- männlich
- Alter 18-45 Jahre
- BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Rechtshändigkeit
- unterschriebene Einwilligungserklärung
- normaler oder normal korrigierter Visus
- deutschsprachig

13 Ausschlusskriterien

- weiblich
- Essstörungen
- chronische Erkrankungen außer Hypertension und Hyperlipidämie
- Medikamentöse Therapie außer Antihypertensiva oder Lipid senkende Medikamente
- Laborwertveränderungen: Niereninsuffizienz Stadium ≥ 2 nach KDOQI ($\text{GFR} \leq 60 \text{ ml/l/1,73m}^3$); Lipase \geq Normbereich erhöht; Elektrolytverschiebungen (Natrium, Kalium, Chlorid außerhalb Normbereich); Osmolarität außerhalb Normbereich; Leberenzym erhöhungen: ALAT/ ASAT ≥ 2 -fach erhöht; CRP ≥ 10 ; Anämie ($\text{Hb} < 8 \text{ mmol/l}$); Leukozytose ($>10 \text{ GPT/L}$)
- Mentale Retardierung, verminderte Urteilsfähigkeit
- Alkohol-/Drogenabusus
- Epilepsie
- Klaustrophobie

- endokrine Erkrankungen
- Dehydratation
- Grippe-artige Symptome in den letzten 2 Wochen vor Untersuchung
- Metallische Implantate, Herzschrittmacher
- Teilnahme an einer anderen interventionellen oder versicherungspflichtigen Studien/ Forschungsvorhaben
- mangelnde Kooperationsbereitschaft (Compliance)
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Studienmedikation oder dessen Inhaltsstoffe, z.B. Metacresol, Albumin

14 Prüfprodukt(e)/ -medikation(en) ggf. inkl. Referenzmedikation

14.1 Untersuchtes Prüfprodukt

Exenatide:

- generische Bezeichnung: Exenatide (AC2993, entspricht synthetisch hergestelltem Exendin-4)
- Hersteller: Catalent Pharma Solutions, Lancaster Way, Wingates Industrial Park, Westhoughton, Bolton, Lancashire, BL5 3XX, UK (Manufacturing Authorisation Number: 1280), Fon: +44-1942-790000, Fax: +44-1942-799799, (Einfuhrgenehmigung: Eli Lilly European Clinical Trial Services S.A., Rue Emile Francqui, 3-Site Axis Parc, 1435 Mont-Saint Guilbert, 1582 Belgium)
- Vertrieb: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Gießen, Deutschland
- Chargennummer: CT548966
- verwendete Arzneiform: Exendin-4: als 1 ml pyrogenfreie, sterile, klare Infusionslösung (59.714 nmol Exendin-4/ ml, 0,25mg/ml) in Mannitol (4,3%), Metacresol (2,2 mg/ ml, 0,22%), Essigsäure 99%, Natriumacetat-Trihydrat-Puffer (pH 4,5), Wasser für Injektionszwecke
- Vials zu je 3 ml
- Dosis: 0,12 bzw. 0,18 pmol Exenatid /kg Körpergewicht/ Minute
- Infusionslösung: klare, farblose, geruchlose Flüssigkeit, teilchenfrei.
- Aufbewahrung und Lagerung im Kühlschrank (2°C - 8°C), nach Anbruch ist Exenatide-Patrone bei T < 25 °C aufzubewahren, Inhalt vor Licht schützen, nicht einfrieren
- Haltbarkeit: 30 Tage nach Anbruch
- Vorsichtsmaßnahmen: Aufbewahrung unzugänglich für Kinder.
- Inkompatibilitäten: Keine Injektion intramuskulär, -arteriell
- Verpackung und Kennzeichnung von synthetischem Exendin-4/ Exenatide (Byetta) = Prüfpräparat PR 1

14.2 Prüfprodukt der Referenzbehandlung (Plazebo)

Physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%)

- Hersteller: B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Str. 1, 342121 Melsungen Germany, Telefon: +49-5661-71-0, Fax: +49-5661-71-4567
- Isotonische Kochsalzlösung (als Infusions-/Träger-/Spüllösung), steril, pyrogenfrei, klar
- Inhalts- und Hilfsstoffe: in 100 ml sind enthalten: Natriumchlorid 900 mg, Natrium-Ion 15.4 mmol, Chlorid-Ion 15.4 mmol, Wasser für Injektionszwecke

- Glasflasche zum je 100 ml, Verpackung: 1 Karton mit 10x100 ml bzw. 10 Glasflaschen
- Lagerung: Es gibt keine besonderen Lagerungsbedingungen.
- vor Verwendung auf Raumtemperatur erwärmen.
- nach Anbruch zum unmittelbaren Verbrauch bestimmt. Nicht verwendete Restmengen sind zu verwerfen.
- generische Bezeichnung: physiologische, isotonische Natriumchloridlösung
- Bereitstellung durch Krankenhausapotheke
- Verwendete Arzneiform / Stärke: als Infusions- und Trägerlösung, 49,5 ml in Perfusorspritze zu 50 ml.
- Vorsichtsmaßnahmen, Inkompatibilitäten: Eine Anwendung ist auf der Basis bisheriger Erkenntnisse unbedenklich

15 Behandlungsdauer und –regime

Visite 0 (ca. 60 Minuten)

- Aufklärung des Probanden über Sinn und Zweck der Studie, Studienablauf
- Aushändigung Probandeninformation und Einwilligungserklärung
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Nach Einwilligung: Anamnese incl. Begleiterkrankungen, -therapie, Demografie, Körperliche Untersuchung, Blutentnahme (EDTA-Monovette: HbA_{1c} 5 mL, kleines Blutbild; Serum-Monovette 10 ml: Kreatinin, CRP, Lipase, ALAT, ASAT, Osmolarität, Natrium, Kalium, Chlorid), Randomisation

Visite 1, Tag 1

Zeitpunkt	
	der Proband erscheint nüchtern (mindestens 10 Stunden)
$t = -60'$	Anamnese Körperliche Untersuchung
$t = -40'$	Legen von zwei Venenverweilkanülen in je rechte und linke Armvene, Blutentnahme, Blutzuckermessung
$t = -10'$	Visuelle Analogskala zu Hunger und Sättigung
$t = 0'$	Start der Infusion Exenatide vs NaCl 0,9%
$t = 5'$	Aushändigung neuropsychologische Fragebögen
$t = 15'$	Blutzuckermessung
$t = 30'$	Blutzuckermessung
$t = 60'$	Neuropsychologische Tests
$t = 100'$	Beginn fMRT-Untersuchung
$t = 160'$	Ende MRT, Beendigung der Infusion Exendin-4 vs Placebo
$t = 170'$	Blutzuckermessung, Visuelle Analogskala zu Hunger und Sättigung
$t = 180'$	Sättigende Mahlzeit (Pizza ad libitum) und Quantifizierung der Nahrungsaufnahme
$t = 210'$	Blutzuckermessung, Visuelle Analogskala zu Hunger und Sättigung
$t = 225'$	Blutzuckermessung
$t = 240'$	Blutzuckermessung
$t = 300'$	Blutzuckermessung, Ende des Versuchstags

Follow-up 1, Tag 2

- telefonische Nachbeobachtung

Visite 2, Tag 8

- Ablauf wie bei Visite 1, Tausch der Behandlungsarme (Exenatide vs. NaCl 0,9%)

Follow-up 2, Tag 9

- telefonische Nachbeobachtung

16 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Veränderungen der neuronalen Aktivität gemessen mit BOLD-Signal (blood oxygen level dependent) werden über den gesamten Cortex explorativ analysiert.

Die statistische Analyse basiert auf der Aktivität je Voxel („Least-squares estimation“ unter Verwendung des allgemeinen linearen Modells für serielle autokorrelierte Beobachtungen). Die funktionellen MRT-Untersuchungen werden für jedes Subjekt mit dem „fixed-effect model“ dargestellt und die beta-Werte für die Regressoren geschätzt. Der Kontrast für Nahrungsmittel vs Nahrungsmittel neutrale Bilder, hungrig vs satt, adipös vs. Diabetes und die Interaktionen sowie der Morphologie werden intra- und interindividuell voxel-für-voxel kalkuliert (t-Test-Berechnung für Kontrastunterschiede, ANOVA). Weiterhin wird die Gehirnaktivität in Abhängigkeit des Ratings der Appetitlichkeit der gezeigten Bilder analysiert (lineare Regression).

MRT-Datenanalyse: LIPSIA-Software (MPI Leipzig), SPM5

Menge der Nahrungs-/ Energieaufnahme, BMI, Waist-to-Hip-Ratio und Blutparameter im Gruppenvergleich: ANOVA, t-Test.

Hunger- und Sättigungsempfinden (visuelle Analogskala 0 bis 100 mm): Scorevergleich mit AUC-Analyse; Delta-Wert-Vergleich (hungrig/satt): Wilcoxon Rang-Test.

Fragebogen zum Essverhalten: Spearman Korrelationskoeffizient.

Angabe in Mittelwerten, Standardabweichungen. P-Werte <0,05 werden als signifikant betrachtet.

17 Zusammenfassung Ergebnisse

Die Studie gliederte sich in 2 Teile, insgesamt wurden 44 männliche, adipöse und sonst gesunde Probanden untersucht. Auf die Untersuchung von normalgewichtigen Probanden wurde zugunsten einer Erhöhung der Probandenzahl von adipösen Teilnehmern verzichtet, da die Effektstärke bei diesen höher vermutet wurde. Der erste Versuchsteil wurde zwischen 06/2009 und 11/2009 durchgeführt, hier wurden die Datensätze von insgesamt 20 Probanden eingeschlossen. In einem nach den Erfahrungen des ersten Versuchsteils verbesserten Design wurden im zweiten Versuchsteil von 09/2010 bis 02/2011 24 Probanden erfolgreich untersucht (anthropometrische Daten aller Teilnehmer siehe 21 Tabellen

Tabelle 1). Im Folgenden werden die Ergebnisse des zweiten Versuchsteils erläutert.

Die Probanden kamen nach einer Voruntersuchung mit Aufklärung über das geplante Vorhaben zu zwei Versuchstagen nüchtern in unsere Einrichtung. Mittels Zufalls-Randomisierung wurde von einer unabhängigen Person entschieden, an welchem der beiden Tage das Medikament und an welchem das Placebo gegeben wurde. Die Studie verlief doppelt-verblindet. Der übrige Ablauf an den Versuchstagen war identisch. Zwischen den beiden Versuchstagen lag mindestens eine Woche. Nach Eintreffen wurde eine medizinische Routine-Untersuchung (inklusive Blutzuckermessung) durchgeführt und mittels visueller Analogskala das subjektive Empfinden von Hunger und von Übelkeit festgehalten. Nach Anlage eines peripheren Venenkatheters (Flexüle®) in der Ellenbeuge wurde die Infusion der Studienmedikation gestartet, am Verum-Tag wurde mit 0,12 pmol Exenatid/ kg Körpergewicht/min infundiert. Innerhalb der ersten 1,5 h der Infusion wurde regelmäßig der Blutzucker und der Medikamenten-Serumspiegel gemessen und drei verschiedene Tests zu

Motorik und zu Aufmerksamkeit durchgeführt. Danach wurden die Probanden zum MRT-Scanner transferiert und hier bei laufender Infusion in den Magnet-Resonanz-Tomographen gelegt. Über einen Bildschirm wurde den Probanden während des insgesamt ca. 50 min. dauernden funktionellen Scans jeweils ca. 12 min. Bilder von Essensgegenständen („FOOD“, 77 Bilder insgesamt), nicht mit Essen assoziierbaren Gegenständen („TOOLS“, 77 Bilder insgesamt) und ein weißes Fixationskreuz auf weißem Hintergrund („RESTING STATE“, ohne visuelle Stimulation) gezeigt. Die „FOOD“-Bilder wurden mittels einer in der rechten Hand platzierten Tastbox mit den Auswahlmöglichkeiten 1-4 in ihrer Appetitlichkeit bewertet („Wie lecker finden Sie das dargestellte Essen? 1=überhaupt nicht lecker, 4=extrem lecker), die „TOOLS“-Bilder mit der selben Tastbox in ihrer Valenz („Wie gut gefällt Ihnen der dargestellte Gegenstand?“ 1= überhaupt nicht, 4= extrem gut). Für eine Darstellung der Abfolge der Bewertungsschirme im Versuchsablauf siehe Abbildung 1.

Nach Beendigung des MRT-Scans wurde den Probanden ein Buffet mit definierten und in ihrer Kalorien-Zahl bekannten Bestandteilen angeboten (ein Foto des Buffets siehe in Abbildung 2). Nach 30 min. Zeit zum Essen in einem ungestörten Raum wurden direkt und noch einmal nach einer Nachbeobachtungszeit von 60 min. Blutentnahmen durchgeführt und die visuellen Analogskalen ausgefüllt. Danach endete der Versuchstag. Für eine schematische Darstellung des Ablaufs siehe Abbildung 3.

Unterschiede im subjektiven Hungergefühl an Verum- und Placebo-Tag wurde über visuelle Analogskalen ausgeschlossen (siehe Tabelle 2). Insgesamt über alle Probanden führte die Medikamentengabe im Vergleich zum Placebo zu einer Verringerung der Kalorienaufnahme von 10,1 % ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Kalorienaufnahme am Exenatide-Tag war 1232 ± 555 kcal verglichen mit 1384 ± 537 kcal am Placebo-Tag. Bei Betrachtung der Unterschiede der einzelnen Probanden an beiden Tagen fiel auf, dass der anorexigene Effekt des Medikamentes nur bei einer Subgruppe der Probanden auftrat. Wir definierten diejenigen Probanden als „Responder“, die am Exenatide-Tag nur 90 % oder weniger der Kalorien als am Placebo-Tag aufnahmen (durchschnittlich -385 ± 210 kcal am Exenatide-Tag verglichen mit Placebo-Tag, $p < 0,001$, $n=13$), alle übrigen Probanden wurden als „Non-Responder“ definiert (durchschnittlich $+122 \pm 180$ kcal am Exenatide-Tag verglichen mit Placebo-Tag, $p=0,05$, $n=11$). Die Kalorienaufnahme aller 24 Teilnehmer an beiden Tagen sind in Abbildung 4 dargestellt.

Das subjektive Hungergefühl wurde während des Versuchstags zu 4 verschiedenen Zeitpunkten mit einer visuellen Analogskala erfasst (siehe Abbildung 3). Während der Placebo-Infusion nahm das subjektive Hunger-Gefühl sowohl in der „Responder“- als auch in der „Non-Responder“-Gruppe zu (Messungen 1 bis 3), die Mittelwerte auf der visuellen Analogskala waren 33 ± 27 mm und 42 ± 22 mm zum Messzeitpunkt 1 und 69 ± 17 mm und 72 ± 18 mm zum Messzeitpunkt 3. Nach dem Essen fielen die Hunger-Werte auf ein Minimum (Messzeitpunkt 4, 8 ± 12 mm und 6 ± 7 mm). Während der Exenatide-Infusion, war nur in der „Responder“- und nicht in der „Non-Responder“-Gruppe die Zunahme des subjektiven Hungergefühls über den Versuchstag abgeschwächt. Die Mittelwerte auf der visuellen Analogskala waren 35 ± 25 mm und 37 ± 28 mm zum Messzeitpunkt 1 und 49 ± 32 mm und 68 ± 26 mm zum Messzeitpunkt 3. Die Hunger-Werte fielen auch hier wieder nach dem Essen auf ein Minimum (Messzeitpunkt 4, 12 ± 18 mm und 3 ± 4 mm). Zum Messzeitpunkt 3 gab es nur in der Gruppe der „Responder“ einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und Exenatide-Tag ($p = 0,039$, alle Werte siehe Abbildung 5).

In der visuellen Analogskala mit der Frage „Wie übel ist Ihnen im Moment?“ lagen die durchschnittlichen Werte für beide Versuchstage für „Responder“ und „Non-Responder“ zwischen 1 und 17 mm. Es gab an keinem der 4 Messzeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Placebo und Exenatide (siehe Abbildung 6).

In der visuellen Analogskala mit der Frage „Wie gut hat Ihnen das Essen (Buffet) geschmeckt?“ zum Messzeitpunkt 4 gaben die Gruppe der „Responder“ durchschnittlich die

Bewertungen 59 ± 20 mm am Placebo- und 56 ± 20 mm am Exenatide-Tag ab, die Gruppe der „Non-Responder“ 65 ± 14 und 65 ± 21 mm. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 7).

Für die Auswertung der fMRT-Daten mussten 2 Probanden aufgrund hirnmorphologischer Auffälligkeiten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Ein Proband hatte große Nasennebenhöhlen, die zu einer Auslöschung des MRT-Signals in den angrenzenden Hirn-Strukturen führen, und ein Proband hatte nach einem Schädel-Hirn-Trauma in der Kindheit eine funktionell nicht relevante aber strukturell für die Normalisierungs-Software relevante Läsion in Fontalhirn. Beide ausgeschlossenen Teilnehmer waren aus der Gruppe der „Responder“. Die anthropometrischen Daten und wichtige während der Messtage erhobene Parameter für die in die fMRT-Auswertung eingeschlossenen Teilnehmer sind für beider Gruppen („Responder“ $n=11$, „Non-Responder“ $n=11$) getrennt in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Auswertung der fMRT-Daten mit der Eigenvector centrality method (siehe oben) während des Betrachtens der Essens-Bilder zeigte für die „Responder“-Gruppe die stärksten Unterschiede in der Konnektivität im Hypothalamus (höhere Konnektivität am Exenatide Tag, Talairach-Koordinaten -2, -9, -3, z-Wert 3,88, siehe Abbildung 8, oben). In der „Non-Responder“ Gruppe wurde an diesen Koordinaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tagen gefunden (siehe Abbildung 8, unten). Für die beiden anderen Präsentations-Blöcke im MRT („TOOLS“, „RESTING STATE“, siehe oben) wurden an den beschriebenen Lokalisationen keine signifikanten Unterschiede in der Zentralität gefunden (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10).

18 Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen einen anorexigenen Einfluss des GLP-1 Analogons Exenatide, und eine Veränderung der Zentralität der zentralen homöostatischen Region Hypothalamus in der Untergruppe der Probanden, die unter Exenatide eine 10%ige oder höhere Reduktion der Kalorienaufnahme zeigten. Diese Ergebnisse deuten auf eine Wirkung des GLP-1 Analogons über einen hypothalamischen Signalweg hin, und eine fehlende Aktivierung dieses Signalwegs in einer Subgruppe der Probanden. Faktoren, die zu einer Aktivierung bzw. fehlenden Aktivierung beitragen konnten mit dem Design dieser Studie nicht gefunden werden und werden Bestandteil weiterer Projekte sein.

19 Legenden

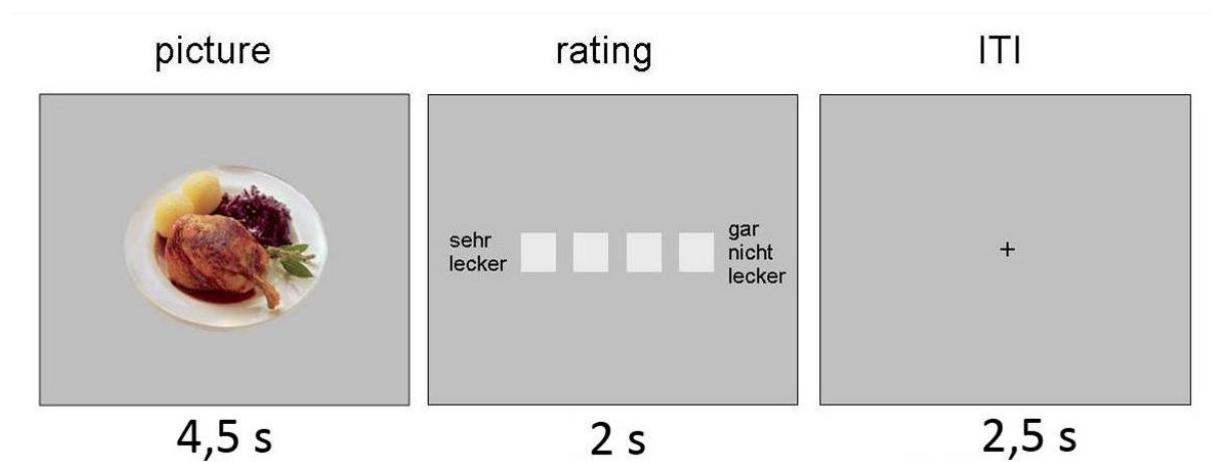
Abbildung 1: Rating-Bildschirme mit Präsentations-Zeiten in Sekunden für die Bewertung der Appetitlichkeit der Essensbilder im MRT-Scanner. ITI: *Inter-trial-interval* (Pause zwischen zwei Ereignissen)

Abbildung 2: Standardisiertes Buffet mit Bestandteilen mit definierter Kalorienanzahl

- Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. X-Achse: Zeit in Minuten, ■: Blutentnahme, ♦: Blutentnahme und visuelle Analogskala, neurops.: neuropsychologische.
- Abbildung 4: Konsumierte Kilokalorien (kcal) für alle 24 Probanden im *ad libitum*-Buffet am Plazebo- und am Exenatide-Versuchstag. Rot: „Responder“ (n=13), schwarz: „Non-Responder“ (n=11).
- Abbildung 5: Subjektives Hunger-Gefühl auf VAS an Messzeitpunkten 1-4. 0 mm: „überhaupt nicht hungrig“, 100 mm: „extrem hungrig“. VAS: Visuelle Analogskala.
- Abbildung 6: Subjektive Übelkeit auf der VAS in mm an Messzeitpunkten 1-4. 0 mm: „überhaupt nicht übel“, 100 mm: „extrem übel“. VAS: Visuelle Analogskala
- Abbildung 7: Subjektive Bewertung des Geschmacks des *All-you-can-eat*-Buffets. 0 mm: „überhaupt nicht lecker“, 100 mm: „extrem lecker“. VAS: Visuelle Analogskala
- Abbildung 8: Unterschiede in Zentralität zwischen Exenatid und Plazebo während des Betrachtens von Essens-Bildern im MRT-Scanner. Oben: „Responder“ (n=11), unten: „Non-Responder“, (n=11). Lokales Maximum „Responder“ (schwarzes Kreuz) mit dem z-Wert 3,88, unkorrigiert, bei Talairach Koordinaten -2, -9, -3. Z-Wert an der selben Position für „Non-Responder“ -0,18.
- Abbildung 9: Unterschiede in Zentralität zwischen Exenatid und Plazebo während des Betrachtens von nicht Essens-assoziierten Bildern im MRT-Scanner. Oben: „Responder“ (n=11), unten: „Non-Responder“, (n=11). Lokales Maximum „Responder“ (schwarzes Kreuz) mit dem z-Wert 3,08, unkorrigiert, bei Talairach Koordinaten -5, 2, -4. Z-Wert an der selben Position für „Non-Responder“ 0,50.
- Abbildung 10: Unterschiede in Zentralität zwischen Exenatid und Plazebo während des „Task-free-state“ („Resting-State“) im MRT-Scanner. Oben: „Responder“ (n=11), unten: „Non-Responder“, (n=11). Lokales Maximum „Responder“ (schwarzes Kreuz) mit dem z-Wert 2,30, unkorrigiert, bei Talairach Koordinaten 0, -6, 0. Z-Wert an der selben Position für „Non-Responder“ 0,50.

20 Abbildungen

Error! Reference source not found.:



Error! Reference source not found.:



Abbildung 3:

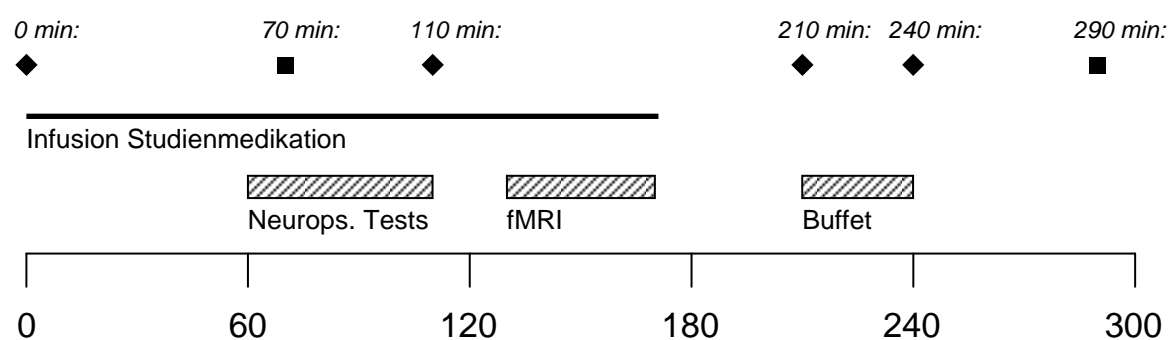


Abbildung 4:

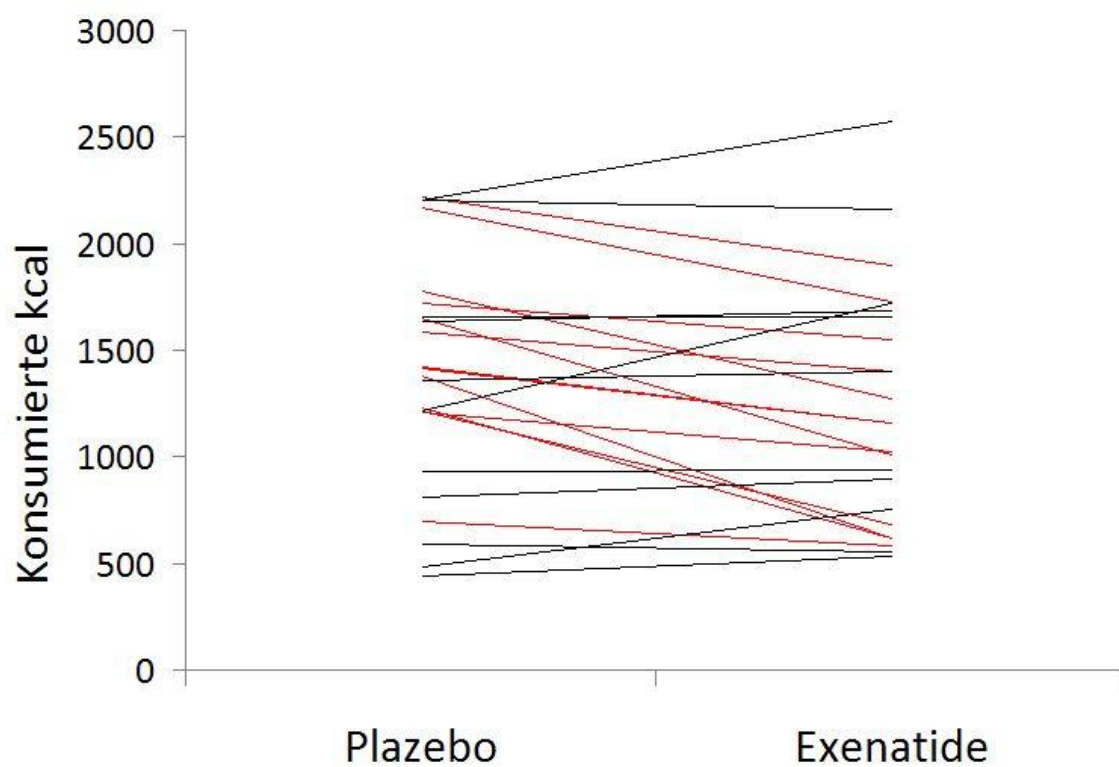


Abbildung 5:

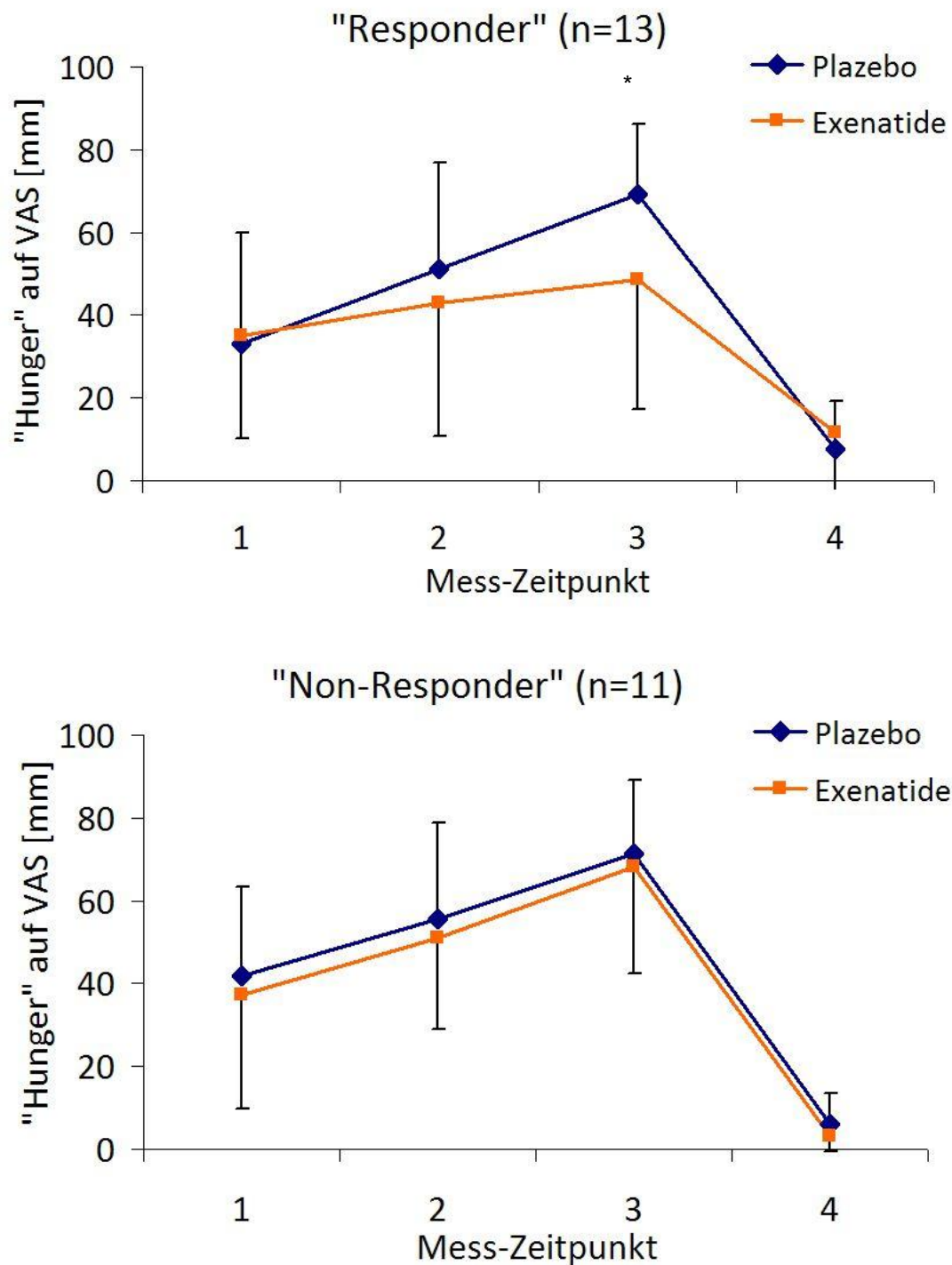


Abbildung 6:

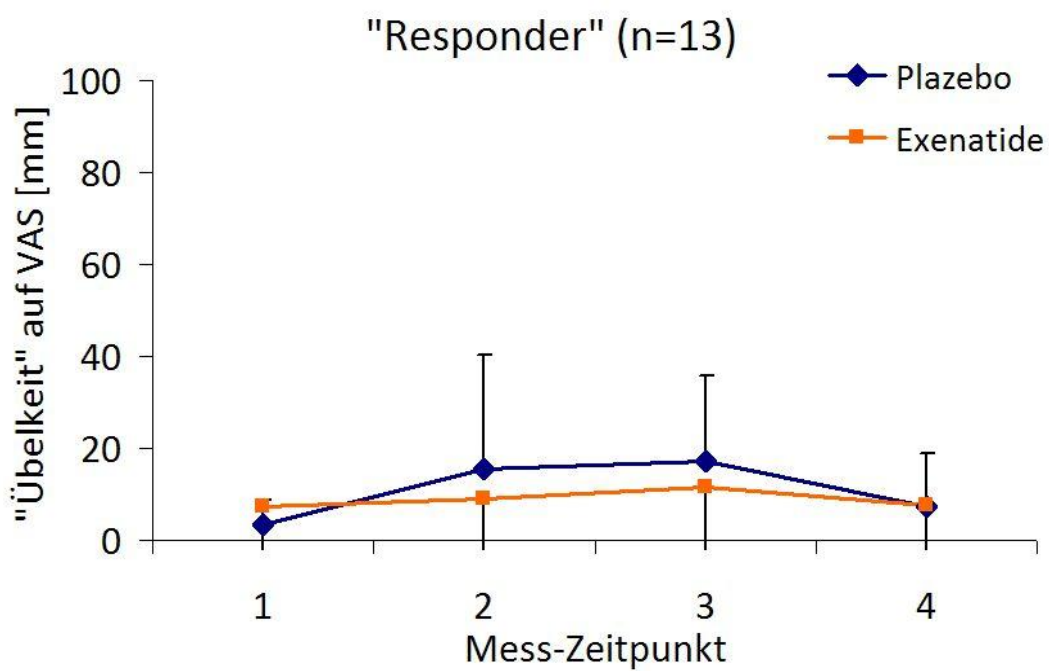
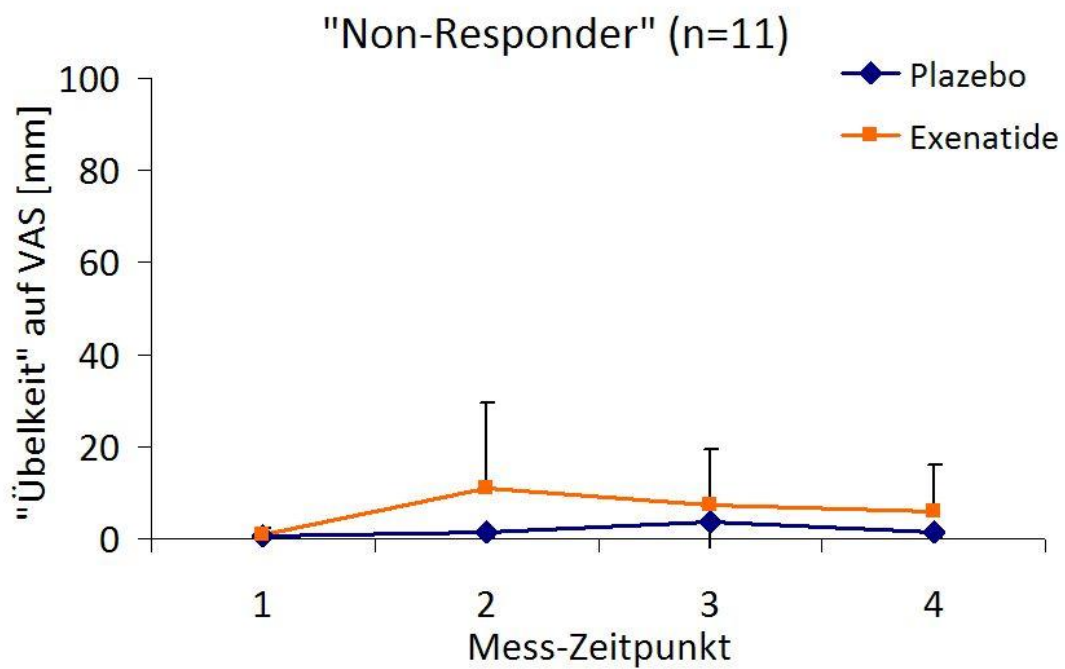


Abbildung 7:

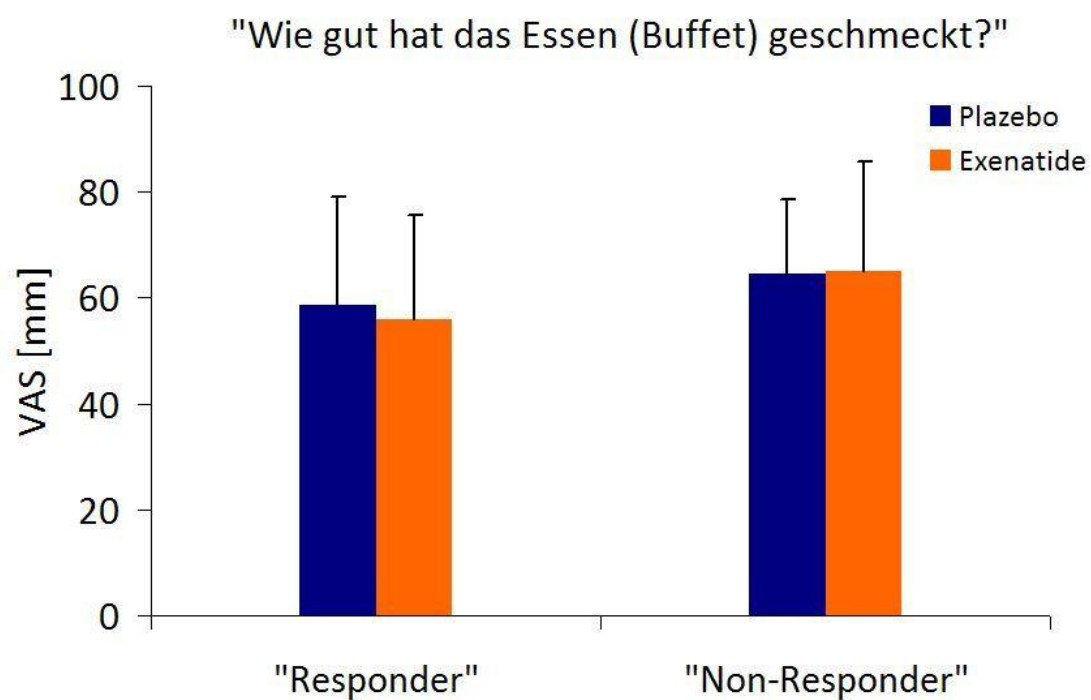


Abbildung 8:

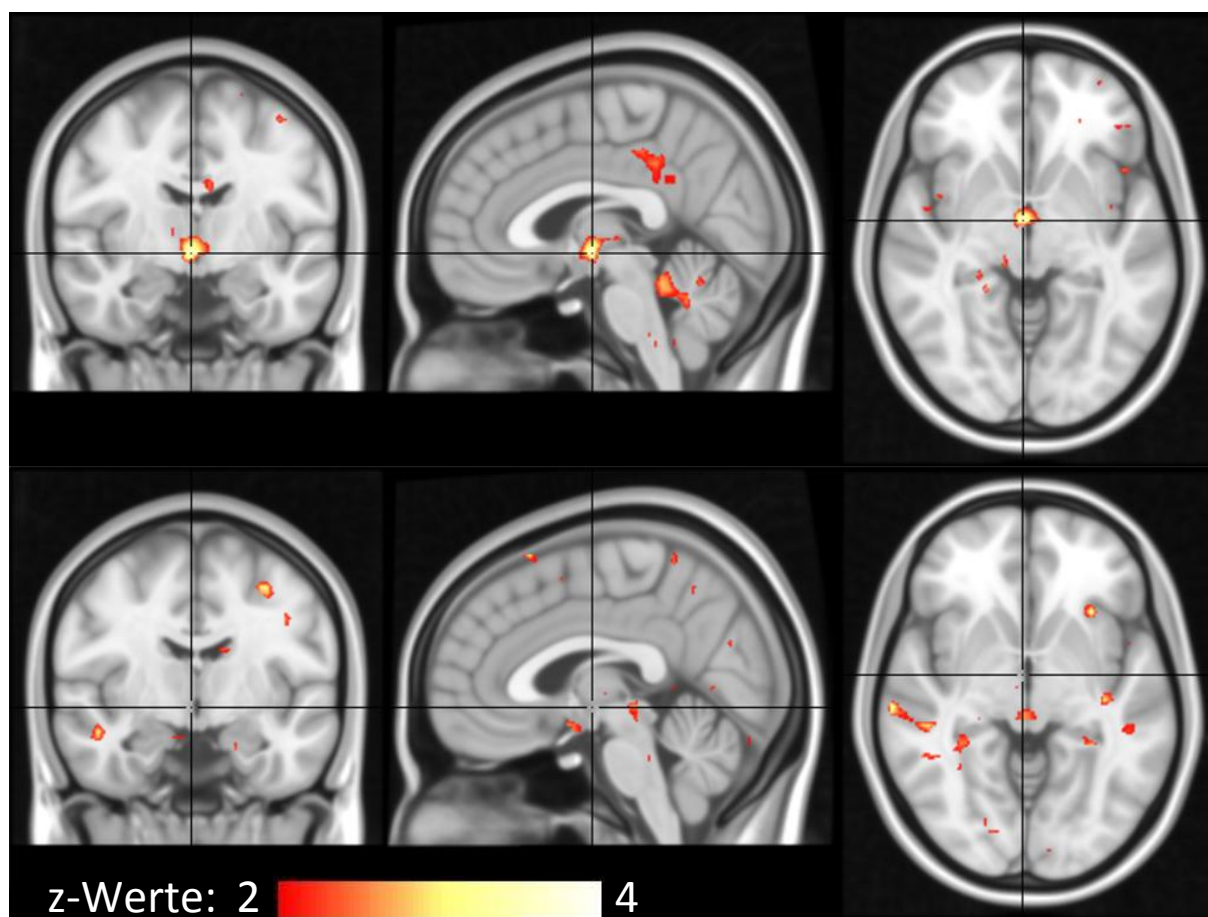


Abbildung 9:

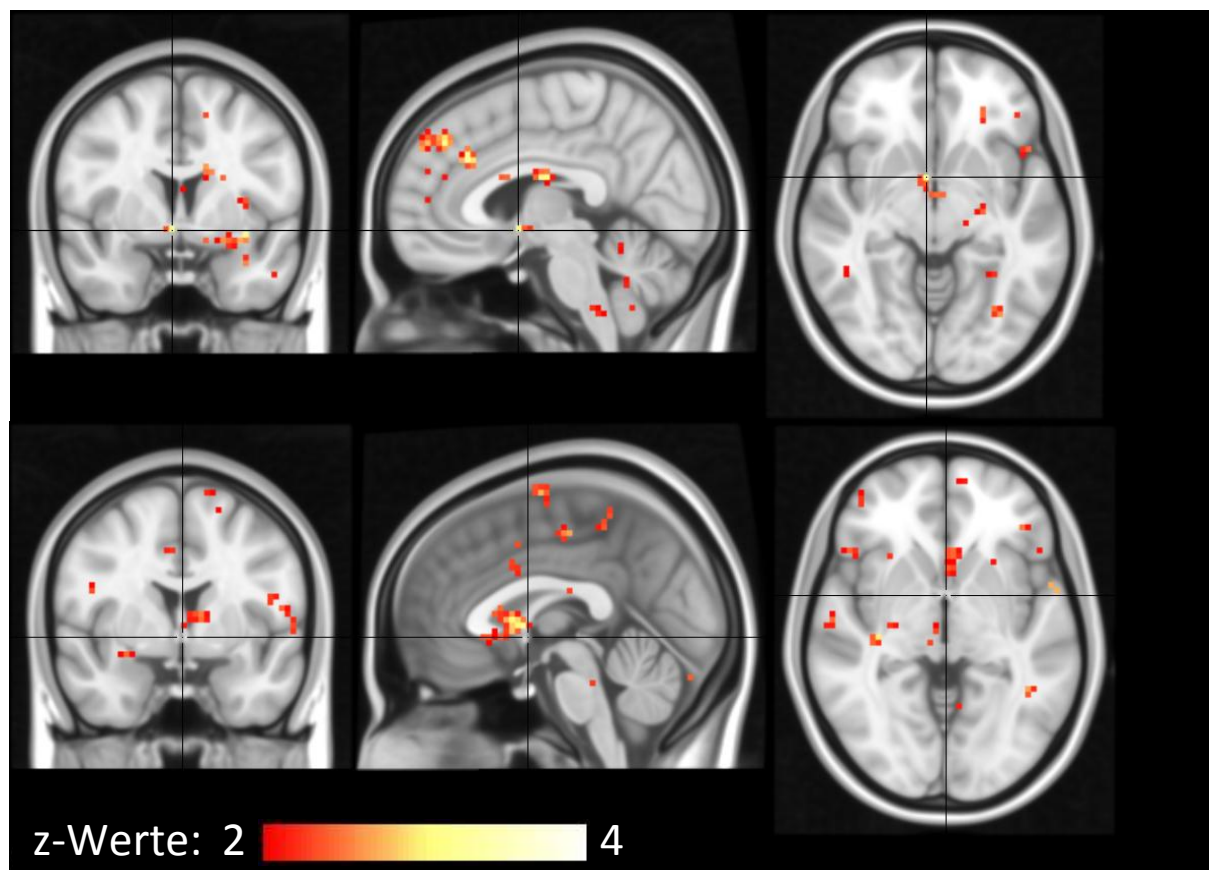
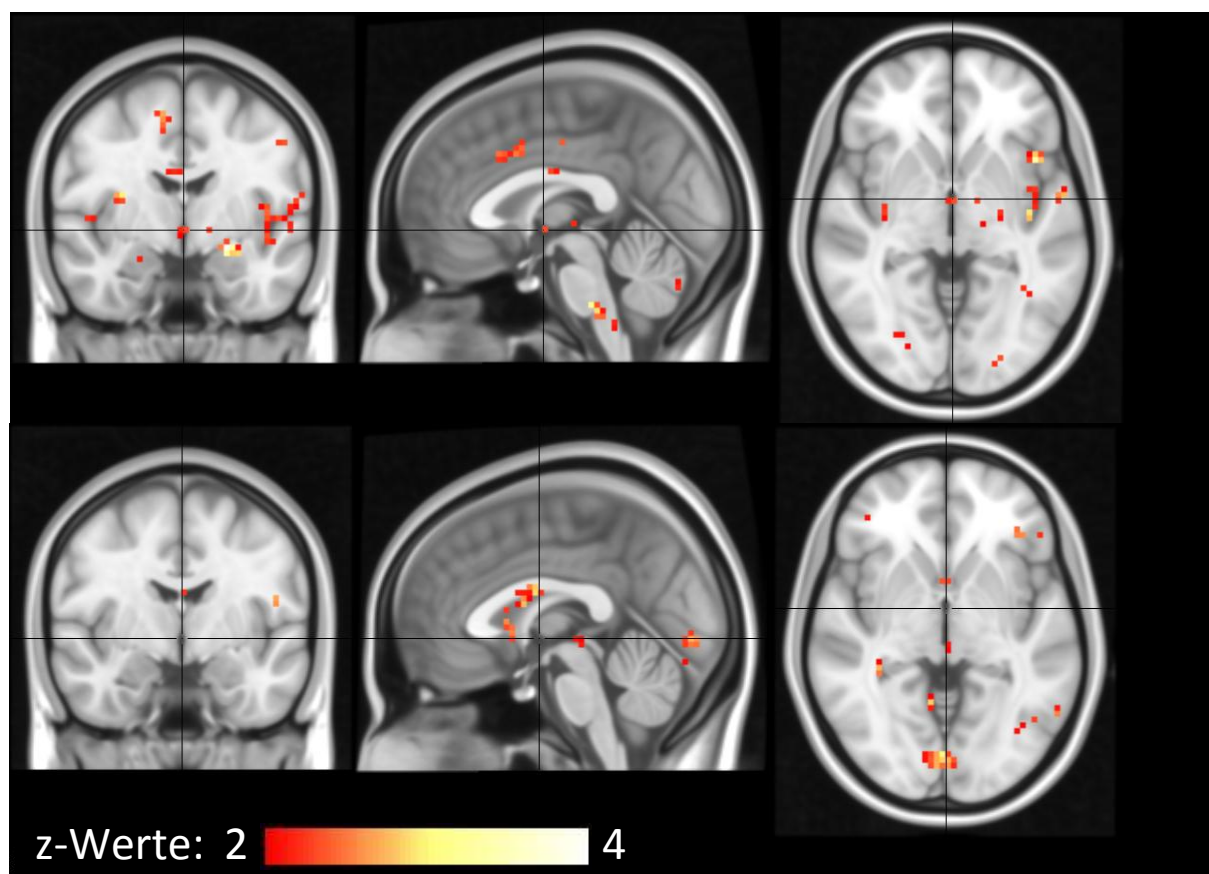


Abbildung 10:



21 Tabellen

Tabelle 1: Anthropometrische Daten aller Teilnehmer der Exenatide-Studie (n=24)

Alter (Jahre)	28,7 ± 7,1 [18; 43]
Größe (Meter)	1,81 ± 0,08 [1,66; 1,98]
Gewicht (kg)	120,2 ± 18,3 [90,6; 155,0]
BMI (kg/m ²)	36,5 ± 5,2 [30,3; 46,3]
Taillenumfang (Meter)	1,22 ± 0,13 [0,96; 1,46]
Hüftumfang (Meter)	1,22 ± 0,09 [1,06; 1,40]
WHR	1,0 ± 0,05 [0,88; 1,08]
Erster Studientag Plazebo-Gabe (n)	11
Fastendauer (Min.), Pl.	953 ± 253 [420; 1200]
Fastendauer (Min.), Ex.	1002 ± 249 [410; 1245]

± Standard-Abweichung [Mindestwert, Höchstwert]. BMI: *Body-Mass-Index*, Ex.: Studientag mit Exenatide-Gabe, Min.: Minuten, Pl.: Studientag mit Plazebo-Gabe, WHR: *Waist-to-hip-ratio* (Taille-Hüft-Verhältnis).

Tabelle 2: Subjektives Hunger-Gefühl auf VAS zu Beginn des Versuchstages mit der Frage: “Wie hungrig sind Sie im Moment?”, 0 mm: überhaupt nicht hungrig, 100 mm: extrem hungrig

<i>Hunger [mm auf VAS] Plazebo</i>	37 ± 24
<i>Hunger [mm auf VAS] Exenatide</i>	36 ± 26

VAS: visuelle Analogskala, ± Standardabweichung

Tabelle 3: Anthropometrische und im Versuchsablauf erhobene Daten für „Responder“ und „Non-Responder“ mit p-Werten für t-Test mit zwei Stichproben ungleicher Varianz, die in die Auswertung der fMRT-Daten eingeschlossen wurden

	„Responder“	„Non-Responder“	p-Wert
n	11	11	
Alter [Jahre]	27,6 ± 5,1	27,8 ± 8,1	0,95
Größe [m]	1,82 ± 0,10	1,81 ± 0,07	0,96
Gewicht [kg]	121,1 ± 20,5	121,0 ± 18,1	0,99
BMI [kg/m ²]	36,5 ± 4,4	36,9 ± 6,4	0,88
Taillenumfang [m]	1,24 ± 0,12	1,20 ± 0,15	0,49
Hüftumfang [m]	1,22 ± 0,10	1,22 ± 0,08	0,94
WHR	1,02 ± 0,03	0,98 ± 0,06	0,08
1. Studien-Tag Plazebo-Gabe [n]	4	7	
Fastendauer vor Buffet [Min.] Pl.	1010 ± 242	920 ± 261	0,41
Fastendauer vor Buffet [Min.] Ex.	1078 ± 199	903 ± 284	0,11
Subjektiver Hunger Beginn Versuchstag [VAS in mm] Pl.	35 ± 29	42 ± 22	0,55
Subjektiver Hunger Beginn Versuchstag [VAS in mm] Pl.	33 ± 23	37 ± 28	0,68
gesamt kcal Pl.	1550 ± 439	1229 ± 641	0,19
gesamt kcal Ex.	1175 ± 446	1351 ± 673	0,48

BMI: *Body-Mass-Index*, Ex.: Exenatide-Studientag, kcal: Kilokalorien, Pl.: Plazebo-Studientag, VAS: visuelle Analogskala, WHR: *Waist-to-hip-ratio* (Taille-Hüft-Verhältnis), ± Standard-Abweichung