Aus der Medizinischen Klinik 1

der Universität zu Lübeck

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. T. Wagner

Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Plasma-VEGF und Nahrungsaufnahme bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Christian Hubold
aus Wismar

Lübeck 2007

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Achim Peters
2. Berichterstatter/ Berichterstatterin:……	Prof. Dr. med. Peter Bucsky
Tag der mündlichen Prüfung:……	18.07.2007
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den ……	18.07.2007

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND STAND DER FORSCHUNG 5

1.1 Die Prävalenz und die Bedeutung von Adipositas und Typ 2 Diabetes 5

1.1.1 Epidemiologische Daten 5

1.1.2 Folgeerkrankungen/ Komorbidität 5

1.2 Die Regulation des Energiestoffwechsels 8

1.2.1 Sonderstellung des Gehirns 8

1.2.2 Anatomische Grundlagen 9

1.2.3 Mediatoren der Regulation 9

1.2.4 Glukosesensoren 13

1.2.5 Energie auf Abfrage 15

1.2.6 Nahrungsaufnahme 16

1.2.3 Energieallokation 16

1.3 Die Blut-Hirn-Schranke und VEGF 17

1.3.1 Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke 17

1.3.2 Glukosetransporter 1 18

1.3.3 Der Vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) 20

1.3.4 VEGF und die Energieversorgung des Gehirns 22

1.4 Hypothesen 24

2. METHODIK 25

2.1 Probanden 25

2.2 Untersuchungsmethoden 26

2.3 Labortechnische Methoden 27

2.4 Statistische Analyse 30

3. ERGEBNISSE **32**

3.1 Mittelwerte und Standardfehler der erhobenen Daten **32**

3.2 Potentielle Einflussfaktoren und Nahrungsaufnahme **33**

3.2.1 Bivariate Korrelationsanalyse mit Nahrungsaufnahmevariablen 33

3.2.2 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Kohlenhydrataufnahme 34

3.2.3 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Proteinaufnahme 35

3.2.4 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Fettaufnahme 35

3.2.5 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Gesamtenergieaufnahme 36

3.3 Potentielle Einflussfaktoren und Körpermasse **36**

3.3.1 Bivariate Korrelationsanalyse mit der Körpermasse 36

3.3.2 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Körpermasse 37

3.4 Varianzanalyse (ANOVA) für Kohlenhydrataufnahme und Körpermasse **38**

3.5 Untersuchung zur Interaktion von Plasma-VEGF mit anderen Einflussfaktoren **40**

4. DISKUSSION **41**

4.1 VEGF, Gehirnglukose und Kohlenhydrataufnahme **41**

4.2 VEGF und Körpermasse **42**

4.3 Weitere Einflussfaktoren auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse **42**

4.4 Bedeutung des systemischen VEGF **44**

4.5 Energieallokation und Adipositas **44**

4.5.1 Konventionelle Erklärungsansätze zur Adipositasentstehung und Therapie 45

4.5.2 Neue Erklärungsansätze zur Adipositasentstehung und Therapie 47

4.6 Limitationen und zusammenfassende Betrachtungen **48**

5. ZUSAMMENFASSUNG **50**

6. LITERATURVERZEICHNIS **51**

7. ANHANG - PUBLIKATIONSLISTE **71**

8. DANKSAGUNG **73**

9. CURRICULUM VITAE **74**

1. Einleitung und Stand der Forschung

1.1 Die Prävalenz und die Bedeutung von Adipositas und Typ 2 Diabetes

1.1.1 Epidemiologische Daten

Die Prävalenzraten der Adipositas und des Typ 2 Diabetes steigen seit Jahren weltweit an (1). Besonders deutlich wird dieser Anstieg anhand der Daten aus großen amerikanischen Bevölkerungsstudien (2;3). Gemäß dieser Studien nahm die Adipositasprävalenz in den USA um jährlich bis zu 6% und die Diabetesprävalenz um jährlich 8% zu. Mehr als 30% der Bevölkerung der USA sind inzwischen von einer Adipositas betroffen. Dabei muss diese Prävalenzrate laut einer kürzlich veröffentlichten Studie sogar noch nach oben korrigiert werden, da viele Umfrageteilnehmer die eigenen Körpermaße während der Erhebungen beschönigt hatten (4). Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes liegt nach aktuellen Schätzungen in den USA zwischen 7 und 9% (5). Diese alarmierenden Zahlen zur Adipositas- und Diabetesprävalenz in den USA sind offensichtlich auf die europäische und auch die deutsche Bevölkerung übertragbar (6). Nach aktuellen Erhebungen ist jeder zweite Deutsche übergewichtig (7) und fast jeder vierte Deutsche erfüllt die Kriterien für eine Adipositas (8). Parallel zur Ausbreitung der Adipositas stieg in der deutschen Bevölkerung auch die Prävalenz des Typ 2 Diabetes, so dass heute etwa 7% der Einwohner an einem Typ 2 Diabetes erkrankt sind (9). Die beobachteten Steigerungsraten scheinen sich derzeit nicht abzuschwächen, sondern eher zu beschleunigen. So prognostizieren die *International Obesity Taskforce (IOTF)* und die *International Diabetes Federation (IDF)*, dass sich Adipositas und Typ 2 Diabetes weltweit weiter ausbreiten und zum größten globalen Gesundheitsproblem avancieren (10-12) (Abbildung 1).

1.1.2 Folgeerkrankungen/ Komorbidität

Die epidemische Ausbreitung von Adipositas und Typ 2 Diabetes gefährdet mittlerweile die Gesundheitsentwicklung in nahezu der gesamten Welt. So prognostizieren aktuelle Studien bereits, dass die allgemeine Lebenserwartung infolge der hohen Adipositas- und Diabetesprävalenz in der Zukunft wieder zurückgehen werde (13). Adipositas und Typ 2 Diabetes erhöhen die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung im Zusammenspiel mit multiplen assoziierten Folge- und Begleiterkrankungen (14;15).

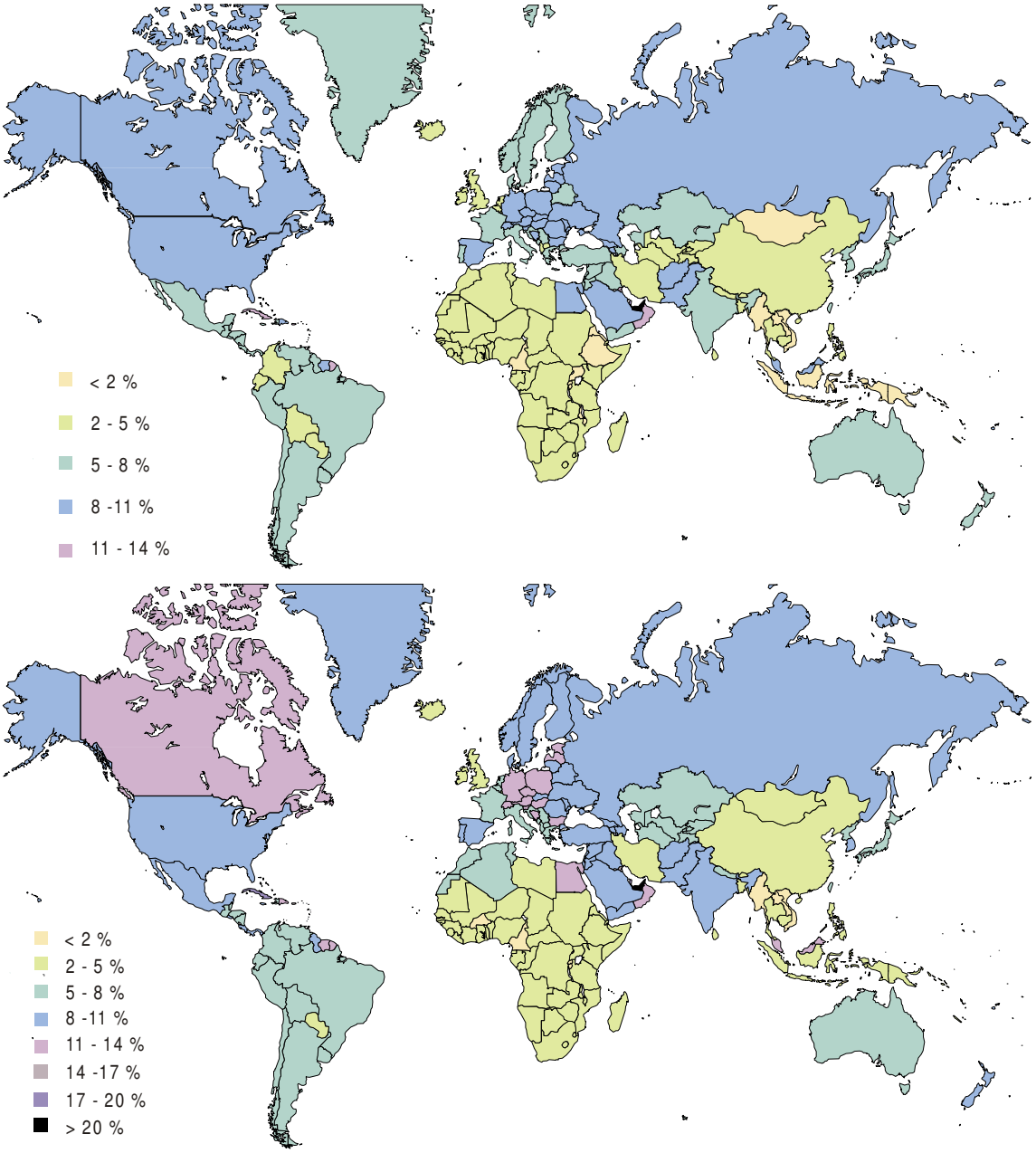

Abbildung 1 *(nach Diabetes Atlas, IDF (11))**:***

Prävalenz des Typ 2 Diabetes weltweit im Jahr 2003 (oben), und prognostiziert im Jahr 2025 (unten).

Das Vorliegen einer Adipositas prädisponiert zu Typ 2 Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Gicht, Knochen- und Gelenkerkrankungen, Cholezystolithiasis und Tumorerkrankungen (16). Die Assoziation der Adipositas zum Typ 2 Diabetes ist besonders deutlich. Die erhöhte Körpermasse im Rahmen der Adipositas aktiviert im Gehirn neuroendokrine Feedbackmechanismen, welche die Glukosetoleranz stören und einen Typ 2 Diabetes verursachen können (17). Im Umkehrschluss zeigen epidemiologische Studien, dass Personen mit erhöhter Körpermasse und Glukosetoleranzstörung das Risiko, manifest an Diabetes zu erkranken, um bis zu 60 % senken, wenn sie ihre Körpermasse im Rahmen einer Lebensstil-Intervention reduzieren (18). Bei einem manifesten Typ 2 Diabetes verbessert eine Reduktion der Körpermasse die periphere Glukosetoleranz und erhöht die Wirksamkeit des Insulins (19). Dementsprechend sinken Nüchternblutglukose, glykolisiertes Hämoglobin A_{1C} (HbA1c) und die diabetesassoziierte Mortalität parallel zur Körpermasse ab (20). Aus diesem Grund muss eine erfolgreiche Therapie des Typ 2 Diabetes darauf abzielen, die erhöhte Körpermasse zu senken, anstatt ausschließlich die pathologisch erhöhten Konzentrationen der Blutglukose und des Hämoglobin A1c (HbA1c) zu behandeln (21).

Ein Typ 2 Diabetes verursacht langfristig eine generalisierte Mikro- und Makroangiopathie, welche Nervensystem, Herz, Augen, Nieren und andere Organsysteme nachhaltig schädigt (22). Eine diabetische Makroangiopathie verursacht unter anderem eine progrediente Arteriosklerose koronarer und cerebraler Gefäße und erhöht so das Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle (23;24). Schon seit Jahren führen Myokardinfarkte und Schlaganfälle die Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken der Industrieländer an (25), so dass der erfolgreichen Behandlung des Risikofaktors Diabetes höchste Bedeutung zukommt.

Die Zunahme der Prävalenz von Adipositas und Typ 2 Diabetes und der damit assoziierten Morbidität und Mortalität der Bevölkerung unterstreicht, wie wichtig es ist, neue Strategien zur Prävention und Therapie zu erforschen und zu etablieren (26). Bei Adipositas und Typ 2 Diabetes treten charakteristische Störungen im Energiestoffwechsel auf, die mit einer erhöhten Körpermasse korrelieren. Unter der Berücksichtigung aktueller Sichtweisen entspricht die Körpermasse dabei nicht der eigentlich geregelten Größe, sondern dem Ergebnis einer Regulation von Energiezufuhr (Nahrungsaufnahme) und Energiezuteilung (Allokation) (27). Daher sollten die Mechanismen, welche Energiezufuhr und Energiezuteilung regulieren, analysiert werden, um neue Therapieansätze für Adipositas und Typ 2 Diabetes zu entwickeln.

1.2 Die Regulation des Energiestoffwechsels

1.2.1 Sonderstellung des Gehirns

Die Energieversorgung des Gehirns hat allerhöchste Bedeutung für das Überleben eines Organismus (28). Ein Hirnenergiemangel führt zu kognitiven Defiziten, Krämpfen, Koma und schließlich zum Tod des Organismus. Für den Energiestoffwechsel des Gehirns gelten besondere Bedingungen. Das Gehirn ist unter physiologischen Bedingungen fast ausschließlich auf die Metabolisierung von Glukose angewiesen. Damit ist die Substratauswahl des Gehirns hochspezifisch, während periphere Organe unspezifisch sowohl Glukose als auch Fette oder Proteine metabolisieren können. Im Gehirn erfordert die neuronale Entladung und die Freisetzung von Neurotransmittern und Neuropeptiden außerordentlich große Mengen an Energie. Dadurch ist der Energieverbrauch des Gehirns, bezogen auf seinen geringen Anteil an der Gesamtkörpermasse, um Größenordnungen höher als der Energieverbrauch aller übrigen Organe. Das Gehirn ist durch die Blut-Hirn-Schranke von der generellen Zirkulation abgeschlossen. Spezifische Substrate (wie Glukose) oder hormonelle Signale (wie Insulin) werden ausschließlich mit Hilfe von spezifischen Transportermolekülen über die Blut-Hirn-Schranke transportiert. Damit ist der Übertritt von Substraten und Hormonen in das Gehirn aufs strengste kontrolliert. Die Kapazität des Gehirns, Energie zu speichern, ist demgegenüber sehr begrenzt. Gleichzeitig ist die Aufrechterhaltung der Energieversorgung des Gehirns für das Überleben des gesamten Organismus von höchster Bedeutung. Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass der Energiegehalt, der dem Gehirn unmittelbar zur Verfügung steht, nämlich Adenosintriphosphat (ATP) aus dem Gehirnglukosemetabolismus, in sehr engen Grenzen strikt reguliert wird.

Das Gehirn selbst fungiert bei dieser Regulation als hierarchisch höchste Kontrollinstanz. Dabei unterliegt die Regulation der eigenen Energieversorgung den Eigenschaften der Plastizität und Lernfähigkeit. Die Energieversorgung kann daher an unterschiedliche Anforderungen angepasst werden. Zur Regulation erhält das Gehirn durch Glukosesensoren, Hormone und Nervenfasern kontinuierlich Informationen über den Energiestatus des gesamten Organismus. Es verrechnet diese Informationen mit der eigenen Energieanforderung und regelt auf diese Weise nachgeschaltete neuroendokrine Effektorsysteme. Die Energieversorgung kann das Gehirn dabei mittels zweier Strategien sichern:

A) Energiezufuhr durch Nahrungsaufnahme
B) Energieallokation (-zuteilung) vom Körper in das Gehirn

1.2.2 Anatomische Grundlagen

Das Gehirn regelt den Energiestoffwechsel als hierarchisch höchste Kontrollinstanz. Schon im Jahr 1951 demonstrierte die Arbeitsgruppe um Anand & Brobeck in tierexperimentellen Studien, dass der Hypothalamus, ein Teil des Zwischenhirns, als wichtiges Regelzentrum für die Nahrungsaufnahme fungiert (29). Die Erkenntnisse über die hypothalamische Regulation der Nahrungsaufnahme und der konsekutiven Körpermasse ließen sich in Folgestudien festigen und erweitern (30;31). Danach bestehen im Hypothalamus zwei reziprok agierende Areale, welche entweder Nahrungsaufnahme fördern oder hemmen. Anatomisch entspricht danach der laterale Hypothalamus dem Hungerzentrum, welches die Nahrungsaufnahme stimuliert. Der Nukleus arcuatus, der ventromediale Hypothalamus und der paraventrikuläre Nukleus wirken im Gegensatz dazu als Sättigungszentren und hemmen die Nahrungsaufnahme. Nach neuen Studienergebnissen erhält der Hypothalamus neben nervalen und hormonalen Feedbacksignalen aus dem Körper zusätzlich übergeordnete Steuersignale aus Hippokampus, Amygdala und anderen Teilen des Gehirns, um die Nahrungsaufnahme bedarfsgerecht zu regulieren (28;32).

Das Gehirn regelt die Energiezuteilung (Allokation) durch verschiedene neuroendokrine Effektorsysteme, deren Kerngebiete im Hypothalamus, Mittelhirn, Hirnstamm und weiteren Hirnarealen lokalisiert sind. Die Kerngebiete im Hypothalamus entsprechen zum Teil den bekannten Sättigungszentren. Der ventromediale Hypothalamus und der paraventrikuläre Hypothalamus fungieren danach sowohl als Schaltzentralen für das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-System und das sympathische Nervensystem als auch als Sättigungszentren. Diese teilweise anatomische Übereinstimmung deutet auf eine enge funktionelle Assoziation von Nahrungsaufnahme und Energieallokation hin (33). Ebenso wie die Zentren zur Regulation der Nahrungsaufnahme erhalten auch die verschiedenen Kerngebiete zur Regulation der Energieallokation Afferenzen aus übergeordneten Hirnregionen und aus der Körperperipherie, welche in die spezifische Regelleistung integriert werden. Die detaillierten neuroanatomischen Baupläne für die Regelprozesse des Energiemetabolismus weisen dabei eine bestechende Ähnlichkeit mit der Kontrolle von Motorik und Verhalten auf (34).

1.2.3 Mediatoren der Regulation

Die Regulation des Energiestoffwechsels im Gehirn basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Hormone, Substrate, Neuropeptide und autonomer Nervenfasern (35) (Abbildung 2). Diese verschiedenen Mediatoren melden dem Gehirn einerseits den aktuellen Energiestatus zurück und fungieren andererseits als Signale an die Effektorsysteme. Bezogen auf Appetit und Nahrungsaufnahme vermitteln die Mediatoren entweder Sättigung (anorexigen) oder Hunger (orexigen) und beeinflussen so akut das Nahrungsaufnahmeverhalten und langfristig die Körpermasse. Viele Mediatoren wirken gleichzeitig auf Nah-

rungsaufnahme und Energieallokation ein, wobei die kombinierte Antwort zumeist eine adäquate Reaktion auf äußere Einflüsse sichert.

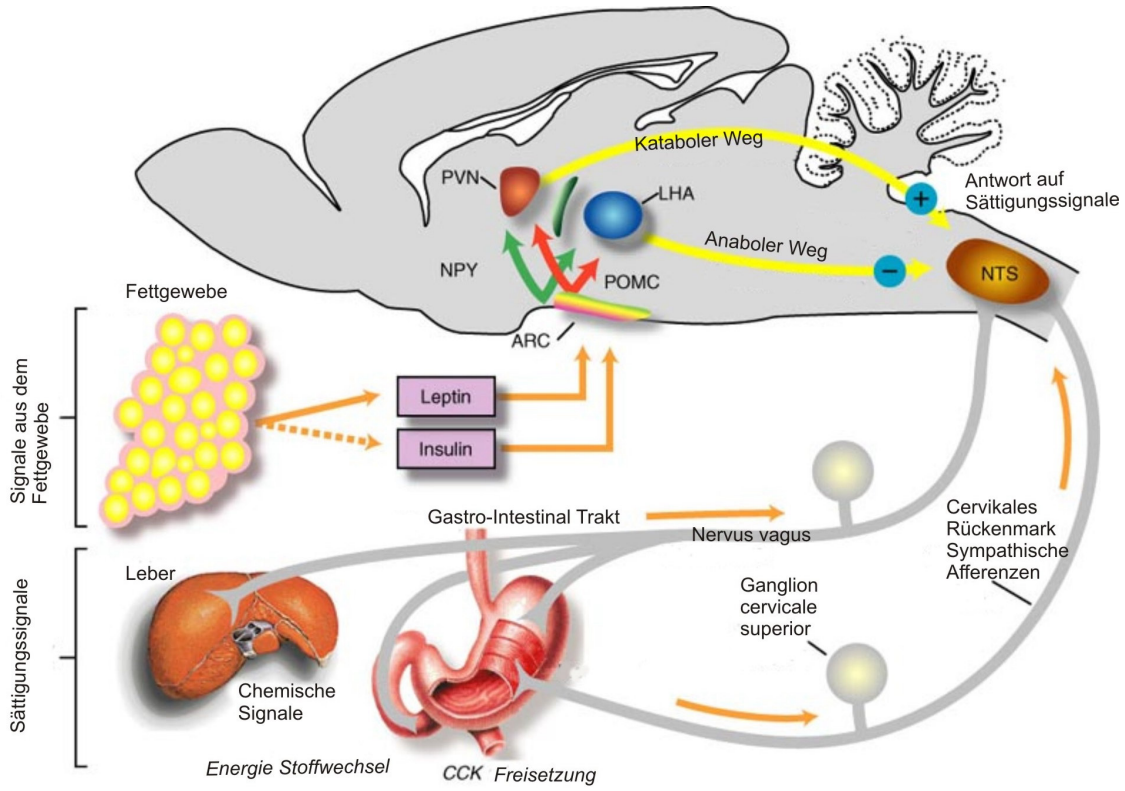

Abbildung 2 *(nach Schwartz et al. (35)):*
Hormone und Nerven transportieren Feedbacksignale des Energiemetabolismus aus der Körperperipherie in die Regulationszentren des Gehirns. Diese Signale verrechnet das Gehirn mit konkurrierenden Informationen anderer Hirnareale, um Nahrungsaufnahme und Energiezuteilung optimal an den Energiebedarf anzupassen.

1.2.3.1 Energiesubstrate

Die Konzentration der verfügbaren Energiesubstrate hat einen wichtigen Einfluss auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse. Es ist gut bekannt, dass ein Abfall der Glukosekonzentration im Blut Hungergefühle auslöst und Nahrungsaufnahmeverhalten initiiert (36;37). Auf der anderen Seite können hohe Glukosekonzentrationen Hungergefühle und Nahrungsaufnahme unterdrücken (37). Diese Befunde lassen sich mit einer glukostatischen Regulation der Nahrungsaufnahme vereinbaren, wie sie bereits früher durch Mayer et al. postuliert wurde (38). Der Geltungsbereich dieser glukostatischen Regulation reicht jedoch nicht aus, um den Energiemetabolismus als Ganzes ausreichend zu erklären. Neben der Glukosekonzentration beeinflusst so z. B. auch die Laktatkonzentration Appetit und Nahrungsaufnahme (39). Laktat ist als alternatives Energiesubstrat für das Gehirn

bekannt (40), so dass der suppressive Effekt auf die Nahrungsaufnahme offensichtlich dem der Glukose ähnelt.

Ein Mangel an Energiesubstraten im Blut, wie er bei einer Hypoglykämie vorkommt, führt zu einer deutlichen Aktivierung von Allokationsmechanismen. Eine Hypoglykämie ruft sowohl eine Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Systems als auch des Sympathischen Nervensystems hervor (41). Diese Aktivierung entspricht einer Gegenregulation, um die Energieversorgung des Gehirns zu sichern. Überdies induziert die Hypoglykämie eine deutliche Zunahme der prozentualen Glukoseaufnahme in das Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke (42). Diese höhere Glukoseaufnahme über die Blut-Hirn-Schranke repräsentiert so ebenfalls eine gegenregulatorische Energieallokation. Ein Überangebot an Energiesubstraten, z. B. während einer Hyperglykämie, hemmt dagegen den Glukosetransport in das Gehirn (43). Ob ein Überangebot an Energiesubstraten gleichzeitig auch die Aktivität des HHN-Systems und des Sympathischen Nervensystems hemmen kann, ist nach jetziger Studienlage unklar.

1.2.3.2 Hormone und Neuropeptide

Hormone und Neuropeptide spielen als Signalstoffe eine wichtige Rolle bei der Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpermasse. Als Signalstoffe übertragen sie einerseits Informationen aus dem Gastrointestinaltrakt und den peripheren Energiespeichergeweben in das Gehirn, andererseits wirken sie als direkte Transmittersubstanzen. Unter dem Gesichtspunkt einer stetig wachsenden Adipositasprävalenz und dem daraus resultierenden therapeutischen Impetus, forschen derzeit viele Arbeitsgruppen intensiv nach anorexigenen und orexigenen Hormonen und Neuropeptiden. Aus diesem Grund kann Tabelle 1 nur eine Auswahl aktuell bekannter Neuropeptide und Hormone zeigen, welche Nahrungsaufnahme und Körpermasse beeinflussen.

Leptin und Insulin repräsentieren die bisher am besten charakterisierten anorexigenen Hormone (35). Beide Hormone werden proportional zur Masse des peripheren Energiespeichergewebes sezerniert und geben dem Gehirn so Rückmeldung über den peripheren Energiestatus. Leptin stammt größtenteils direkt aus den Fettgewebszellen (62). Insulin wird dagegen von Betazellen im Pankreas gebildet und in Abhängigkeit von zentralen und peripheren Signalen sezerniert. Beide Hormone werden aktiv über die Blut-Hirn-Schranke transportiert und binden dann im Hypothalamus an die jeweils zugehörigen Rezeptoren. Leptin und Insulin vermitteln eine anorexigene Wirkung, indem sie kaskadenartig Präopiomelanocortin, Melanozyten-stimulierendes Hormon und Corticotropin-Releasing-Hormon in den hypothalamischen Regelzentren freisetzen. Die dadurch aktivierten neuroendokrinen Schaltkreise hemmen reziprok das Appetitzentrum im lateralen Hypothalamus und die Freisetzung orexigener Hormone. Die zentrale Verarbeitung der Leptin- und Insulinsignale resultiert daher in einem Sättigungsgefühl und reduziert folglich

Nahrungsaufnahme und Körpermasse. Neben dieser Wirkung aktivieren Leptin und Insulin im Gehirn zusätzlich das sympathische Nervensystem und beeinflussen dadurch die Energieallokation im Organismus (63;64). Leptin und Insulin wirken im Gehirn deutlich schwächer, wenn eine Adipositas, ein Typ 2 Diabetes oder ein erhöhtes Lebensalter vorliegen. Diese Wirkungsabnahme von Leptin und Insulin wird auch als Resistenz bezeichnet, wobei deren pathogenetische Ursachen derzeit noch unklar sind (65).

Tabelle 1

Auswahl von Neuropeptiden und Hormonen, welche Appetit und Nahrungsaufnahme beeinflussen

Orexigen	Anorexigen
Neuropeptid Y (NPY) (44)	Leptin (45)
Galanin (46)	Insulin (zentral) (47)
Melanocortin-Hormon (MCH) (48)	Corticotropin-Releasing-Hormon (49)
Agouti related peptide (AgRP) (50)	Präopiomelanocortin (POMC) (51)
Ghrelin (52)	Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) (53)
Orexin (54)	Brain-derived neurotrophic Faktor (BDNF) (55)
Endocannabinoide (56)	Peptide YY (57)
	Pituitari-Adenylate-Cyclase aktivierendes Polypeptid (PACAP) (58)
	Oxytocin (59)
	Obestatin (60)
	Cholezystokinin (CCK) (61)

Der Effekt des Insulins auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse ist mit der beschriebenen anorexigenen Kaskade im Gehirn nicht vollständig charakterisiert. Insulin entspricht auch einem peripheren Effektorhormon, welches maßgeblichen Einfluss auf die Energieverteilung im Organismus hat. Es transportiert zirkulierende Energiesubstrate in die Speichergewebe des Körpers und konkurriert so mit den Systemen, welche die Energieallokation in das Gehirn fördern. Trotzdem steht das Insulin in seiner Freisetzung und Funktion unter der übergeordneten Kontrolle des Gehirns, so dass Insulin nicht als autonomes System betrachtet werden kann (66). Bekanntermaßen wirkt Insulin in Muskel- und Fettgewebe anabol. Diese periphere Wirkung des Insulins beruht auf der Fähigkeit, den Glukose-

transport über den Glukosetransporter 4 (GLUT4) zu stimulieren. Der GLUT4 bestimmt damit die Glukoseaufnahme in das Muskel- und Fettgewebe, nicht jedoch die Aufnahme in das Gehirn. Im Muskel- und Fettgewebe kann die Glukose nach dem insulinvermittelten Einwärtstransport in Glykogen oder Fett umgewandelt und eingespeichert werden. Durch die Speicherung der freien Glukose kann Insulin reaktiv Nahrungsaufnahme und Körpermasse erhöhen, was gut mit den Ergebnissen epidemiologischer Studien übereinstimmt (67). Die Insulinwirkung im Gehirn entspricht bei summarischer Betrachtung daher eher einem Feedbacksignal, welches den peripher anabolen Effekt bremsen kann.

1.2.3.3 Nerven

Das autonome Nervensystem transportiert über afferente Nervenfasern Informationen aus der Körperperipherie in die Regulationszentren des Gehirns (68). Diese afferenten nervalen Signale stammen aus den Energiespeichergeweben (z. B. Fettgewebe), dem Gastrointestinaltrakt und weiteren Organsystemen. Die Signale melden dem Gehirn unter anderem zurück, welche Nahrungsmenge aufgenommen wurde, indem sie über die Dehnung des Magens informieren. Nach der Verarbeitung solcher Signale im Gehirn übernehmen efferente Nervenfasern des autonomen Nervensystems eine Effektorfunktion, indem sie die Energieallokation aktiv beeinflussen. So moduliert das autonome Nervensystem, wie viel Insulin oder Adrenalin aus dem Pankreas bzw. dem Nebennierenmark freigesetzt wird (66). An den Blutgefäßen und der Muskulatur regelt das autonome Nervensystem Durchblutung, Muskelaktivität und Metabolismus (69). Der Sympathikus und der Parasympathikus, die beiden antagonistisch wirkenden Teilsysteme des autonomen Nervensystems, gewährleisten je nach erforderlicher Situation die gerichtete Beeinflussung des Energiemetabolismus (70).

1.2.4 Glukosesensoren

Um die Energieversorgung des Gehirns sicher zu regeln, messen spezialisierte Zellen kontinuierlich, wie viel Energie, das heißt wie viel ATP, verfügbar ist. Da die Energie im Gehirn nahezu ausschließlich aus dem Glukosestoffwechsel stammt, bezeichnet man die Energiesensoren in der Literatur meist als Glukosesensoren (71), auch wenn sie eigentlich ATP und nicht direkt Glukose messen. Die Glukosesensoren sind über den gesamten Organismus verteilt. So findet man Glukosesensoren in der Portalvene, in arteriellen Gefäßen, im Pankreas, im Muskel und am Herzen. Die größte Anzahl dieser Sensoren findet sich jedoch im Gehirn (72). Da das Gehirn aufgrund seiner energetischen Sonderstellung besonders sensibel auf einen Energiemangel reagiert, erscheint diese Verteilung biologisch höchst plausibel. Das Gehirn kann nur den Anteil der Glukose nutzen, der auch tatsächlich im Gehirnkompartiment als „Hirnglukose“ vorliegt. Damit die im Blut zirkulierende Glukose zu Hirnglukose wird, muss sie zunächst über die Blut-Hirn-Schranke

transportiert werden. Die Sonderstellung des Gehirns erklärt also, warum das Signal der Glukosesensoren im Gehirn das der peripheren Glukosesensoren an Wichtigkeit übertrifft.

Zwei verschiedene Neuronentypen fungieren im Gehirn als Glukosesensoren: glukosesensitive Neuronen und glukoseresponsive Neuronen (71). Gemeinsam ist den beiden Neuronentypen, dass sie die Glukosekonzentration in eine Änderung des Membranpotentials transformieren, so dass entweder eine Depolarisation oder Hyperpolarisation folgt. Daraufhin übertragen die Neuronen das elektrochemische Signal auf nachgeschaltete Neuronensysteme, die so entweder gehemmt oder aktiviert werden. Die verschiedenen Glukosemessenden Neuronen unterscheiden sich jedoch zum einen in dem molekularen Mechanismus, mit dem sie die ATP-Konzentration messen und zum anderen in ihrer Lokalisation und funktionellen Interaktion.

Die Glukosesensoren im lateralen Hypothalamus sind überwiegend glukosesensitive Neuronen, in denen eine ATP-abhängige Natrium-Kalium-Pumpe oder ein ATP-abhängiger Chloridkanal die Glukosekonzentration in ein bestimmtes Membranpotential transformiert (73). Bei einem Abfall der Gehirnglukosekonzentration depolarisieren die glukosesensitiven Neuronen und aktivieren neuroendokrine Schaltkreise, die Orexin ausschütten und Hungergefühle auslösen (74). Über diesen Mechanismus führt ein Gehirnglukosemangel zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme. Umgekehrt hyperpolarisieren die glukosesensitiven Neuronen im lateralen Hypothalamus bei hoher Gehirnglukosekonzentration und unterdrücken so Appetit und konsekutive Nahrungsaufnahme.

Für die Energieallokation spielen die glukoseresponsiven Neuronen als Energiesensoren die Hauptrolle (75). Die glukoseresponsiven Neuronen sind sowohl im Cortex als auch im Hypothalamus lokalisiert. Im Hypothalamus findet man diese glukoseresponsiven Neuronen vor allem im Nukleus arcuatus und im ventromedialen Hypothalamus, die funktionell große Bedeutung für die Regulation der Energieallokation haben. Im Gegensatz zu den glukosesensitiven Neuronen messen die glukoseresponsiven Neuronen den Energiegehalt mittels eines ATP-sensitiven Kaliumkanals. Fällt die Glukosekonzentration und das daraus erzielte ATP ab, öffnen sich die ATP-sensitiven Kaliumkanäle, Kaliumionen strömen aus, und die Zelle hyperpolarisiert. Infolgedessen sinkt die Feuerrate des glukoseresponsiven Neurons und die Freigabe von Transmittersubstanzen wird blockiert. Bei hohen Glukosekonzentrationen im Gehirn schließen die Kaliumkanäle und bewirken eine Depolarisation des Neurons, welche in einer erhöhten Feuer- und Transmitteraktivität resultiert. Bemerkenswert ist, dass bei der Regulation der Energieallokation zwei gekoppelte glukoseresponsive Neuronen mit unterschiedlich affinen ATP-sensitiven Kaliumkanälen zum Einsatz kommen, die eine biphasische Antwort hervorrufen können (76).

1.2.5 Energie auf Abfrage

Neben den Signalen über die aktuelle Energieverfügbarkeit gehen in die Regulation der Nahrungsaufnahme und Energieallokation auch Signale über den Energieverbrauch ein. Der Energieverbrauch des Gehirns ist eng mit der neuronalen Aktivität verknüpft. In Abhängigkeit von der Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat an den Synapsen fordern die Neuronen und Astrozyten auf lokaler Ebene („Energy on demand“) (77) und auf systemischer Ebene („Energy on request“) (28) Energie ab. Die Regulationszentren für Nahrungsaufnahme und Energieallokation verrechnen diese Signale aus höheren Hirnzentren mit der aktuellen Gehirnglukosekonzentration und den zusätzlichen Feedbacksignalen aus der Körperperipherie. Entsprechend dieser Integrationsleistung steuern die Regulationszentren dann Nahrungsaufnahme und Energieallokation (Abbildung 3).

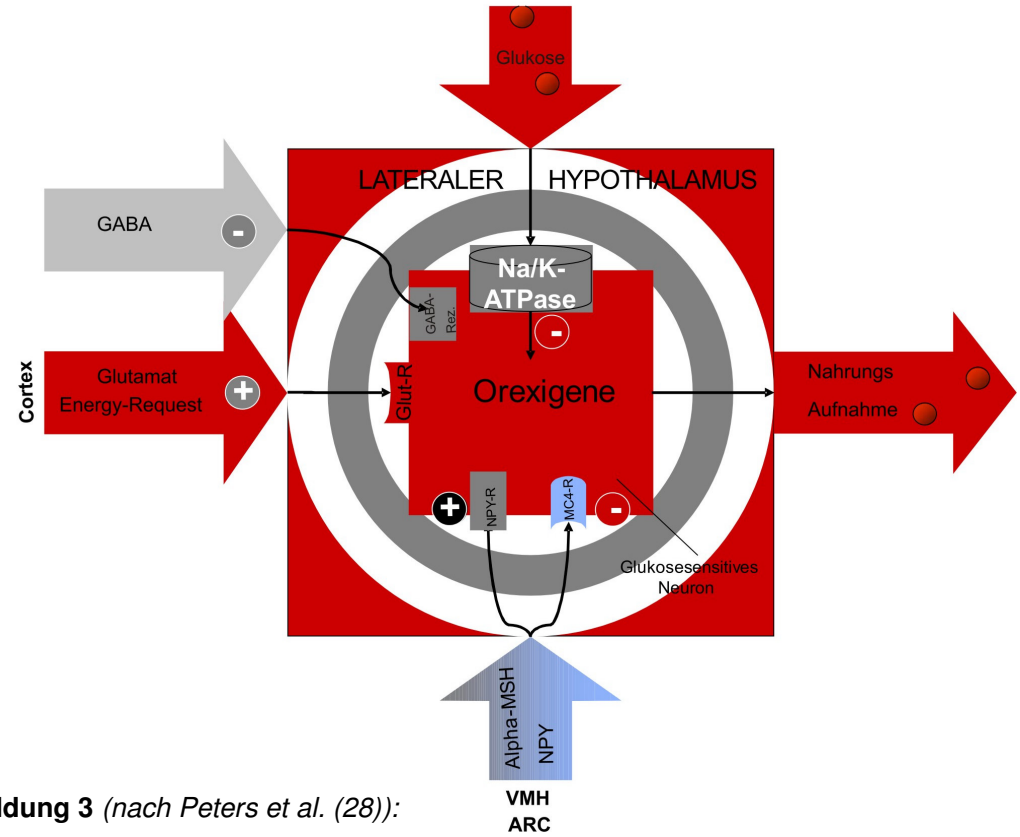

Abbildung 3 *(nach Peters et al. (28)):*

Die Neuronen des lateralen Hypothalamus empfangen mehrere Inputsignale, nach deren Verrechnung sie die Höhe der Nahrungsaufnahme regulieren. Als wichtigstes Inputsignal wirkt die Gehirnglukosekonzentration, welche durch glukosesensitive Neuronen mittels der ATP-abhängigen Natrium-Kalium-Pumpe gemessen wird. Das „Energy on request“ - Signal, welches die Energieanforderung des Cortex repräsentiert, wird durch Glutamat auf den lateralen Hypothalamus übertragen. Aus dem ventromedialen Hypothalamus und dem Nukleus arcuatus erhalten die Neuronen hemmende und stimulierende Afferenzen mittels der Peptidhormone alpha-MSH und NPY. Abhängig von der Verrechnung dieser Signale sezernieren die Neuronen des lateralen Hypothalamus orexigene Neuropeptide.

1.2.6 Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme repräsentiert eine wichtige Strategie des Gehirns, seine eigene Energieversorgung zu sichern (28). Im Rahmen der Nahrungsaufnahme bedeutet die externe Energiezufuhr nicht nur eine Versorgung des Gehirns, sondern füllt gleichzeitig die peripheren Energiespeicher des Körpers auf. Daraus folgt, dass die Nahrungsaufnahme eine positive Energiebilanz fördert und langfristig die Körpermasse erhöht. Die Nahrungsaufnahme hat bezüglich ihrer Wirkung auf die Energieversorgung eine zeitlich längere Latenz und ist daher weniger gut geeignet, den akuten Energiebedarf im Gehirn zu decken. Andererseits setzt der Antrieb zur Nahrungsaufnahme häufig schon in der Antizipation eines erhöhten Bedarfs ein (32), und Hunger ist als ein charakteristisches Symptom der Neuroglukopenie bekannt. Insofern kann man schlussfolgern, dass die Nahrungsaufnahme parallel zu anderen gegenregulatorischen Strategien initiiert werden kann (78).

Die Konzentration der Gehirnglukose stellt bei der Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpermasse das wichtigste Feedbacksignal dar. Bestätigend zeigte die Arbeitsgruppe um Davis, dass eine Erhöhung der Gehirnglukosekonzentration die Nahrungsaufnahme und Körpermasse stärker inhibiert als eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration (79). Das Glukosesignal wird dabei in den hypothalamischen Regulationszentren verarbeitet (73). Passend zu den Befunden von Davis et al. verursacht ein Mangel an Gehirnglukose umgekehrt eine sofortige Gegenregulation, bei der Hunger und Nahrungsaufnahme induziert werden (80). Die Nahrungsaufnahme untersteht also einer Regulation, bei der die Energieversorgung des Gehirns höchste Priorität genießt.

1.2.3 Energieallokation

Die Energieallokation stellt neben der Nahrungsaufnahme eine weitere Strategie des Gehirns dar, sich mit Energie zu versorgen (81). Die Energieallokation bezeichnet eine Umverteilung der Energiesubstrate von der Körperperipherie zugunsten des Gehirns. Diese Umverteilung kann im Gegensatz zur Nahrungsaufnahme relativ schnell den Energiebedarf des Gehirns erfüllen. Deshalb ist die Energieallokation im akuten Stress meist die dominante Strategie zur Energieversorgung. Im Falle einer solchen akuten Stresseinwirkung aktiviert das Gehirn neuroendokrine Systeme, die eine Energieallokation bewirken, indem sie erstens Energie mobilisieren und zweitens den Energietransport in das Gehirn erhöhen.

Die Energiemobilisation wird durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Systems vermittelt. Beide Systeme können Energiesubstrate aus den peripheren Speichergeweben freisetzen (69) und gleichzeitig die Einspeicherung der Substrate durch eine insulinantagonistische Wirkung hemmen (82). Diese gezielte Wirkung auf die periphere Energiespeicherung erreichen HHN-System und sympathisches Nervensystem aufgrund

der charakteristischen Insulinabhängigkeit des GLUT4 vermittelten Energietransportes in Muskel- und Fettgewebe (siehe Unterkapitel 1.2.3).

Der Energietransport in das Gehirn wird durch die Funktion der Blut-Hirn-Schranke bestimmt. Im Gegensatz zum peripheren Energietransport besteht an der Blut-Hirn-Schranke keine Insulinabhängigkeit. Durch bestimmte Mechanismen kann der Energietransport an der Blut-Hirn-Schranke jedoch dynamisch reagieren und an einer Gegenregulation, z. B. während einer Hypoglykämie, teilnehmen. Damit tragen Mechanismen an der Blut-Hirn-Schranke zur Energieallokation bei. Wie in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit beschrieben, reagiert der Energietransport an der Blut-Hirn-Schranke offensichtlich auch auf eine erhöhte Energieanforderung des Gehirns bei gesteigerter neuronaler Aktivität (83). Weitere Eigenschaften und Funktionen dieser Regulation an der Blut-Hirn-Schranke sind im folgenden Kapitel dargelegt.

1.3 Die Blut-Hirn-Schranke und VEGF

1.3.1 Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke

Spezialisierte Endothelzellen bilden die Blut-Hirn-Schranke, indem sie durch enge Zell-zu-Zell-Verbindungen (engl. *tight junctions*) eine Barriere zwischen dem Blutgefäßsystem und dem Gehirnkompartiment aufbauen (84). Astrozyten ummanteln diese Endothelzellen von der Seite des Gehirns (85). Den Astrozyten kommt eine wichtige regulative Funktion an der Blut-Hirn-Schranke zu. Nach neuesten Studienergebnissen koppeln sie die neuronale Aktivität mit der Glukoseversorgung des Gehirns (86). Dabei nehmen die Astrozyten Glukose auf, wandeln sie zu Laktat um und versorgen damit benachbarte Neuronen (Abbildung 5).

Die Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke schützt das Gehirn vor einem ungesteuerten Zufluss potentiell schädigender oder neuroaktiver Substanzen, z. B. der Aminosäuren Glutamat oder Glycin. Aufgrund dieser Barriere können hydrophile Moleküle, wie Glukose, die Blut-Hirn-Schranke nur mit Hilfe bestimmter Transporterproteine überqueren. Die Anzahl und Effektivität dieser Transporterproteine an der Blut-Hirn-Schranke bestimmt letztlich, welches Substrat und welche Menge aus dem Blutsystem in das Gehirnkompartiment gelangt (87). Daran knüpft sich die Frage, was wiederum diese Transporterproteine reguliert. Diese Frage ist von maßgeblicher Relevanz, wenn man analysieren will, wie das Gehirn seine eigene Versorgung mit Energiesubstraten kontrolliert.

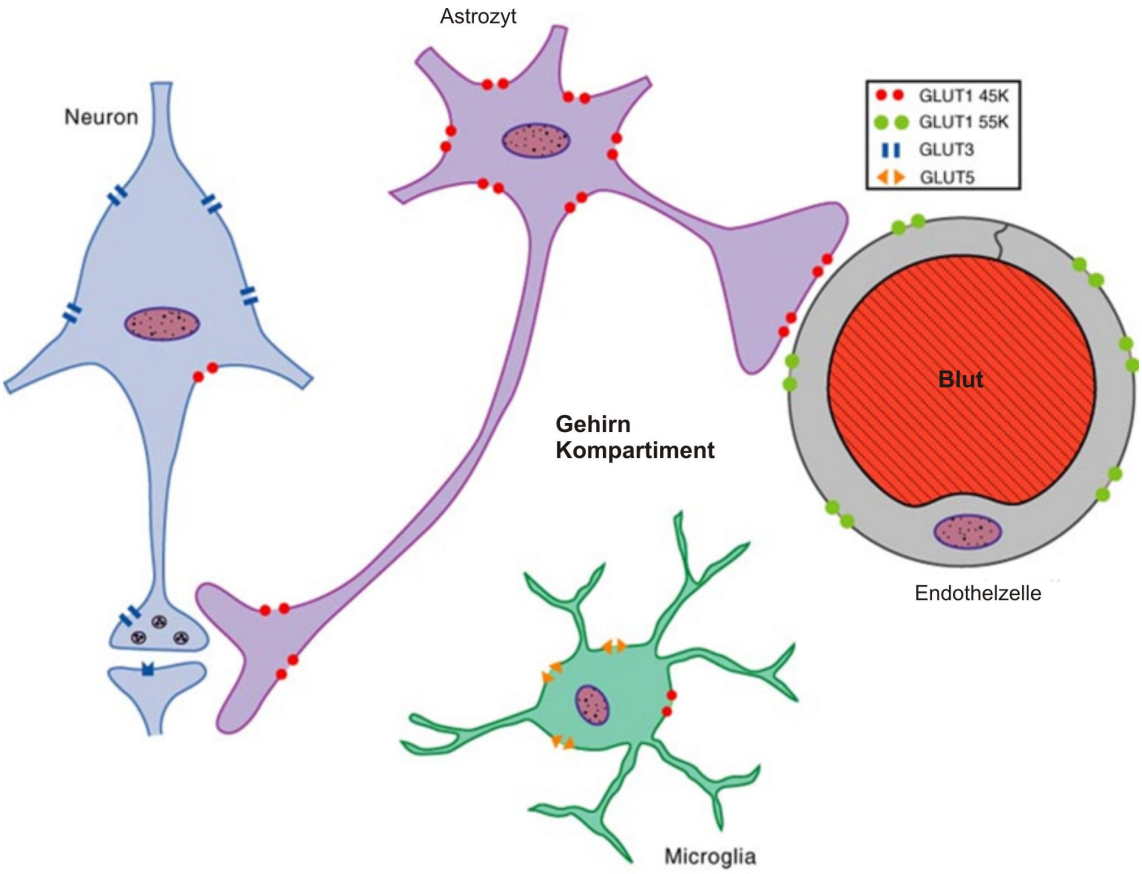

Abbildung 5 *(nach Fundamental Neuroscience 2003)*
Schematischer Aufbau der Blut-Hirn-Schranke. Das Blutsystem (rot) ist durch undurchlässige Endothelzellen (grau) vom Gehirnkompartiment separiert. In den Endothelzellen befinden sich Glukosetransporter (GLUT)1, die einen kontrollierten Glukoseübertritt mittels erleichterter Diffusion zulassen. Die Astrozyten nehmen die Glukose lokal an der Blut-Hirn-Schranke auf und geben sie direkt oder nach Umwandlung in Laktat an die benachbarten Neuronen ab.

1.3.2 Glukosetransporter 1

Die Gehirnglukosekonzentration entspricht nicht der Blutglukosekonzentration. Um dem Gehirn zur Verfügung zu stehen, muss die Blutglukose erst über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden. Dabei ist bekannt, dass dieser Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke insulinunabhängig abläuft (88). Trotzdem wusste man bereits seit längerem, dass der Glukosetransport in bestimmten Situationen adaptieren kann. So nimmt die Glukosetransportkapazität der Blut-Hirn-Schranke ab, wenn eine chronische Hyperglykämie vorliegt (43) und steigt andererseits im Falle einer chronischen Hypoglykämie an (42). Damit liegt augenscheinlich ein regulierter Transport für Glukose an der Blut-Hirn-Schranke vor, deren zugrunde liegende Mechanismen identifiziert werden können.

Das spezifische Transporterprotein für den Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke ist der Glukosetransporter 1 (GLUT1) (89). Nur etwa 10% dieses präformierten GLUT1 sind direkt an der luminalen Seite, d. h. an der Gefäß zugewandten Seite, der Endothelzellen lokalisiert (90). Die meisten GLUT1 Proteine befinden sich dagegen im Zytoplasma und an der abluminalen Seite, d. h. der Gehirn zugewandten Seite. Der große zytoplasmatische GLUT1-Pool in den Endothelzellen ermöglicht eine schnelle Anpassung der Glukosetransportkapazität auf akute Energieanforderungen des Gehirns. Bei einer solchen Anpassung gelangen die präformierten GLUT1 durch Translokation vom Zytoplasma an die luminale Zellmembran.

Diese schnelle Anpassungsreaktion der Glukosetransporter erlaubt eine Energieallokation zur Versorgung des Gehirns. Es überrascht insofern nicht, dass die Regulation des Glukosetransports über den GLUT1 an die Glukoseverfügbarkeit adaptiert. Neben der Hypoglykämie (91) führt auch eine Hypoxie (92) zu einer erhöhten GLUT1 Dichte an der luminalen Seite der Endothelzellen und steigert so den Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke. Da eine Hypoxie den aeroben Metabolismus der Glukose stört, verursacht sie ebenso wie eine Hypoglykämie einen Energiemangel im Gehirn. Insofern entspricht die Erhöhung des GLUT1 an der Blut-Hirn-Schranke durch die Hypoxie offensichtlich ebenfalls einer gegenregulatorischen Energieallokation. Der GLUT1 vermittelte Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke reagiert nicht nur auf akute Energiemangelsituationen, sondern passt sich auch an Energieanforderungen des Gehirns bei wechselnder neuronaler Aktivität an (93). Für diese Anpassung wurde kürzlich der Begriff des „Neuro-Barrier-Coupling“ von Leybaert eingeführt (83).

Für die Regulation des GLUT1 an der Blut-Hirn-Schranke kommen verschiedene Substanzen in Frage. Nach bisherigen Befunden werden diese Substanzen zum Teil direkt aus Astrozyten und dem Gehirn freigesetzt (94;95). Die Identifizierung bzw. Aufschlüsselung der Substanzen aus dem Gehirn gelang bisher jedoch nicht. Es gibt darüber hinaus aber systemische Hormone und Peptide, welche als Kandidaten für die Regulation des Glukosetransportes über die Blut-Hirn-Schranke gelten (83). Für den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) liegen diesbezüglich inzwischen überzeugende experimentelle Ergebnisse vor (siehe Kapitel 1.3.3 und 1.3.4). Nach diesen Ergebnissen ist VEGF mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Regulator des GLUT1-vermittelten Glukosetransportes über die Blut-Hirn-Schranke.

1.3.3 Der Vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)

1.3.3.1 Eigenschaften und Funktion

Der vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) wurde erstmals im Jahr 1983 von Senger et al. in maligner Aszitesflüssigkeit von Säugetieren beschrieben (96). Aufgrund seiner Eigenschaft, die vaskuläre Permeabilität zu erhöhen, benannte er den vermuteten Stoff zunächst jedoch als vaskulären Permeabilitätsfaktor. Im Jahr 1989 gelang es dann drei verschiedenen Arbeitsgruppen gleichzeitig, diesen vasoaktiven Peptidfaktor zu isolieren (97-99). Nach initial unterschiedlicher Namensgebung setzte sich später der Begriff VEGF für den nachgewiesenen Faktor durch. Das VEGF-Gen lokalisierte Vincenti et al. im Jahr 1996 auf dem Chromosom 6p21.3 (100). Es stellte sich heraus, dass VEGF in verschiedenen Isoformen vorkommen kann, die auf einer unterschiedlichen Transkription des VEGF-Gens beruhen (101). Die mit Abstand am weitesten verbreitete Isoform, auch was ihre biologische Wirksamkeit angeht, repräsentiert das $VEGF_{165}$. Im Folgenden konzentriert sich die Darstellung daher auf diese Isoform des VEGF.

Im Organismus liegt VEGF als Heparin bindendes homodimeres Glykoprotein mit einer Molekülmasse von 45 kD vor (102). Das VEGF-Protein lässt sich in vielen verschiedenen Körperzellen und in der Blutzirkulation nachweisen. Die Sternzellen der Hypophyse waren jedoch die ersten identifizierten nativen Zellen, welche VEGF produzieren und sezernieren können (99). Später entdeckte die Arbeitsgruppe um Ferrara darüber hinaus, dass VEGF im gesamten Gehirn vorkommt. Die höchsten VEGF-Konzentrationen liegen danach im Hypothalamus vor und konzentrieren sich dort auf die paraventrikulären und supraoptischen Kerngebiete. Diese hypothalamischen Kerngebiete sind auch als Regelzentren des HHN-Systems bekannt (siehe Unterkapitel 1.2.2), so dass die VEGF produzierenden Zellen anatomisch mit den Strukturen der Energieallokation assoziiert sind.

VEGF bindet im Organismus an zwei unterschiedliche Rezeptoren, den fms-like-Tyrosinkinase-(flt1)-Rezeptor (VEGFR-1) (103) und den KDR-Tyrosinkinase-(flk-1/KDR)-Rezeptor (VEGFR-2) (104). Beide Rezeptoren aktivieren intrazellulär eine Signalkaskade, bei welcher verschiedene Proteine phosphoriliert werden, unter anderem die Phosphatidylinositol-3-Kinase. Die beiden Rezeptoren unterscheiden sich jedoch einerseits in der Bindungsaffinität (flt1-Rezeptor: KD ca. 10pmol; flk-1/KDR-Rezeptor: KD ca. 100pmol) und andererseits in einzelnen Schritten der Signalkaskade. Die VEGF-Rezeptoren sind überwiegend membranständig lokalisiert und finden sich zumeist im Verlauf des Blutgefäßsystems. Eine besonders hohe Konzentration von VEGF-Bindungsstellen wies Jakeman et al. in den Blutgefäßen des Gehirns nach (105).

Für VEGF sind mittlerweile viele wichtige biologische Wirkungen bekannt. VEGF reguliert Wachstum und Funktion von Blutgefäßen (106), schützt das Gehirn (107) und erhöht den Glukosetransport (siehe Unterkapitel 1.3.4). Vor allem die Wirkung des VEGF

auf die Angiogenese begünstigte in der Vergangenheit die Entwicklung von Therapiestrategien, welche auf eine Beeinflussung dieser VEGF-Wirkung abzielen (108).

1.3.3.2 Regulation des VEGF

Die Regulation des VEGF ist eng mit dem Energiemetabolismus verbunden. So konnte in Studien wiederholt gezeigt werden, dass VEGF im Rahmen eines Glukosemangels sowohl im Blutsystem als auch lokal stark ansteigt (109;110). Während einer Hypoglykämie beim Menschen korreliert der Anstieg des zirkulierenden VEGF mit der Aufrechterhaltung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit und deutet auf eine wichtige Rolle des VEGF für die Glukoseversorgung des Gehirns hin. Das systemische VEGF verhält sich während einer Hypoglykämie wie ein gegenregulatorisches Hormon. Darüber hinaus lassen bisherige Ergebnisse vermuten, das VEGF wie Adrenalin und Kortisol die Energieallokation zum Gehirn erhöhen kann. Passend zu der Bedeutung des VEGF als gegenregulatorisches Hormon, schwächt sich der Anstieg von VEGF nach wiederholten Hypoglykämien ebenso ab wie der Anstieg aller anderen gegenregulatorischen Hormone (111).

Auf lokaler Ebene stimuliert eine Hypoxie oder Ischämie die VEGF-Genexpression und Produktion (112). Diese Regulation beruht auf der Aktivierung des Hypoxie-induzierenden Faktors-1 (HIF-1) (113) und auf einer Erhöhung der Adenosinkonzentration während der Hypoxie (114). Bemerkenswert ist dabei, dass sich die hypoxische Stimulation des VEGF durch eine Glukosegabe aufheben lässt (115). Dieser Umstand deutet darauf hin, dass VEGF im Rahmen der Hypoxie offensichtlich aus Gründen des zellulären Energiemangels ansteigt, und ein Plus an Glukose für den anaeroben Stoffwechsel diesen Energiemangel umgehen kann. Bei einer systemischen Hypoxie fällt die VEGF-Konzentration im Gegensatz zur lokalen Regulation ab, so dass hier von anderen zusätzlichen Regulationsmechanismen ausgegangen werden muss (116). Die enge Assoziation der VEGF-Regulation mit der Energieverfügbarkeit könnte erklären, warum VEGF auch im Rahmen schwerer Entzündungen oder Krebserkrankungen ansteigt (117;118).

Einige Hormone und Zytokine können die VEGF-Konzentration beeinflussen. Am besten bekannt sind diesbezüglich die hemmenden Wirkungen des Cortisols oder verwandter Glukokortikoide auf VEGF (119;120). Aufgrund der VEGF-Hemmung könnten Glukokortikoide so auch bei der Behandlung von Ödemen wirksam sein. Im Gegensatz zu den Glukokortikoiden stimuliert Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) die Produktion von VEGF (121). Darüber hinaus modulieren verschiedene Zytokine, wie z. B. PACAP, Transforming Growth Factor-beta und Interleukin-6 die VEGF Produktion (119;122).

1.3.3.3 VEGF und Diabetes

Ein Diabetes mellitus prädisponiert zu diabetesspezifischen Gefäßerkrankungen im Rahmen der Mikro- und Makroangiopathie. Da VEGF als bedeutender Regulator des Gefäßsystems bekannt ist, lag es nahe, Zusammenhänge zwischen VEGF und Diabetes zu analysieren. Die Bestimmung der VEGF-Konzentration bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte bisher unterschiedliche Resultate. In der Studie von Kakizawa et al. korrelierte ein erhöhtes Plasma-VEGF mit einer schlechteren Stoffwechseleinstellung des Diabetes (123). Da diese Studie bei hospitalisierten Diabetes Patienten durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass die VEGF-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Untersuchung durch zusätzliche Einflussfaktoren, wie z. B. ischämische Gefäßerkrankungen oder akute Entzündungen, beeinflusst wurden. Eine solche Möglichkeit unterstützt auch die Studie von Blann et al., in der erhöhte VEGF-Konzentrationen nur bei gefäßkranken Diabetes Patienten vorkamen, nicht aber bei gefäßgesunden (124).

Eine therapeutische Beeinflussung der VEGF-Konzentration zur Behandlung diabetesassoziierter Erkrankungen birgt Chancen aber auch Risiken, die derzeit nur schwer abschätzbar sind (125). Es ist bekannt, dass eine schnelle Absenkung der Blutglukosekonzentration im Rahmen einer intensivierten Diabetestherapie eine Retinopathie zunächst verschlechtern kann. Diese Verschlechterung resultiert offensichtlich aus einem passageren Anstieg des VEGF, der die Gefäßpermeabilität erhöht und retinale Gefäßproliferationen auslöst (126). Ähnliche Zusammenhänge wie bei der diabetischen Retinopathie vermutet man auch für die diabetische Nephropathie, so dass für beide Diabetesfolgeerkrankungen vorgeschlagen wurde, VEGF therapeutisch zu hemmen (127;128). Gegen eine solche Hemmung sprechen jedoch Befunde, die andererseits belegen, dass VEGF eine diabetischen Neuropathie (129) und Angiopathie (130) günstig beeinflusst.

1.3.4 VEGF und die Energieversorgung des Gehirns

Die Energieversorgung des Gehirns hängt entscheidend vom Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke ab (131). Daher spielt die Regulation des GLUT1 eine wichtige Rolle, um den Energiebedarf des Gehirns zu decken. Mechanismen, welche die GLUT1 Transportkapazität für Glukose erhöhen, können so die Glukose- bzw. Energieallokation in das Gehirn steigern. Im Resultat erzielen solche Mechanismen einen Anstieg der Gehirnglukosekonzentration und damit der Energieversorgung des Gehirns.

VEGF erhöht die GLUT1-Transportkapazität für Glukose in Endothelzellen und steigert dadurch den Glukosetransport (132-134). Dazu induziert VEGF eine Translokation präformierter GLUT1 an die luminale Zellmembran, deren Dichte demzufolge um 75% zunimmt (132). Infolge dieser Wirkung auf den GLUT1 steigert VEGF den Glukosetransport in retinalen Endothelzellen um 69%. Die durch Sone et al. untersuchten retinalen Endothelzellen bilden eine Blut-Retina-Schranke, welche die gleichen Charakteristika wie die

Blut-Hirn-Schranke aufweist (135). Neben der Translokation reguliert VEGF auch die Expression des GLUT1 in den Endothelzellen. Am Aortenendothel steigt die GLUT1-Expression und der Glukosetransport nach Behandlung mit VEGF um das fünffache an (133). Die Expression anderer Glukosetransporter verändert VEGF nicht. In fetalen Endothelzellen, welche die Blut-Hirn-Schranke im Gehirn der Ratte aufbauen, erhöht VEGF ebenfalls die GLUT1-Expression und den Glukosetransport (134). Zusätzlich verbessert VEGF die Energieversorgung des Gehirns potentiell, indem es die cerebralen Blutgefäße weitet und die Gefäßpermeabilität steigert (136). An der Blut-Hirn-Schranke nimmt auf diese Weise die Fenestrierung der ansonsten dichten Endothelzellverbände zu und die Durchlässigkeit für Zucker steigt um das dreifache an (137).

Dass VEGF eine wichtige Rolle bei der Energieversorgung des Gehirns spielt, wird durch klinisch-experimentelle Studien und viele weitere experimentelle Befunde gestützt. VEGF steigt während einer Hypoglykämie wie ein gegenregulatorisches Hormon an und korreliert dabei mit dem Erhalt neurokognitiver Funktionen (109). Darüber hinaus ist bekannt, dass hypoxische Zustände VEGF lokal ebenso erhöhen können wie Hypoglykämien. Sowohl Hypoglykämien als auch Hypoxien stellen eine akute energetische Belastung für das Gehirn dar. Aufgrund dessen aktiviert das Gehirn in beiden Situationen gegenregulatorische Mechanismen zur Energieallokation, welche die VEGF-Konzentration erhöhen (109;138) und konsekutiv den Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke steigern (91;92). VEGF schützt das Gehirn demnach vor einem drohenden oder tatsächlichen Energiemangel (139).

1.4 Hypothesen

Die Regulation der Nahrungsaufnahme untersteht der Kontrolle des Gehirns. Die Gehirnglukosekonzentration geht in diese Regulation als wichtigstes negatives Feedbacksignal ein. Mechanismen, welche die Energieallokation und die Gehirnglukosekonzentration modulieren, sollten daher auch die Nahrungsaufnahme und konsekutive Körpermasse beeinflussen.

1) Unter Berücksichtigung des Effekts, den VEGF auf die Blut-Hirn-Schranke und den GLUT1-assoziierten Glukosetransport hat, wurde in dieser Arbeit hypothetisiert, dass die Plasma-VEGF-Konzentration mit der Nahrungsaufnahme und der Körpermasse korreliert (140).
2) Zusätzlich ist es Ziel dieser Arbeit, neben VEGF weitere potentielle Einflussfaktoren auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse zu identifizieren.

Da die Energieversorgung des Gehirns auch von der Blutglukosekonzentration abhängt, wurden Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht, welche eine große Varianz ihrer Blutglukosekonzentration aufweisen.

2. Methodik

2.1 Probanden

Die Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden aus einer Gruppe von 12.430 Versicherten der Landesversicherungsanstalt (LVA) Schleswig-Holstein rekrutiert. Diese Gruppe von LVA-Versicherten bestand aus Frauen und Männern aus Lübeck und Umgebung, die zwischen 1939 und 1958 geboren wurden. Alle Frauen und Männer mit einem nachgewiesenen Diabetes mellitus (N=346) wurden zu einer medizinischen Untersuchung eingeladen. Nach einer Einladung zur Studie nahmen 216 Patienten an der Untersuchung teil. Unter diesen Teilnehmern hatten 190 einen Typ 2 Diabetes. Die Diagnose des Typ 2 Diabetes wurde durch zwei Diabetologen anhand einer standardisierten Anamneseerhebung und der Bestimmung des C-Peptides überprüft. Die Planung der Studie und die Kontaktherstellung mit der LVA erfolgten durch Prof. Dr. med. A. Peters und eine Mitarbeiterin vor dem Beginn meines Arbeitsbeginns. Die Durchführung der Studie, sowie die Rekrutierung der Probanden führte ich mit der Unterstützung eines ärztlichen Kollegen und einer Arzthelferin durch. Jeder Teilnehmer gab vor der Untersuchung eine Einverständniserklärung ab, und das lokale Ethikkomitee stimmte der Studie zu (Ethikantrag Aktenzeichen: 99-005).

An der Studie nahmen 140 Männer und 50 Frauen mit Typ 2 Diabetes teil. Der Prozentsatz der Frauen betrug damit 26%. In der Studienpopulation erfolgte die Diabetesbehandlung durch: [1] - Diät bei 24% der Patienten, [2] - orale Antidiabetika bei 52% der Patienten, [3] - Insulinbehandlung bei 12% der Patienten und [4] - eine Kombination aus Insulin und oralen Antidiabetika bei 12% der Patienten. Weitere Charakteristika der Studienpopulation habe ich in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: *Charakteristika der Studienpopulation (N = 190)*

Variable	Mittelwert	±	Standardfehler
Alter (Jahre)	52,7	±	0,4
Diabetesdauer (Jahre)	6,0	±	0,4
Körpermasse (kg)	93,0	±	1,2
BMI (kg/m²)	31,3	±	0,4
Taillenumfang (cm)	107,7	±	0,9

2.2 Untersuchungsmethoden

Die Studienteilnehmer wurden angehalten, am Vorabend des Untersuchungstages ab 22:00 Uhr keine Nahrung und keine zucker- oder koffeinhaltigen Getränke mehr zu konsumieren. Der Untersuchungstag begann um 8:00 Uhr morgens im nüchternen Zustand. Nachdem ich die Studienteilnehmer begrüßt und aufgeklärt hatte, entnahm ich zunächst Blut, um später die Plasmakonzentrationen von VEGF, Glukose, HbA1c und Adrenocorticotropin (ACTH) sowie die Serumkonzentrationen von Kortisol, Leptin und Insulin bestimmen zu können. Vor der Blutentnahme desinfizierte ich die Haut mit Alkohol (Cutasept®, Firma Bode Chemie, Hamburg). Die Blutentnahme selbst habe ich dann durch Punktion mittels einer Kanüle (BD Valu-Set® winged infusion set 21G; BD Infusion Therapy, Helsingborg, Schweden) in Verbindung je zweier Monovetten à 9 ml für Serum und EDTA-Plasma (S-Monovette® Sarstedt AG & Co., Nümbrecht) durchgeführt. Darüber hinaus gaben die Patienten eine Urinprobe zur Analyse der Uringlukose ab.

Etwa um 8:15 Uhr bekamen alle Studienteilnehmer ein ausgiebiges Frühstücksbüfett angeboten. Von den vielen verschiedenen Zutaten des Frühstückbüfetts konnten sie dann ihr Essen frei auswählen. Zusammen mit einer Diabetesassistentin analysierte ich die konsumierte Nahrung hinsichtlich des Gehaltes an Kohlenhydraten, Protein und Fett. Nach diesem Frühstücksbüfett erhob ich die Anamnese mittels eines strukturierten Fragebogens. Ein besonderer Schwerpunkt lag bei dieser Anamneseerhebung auf diabetesspezifischen Problemen sowie der aktuellen und früheren Diabetesbehandlung. Das Essverhalten evaluierte ich mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, dem Fragebogen zum Essverhalten (FEV) von V. Pudel und J. Westenhoefer (141). Dieser Fragebogen resultiert nach der Auswertung in drei ordinal skalierten Faktoren. Die Faktoren beschreiben die kognitive Kontrolle des Essverhaltens (FEV1), die Störbarkeit des Essverhaltens (FEV2) und die störenden Hungergefühle (FEV3). Während der anschließenden körperlichen Untersuchung bestimmte ich einerseits den allgemeinen Gesundheitsstatus und andererseits Körpermaße wie Taillenumfang, Körpergröße, Körpermasse und den resultierenden Body-Mass-Index (BMI). Am Ende des Untersuchungstages erhielt jeder Studienteilnehmer Salivetten zur Evaluation eines Tagesprofils für Speichelkortisol, welches Gegenstand einer anderen analysierenden Arbeit dieser Studie war (142).

2.3 Labortechnische Methoden

Nach der Blutentnahme wurden die EDTA-Plasma-Monovetten sofort bei einer Temperatur von 4°C und einer Zentrifugalbeschleunigung von 1000 g (ca. 9810 ms^2) zentrifugiert. Die Serum-Monovetten lagerten zunächst bei Raumtemperatur, bis der Gerinnungsprozess nach etwa 30 Minuten abgeschlossen war und wurden danach bei 2800 g zentrifugiert. Je 500 µl der Plasma- bzw. Serumprobe aliquotierte ich mittels eines Pipettiergerätes und Einweg-Pipettierspitzen (Biohit® Tip Pipettenspitzen, Eppendorf Reference 1000 µl) in vorher vorbereitete Eppendorf-Reagiergefäße (Reagiergefäße 1,5 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht; 4 Gefäße mit EDTA-Plasma; 6 Gefäße mit Serum). Ich fror die Proben zur späteren Bestimmung stufenweise bei -24 und -70°C ein.

Die Konzentration von $VEGF_{165}$ im Plasma haben die Medinisch-technischen Assistentinnen (MTA) durch einen kommerziellen Sandwich-Enzyme-linked Immunoassay (sandwich-ELISA, Quantikine; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) bestimmt. Dieser Sandwich-Elisa läuft folgendermaßen ab: Ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF haftet auf der Oberfläche einer Reaktionsplatte (Coating). Es werden 100 µl Probenlösung (Probanden-Plasma) und 100 µl Verdünnungslösung, RD1W, in jede Vertiefung (well) der Reaktionsplatte einpipettiert. Um die Bestimmung abzusichern, wurde dieser Schritt in der Studie doppelt ausgeführt. Jegliches in der Probelösung enthaltene VEGF bindet während der anschließenden Inkubationsphase von zwei Stunden an den Antikörper, welcher an der Plattenoberfläche haftet. Im Anschluss an die Inkubationsphase wird nach standardisierten Spül- und Waschvorgängen ein zweiter Enzym-markierter polyklonaler Antikörper gegen das VEGF aufgebracht, der proportional zu dem bereits zuvor gebundenen VEGF-Antigen aus der Probelösung bindet. In einem letzten Schritt wird nach erneuter Waschphase ein Substrat aufgetragen, das abhängig vom Enzym des zweiten Antikörpers eine Farbreaktion hervorruft, welche nach dem Abstoppen quantifiziert werden kann. Von der Stärke der Färbung bzw. Markierung kann dann auf die VEGF-Konzentration im Plasma zurückgeschlossen werden, indem diese mit der Standardreihe abgeglichen wird. Der verwendete VEGF-Elisa von R&D hat folgende Gütecharakteristika: Intraassay Varianzkoeffizient: < 5%; Interassay Varianzkoeffizient: < 7,5%; untere Nachweisgrenze: 9 pg/ml.

Die Glukosekonzentration im Plasma bestimmte ich durch Nutzung der Glukoseoxidase Methode, wobei Doppeltmessungen die Ergebnisse verifizierten (Glukose Analyzer, Beckman Coulter, Inc. Instruments GmbH, München). Die Gütecharakteristika dieser Methode entsprachen einem Intraassay Varianzkoeffizienten von 1,8% und einem Interassay Varianzkoeffizienten von <2,6%. Dem verwendeten Prinzip der Glukoseoxidase Methode liegt die enzymatische Oxidation von beta-D-Glukose in Gegenwart von Glukoseoxidase zugrunde. Die Glukoseoxidase ist in der kommerziellen Enzymlösung GOD (Bergmeyer 70) in einer Konzentration von 150 kU/l enthalten. Die Reaktionsgleichung

lautet: beta-D-Glukose + O_2 + H_2O -Glukoseoxidase → D-Glukonsäure + H_2O_2. Die Abnahme des Sauerstoffs wird an einer Sauerstoffelektrode gemessen und ist der umgesetzten Glukosemenge proportional. Mittels Eichung des Gerätes mit kommerziell erhältlichen Standardlösungen kann die Konzentration in [mmol/l] bestimmt werden.

Die Uringlukosekonzentration bestimmten die MTA's im klinischen Zentrallabor nach der Hexokinase Methode (c8000™; Abbott Clinical Chemistry). Die Referenzwerte dieser Methode betragen im Spontanurin 0,01 – 0,15 g/l. Die Präzision beträgt laut Herstellerangaben bei einem Intraassay Varianzkoeffizienten von < 0,5% und einem Interassay Varianzkoeffizienten von < 0,8%. Bei der Hexokinase Methode wird die Glukose zusammen mit ATP zu Glukose-6-Phosphat und ADP umgewandelt. Danach oxidiert die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase das zuvor entstandene Glukose-6-Phosphat zu 6-Phosphoglukonat unter gleichzeitiger Reduktion von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) zu NADPH. Das äquimolar zu Glukose entstehende NADPH kann spektrophotometrisch nachgewiesen werden.

Die ACTH-Konzentrationen haben die MTA's mit dem Testkit Lumitest® ACTH (Firma BRAHMS, Henningsdorf), nach der Immunoluminometrischen Methode bestimmt. Diese Methode arbeitet mit zwei unterschiedlichen Antikörpern gegen ACTH. Da ACTH ein Protein ist, kann man einen Antikörper an das N-terminale Ende des Proteins, einen anderen an das C-terminale Ende binden lassen. Der Antikörper gegen das N-terminale Ende befindet sich auf einem beschichteten Röhrchen (*coated tube*), der Antikörper gegen das C-terminale Ende ist lumineszenzmarkiert (mit einem Akridinium-Derivat). Beide Antikörper sind monoklonale Antikörper aus Mäusen. Die Varianzkoeffizienten für den Testkit Lumitest® ACTH betragen lt. Hersteller für den Intraassay Vergleich < 6,0%; und den Interassay Vergleich < 8,0%.

Die Kortisolkonzentrationen im Serum wurden durch einen Electrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA) in Verbindung mit dem Analyseautomaten Elecsys 2010 von den MTA's bestimmt (Roche Molecular Biochemical Diagnostics, Mannheim und Hitachi High Technologies Corp., Japan). Die Intraassay und Interassay Varianzkoeffizienten dieses Verfahrens betragen jeweils < 1,3% und < 1,5% und die untere Nachweisgrenze liegt bei < 8,0 nmol/l (< 0,29 µg/dl). Der ECLIA arbeitet in zwei Inkubationsschritten. Im ersten Inkubationsschritt wird die zu analysierende Serumprobe mit einem kortisolspezifischen biotinylierten Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten Kortisolderivat inkubiert. Bei diesem Prinzip konkurrieren ein enzymmarkiertes und unmarkiertes Antigen um eine begrenzte Anzahl Antikörper-Bindungsplätze. Je mehr enzymmarkierte Antigene (hier Ruthenium-Komplex) gebunden werden, desto geringer ist die Konzentration von nicht markiertem Kortisol aus der Probe und umgekehrt. Im zweiten Inkubationsschritt werden Streptavidin beschichtete Mikropartikel addiert, welche sich mit den kortisolgebundenen Antikörpern verbinden. Die Mikropartikel dieses Reaktionsgemisches werden

magnetisch auf einer Elektrodenoberfläche fixiert. Nach Entfernung der ungebundenen Substanzen wird durch eine elektrische Spannung eine Chemilumineszenzemission induziert und mittels Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse aus dieser Messung werden anhand von Kalibrationskurven normiert.

Zur Bestimmung der Seruminsulinkonzentration sowie der C-Peptidkonzentrationen kam ein ELISA zur Anwendung (ELISA, DAKO Ltd., Cambridgeshire, UK). Die Gütecharakteristika dieses Insulin-Elisas waren: Intraassay Varianzkoeffizient: < 7,5%; Interassay Varianzkoeffizient: < 8,9%. Der DakoCytomation Insulin® und der DakoCytomation C-Peptid® sind ELISA-Tests mit zwei monoklonalen Antikörpern. In einer Mikrotiterplatte, die mit einem spezifischen Anti-Insulinantikörper bzw. Anti-C-Peptidantikörper beschichtet ist, werden die Probe und der enzymmarkierte Antikörper gleichzeitig inkubiert und es bildet sich ein Komplex. Mit einem einfachen Waschschritt werden die ungebundenen enzymmarkierten Antikörper entfernt. Das gebundene Konjugat wird durch seine Reaktion mit dem Substrat 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) nachgewiesen. Die Reaktion wird durch Zugabe von Säure gestoppt und die resultierende Farbintensität spektrophotometrisch gemessen. Der Einsatz von Kalibratoren mit bekannter Insulinkonzentration bzw. C-Peptidkonzentration ermöglicht die Erstellung einer Kalibrationskurve, anhand derer die Insulinkonzentration bzw. C-Peptidkonzentration in der Patientenprobe bestimmt wird (Abbildung 6).

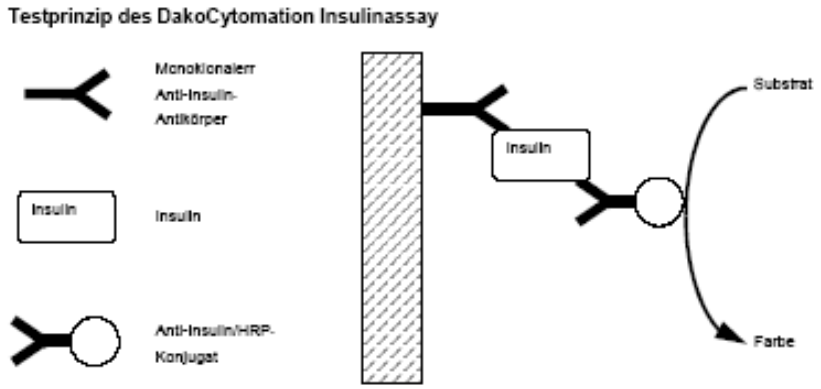

Abbildung 6: *Prinzip des ELISA für die Insulin und C-Peptid Bestimmung.*

Die Leptinkonzentrationen im Serum analysierten die MTA's mittels eines hochempfindlichen Radioimmunoassays (RIA) (Linco Research Inc., St. Charles, MO, USA), der durch einen Intraassay Varianzkoeffizienten < 3,9% und einen Interassay Varianzkoeffizienten < 4,7% charakterisiert ist. Im RIA wird eine festgelegte Konzentration von markiertem Antigen mit einer konstanten Antikörperlösung inkubiert, so dass die Zahl an Antigenbindungsstellen des in der Lösung befindlichen Antikörpers limitiert ist. Wenn unmarkiertes Antigen, z. B. aus einer Serumprobe, eingebracht wird, konkurriert dieses unmarkierte An-

tigen mit dem schon vorhandenen markierten Antigen um die limitierten konstanten Bindungsstellen der Antikörperlösung. Aus diesem Grund fällt die Menge gebundenen markierten Antigens parallel zum Steigen des unmarkierten Antigens aus der Probe. Nachdem das gebundene markierte Antigen vom ungebundenen getrennt wurde, erfolgt eine Auszählung einer Fraktion bzw. der Fraktionen mit Hilfe eines Gamma-Zählers. Durch den Vergleich mit einer Kalibrations- oder Standardkurve kann dann die Menge des unmarkierten Antigens aus der Probe berechnet werden.

Den Anteil des glycosierten Hämoglobins (Hämoglobin A1c (HbA1c)) am Gesamthämoglobin haben MTA's aus dem klinischen Zentrallabor durch eine Hochdruck-Flüssigphase-Chromatographie (HPLC) (MONO S-column, Pharmacia Biotech, Erlangen) gemessen. Der Referenzbereich liegt bei diesem Verfahren zwischen 5,4 – 7,6%. Die Abweichung zwischen den Durchläufen der HPLC wird mit einer Standardabweichung von 0,07% und einem Variationskoeffizienten von 1% angegeben.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse führte ich mit Hilfe des Programms SPSS 11.0 durch (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die im Rahmen der klinischen Untersuchung und Labormethoden erhaltenen Daten analysierte ich orientierend durch eine Berechnung der Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SF) der einzelnen Variablen.

Vor der gezielten statistischen Überprüfung der Hypothesen untersuchte ich, ob die Daten der gemessenen Variablen eine Normalverteilung aufwiesen, indem ich einen Kolmogorov-Smirnov-Test anwendete. Da sowohl die Plasma-VEGF-Konzentration (Z-Wert: 2,0; $P<0,01$) als auch die Uringlukosekonzentration (Z-Wert: 3,4; $P<0,01$) nicht normal verteilt waren, führte ich eine Median-(31,0 pg/ml)-Teilung der Plasma-VEGF-Konzentration durch und wandelte die Variable „Uringlukosekonzentration" in die dichotome Variable „Glukosurie" um. Glukosurie definierte ich in dieser Variable mit 1, wenn die Uringlukosekonzentration den Wert von 10 g/l überstieg.

Im Rahmen der statistischen Analyse führte ich zuerst eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson durch. In dieser Korrelationsanalyse wurden die potentiellen Einflussvariablen Alter, Geschlecht, Plasma-VEGF, Plasmaglukose, Glukosurie, Seruminsulin, Serumleptin, Serumkortisol, Variablen des Eßverhaltens (FEV1-3) und Diabetesdauer im Bezug zu der gemessenen Nahrungsaufnahme untersucht.

Um die Korrelationen von VEGF mit der Nahrungsaufnahme unter Kontrolle potentieller Einflussfaktoren zu überprüfen, nutzte ich im Anschluss eine multiple lineare Regressionsanalyse. Die in der Regression berücksichtigten Einflussfaktoren waren Geschlecht, Alter, BMI, Plasmaglukose, Glukosurie, Seruminsulin, Serumleptin, Serumkortisol, Art der Diabetestherapie und die Variablen aus dem Fragebogen für Essverhalten.

Nach einer konditionellen Selektion signifikanter unabhängiger Variablen bestimmte ich in den resultierenden multivariaten Regressionsmodellen den statistisch prädiktiven Wert der potentiellen Einflussfaktoren auf die Menge der konsumierten Kohlenhydrate, Proteine, Fette und Gesamtenergie sowie auf die Körpermasse.

Für die Darstellung der Assoziation von Plasma-VEGF zur Kohlenhydrataufnahme teilte ich das Studienkollektiv anhand der Plasma-VEGF-Mediankonzentration (31,0 pg/ml) und verglich die Kohlenhydrataufnahme zwischen den Subgruppen in einer Varianzanalyse (ANOVA). In der ANOVA berücksichtigte ich wie zuvor in der Regressionsanalyse zusätzlich zu Plasma-VEGF die potentiellen Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, BMI, Glukose, Glukosurie, Kortisol, Insulin, Leptin, Art der Diabetestherapie und die Variablen aus dem Fragebogen für Essverhalten. Die gleichen Parameter (außer BMI) waren Kovariaten in einer ANOVA zur Fragestellung, ob die Patienten mit unterschiedlichen Plasma-VEGF-Konzentrationen in der Körpermasse differieren.

Um zu untersuchen, ob die Plasma-VEGF-Konzentration mit anderen bestimmten Parameter korrelieren, z. B. Alter, Geschlecht, Insulin, Kortisol oder Art der Diabetestherapie, führte ich eine multiple Regressionsanalyse durch, bei der Plasma-VEGF als abhängige Variable und die anderen Parameter als unabhängige Variablen gesetzt wurden.

Im Rahmen der Datenpräsentation wählte ich, soweit adäquat anwendbar, die Angabe als Mittelwert ± Standardfehler. Einen P-Wert kleiner als 0,05 wertete ich als signifikant und einen P-Wert kleiner als 0,10 als Trend.

3. Ergebnisse

3.1 Mittelwerte und Standardfehler der erhobenen Daten

In der Tabelle 3 sind die in der Studienpopulation gemessenen Daten tabellarisch zusammengefasst. Bei der orientierenden Beurteilung dieser Daten fallen vor allem die erhöhten Werte für Plasma- und Uringlukose auf, welche eine diabetische Stoffwechsellage trotz der spezifischen Therapie reflektieren. Die Konzentration des HbA1c ist im Rahmen des Diabetes ebenfalls erhöht und ähnelt dem Wert in anderen epidemiologischen Studien zur Untersuchung des Typ 2 Diabetes (143). Die Nahrungsaufnahme entsprach im Durchschnitt einem üblichen Frühstück mit einem bis anderthalb Brötchen.

Tabelle 3 A,B: *Mittelwerte und Standardfehler der Variablen in der Studienpopulation (N = 190), A: Substrat- und Hormonkonzentrationen, B: Variablen der Nahrungsaufnahme*

A Nüchternwerte im Blut und Urin	MW		SF
Plasma-VEGF (pg/ml)	38,1	±	1,9
Plasma-HbA1c (% Hb)	7,7	±	0,1
Plasmaglukose (mmol/)	9,7	±	0,2
Uringlukose (g/l)	11,0	±	0,1
Serumleptin (µg/l)	12,3	±	0,7
Seruminsulin (pmol/l)	122,2	±	7,1
Plasma-ACTH (pmol/)	7,8	±	0,4
Serumkortisol (nmol/l)	483,3	±	9,8
B Variablen der Nahrungsaufnahme	MW		SF
Energieaufnahme gesamt (kJ)	1677,8	±	48,3
Kohlenhydrataufnahme (g)	35,1	±	1,0
Proteinaufnahme (g)	14,7	±	0,5
Fettaufnahme (g)	20,8	±	0,8

3.2 Potentielle Einflussfaktoren und Nahrungsaufnahme

3.2.1 Bivariate Korrelationsanalyse mit Nahrungsaufnahmevariablen

Plasma-VEGF (P = 0,007), Plasmaglukose (P = 0,021), Serumleptin (P = 0,009) und weibliches Geschlecht (P = 0,001) korrelierten negativ mit der Kohlenhydrataufnahme bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (Tabelle 4). Im Gegensatz dazu fand ich keine Assoziation von Plasma-VEGF zu der Protein-, Fett- oder Gesamtenergieaufnahme. Die Gesamtenergieaufnahme zeigte eine negative Korrelation mit weiblichem Geschlecht, Plasmaglukose, Serumleptin und Cortisol. Die Variable weibliches Geschlecht war mit allen Nahrungsaufnahmevariablen negativ korreliert. Die Variablen des Essverhaltens (FEV1-3) und die Diabetestherapie hatten keine Assoziation zur Nahrungsaufnahme (nicht in der Tabelle). Bekanntermaßen können Ergebnisse in der bivariaten Korrelation durch Störvariablen bzw. Überlagerungen stark beeinflusst werden, so dass weitergehende statistische Verfahren die Ergebnisse überprüfen müssen.

Tabelle 4: *Bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen potentiellen Einflussfaktoren und Nahrungsaufnahme. (N = 190)*

Variablen / Korrelationskoeffizienten	Kohlen-hydrate (g)	Proteine (g)	Fett (g)	Gesamt-energie (kJ)
Alter (Jahre)	0,000	-0,020	-0,014	-0,001
Weibliches Geschlecht	-0,231**	-0,188**	-0,266**	-0,274**
Plasma-VEGF (≥ 31,0 pg/ml)	-0,197**	-0,129	-0,023	-0,084
Plasmaglukose (mmol/l)	-0,167*	-0,154*	-0,108	-0,145*
Glukosurie (≥ 10 g/l)	0,126	0,128	0,124	0,141
Seruminsulin (mU/l)	-0,005	0,028	-0,034	0,037
Serumleptin (µg/l)	-0,188**	-0,134	-0,103	-0,162*
Serumkortisol (nmol/l)	-0,140	-0,079	-0,197**	-0,169*

*(*P-Wert < 0,05, **P-Wert < 0,01)*

3.2.2 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Kohlenhydrataufnahme

Plasma-VEGF, Plasmaglukose, Serumkortisol und weibliches Geschlecht waren als unabhängige Variablen mit einer niedrigen Kohlenhydrataufnahme im linearen Regressionsmodell assoziiert (Tabelle 5A). Im Gegensatz dazu war eine Glukosurie mit einer hohen Kohlenhydrataufnahme verbunden.

Die Regressionsanalyse wurde dabei für folgende unabhängige Variablen kontrolliert: Alter, weibliches Geschlecht, BMI, Plasma-VEGF, Plasmaglukose, Glukosurie, Seruminsulin, Serumleptin, Serumkortisol, Diabetestherapie und Essverhalten. Während eines schrittweise voranschreitenden Variablen-Selektions-Verfahrens wurden die statistischen Prädiktoren für das endgültige Regressionsmodell ausgewählt (Einschlusskriterium $P < 0,05$ für eine Korrelation mit der abhängigen Variable; $N = 190$). Die nicht signifikanten Variablen, welche durch das Verfahren nicht ausgewählt wurden, waren Alter, BMI, Seruminsulin, Serumleptin, Diabetestherapie und Essverhalten. Für das Gesamtmodell galt $R^2 = 0,16$.

Tabelle 5A: *Assoziation der selektierten unabhängigen Variablen mit der Kohlenhydrataufnahme im multiplen linearen Regressionsmodell*

Kohlenhydrataufnahme (g) Unabhängige Variablen:	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	P-Wert
Plasma-VEGF (≥ 31 pg/ml)	- 4,920	± 1,890	0,010
Plasmaglukose (mmol/l)	- 1,330	± 0,380	0,001
Serumkortisol (nmol/l)	- 0,020	± 0,007	0,016
Weibliches Geschlecht	- 5,230	± 2,170	0,017
Glukosurie (≥ 10g/l)	8,690	± 2,480	0,001

Serumleptin korrelierte nur dann negativ mit der Kohlenhydrataufnahme ($P = 0,004$), wenn die Variable weibliches Geschlecht aus dem Modell ausgeschlossen wurde. Dies deutet auf eine hohe Korrelation der beiden Parameter untereinander hin, welche eine solche Überlagerung bedingt (Leptin vs. weibliches Geschlecht, Korrelationkoeffizient = 0,55; $P < 0,001$).

3.2.3 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Proteinaufnahme

Weibliches Geschlecht war mit einer verminderten Proteinaufnahme assoziiert, während Plasma-VEGF und die anderen kontrollierten Variablen keine unabhängige Assoziation mit der Proteinaufnahme hatten (Tabelle 5B). Die Regressionsanalyse wurde nach dem gleichen Modus wie für die Kohlenhydrataufnahme durchgeführt. Für das resultierende bivariate lineare Regressionsmodell galt $R^2 = 0{,}03$.

Tabelle 5B: *Assoziation der selektierten unabhängigen Variable mit der Proteinaufnahme im linearen Regressionsmodell*

Proteinaufnahme (g) Unabhängige Variablen:	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	P-Wert
Weibliches Geschlecht	- 2,930	± 1,120	0,009

3.2.4 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Fettaufnahme

Sowohl weibliches Geschlecht als auch Serumkortisol korrelierten als unabhängige Variablen mit einer verminderten Fettaufnahme (Tabelle 5C). Die anderen Variablen, inklusive Plasma-VEGF, für die das Regressionsmodell kontrolliert wurde, waren nicht mit der Fettaufnahme assoziiert. Die Regressionsanalyse wurde nach dem gleichen Modus wie für die Kohlenhydrataufnahme durchgeführt. Für das multiple lineare Regressionsmodell galt $R^2 = 0{,}10$.

Tabelle 5C: *Assoziation der selektierten unabhängigen Variablen mit der Fettaufnahme im multiplen linearen Regressionsmodell*

Fettaufnahme (g) Unabhängige Variablen:	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	P-Wert
Weibliches Geschlecht	- 6,200	± 1,640	<0,001
Serumkortisol (nmol/l)	- 0,015	± 0,005	0,007

3.2.5 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Gesamtenergieaufnahme

Die Gesamtenergieaufnahme korrelierte positiv mit einer Glukosurie. Demgegenüber waren weibliches Geschlecht, Plasmaglukose und Serumkortisol mit einer niedrigeren Gesamtenergieaufnahme assoziiert. Plasma-VEGF war nicht als unabhängige Variable mit der Gesamtenergieaufnahme korreliert (Tabelle 5D). Die Regressionsanalyse wurde nach dem gleichen Modus wie für die Kohlenhydrataufnahme durchgeführt. Für das multiple lineare Regressionsmodell galt $R^2 = 0,16$.

Tabelle 5D: *Assoziation der selektierten unabhängigen Variablen mit der Gesamtenergieaufnahme im multiplen linearen Regressionsmodell*

Gesamtenergieaufnahme (kJ) Unabhängige Variablen:	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	P-Wert
Weibliches Geschlecht	- 311,170	± 103,570	0,003
Serumkortisol (nmol/l)	- 0,900	± 0,340	0,008
Plasmaglukose (mmol/l)	- 62,300	± 18,050	0,001
Glukosurie (≥ 10g/l)	438,530	± 117,820	<0,001

3.3 Potentielle Einflussfaktoren und Körpermasse

3.3.1 Bivariate Korrelationsanalyse mit der Körpermasse

In der bivariaten Korrelationsanalyse nach Pearsson fand sich keine signifikante Assoziation zwischen Plasma-VEGF und Körpermasse (Tabelle 6). Gleichwohl konnte ein Trend festgestellt werden ($P < 0,100$), bei dem Plasma-VEGF mit einer tendenziell niedrigeren Körpermasse korrelierte. Signifikante Assoziationen bestanden in der bivariaten Analyse zwischen erhöhter Körpermasse und Serumleptin, Seruminsulin sowie dem Essverhalten. Weibliches Geschlecht korrelierte negativ mit der Körpermasse. Zwischen Diabetestherapie und Körpermasse lag keine Korrelation vor. Interaktionseffekte bleiben in dieser bivariaten Korrelationsanalyse unberücksichtigt.

Tabelle 6: *Bivariate Korrelationen nach Pearson zwischen potentiellen Einflussfaktoren und Körpermasse. (N = 190)*

Variablen / Korrelationskoeffizienten	Körpermasse (kg)
Alter (Jahre)	-0,056
Weibliches Geschlecht	-0,197**
Plasma-VEGF (≥ 31,0 pg/ml)	-0,121
Plasmaglukose (mmol/l)	0,180*
Glukosurie (≥ 10 g/l)	0,095
Seruminsulin (mU/l)	0,190*
Serumleptin (µg/l)	0,323**
Serumkortisol (nmol/l)	-0,074
Kognitive Kontrolle (FEV1)	0,028
Störbarkeit (FEV2)	0,282**
Hungergefühle (FEV3)	0,158*

*(*P-Wert < 0,05, **P-Wert < 0,01)*

3.3.2 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Körpermasse

In der multiplen linearen Regressionsanalyse waren Plasma-VEGF und weibliches Geschlecht negativ mit der Körpermasse assoziiert (Tabelle 7). Plasmaglukose, Serumleptin und die Störbarkeit der kognitiven Kontrolle (FEV2) korrelierten positiv mit der Körpermasse.

Die Analyse wurde für folgende unabhängige Variablen kontrolliert: Alter, weibliches Geschlecht, Plasma-VEGF, Plasmaglukose, Glukosurie, Seruminsulin, Serumleptin, Serumkortisol, Diabetestherapie und Essverhalten. Während eines schrittweise voranschreitenden Variablen-Selektions-Verfahrens wurden die statistischen Prädiktoren für das endgültige Regressionsmodell ausgewählt (Einschlusskriterium $P < 0,05$ für eine Korrelation mit der abhängigen Variable; N = 190). Die nicht signifikanten Variablen, welche durch das Verfahren nicht ausgewählt wurden, waren Alter, Seruminsulin, Serumkortisol, Diabetestherapie und die Variablen des Essverhaltens FEV1 und FEV3. Für das Gesamtmodell galt $R^2 = 0,41$.

Tabelle 7: *Assoziation der selektierten unabhängigen Variablen mit der Körpermasse im multiplen linearen Regressionsmodell*

Körpermasse (kg) Unabhängige Variablen:	Regressions- Koeffizient	Standardfehler	P-Wert
Plasma-VEGF (≥ 31 pg/ml)	- 4,160	± 1,810	0,023
Weibliches Geschlecht	- 21,360	± 2,470	<0,001
Plasmaglukose (mmol/l)	1,220	± 0,290	<0,001
Serumleptin (µg/l)	0,920	± 0,110	<0,001
Störbarkeit (FEV2)	1,380	± 0,330	<0,001

3.4 Varianzanalyse (ANOVA) für Kohlenhydrataufnahme und Körpermasse

Im direkten Vergleich hatten die Patienten mit höherem Plasma-VEGF (≥ 31,0 pg/ml) eine um 17% niedrigere Kohlenhydrataufnahme als solche mit niedriger VEGF-Konzentration (32,3 ± 1,3 g vs. 38,0 ± 1,3 g; P = 0,003) (Abbildung 7). Darüber hinaus waren hohe Plasma-VEGF-Konzentrationen mit einer 4,8% niedrigeren Körpermasse assoziiert (90,8 ± 1,3 kg vs. 95,2 ± 1,3 kg; P = 0.017) (Abbildung 8). Die univariate ANOVA, in welcher die Patienten mit hohen VEGF-Konzentrationen gegenüber denen mit niedrigen Konzentrationen verglichen wurden, bestätigte die zuvor in der Korrelations- und Regressionsanalyse gefundenen Ergebnisse, dass Patienten mit höheren VEGF-Konzentrationen eine niedrigere Kohlenhydrataufnahme und eine niedrigere Körpermasse hatten. In der ANOVA wurde für die Kovariaten weibliches Geschlecht, Alter, BMI, Plasmaglukose, Glukosurie, Serumkortisol, Seruminsulin, Serumleptin, Diabetestherapie und Essverhalten (FEV1-3) kontrolliert.

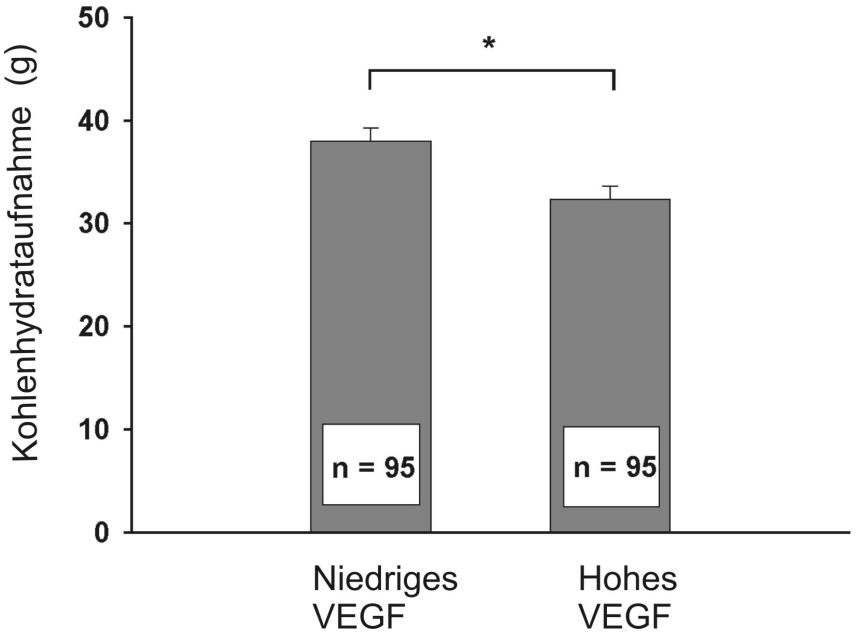

Abbildung 7: *Aufgenommene Kohlenhydrate in Gramm im Vergleich der Subgruppen mit niedriger und hoher Plasma-VEGF-Konzentration (Medianteilung bei 31.0 pg/ml). (N = 190, * P < 0.05).*

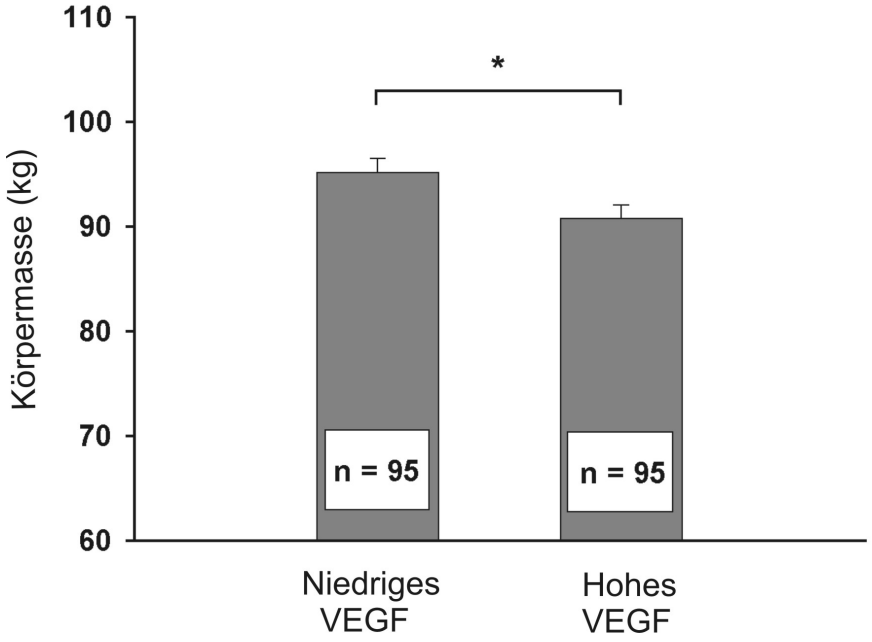

Abbildung 8: *Körpermasse in Kilogramm im Vergleich der Subgruppen mit niedriger und hoher VEGF-Konzentration (Median-Teilung bei 31.0 pg/ml). (N = 190, * P < 0.05).*

3.5 Untersuchung zur Interaktion von Plasma-VEGF mit anderen Einflussfaktoren

Keine der untersuchten potentiellen Einflussvariablen auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse hatte in der bivariaten Korrelationsanalyse eine Assoziation zu Plasma-VEGF (Tabelle 8). Auch in der Regressionsanalyse zur Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Plasma-VEGF-Konzentration wurde in der schrittweise voranschreitenden Selektionsmethode keine der kontrollierten Variablen als signifikant ausgewählt.

Tabelle 8: *Bivariate Korrelationen nach Pearson zwischen potentiellen Einflussfaktoren und Plasma-VEGF (N = 190)*

Variablen / Korrelationskoeffizienten	Plasma-VEGF (≥ 31,0 pg/ml)
Alter (Jahre)	0,115
Weibliches Geschlecht	-0,029
Plasmaglukose (mmol/l)	0,035
Glukosurie (≥ 10 g/l)	-0,064
Seruminsulin (mU/l)	0,016
Serumleptin (µg/l)	-0,045
Serumkortisol (nmol/l)	-0,076
Kognitive Kontrolle (FEV1)	-0,092
Störbarkeit (FEV2)	0,031
Hungergefühle (FEV3)	-0,015
Diabetestherapie	-0,091

4. Diskussion

Die Ergebnisse in dieser bevölkerungsbasierten Kohorte zeigen, dass hohe Plasma-VEGF-Konzentrationen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit einer niedrigen Kohlenhydrataufnahme korrelieren. Es besteht keine solche Korrelation zwischen Plasma-VEGF-Konzentration und Protein-, Fett- oder Gesamtenergieaufnahme. Patienten mit hohem Plasma-VEGF haben darüber hinaus eine geringere Körpermasse als solche mit niedrigem VEGF. Die Rolle von Plasma-VEGF für Nahrungsaufnahme und Körpermasse beim Menschen ist mit dieser Studie zum ersten Mal untersucht worden.

4.1 VEGF, Gehirnglukose und Kohlenhydrataufnahme

Die selektive Assoziation der Plasma-VEGF-Konzentrationen mit der Kohlenhydrataufnahme unterstützt die Rolle von VEGF für den Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke (109;134). Die Gehirnglukosekonzentration spiegelt die Energieversorgung des Gehirns wider. Sie stellt aus diesem Grund auch das wichtigste Feedbacksignal für die Regulation der Nahrungsaufnahme dar. Ein Glukosemangel im Gehirn induziert die Expression orexigener Neuropeptide (144) und erhöht den Appetit und die Nahrungsaufnahme (80). Bei dieser Regulation kommt der Kohlenhydrataufnahme eine Schlüsselstellung zu, da Kohlenhydrate nach der Absorption direkt in Glukose umgewandelt werden und so das Gehirn schneller versorgen können als Proteine oder Fette (145). Hierzu passend steigt der Appetit und die Aufnahme von süßen und schnellresorbierbaren Kohlenhydraten während eines Energiemangels am stärksten an (146). Diese bevorzugte Stimulation der Kohlenhydrataufnahme in der Energiemangelsituation deutet darauf hin, dass die Regulation der Nahrungsaufnahme sehr differenziert auf den Bedarf des Gehirns abgestimmt ist.

Hohe Gehirnglukosekonzentrationen unterdrücken bekanntermaßen Nahrungsaufnahme und konsekutive Körpermasse in tierexperimentellen Studien (73;79). Die Gehirnglukosekonzentration entspricht bei dieser Regulation einem negativen Feedbackmechanismus. Insofern sollten Mechanismen, welche die Glukoseallokation in das Gehirn verstärken, indirekt die Nahrungsaufnahme unterdrücken (28). VEGF steigert nach dem vorliegenden Wissen maßgeblich die Glukoseallokation bzw. Energieallokation in das Gehirn, so dass eine Modulation der Nahrungsaufnahme hypothetisiert wurde. Das Ergebnis, dass Plasma-VEGF negativ mit der Kohlenhydrataufnahme korreliert, bestätigt die Hypothese und reflektiert offensichtlich ein verstärktes negatives Feedback der Gehirnglukose auf die Nahrungsaufnahme. Die Assoziation mit Plasma-VEGF besteht nicht für die Protein-, Fett- oder Gesamtenergieaufnahme. Dieses Ergebnis geht mit der besonderen Bedeutung der Kohlenhydratversorgung für die Energieversorgung des Gehirns konform.

Gleichzeitig lässt die fehlende Assoziation aber auch vermuten, dass noch weitere Faktoren in die Regulation der Nahrungsaufnahme involviert sind.

4.2 VEGF und Körpermasse

Der zweite wesentliche Befund der Studie zeigt, dass Patienten mit hohen VEGF-Konzentrationen eine geringere Körpermasse haben als Patienten mit niedriger VEGF-Konzentration. Übereinstimmend mit diesem Befund wiesen Proescholdt et al. in einer Interventionsstudie nach, dass eine fortgesetzte VEGF-Applikation bei Ratten zu einer deutlichen Körpermassenreduktion führt (147). Die nun gefundene Korrelation von hohem Plasma-VEGF mit geringerer Körpermasse bei den Diabetespatienten könnte als ein Langzeiteffekt des VEGF auf die Nahrungsaufnahme interpretiert werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich über einen solchen Zusammenhang jedoch nur spekulieren, da die Korrelationsanalyse keine kausalen Schlüsse erlaubt. Trotzdem kommt der Assoziation von VEGF mit der Körpermasse potentiell eine hohe klinische Relevanz zu, da die erhöhte Körpermasse als wichtigster Kausalfaktor in der Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes gilt.

4.3 Weitere Einflussfaktoren auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse

Bemerkenswert ist, dass die Plasma-VEGF-Konzentration vor dem Frühstücksbüfett stärker mit der Kohlenhydrataufnahme korreliert, als die Insulin- und Leptinkonzentrationen. Insulin und Leptin sind seit langem als appetitregulierende Hormone bekannt (35). In der aktuellen Studie maskiert offenbar die Interaktion zwischen weiblichem Geschlecht und Leptin die Auswertung des Zusammenhanges zwischen Leptin und Nahrungsaufnahme. So ist die Serumleptinkonzentration in der Studie bei Frauen deutlich höher als bei den Männern, was gut mit bisherigen Untersuchungen in der Literatur übereinstimmt (148). Passend zu der Interaktion ist Leptin nur dann negativ mit der Kohlenhydrataufnahme assoziiert, wenn die Variable weibliches Geschlecht aus der Auswertung herausgenommen wird. Als alternative oder zusätzliche Erklärung für eine schwächere Assoziation zwischen Serumleptin und Nahrungsaufnahme könnte auch eine Leptinresistenz angenommen werden, wie sie gehäuft bei älteren und adipösen Menschen und Tieren auftritt (siehe Unterkapitel 1.2.3.2) (149).

Die Analyse des Zusammenhanges zwischen Insulinkonzentrationen und Nahrungsaufnahme wird in der Studie durch die verschiedenen Therapiearten des Typ 2 Diabetes mit z. T. exogener Insulinapplikation erschwert. Darüber hinaus ist die Wirkung des Insulins auf die Nahrungsaufnahme je nach Wirkort, peripher oder zentral, unterschiedlich

(47;150). In der Peripherie stimuliert Insulin die Einspeicherung zirkulierender Glukose und senkt deren für das Gehirn verfügbare Konzentration. Diese periphere Insulinwirkung erfordert eine gesteigerte Nahrungsaufnahme, um die Gehirnversorgung zu sichern. Über diesen Mechanismus trägt Insulin teilweise zu einer Körpermassenzunahme bei der Therapie des Typ 2 Diabetes mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen bei (151). Andererseits hemmt Insulin Appetit und Nahrungsaufnahme durch eine zentrale Feedbackwirkung an Insulinrezeptoren im Gehirn (152).

Zusätzlich zum Plasma-VEGF sind auch Plasmaglukose und Serumkortisol negativ und unabhängig mit der Kohlenhydrataufnahme korreliert. Die Assoziation von hoher Blutglukose mit niedriger Nahrungsaufnahme passt zu früheren Interventionsstudien (153) und unterstützt die Sichtweise, dass die Nahrungsaufnahme durch eine glukostatische Komponente reguliert wird (38). Es besteht ferner eine negative Korrelation zwischen der Kortisolkonzentration und der Nahrungsaufnahme. Die Kortisolkonzentrationen in der Studie korrelieren mit den ACTH-Konzentrationen. Diese Korrelation zu ACTH weist darauf hin, dass hohe Kortisolkonzentrationen aus einer zentralen Aktivierung des HHN-Systems resultieren. Eine solche zentrale Aktivierung des HHN-Systems hemmt die Nahrungsaufnahme und die konsekutive Zunahme der Körpermasse im Gegensatz zu einer exogenen Kortisolgabe oder einer peripheren Konversion des inaktiven Cortisons in Kortisol durch die im Fettgewebe lokalisierte 11-beta-Hydroxysteroidhydrogenase 1 (154). Die Hemmung der Nahrungsaufnahme bei Aktivierung des HHN-Systems resultiert vermutlich aus einer vermehrten Ausschüttung anorexigene Hormone, wie z. B. Corticotropin-Releasing-Hormon und alpha-MSH (155). Ein solcher zentral vermittelter hemmender Effekt des HHN-Systems auf Nahrungsaufnahme und Körpermasse liegt z. B. auch dem Körpermassenverlust bei einer typischen Depression zugrunde (156) und manifestiert sich als Anorexie infolge einer zentralen Infusion von Corticotropin-Releasing-Hormon (49).

Patienten mit einer Glukosurie haben eine höhere Kohlenhydrataufnahme. Diese positive Assoziation von Glukosurie und Kohlenhydrataufnahme deutet auf die charakteristischen Symptome eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus hin: Glukosurie, Polyphagie und Polydipsie. Patienten, die große Mengen an Glukose und entsprechender Energie über die Urinausscheidung verlieren, erhöhen ihre Nahrungsaufnahme kompensatorisch (157).

Das Essverhalten zeigt in dieser Studie eine Beziehung zur Körpermasse der Diabetespatienten. Eine erhöhte Störbarkeit der kognitiven Kontrolle des Essverhaltens (FEV2) sowie vermehrte Hungergefühle (FEV3) korrelieren bei den Patienten mit einer höheren Körpermasse. Diese Ergebnisse unterstützen so Ergebnisse früherer epidemiologischer Untersuchungen an gesunden Menschen (158;159). Gleichzeitig lassen die Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass Verhaltensaspekte trotz vieler interagierender

Faktoren auch in der Körpermassenregulation bei Typ 2 Diabetes Patienten eine wichtige Rolle spielen.

4.4 Bedeutung des systemischen VEGF

Frühere Studien wiesen nach, dass Zellen im Hypothalamus, der Hypophyse und in der Nebenniere VEGF produzieren und sezernieren können (99;121). Daneben wird vermutet, dass Astrozyten VEGF freisetzen können, um so den Glukosetransport an der Blut-Hirn-Schranke direkt erhöhen zu können (95). VEGF spielt zusätzlich auf lokaler Regulationsebene eine Rolle, wobei verschiedene Körperzellen parakrin VEGF sezernieren und damit die Funktion und das Wachstum umliegender Gefäße modulieren (102).

Zirkulierendes VEGF bindet an hochaffine Rezeptoren, die im gesamten Gefäßsystem des Körpers verbreitet sind (160). Die höchste Dichte dieser Rezeptoren wurde in den Blutgefäßen des Gehirns gefunden (105). Aus klinisch-experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass VEGF im Blutkreislauf wie ein gegenregulatorisches Hormon reagiert, das die Energieallokation in das Gehirn akut erhöhen kann (109). Eine solche hormonähnliche Wirkung des Plasma-VEGF vermute ich unter Berücksichtigung der bisherigen Befunde ebenso bei der nun evaluierten Beziehung von VEGF zu Nahrungsaufnahme und Körpermasse. Auch wenn es sich bei dieser Beziehung um einen indirekten Effekt über das Gehirnglukose-Feedback handeln könnte, leisten die Ergebnisse einen großen Beitrag zum Verständnis der Adipositasentstehung.

4.5 Energieallokation und Adipositas

Um einen Typ 2 Diabetes erfolgreich zu therapieren, ist die Reduktion der erhöhten Körpermasse von entscheidender Bedeutung (19;161). Unter Berücksichtigung dieses Wissens entstanden in der Vergangenheit viele diätetische Behandlungsprogramme mit dem Ziel, die Körpermasse zu senken. Neben einer kalorienreduzierten Diät beinhalten die Behandlungsprogramme meist, eine Bewegungstherapie und in letzter Zeit vermehrt auch eine Verhaltenstherapie.

Trotz dieser Programme zeigte sich jedoch, dass Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Körpermassenreduktion nur selten längerfristig aufrechterhalten können. Immerhin verspricht der kombinierte Ansatz aus kontrollierter kalorienreduzierter Diät mit zusätzlichem Bewegungsprogramm laut Meta-Analyse eine durchschnittliche Körpermassenreduktion von 7,5 kg innerhalb von fünf Jahren bei der Hälfte der Teilnehmer (162). Allerdings konnten nur 29 % der erfolgreichen Teilnehmer ihre initiale Körpermassenreduktion aufrechterhalten. Fast 50 % der Teilnehmer brachen die Programme aus unterschiedlichen Gründen vorzeitig ab und gingen so nicht in die Auswertung ein. Offensichtlich ver-

mochten diese Abbrecher ihre Körpermassenreduktion langfristig nicht zu halten. Für die meisten kommerziellen Programme zur Körpermassenreduktion liegen keine systematischen Evaluationen vor. Die wenigen veröffentlichten Daten deuten jedoch darauf hin, dass die langfristigen Erfolge ebenso wie in den klinisch-wissenschaftlichen Programmen bescheiden sind (163). Ein kürzlich diesbezüglich untersuchtes Programm aus den USA zeigte eine gute anfängliche Körpermassenreduktion um ca. 20%. Innerhalb von ein bis zwei Jahren nahmen die Teilnehmer jedoch wieder mehr als 50% der verlorenen Körpermasse zu (163). Oft geht eine solche Wiederzunahme der Körpermasse nach dem initialen Erfolg einer Diät sogar über das Gewicht der Ausgangsmasse hinaus (164). Den wiederholten Wechsel von Zunahme und Abnahme der Körpermasse bezeichnet man als „Jo-jo"-Effekt. Ungünstige psychologische und Verhaltensaspekte begünstigen einen solchen Jo-jo-Effekt (165;166). Darüber hinaus ist bekannt, dass der Energieverbrauch nach einer Körpermassenreduktion zurückgeht (167), so dass die Energiebilanz eine erneute Massenzunahme fördern könnte. Die Misserfolge bisheriger Therapieansätze zur Adipositastherapie deuten einerseits auf die Komplexität der inneren Regulation von Nahrungsaufnahme und konsekutiver Körpermasse hin, die nur schwer von außen zu beeinflussen ist. Andererseits lassen die Misserfolge vermuten, dass die bisherige Sichtweise auf Ursachen und Mechanismen der Adipostasentstehung lückenhaft sind.

4.5.1 Konventionelle Erklärungsansätze zur Adipositasentstehung und Therapie

Eine hochkalorische Nahrungsaufnahme, mangelnde Bewegung und eine genetische Prädisposition gelten bislang als Hauptursachen für die Entstehung von Adipositas und Typ 2 Diabetes (16). Nach den bekannten Erklärungsmodellen zur Adipositasentstehung kommt es durch ein Überangebot an hochkalorischer Nahrung bei gleichzeitiger Reduktion körperlicher Arbeit automatisch zu einem Ungleichgewicht von Energieaufnahme und Energieverbrauch im Organismus. Der aus diesem Ungleichgewicht resultierende Energieüberschuss wird dann im Fettgewebe abgespeichert. Eine übermäßige Zunahme der Körperfettmasse, welche den Körpermassenindex (Bodymaßindex - BMI) auf über 30 kg/m^2 anhebt, definiert man als Adipositas (168). Die Grundlage der These, dass das Überangebot an hochkalorischer Nahrung die Entstehung von Adipositas verursacht, folgt dem so genannten „Push-Prinzip", welches davon ausgeht, dass äußere Faktoren, wie z. B. das Nahrungsangebot, einen Prozess maßgeblich determinieren. Diese These vernachlässigt jedoch, dass die Nahrungsaufnahme eines jeden Individuums vielmehr durch Faktoren im Organismus nach einem „Pull–Prinzip" reguliert wird (169). Das bedeutet, ein Organismus nimmt nur die Menge an Nahrung auf, welche nach interner Verrechnung neuroendokriner Signale für den Erhalt der Energiehomöostase erforderlich erscheint. Im Gegensatz zum „Push-Prinzip" kann die Regulation der Nahrungsaufnahme nach dem „Pull-Prinzip" auch die offensichtliche interindividuelle Variabilität in der Nahrungsaufnah-

me und der Körpermasse erklären, obwohl allen Individuen das gleiche Nahrungsangebot verfügbar ist.

Körperliche Aktivität spielt bei der Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpermasse insofern eine Rolle, als sie den Energieverbrauch erhöht. Dadurch könnte körperliche Aktivität eine Abnahme der Körpermasse bewirken, wenn der erhöhte Energieverbrauch aus den Energiespeichergeweben bedient würde und die Nahrungsaufnahme gleichzeitig konstant bliebe. Der Energieverbrauch während der körperlichen Aktivität stimuliert aber nicht nur den Mechanismus der Energiemobilisation sondern parallel auch die Nahrungsaufnahme, um die Energieversorgung zu sichern. Körperliche Aktivität stellt damit keinen isolierten Faktor zur Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpermasse dar und erklärt nicht, warum Adipositas entsteht. Um diese Frage zu beantworten, müssen die internen Regulationsmechanismen zur Energiebereitstellung analysiert werden. Der Annahme, dass körperliche Aktivität automatisch einer Adipositas vorbeugt, widersprechen auch epidemiologische Daten, welche belegen, dass Adipositas häufiger bei Menschen mit niedrigerem sozioökonomischen Status vorkommt, die erfahrungsgemäß den höchsten Anteil an körperlicher Arbeit leisten (8).

Der Erklärungsversuch, nach dem genetische Veränderungen die Zunahme von Adipositas und Typ 2 Diabetes begründen, wurde insbesondere durch die „Thrifty-Gene"-Hypothese populär (170;171). Nach dieser Hypothese gab es in früheren Zeiten der Nahrungsknappheit einen Selektionsvorteil für Individuen, welche Nahrungsenergie besonders gut speichern und verwerten konnten. Obwohl die Hypothese einen nachvollziehbaren Erklärungsansatz offenbart, weist sie Lücken und Unklarheiten auf. So sollten nach dieser These eines „Thrifty-Genes" nahezu alle Menschen und auch Tiere eine Adipositas entwickeln, wenn genügend Nahrung zur Verfügung steht, da Nahrungsknappheit evolutionsgeschichtlich bis zum letzten Jahrhundert weltweit eine ständige Gefahr darstellte. Insofern lässt sich mit der Theorie zum Beispiel nicht erklären, warum die Adipositas in fernasiatischen Regionen (z. B. Japan) oder in einigen europäischen Ländern (z. B. Niederlande) bis heute weniger häufig auftritt. Neben der „Thrifty-Gene"-Hypothese kennt man einzelne genetische Veränderungen beispielsweise im Leptin- oder BDNF-Rezeptor-Gen, die entscheidend mit der Regulation des Energiestoffwechsels und konsekutiv auch mit der Körpermassenregulation interferieren und so zu einer Adipositas führen (172;173). Diese monogenetischen Veränderungen spielen aber zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle und kommen nicht als Verursacher für die global zu beobachtende Adipositasepidemie in Frage.

4.5.2 Neue Erklärungsansätze zur Adipositasentstehung und Therapie

Die innerhalb dieser Studie aufgefundenen negativen Beziehungen zwischen Plasma-VEGF und Kohlenhydrataufnahme sowie zwischen Plasma-VEGF und Körpermasse unterstützen eine neue Sichtweise der Adipositasentstehung. Unter Berücksichtigung der Wirkung des Plasma-VEGF auf die Glukoseallokation könnte man bei den Patienten mit einem niedrigen Plasma-VEGF eine partielle Schwäche der Energieallokation annehmen. Eine solche Allokationsschwäche würde eine alternative Energieversorgung des Gehirns durch vermehrte Kohlenhydrataufnahme erklären.

Nach einer neuen Sichtweise resultiert die Adipositas aus einer Fehlregulation der Balance von Energieaufnahme und Energieallokation, die durch funktionelle Veränderungen im Gehirn verursacht wird (169). Das Gehirn nutzt bekanntermaßen verschiedene Regelsysteme, um seinen Energiebedarf zu erfüllen. Diese Regelsysteme haben ihr anatomisches Korrelat in neuronalen Netzwerken und Kerngebieten von Hippkampus, Amygdala und Hypothalamus (35;75;174). Diese neuronalen Strukturen kontrollieren den Energiestoffwechsel durch balancierte Aktivierung von Energieaufnahme und Energieallokation. Diese Balance von Energieaufnahme und Energieallokation wird dynamisch reguliert und ist eng mit den Mechanismen für Lernen und Gedächtnisbildung assoziiert (175-177). Durch die Lern- und Gedächtnisprozesse kann das Gehirn Anpassungsvorgänge im Energiestoffwechsel längerfristig konsolidieren und plastische Veränderungen der Balance bewirken.

Solche Lernprozesse im Gehirn hängen eng mit Prozessen der Stressverarbeitung zusammen. Akuter Stress löst eine starke Energieallokation ins Gehirn aus und geht gleichzeitig mit einer verminderten Nahrungsaufnahme einher. Nach Beendigung bzw. Lösung des akuten Stressreizes lässt die Aktivierung der Energieallokation nach und die Balance wird in Richtung Energieaufnahme verschoben, um verbrauchte Energiespeicher aufzufüllen. Der Stimulus zur Energieallokation kann jedoch durch eine vermehrte Energiezufuhr von außen entlastet werden. Bei wiederholter Nutzung dieser Strategie, das Gehirn mit Energie von extern zu versorgen, verschiebt sich die Balance zwischen Energieallokation und Energiezufuhr durch Lernvorgänge längerfristig (32). Das Gehirn verlernt so die Fähigkeit, Energie für seinen Bedarf aus den körpereigenen Energiespeichern anzufordern. Es sichert seine Energieversorgung durch eine höhere Nahrungsaufnahme. Solche erlernten Fehlanpassungen werden heute im Sinne von erworbenen Veränderungen als Hauptursachen für die Adipositasentstehung betrachtet (32;178). Adipositas entsteht aufgrund einer Allokationsschwäche durch die Verschiebung der Balance in Richtung Energieaufnahme.

Folgende Hauptursachen kommen für die Allokationsschwäche und die konsekutive Entwicklung einer Adipositas in Frage:

I. Genetische Veränderungen (selten) (172;173)
II. Vorgeburtliche Veränderungen
z. B. durch pränatale Stressbelastungen (179-181),
durch epigenetische Veränderungen im Rahmen von Umweltnoxen (182;183)
III. Erworbene Veränderungen (32;178)
z. B. durch psychische Störungen (Trauma, Trennung, Stress, Depression),
durch einen schlechten körperlichen Trainingszustand oder Immobilität,
durch Medikamente oder durch Umwelteinflüsse

Die erworbenen Veränderungen der Regelsysteme haben aus heutiger Sicht die höchste Bedeutung für die Adipositasentstehung. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass verschiedenste weit verbreitete psychische, physische und metabolische Belastungen derartige erworbene Veränderungen in den Regelsystemen bewirken können. Für den deutlichen Prävalenzanstieg von Adipositas und Typ 2 Diabetes könnte somit eine Häufung derartiger erworbener Veränderungen verantwortlich sein. Passend dazu scheint die dynamische Umgestaltung unserer Lebensbedingungen zu bewirken, dass psychische Belastungen und Immobilität vermehrt auftreten und so erworbene Veränderungen in den Regelsystemen des Gehirns begünstigen.

4.6 Limitationen und zusammenfassende Betrachtungen

Eine Limitation der Studie ist, dass sie aufgrund des Designs als Querschnittsstudie keine kausalen Schlüsse und keine Schlussfolgerungen über Langzeitzusammenhänge zwischen VEGF und Nahrungsaufnahme bzw. Körpermasse zulässt. Daher beruht die Interpretation der Daten auf Schlussfolgerungen aus tierexperimentellen Interventionsstudien, welche eine kausale Beziehung bereits früher gezeigt haben (147). Die in der aktuellen Studie nachgewiesenen Assoziationen von Plasma-VEGF zu Nahrungsaufnahme und Körpermasse sollten daher in longitudinalen Kohortenstudien und ggf. in Interventionsstudien bei Menschen verifiziert werden. Da in der aktuellen Studie nur Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht wurden, müssen die nachgewiesenen Befunde darüber hinaus bei gesunden Kontrollpersonen geprüft werden, um die Ergebnisse verallgemeinern zu können. Die Untersuchung der Rolle von VEGF mag jedoch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes von besonderer Bedeutung sein, da verschiedene Behandlungsansätze sowohl VEGF selbst als auch VEGF-Antagonisten propagieren, um diabetesassoziierte Erkrankungen wie die diabetische Neuropathie oder Retinopathie zu behandeln (128-130;184). Bei sol-

chen Behandlungsansätzen sollten in Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie mögliche Effekte auf den Energiemetabolismus berücksichtigt werden. Es konnte hier gezeigt werden, dass Plasma-VEGF mit einer niedrigen Kohlenhydrataufnahme und einer geringeren Körpermasse bei Patienten mit Typ 2 Diabetes assoziiert ist. Dieses Ergebnis deutet auf einen neuen Aspekt der Regulation von Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase hin. Erstmals fokussierte diese Arbeit mit Plasma-VEGF auf einen Einflussfaktor, der den Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke steigern kann und so potentiell die Gehirnglukosekonzentration erhöht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung an Patienten mit Typ 2 Diabetes könnten auch für andere Erkrankungen, welche mit einer gestörten Regulation der Nahrungsaufnahme einhergehen, z. B. Anorexia nervosa und Bulimie (185), von hoher Relevanz sein.

5. Zusammenfassung

Der vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) erhöht den Glukosetransport in das Gehirn über den Glukosetransporter 1. Daher wurde vermutet, dass VEGF die Gehirnglukosekonzentration erhöhen kann. Bekanntermaßen hemmt eine erhöhte Gehirnglukosekonzentration die Nahrungsaufnahme und senkt die Körpermasse durch direkte Interaktion mit den hypothalamischen Regulationszentren. Basierend auf der wichtigen Rolle des VEGF für die Hirnglukoseversorgung hypothetisierte ich, dass hohe VEGF-Konzentrationen mit niedrigerer Kohlenhydrataufnahme und geringerer Körpermasse assoziiert sind.

Die Hypothese habe ich in einer populationsbasierten Kohorte von 190 Patienten mit Typ 2 Diabetes getestet. Die Untersuchung von Patienten mit Typ 2 Diabetes ermöglichte es, die Regulation der Nahrungsaufnahme bei einer hohen Varianz der Blutglukosekonzentrationen zu analysieren. Plasma-VEGF wurde zusammen mit anderen Variablen, welche die Nahrungsaufnahme modulieren können, gemessen und in Bezug zur Nahrungsaufnahme während eines Frühstücksbüfetts sowie zur Körpermasse analysiert.

Ich fand heraus, dass die Personen mit höheren Plasma-VEGF-Konzentrationen 17% weniger Kohlenhydrate aßen (ANOVA, P = 0,003) und eine 4,8% niedrigere Körpermasse hatten (ANOVA, P = 0,017) als die Personen mit einem niedrigem Plasma-VEGF. Die Protein- und Fettaufnahme korrelierte dagegen nicht mit dem Plasma-VEGF. Die Assoziation zwischen hohem Plasma-VEGF und niedriger Kohlenhydrataufnahme bestätigte sich in einer multiplen linearen Regressionsanalyse, in welcher für die Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Glukose, Insulin, Leptin, Kortisol, Diabetesbehandlung und Essverhalten, die mit der Nahrungsaufnahme interagieren können, kontrolliert wurde.

Die Resultate, dass hohe Plasma-VEGF-Konzentrationen mit niedriger Kohlenhydrataufnahme und einer geringeren Körpermasse assoziiert sind, weisen auf einen neuen Aspekt in der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiestoffwechsels hin. Die Rolle von VEGF für die Gehirnglukoseversorgung repräsentiert eine Form der Energieallokation und hat potentiell große Relevanz für Erkrankungen, welche mit einer Dysregulation der Körpermasse einhergehen.

6. Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000. Report No.: 894.

2. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., and Johnson, C. L. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. JAMA 9-10-2002;288(14):1723-7.

3. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., and Marks, J. S. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. JAMA 1-1-2003;289(1):76-9.

4. Ezzati, M., Martin, H., Skjold, S., Hoorn, S. V., and Murray, C. J. Trends in National and State-Level Obesity in the USA After Correction for Self-Report Bias: Analysis of Health Surveys. J.R.Soc.Med. 2006;99(5):250-7.

5. Cowie, C. C., Rust, K. F., Byrd-Holt, D. D., Eberhardt, M. S., Flegal, K. M., Engelgau, M. M., Saydah, S. H., Williams, D. E., Geiss, L. S., and Gregg, E. W. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Adults in the U.s. Population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2006;29(6):1263-8.

6. . OECD Health Data 2003: a comparative analysis of 30 countries. OECD Health Data is a co-production OECD- CREDES; 2003.

7. Mensink, G. B., Lampert, T., and Bergmann, E. [Overweight and Obesity in Germany 1984-2003]. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. 2005;48(12):1348-56.

8. Helmert, U. and Strube, H. [The Development of Obesity in Germany in the Period From 1985 Until 2000]. Gesundheitswesen 2004;66(7):409-15.

9. Stock, S. A., Redaelli, M., Wendland, G., Civello, D., and Lauterbach, K. W. Diabetes--Prevalence and Cost of Illness in Germany: a Study Evaluating Data From the Statutory Health Insurance in Germany. Diabet.Med. 2006;23(3):299-305.

10. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., and King, H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047-53.

11. Allgot, B., Gan, D., King, H., Lefebvre, L., Mbanya, J. C, Silink, M., Siminerio, L., Williams, R., and Zimmet, P., International Diabetes Federation - Diabetes Atlas - Executive SummeryInternational Diabetes Federation; 2003.

12. International Obesity Taskforce (IOTF). DATABASE - OBESITY RATES WORLDWIDE and - EUROPEAN OBESITY RATES. International Obesity Taskforce; 2006.

13. Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershow, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., Hayflick, L., Butler, R. N., Allison, D. B., and Ludwig, D. S. A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. N.Engl.J Med. 17-3-2005;352(11):1138-45.

14. Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P. H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V., and King, H. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes: Realistic Estimates for the Year 2000. Diabetes Care 2005;28(9):2130-5.

15. Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G., and Dietz, W. H. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. JAMA 27-10-1999;282(16):1523-9.

16. Kopelman, P. G. Obesity As a Medical Problem. Nature 6-4-2000;404(6778):635-43.

17. Lazar, M. A. How Obesity Causes Diabetes: Not a Tall Tale. Science 21-1-2005;307(5708):373-5.

18. Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., and Uusitupa, M. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. N.Engl.J.Med 3-5-2001;344(18):1343-50.

19. Houmard, J. A., Tanner, C. J., Yu, C., Cunningham, P. G., Pories, W. J., MacDonald, K. G., and Shulman, G. I. Effect of Weight Loss on Insulin Sensitiv-

ity and Intramuscular Long-Chain Fatty Acyl-CoAs in Morbidly Obese Subjects. Diabetes 2002;51(10):2959-63.

20. Williamson, D. F., Thompson, T. J., Thun, M., Flanders, D., Pamuk, E., and Byers, T. Intentional Weight Loss and Mortality Among Overweight Individuals With Diabetes. Diabetes Care 2000;23(10):1499-504.

21. Williams, G. Obesity and Type 2 Diabetes: a Conflict of Interests? Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23 Suppl 7:S2-S4.

22. Wild, S., Roglic, G, Sicree, R, Green, A, and King, H. Global burden of diabetes mellitus in the year 2000. 2000.

23. Fang, J. and Alderman, M. H. Impact of the Increasing Burden of Diabetes on Acute Myocardial Infarction in New York City: 1990-2000. Diabetes 2006;55(3):768-73.

24. Matz, K., Keresztes, K., Tatschl, C., Nowotny, M., Dachenhausenm, A., Brainin, M., and Tuomilehto, J. Disorders of Glucose Metabolism in Acute Stroke Patients: an Underrecognized Problem. Diabetes Care 2006;29(4):792-7.

25. Jemal, A., Ward, E., Hao, Y., and Thun, M. Trends in the Leading Causes of Death in the United States, 1970-2002. JAMA 14-9-2005;294(10):1255-9.

26. Spiegel, A. M. and Nabel, E. G. NIH Research on Obesity and Type 2 Diabetes: Providing the Scientific Evidence Base for Actions to Improve Health. Nat.Med. 2006;12(1):67-9.

27. Fehm, L., Kern, W., and Peters, A. [Body Weight Regulation Through the Central Nervous System. The Development of a Pathogenetically Based Adiposity Therapy]. Med.Klin.(Munich) 15-11-2004;99(11):674-9.

28. Peters, A., Schweiger, U., Pellerin, L., Hubold, C., Oltmanns, K. M., Conrad, M., Schultes, B., Born, J., and Fehm, H. L. The Selfish Brain: Competition for Energy Resources. Neurosci.Biobehav.Rev. 2004;28(2):143-80.

29. Anand, B. K. and Brobeck, J. R. Localization of a "Feeding Center" in the Hypothalamus of the Rat. Proc.Soc.Exp.Biol.Med 1951;77:323-4.

30. Oomura, Y., Kimura, K., Ooyama, H., Maeo, T., Iki, M., and Kuniyoshi, N. Reciprocal Activities of the Ventromedial and Lateral Hypothalamic Area of Cats. Science 1964;143:484-5.

31. Bray, G. A., Inoue, S., and Nishizawa, Y. Hypothalamic Obesity. The Autonomic Hypothesis and the Lateral Hypothalamus. Diabetologia 1981;20 Suppl:366-77.

32. Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., la Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D., and Manalo, S. Chronic Stress and Obesity: a New View of "Comfort Food". Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 30-9-2003;100(20):11696-701.

33. Bray, G. A. Reciprocal Relation Between the Sympathetic Nervous System and Food Intake. Brain Res.Bull. 1991;27(3-4):517-20.

34. Swanson, L. W. Cerebral Hemisphere Regulation of Motivated Behavior. Brain Res 15-12-2000;886(1-2):113-64.

35. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., and Baskin, D. G. Central Nervous System Control of Food Intake. Nature 6-4-2000;404(6778):661-71.

36. Schultes, B., Oltmanns, K. M., Kern, W., Fehm, H. L., Born, J., and Peters, A. Modulation of Hunger by Plasma Glucose and Metformin. J.Clin.Endocrinol.Metab 2003;88(3):1133-41.

37. Schultes, B., Peters, A., Hallschmid, M., Benedict, C., Merl, V., Oltmanns, K. M., Born, J., Fehm, H. L., and Kern, W. Modulation of Food Intake by Glucose in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005;28(12):2884-9.

38. Mayer, J. and Thomas, D. W. Regulation of Food Intake and Obesity. Science 21-4-1967;156(773):328-37.

39. Silberbauer, C. J., Surina-Baumgartner, D. M., Arnold, M., and Langhans, W. Prandial Lactate Infusion Inhibits Spontaneous Feeding in Rats. Am.J Physiol Regul.Integr.Comp Physiol 2000;278(3):R646-R653.

40. King, P., Kong, M. F., Parkin, H., Macdonald, I. A., Barber, C., and Tattersall, R. B. Intravenous Lactate Prevents Cerebral Dysfunction During Hypoglycaemia in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Clin.Sci.(Lond) 1998;94(2):157-63.

41. Cryer, P. E. Glucose Counterregulation in Man. Diabetes 1981;30(3):261-4.

42. McCall, A. L., Fixman, L. B., Fleming, N., Tornheim, K., Chick, W., and Ruderman, N. B. Chronic Hypoglycemia Increases Brain Glucose Transport. Am.J.Physiol 1986;251(4 Pt 1):E442-E447.

43. Gjedde, A. and Crone, C. Blood-Brain Glucose Transfer: Repression in Chronic Hyperglycemia. Science 23-10-1981;214(4519):456-7.

44. Morley, J. E. Neuropeptide Regulation of Appetite and Weight. Endocr.Rev. 1987;8(3):256-87.

45. Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K., and Friedman, J. M. Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the Obese Gene. Science 28-7-1995;269(5223):543-6.

46. Schick, R. R., Samsami, S., Zimmermann, J. P., Eberl, T., Endres, C., Schusdziarra, V., and Classen, M. Effect of Galanin on Food Intake in Rats: Involvement of Lateral and Ventromedial Hypothalamic Sites. Am.J.Physiol 1993;264(2 Pt 2):R355-R361.

47. Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., and Porte, D., Jr. Chronic Intracerebroventricular Infusion of Insulin Reduces Food Intake and Body Weight of Baboons. Nature 29-11-1979;282(5738):503-5.

48. Qu, D., Ludwig, D. S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Mathes, W. F., Przypek, R., Kanarek, R., and Maratos-Flier, E. A Role for Melanin-Concentrating Hormone in the Central Regulation of Feeding Behaviour. Nature 21-3-1996;380(6571):243-7.

49. Arase, K., York, D. A., Shimizu, H., Shargill, N., and Bray, G. A. Effects of Corticotropin-Releasing Factor on Food Intake and Brown Adipose Tissue Thermogenesis in Rats. Am.J.Physiol 1988;255(3 Pt 1):E255-E259.

50. Lu, D., Willard, D., Patel, I. R., Kadwell, S., Overton, L., Kost, T., Luther, M., Chen, W., Woychik, R. P., Wilkison, W. O., and . Agouti Protein Is an Antagonist of the Melanocyte-Stimulating-Hormone Receptor. Nature 27-10-1994;371(6500):799-802.

51. Boston, B. A., Blaydon, K. M., Varnerin, J., and Cone, R. D. Independent and Additive Effects of Central POMC and Leptin Pathways on Murine Obesity. Science 28-11-1997;278(5343):1641-4.

52. Wren, A. M., Small, C. J., Ward, H. L., Murphy, K. G., Dakin, C. L., Taheri, S., Kennedy, A. R., Roberts, G. H., Morgan, D. G., Ghatei, M. A., and Bloom, S. R. The Novel Hypothalamic Peptide Ghrelin Stimulates Food Intake and Growth Hormone Secretion. Endocrinology 2000;141(11):4325-8.

53. McMinn, J. E., Wilkinson, C. W., Havel, P. J., Woods, S. C., and Schwartz, M. W. Effect of Intracerebroventricular Alpha-MSH on Food Intake, Adiposity, C-Fos Induction, and Neuropeptide Expression. Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol 2000;279(2):R695-R703.

54. Schwartz, M. W. Orexins and Appetite: the Big Picture of Energy Homeostasis Gets a Little Bigger. Nat.Med. 1998;4(4):385-6.

55. Kernie, S. G., Liebl, D. J., and Parada, L. F. BDNF Regulates Eating Behavior and Locomotor Activity in Mice. EMBO J. 15-3-2000;19(6):1290-300.

56. Cota, D., Marsicano, G., Lutz, B., Vicennati, V., Stalla, G. K., Pasquali, R., and Pagotto, U. Endogenous Cannabinoid System As a Modulator of Food Intake. Int.J.Obes.Relat Metab Disord. 2003;27(3):289-301.

57. Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., and Bloom, S. R. Gut Hormone PYY(3-36) Physiologically Inhibits Food Intake. Nature 8-8-2002;418(6898):650-4.

58. Morley, J. E., Horowitz, M., Morley, P. M., and Flood, J. F. Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) Reduces Food Intake in Mice. Peptides 1992;13(6):1133-5.

59. Olson, B. R., Drutarosky, M. D., Chow, M. S., Hruby, V. J., Stricker, E. M., and Verbalis, J. G. Oxytocin and an Oxytocin Agonist Administered Centrally Decrease Food Intake in Rats. Peptides 1991;12(1):113-8.

60. Zhang, J. V., Ren, P. G., Avsian-Kretchmer, O., Luo, C. W., Rauch, R., Klein, C., and Hsueh, A. J. Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. Science 11-11-2005;310(5750):996-9.

61. Gibbs, J., Falasco, J. D., and McHugh, P. R. Cholecystokinin-Decreased Food Intake in Rhesus Monkeys. Am.J.Physiol 1976;230(1):15-8.

62. Frederich, R. C., Hamann, A., Anderson, S., Lollmann, B., Lowell, B. B., and Flier, J. S. Leptin Levels Reflect Body Lipid Content in Mice: Evidence for Diet-Induced Resistance to Leptin Action. Nat.Med 1995;1(12):1311-4.

63. Kern, W., Peters, A., Born, J., Fehm, H. L., and Schultes, B. Changes in Blood Pressure and Plasma Catecholamine Levels During Prolonged Hyperinsulinemia. Metabolism 2005;54(3):391-6.

64. Satoh, N., Ogawa, Y., Katsuura, G., Numata, Y., Tsuji, T., Hayase, M., Ebihara, K., Masuzaki, H., Hosoda, K., Yoshimasa, Y., and Nakao, K. Sympathetic Activation of Leptin Via the Ventromedial Hypothalamus: Leptin-Induced Increase in Catecholamine Secretion. Diabetes 1999;48(9):1787-93.

65. Arch, J. R., Stock, M. J., and Trayhurn, P. Leptin Resistance in Obese Humans: Does It Exist and What Does It Mean? Int.J.Obes.Relat Metab Disord. 1998;22(12):1159-63.

66. Havel, P. J. and Taborsky, G. J., Jr. The Contribution of the Autonomic Nervous System to Changes of Glucagon and Insulin Secretion During Hypoglycemic Stress. Endocr.Rev. 1989;10(3):332-50.

67. Sigal, R. J., El Hashimy, M., Martin, B. C., Soeldner, J. S., Krolewski, A. S., and Warram, J. H. Acute Postchallenge Hyperinsulinemia Predicts Weight Gain: a Prospective Study. Diabetes 1997;46(6):1025-9.

68. Kreier, F., Kap, Y. S., Mettenleiter, T. C., van Heijningen, C., van, der, V, Kalsbeek, A., Sauerwein, H. P., Fliers, E., Romijn, J. A., and Buijs, R. M. Trac-

ing From Fat Tissue, Liver, and Pancreas: a Neuroanatomical Framework for the Role of the Brain in Type 2 Diabetes. Endocrinology 2006;147(3):1140-7.

69. Dodt, C., Lonnroth, P., Wellhoner, J. P., Fehm, H. L., and Elam, M. Sympathetic Control of White Adipose Tissue in Lean and Obese Humans. Acta Physiol Scand. 2003;177(3):351-7.

70. Kreier, F., Yilmaz, A., Kalsbeek, A., Romijn, J. A., Sauerwein, H. P., Fliers, E., and Buijs, R. M. Hypothesis: Shifting the Equilibrium From Activity to Food Leads to Autonomic Unbalance and the Metabolic Syndrome. Diabetes 2003;52(11):2652-6.

71. Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A., and Routh, V. H. Brain Glucose Sensing and Body Energy Homeostasis: Role in Obesity and Diabetes. Am.J.Physiol 1999;276(5 Pt 2):R1223-R1231.

72. Routh, V. H. Glucose-Sensing Neurons: Are They Physiologically Relevant? Physiol Behav. 2002;76(3):403-13.

73. Oomura, Y., Ooyama, H., Sugimori, M., Nakamura, T., and Yamada, Y. Glucose Inhibition of the Glucose-Sensitive Neurone in the Rat Lateral Hypothalamus. Nature 1-2-1974;247(439):284-6.

74. Cai, X. J., Widdowson, P. S., Harrold, J., Wilson, S., Buckingham, R. E., Arch, J. R., Tadayyon, M., Clapham, J. C., Wilding, J., and Williams, G. Hypothalamic Orexin Expression: Modulation by Blood Glucose and Feeding. Diabetes 1999;48(11):2132-7.

75. Miki, T., Liss, B., Minami, K., Shiuchi, T., Saraya, A., Kashima, Y., Horiuchi, M., Ashcroft, F., Minokoshi, Y., Roeper, J., and Seino, S. ATP-Sensitive K+ Channels in the Hypothalamus Are Essential for the Maintenance of Glucose Homeostasis. Nat.Neurosci. 2001;4(5):507-12.

76. Steinkamp, M., Li, T., Fuellgraf, H., and Moser, A. K(ATP)-Dependent Neurotransmitter Release in the Neuronal Network of the Rat Caudate Nucleus. Neurochem.Int. 14-9-2006.

77. Magistretti, P. J., Pellerin, L., Rothman, D. L., and Shulman, R. G. Energy on Demand. Science 22-1-1999;283(5401):496-7.

78. Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mokan, M., Jenssen, T., Kiss, I., Durrant, J., Cryer, P., and Gerich, J. Hierarchy of Glycemic Thresholds for Counterregulatory Hormone Secretion, Symptoms, and Cerebral Dysfunction. Am.J.Physiol 1991;260(1 Pt 1):E67-E74.

79. Davis, J. D., Wirtshafter, D., Asin, K. E., and Brief, D. Sustained Intracerebroventricular Infusion of Brain Fuels Reduces Body Weight and Food Intake in Rats. Science 3-4-1981;212(4490):81-3.

80. Miselis, R. R. and Epstein, A. N. Feeding Induced by Intracerebroventricular 2-Deoxy-D-Glucose in the Rat. Am.J.Physiol 1975;229(5):1438-47.

81. Peters, A., Schweiger, U., Fruhwald-Schultes, B., Born, J., and Fehm, H. L. The Neuroendocrine Control of Glucose Allocation. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 2002;110(5):199-211.

82. Klein, J., Fasshauer, M., Ito, M., Lowell, B. B., Benito, M., and Kahn, C. R. Beta(3)-Adrenergic Stimulation Differentially Inhibits Insulin Signaling and Decreases Insulin-Induced Glucose Uptake in Brown Adipocytes. J Biol Chem. 3-12-1999;274(49):34795-802.

83. Leybaert, L. Neurobarrier Coupling in the Brain: a Partner of Neurovascular and Neurometabolic Coupling? J Cereb.Blood Flow Metab 2005;25(1):2-16.

84. Rubin, L. L. and Staddon, J. M. The Cell Biology of the Blood-Brain Barrier. Annu.Rev.Neurosci. 1999;22:11-28.

85. Abbott, N. J. Astrocyte-Endothelial Interactions and Blood-Brain Barrier Permeability. J.Anat. 2002;200(6):629-38.

86. Pellerin, L. and Magistretti, P. J. Glutamate Uptake into Astrocytes Stimulates Aerobic Glycolysis: a Mechanism Coupling Neuronal Activity to Glucose Utilization. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 25-10-1994;91(22):10625-9.

87. Banks, W. A. Anorectic Effects of Circulating Cytokines: Role of the Vascular Blood-Brain Barrier. Nutrition 2001;17(5):434-7.

88. Hasselbalch, S. G., Knudsen, G. M., Videbaek, C., Pinborg, L. H., Schmidt, J. F., Holm, S., and Paulson, O. B. No Effect of Insulin on Glucose Blood-Brain Barrier Transport and Cerebral Metabolism in Humans. Diabetes 1999;48(10):1915-21.

89. Pardridge, W. M., Boado, R. J., and Farrell, C. R. Brain-Type Glucose Transporter (GLUT-1) Is Selectively Localized to the Blood-Brain Barrier. Studies With Quantitative Western Blotting and in Situ Hybridization. J.Biol.Chem. 15-10-1990;265(29):18035-40.

90. Farrell, C. L. and Pardridge, W. M. Blood-Brain Barrier Glucose Transporter Is Asymmetrically Distributed on Brain Capillary Endothelial Lumenal and Ablumenal Membranes: an Electron Microscopic Immunogold Study. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1-7-1991;88(13):5779-83.

91. Kumagai, A. K., Kang, Y. S., Boado, R. J., and Pardridge, W. M. Upregulation of Blood-Brain Barrier GLUT1 Glucose Transporter Protein and MRNA in Experimental Chronic Hypoglycemia. Diabetes 1995;44(12):1399-404.

92. Harik, S. I., Behmand, R. A., and LaManna, J. C. Hypoxia Increases Glucose Transport at Blood-Brain Barrier in Rats. J.Appl.Physiol 1994;77(2):896-901.

93. McEwen, B. S. and Reagan, L. P. Glucose Transporter Expression in the Central Nervous System: Relationship to Synaptic Function. Eur.J.Pharmacol. 19-4-2004;490(1-3):13-24.

94. Boado, R. J., Wang, L., and Pardridge, W. M. Enhanced Expression of the Blood-Brain Barrier GLUT1 Glucose Transporter Gene by Brain-Derived Factors. Brain Res.Mol.Brain Res. 1994;22(1-4):259-67.

95. Regina, A., Morchoisne, S., Borson, N. D., McCall, A. L., Drewes, L. R., and Roux, F. Factor(s) Released by Glucose-Deprived Astrocytes Enhance Glucose Transporter Expression and Activity in Rat Brain Endothelial Cells. Biochim.Biophys.Acta 26-9-2001;1540(3):233-42.

96. Senger, D. R., Galli, S. J., Dvorak, A. M., Perruzzi, C. A., Harvey, V. S., and Dvorak, H. F. Tumor Cells Secrete a Vascular Permeability Factor That

Promotes Accumulation of Ascites Fluid. Science 25-2-1983;219(4587):983-5.

97. Plouet, J., Schilling, J., and Gospodarowicz, D. Isolation and Characterization of a Newly Identified Endothelial Cell Mitogen Produced by AtT-20 Cells. EMBO J. 1-12-1989;8(12):3801-6.

98. Connolly, D. T., Heuvelman, D. M., Nelson, R., Olander, J. V., Eppley, B. L., Delfino, J. J., Siegel, N. R., Leimgruber, R. M., and Feder, J. Tumor Vascular Permeability Factor Stimulates Endothelial Cell Growth and Angiogenesis. J.Clin.Invest 1989;84(5):1470-8.

99. Ferrara, N. and Henzel, W. J. Pituitary Follicular Cells Secrete a Novel Heparin-Binding Growth Factor Specific for Vascular Endothelial Cells. Biochem.Biophys.Res.Commun. 15-6-1989;161(2):851-8.

100. Vincenti, V., Cassano, C., Rocchi, M., and Persico, G. Assignment of the Vascular Endothelial Growth Factor Gene to Human Chromosome 6p21.3. Circulation 15-4-1996;93(8):1493-5.

101. Houck, K. A., Ferrara, N., Winer, J., Cachianes, G., Li, B., and Leung, D. W. The Vascular Endothelial Growth Factor Family: Identification of a Fourth Molecular Species and Characterization of Alternative Splicing of RNA. Mol.Endocrinol. 1991;5(12):1806-14.

102. Ferrara, N., Houck, K., Jakeman, L., and Leung, D. W. Molecular and Biological Properties of the Vascular Endothelial Growth Factor Family of Proteins. Endocr.Rev. 1992;13(1):18-32.

103. De Vries, C., Escobedo, J. A., Ueno, H., Houck, K., Ferrara, N., and Williams, L. T. The Fms-Like Tyrosine Kinase, a Receptor for Vascular Endothelial Growth Factor. Science 21-2-1992;255(5047):989-91.

104. Terman, B. I., Dougher-Vermazen, M., Carrion, M. E., Dimitrov, D., Armellino, D. C., Gospodarowicz, D., and Bohlen, P. Identification of the KDR Tyrosine Kinase As a Receptor for Vascular Endothelial Cell Growth Factor. Biochem.Biophys.Res.Commun. 30-9-1992;187(3):1579-86.

105. Jakeman, L. B., Winer, J., Bennett, G. L., Altar, C. A., and Ferrara, N. Binding Sites for Vascular Endothelial Growth Factor Are Localized on Endothelial Cells in Adult Rat Tissues. J.Clin.Invest 1992;89(1):244-53.

106. Cines, D. B., Pollak, E. S., Buck, C. A., Loscalzo, J., Zimmerman, G. A., McEver, R. P., Pober, J. S., Wick, T. M., Konkle, B. A., Schwartz, B. S., Barnathan, E. S., McCrae, K. R., Hug, B. A., Schmidt, A. M., and Stern, D. M. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. Blood 15-5-1998;91(10):3527-61.

107. Greenberg, D. A. and Jin, K. From Angiogenesis to Neuropathology. Nature 15-12-2005;438(7070):954-9.

108. Ferrara, N., Hillan, K. J., and Novotny, W. Bevacizumab (Avastin), a Humanized Anti-VEGF Monoclonal Antibody for Cancer Therapy. Biochem.Biophys.Res.Commun. 29-7-2005;333(2):328-35.

109. Dantz, D., Bewersdorf, J., Fruehwald-Schultes, B., Kern, W., Jelkmann, W., Born, J., Fehm, H. L., and Peters, A. Vascular Endothelial Growth Factor: a Novel Endocrine Defensive Response to Hypoglycemia. J.Clin.Endocrinol.Metab 2002;87(2):835-40.

110. Satake, S., Kuzuya, M., Miura, H., Asai, T., Ramos, M. A., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., and Iguchi, A. Up-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Response to Glucose Deprivation. Biol.Cell 1998;90(2):161-8.

111. Merl, V., Peters, A., Oltmanns, K. M., Kern, W., Hubold, C., Fehm, H. L., Born, J., and Schultes, B. Antecedent Hypoglycaemia Attenuates Vascular Endothelial Growth Factor Response to Subsequent Hypoglycaemia in Healthy Men. Diabet.Med. 2005;22(9):1278-81.

112. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., and Keshet, E. Vascular Endothelial Growth Factor Induced by Hypoxia May Mediate Hypoxia-Initiated Angiogenesis. Nature 29-10-1992;359(6398):843-5.

113. Forsythe, J. A., Jiang, B. H., Iyer, N. V., Agani, F., Leung, S. W., Koos, R. D., and Semenza, G. L. Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1. Mol.Cell Biol. 1996;16(9):4604-13.

114. Takagi, H., King, G. L., Robinson, G. S., Ferrara, N., and Aiello, L. P. Adenosine Mediates Hypoxic Induction of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Pericytes and Endothelial Cells. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1996;37(11):2165-76.

115. Eichler, W., Kuhrt, H., Hoffmann, S., Wiedemann, P., and Reichenbach, A. VEGF Release by Retinal Glia Depends on Both Oxygen and Glucose Supply. Neuroreport 9-11-2000;11(16):3533-7.

116. Oltmanns, K. M., Gehring, H., Rudolf, S., Schultes, B., Hackenberg, C., Schweiger, U., Born, J., Fehm, H. L., and Peters, A. Acute Hypoxia Decreases Plasma VEGF Concentration in Healthy Humans. Am.J Physiol Endocrinol.Metab 2006;290(3):E434-E439.

117. Yun, H., Lee, M., Kim, S. S., and Ha, J. Glucose Deprivation Increases MRNA Stability of Vascular Endothelial Growth Factor Through Activation of AMP-Activated Protein Kinase in DU145 Prostate Carcinoma. J Biol.Chem. 18-3-2005;280(11):9963-72.

118. Park, S. H., Kim, K. W., Lee, Y. S., Baek, J. H., Kim, M. S., Lee, Y. M., Lee, M. S., and Kim, Y. J. Hypoglycemia-Induced VEGF Expression Is Mediated by Intracellular Ca2+ and Protein Kinase C Signaling Pathway in HepG2 Human Hepatoblastoma Cells. Int.J.Mol.Med. 2001;7(1):91-6.

119. Gloddek, J., Pagotto, U., Paez, Pereda M., Arzt, E., Stalla, G. K., and Renner, U. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide, Interleukin-6 and Glucocorticoids Regulate the Release of Vascular Endothelial Growth Factor in Pituitary Folliculostellate Cells. J.Endocrinol. 1999;160(3):483-90.

120. Nauck, M., Karakiulakis, G., Perruchoud, A. P., Papakonstantinou, E., and Roth, M. Corticosteroids Inhibit the Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor Gene in Human Vascular Smooth Muscle Cells. Eur.J.Pharmacol. 12-1-1998;341(2-3):309-15.

121. Gaillard, I., Keramidas, M., Liakos, P., Vilgrain, I., Feige, J. J., and Vittet, D. ACTH-Regulated Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in the Adult Bovine Adrenal Cortex: a Possible Role in the Maintenance of the Microvasculature. J.Cell Physiol 2000;185(2):226-34.

122. Ferrara, N. and Davis-Smyth, T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. Endocr.Rev. 1997;18(1):4-25.

123. Kakizawa, H., Itoh, M., Itoh, Y., Imamura, S., Ishiwata, Y., Matsumoto, T., Yamamoto, K., Kato, T., Ono, Y., Nagata, M., Hayakawa, N., Suzuki, A., Goto, Y., and Oda, N. The Relationship Between Glycemic Control and Plasma Vascular Endothelial Growth Factor and Endothelin-1 Concentration in Diabetic Patients. Metabolism 2004;53(5):550-5.

124. Blann, A. D., Belgore, F. M., McCollum, C. N., Silverman, S., Lip, P. L., and Lip, G. Y. Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor, Flt-1, in the Plasma of Patients With Coronary or Peripheral Atherosclerosis, or Type II Diabetes. Clin.Sci.(Lond) 2002;102(2):187-94.

125. Duh, E. and Aiello, L. P. Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetes: the Agonist Versus Antagonist Paradox. Diabetes 1999;48(10):1899-906.

126. Poulaki, V., Qin, W., Joussen, A. M., Hurlbut, P., Wiegand, S. J., Rudge, J., Yancopoulos, G. D., and Adamis, A. P. Acute Intensive Insulin Therapy Exacerbates Diabetic Blood-Retinal Barrier Breakdown Via Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and VEGF. J Clin.Invest 2002;109(6):805-15.

127. Aiello, L. P., Avery, R. L., Arrigg, P. G., Keyt, B. A., Jampel, H. D., Shah, S. T., Pasquale, L. R., Thieme, H., Iwamoto, M. A., Park, J. E., and . Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients With Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. N.Engl.J.Med. 1-12-1994;331(22):1480-7.

128. De Vriese, A. S., Tilton, R. G., Elger, M., Stephan, C. C., Kriz, W., and Lameire, N. H. Antibodies Against Vascular Endothelial Growth Factor Improve Early Renal Dysfunction in Experimental Diabetes. J.Am.Soc.Nephrol. 2001;12(5):993-1000.

129. Schratzberger, P., Walter, D. H., Rittig, K., Bahlmann, F. H., Pola, R., Curry, C., Silver, M., Krainin, J. G., Weinberg, D. H., Ropper, A. H., and Isner, J. M. Reversal of Experimental Diabetic Neuropathy by VEGF Gene Transfer. J.Clin.Invest 2001;107(9):1083-92.

130. Rivard, A., Silver, M., Chen, D., Kearney, M., Magner, M., Annex, B., Peters, K., and Isner, J. M. Rescue of Diabetes-Related Impairment of Angiogenesis by Intramuscular Gene Therapy With Adeno-VEGF. Am.J.Pathol. 1999;154(2):355-63.

131. Seidner, G., Alvarez, M. G., Yeh, J. I., O'Driscoll, K. R., Klepper, J., Stump, T. S., Wang, D., Spinner, N. B., Birnbaum, M. J., and De Vivo, D. C. GLUT-1 Deficiency Syndrome Caused by Haploinsufficiency of the Blood-Brain Barrier Hexose Carrier. Nat.Genet. 1998;18(2):188-91.

132. Sone, H., Deo, B. K., and Kumagai, A. K. Enhancement of Glucose Transport by Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Endothelial Cells. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 2000;41(7):1876-84.

133. Pekala, P., Marlow, M., Heuvelman, D., and Connolly, D. Regulation of Hexose Transport in Aortic Endothelial Cells by Vascular Permeability Factor and Tumor Necrosis Factor-Alpha, but Not by Insulin. J.Biol.Chem. 25-10-1990;265(30):18051-4.

134. Mani, N., Khaibullina, A., Krum, J. M., and Rosenstein, J. M. Activation of Receptor-Mediated Angiogenesis and Signaling Pathways After VEGF Administration in Fetal Rat CNS Explants. J Cereb.Blood Flow Metab 2003;23(12):1420-9.

135. Takata, K., Hirano, H., and Kasahara, M. Transport of Glucose Across the Blood-Tissue Barriers. Int.Rev.Cytol. 1997;172:1-53.

136. Mayhan, W. G. VEGF Increases Permeability of the Blood-Brain Barrier Via a Nitric Oxide Synthase/CGMP-Dependent Pathway. Am.J.Physiol 1999;276(5 Pt 1):C1148-C1153.

137. Wang, W., Merrill, M. J., and Borchardt, R. T. Vascular Endothelial Growth Factor Affects Permeability of Brain Microvessel Endothelial Cells in Vitro. Am.J.Physiol 1996;271(6 Pt 1):C1973-C1980.

138. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., and Keshet, E. Vascular Endothelial Growth Factor Induced by Hypoxia May Mediate Hypoxia-Initiated Angiogenesis. Nature 29-10-1992;359(6398):843-5.

139. Jin, K. L., Mao, X. O., and Greenberg, D. A. Vascular Endothelial Growth Factor: Direct Neuroprotective Effect in in Vitro Ischemia. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 29-8-2000;97(18):10242-7.

140. Hubold, C., Oltmanns, K. M., Schultes, B., Jelkmann, W., Born, J., Fehm, H. L., Schweiger, U., and Peters, A. High Plasma VEGF Relates to Low Carbohydrate Intake in Patients With Type 2 Diabetes. Int J Obes (Lond) 2006;30(9):1356-61.

141. Pudel, V. and Westenhoefer, J. Fragebogen zum Eßverhalten (FEV) - Handanweisung. Goettingen: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe.; 1989.

142. Oltmanns, K. M., Dodt, B., Schultes, B., Raspe, H. H., Schweiger, U., Born, J., Fehm, H. L., and Peters, A. Cortisol Correlates With Metabolic Disturbances in a Population Study of Type 2 Diabetic Patients. Eur.J Endocrinol. 2006;154(2):325-31.

143. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: a Progressive Disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 1995;44(11):1249-58.

144. Sergeyev, V., Broberger, C., Gorbatyuk, O., and Hokfelt, T. Effect of 2-Mercaptoacetate and 2-Deoxy-D-Glucose Administration on the Expression of NPY, AGRP, POMC, MCH and Hypocretin/Orexin in the Rat Hypothalamus. Neuroreport 17-1-2000;11(1):117-21.

145. Anderson, G. H., Catherine, N. L., Woodend, D. M., and Wolever, T. M. Inverse Association Between the Effect of Carbohydrates on Blood Glucose and Subsequent Short-Term Food Intake in Young Men. Am.J.Clin.Nutr. 2002;76(5):1023-30.

146. Thompson, D. A. and Campbell, R. G. Hunger in Humans Induced by 2-Deoxy-D-Glucose: Glucoprivic Control of Taste Preference and Food Intake. Science 9-12-1977;198(4321):1065-8.

147. Proescholdt, M. A., Jacobson, S., Tresser, N., Oldfield, E. H., and Merrill, M. J. Vascular Endothelial Growth Factor Is Expressed in Multiple Sclerosis Plaques and Can Induce Inflammatory Lesions in Experimental Allergic Encephalomyelitis Rats. J.Neuropathol.Exp.Neurol. 2002;61(10):914-25.

148. Rosenbaum, M., Nicolson, M., Hirsch, J., Heymsfield, S. B., Gallagher, D., Chu, F., and Leibel, R. L. Effects of Gender, Body Composition, and Menopause on Plasma Concentrations of Leptin. J.Clin.Endocrinol.Metab 1996;81(9):3424-7.

149. El Haschimi, K. and Lehnert, H. Leptin Resistance - or Why Leptin Fails to Work in Obesity. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 2003;111(1):2-7.

150. Carlson, M. G. and Campbell, P. J. Intensive Insulin Therapy and Weight Gain in IDDM. Diabetes 1993;42(12):1700-7.

151. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes (UKPDS 33). Lancet 12-9-1998;352(9131):837-53.

152. Schwartz, M. W., Figlewicz, D. P., Baskin, D. G., Woods, S. C., and Porte, D., Jr. Insulin in the Brain: a Hormonal Regulator of Energy Balance. Endocr.Rev. 1992;13(3):387-414.

153. Gielkens, H. A., Verkijk, M., Lam, W. F., Lamers, C. B., and Masclee, A. A. Effects of Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Satiety in Humans. Metabolism 1998;47(3):321-4.

154. Masuzaki, H., Paterson, J., Shinyama, H., Morton, N. M., Mullins, J. J., Seckl, J. R., and Flier, J. S. A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome. Science 7-12-2001;294(5549):2166-70.

155. Uehara, Y., Shimizu, H., Ohtani, K., Sato, N., and Mori, M. Hypothalamic Corticotropin-Releasing Hormone Is a Mediator of the Anorexigenic Effect of Leptin. Diabetes 1998;47(6):890-3.

156. Gold, P. W. and Chrousos, G. P. Organization of the Stress System and Its Dysregulation in Melancholic and Atypical Depression: High Vs Low CRH/NE States. Mol.Psychiatry 2002;7(3):254-75.

157. Hamilton, C. L. and Lewis, D. Feeding Behavior in Monkeys With Spontaneous Diabetes Mellitus. J.Med Primatol. 1975;4(3):145-53.

158. Bellisle, F., Clement, K., Le Barzic, M., Le Gall, A., Guy-Grand, B., and Basdevant, A. The Eating Inventory and Body Adiposity From Leanness to Massive Obesity: a Study of 2509 Adults. Obes Res. 2004;12(12):2023-30.

159. Hays, N. P., Bathalon, G. P., McCrory, M. A., Roubenoff, R., Lipman, R., and Roberts, S. B. Eating Behavior Correlates of Adult Weight Gain and Obesity in Healthy Women Aged 55-65 y. Am.J Clin.Nutr. 2002;75(3):476-83.

160. Ferrara, N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. Endocr.Rev. 2004;25(4):581-611.

161. Bosello, O., Armellini, F., Zamboni, M., and Fitchet, M. The Benefits of Modest Weight Loss in Type II Diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997;21 Suppl 1:S10-S13.

162. Anderson, J. W., Konz, E. C., Frederich, R. C., and Wood, C. L. Long-Term Weight-Loss Maintenance: a Meta-Analysis of US Studies. Am.J.Clin.Nutr. 2001;74(5):579-84.

163. Tsai, A. G. and Wadden, T. A. Systematic Review: an Evaluation of Major Commercial Weight Loss Programs in the United States. Ann.Intern.Med. 4-1-2005;142(1):56-66.

164. Brownell, K. D. and Rodin, J. Medical, Metabolic, and Psychological Effects of Weight Cycling. Arch.Intern.Med 27-6-1994;154(12):1325-30.

165. Delahanty, L. M., Meigs, J. B., Hayden, D., Williamson, D. A., and Nathan, D. M. Psychological and Behavioral Correlates of Baseline BMI in the Diabetes Prevention Program (DPP). Diabetes Care 2002;25(11):1992-8.

166. Melchionda, N., Marchesini, G., Apolone, G., Cuzzolaro, M., Mannucci, E., and Grossi, E. The QUOVADIS Study: Features of Obese Italian Patients Seeking Treatment at Specialist Centers. Diabetes Nutr.Metab 2003;16(2):115-24.

167. Leibel, R. L., Rosenbaum, M., and Hirsch, J. Changes in Energy Expenditure Resulting From Altered Body Weight. N.Engl.J.Med 9-3-1995;332(10):621-8.

168. Hauner, H., Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhoefer, J., Wirth, A., and Wolfram, G. Evidenzbasierte Leitlinie - Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2005.

169. Peters, A.; Pellerin, L.; Dallman, M. F.; Oltmanns, K. M.; Schweiger, U.; Born, J.; Fehm, H. L. Causes of obesity: Looking beyond the hypothalamus. Prog.Brain Res. 2007.

170. Diamond, J. The Double Puzzle of Diabetes. Nature 5-6-2003;423(6940):599-602.

171. Neel, J. V. Diabetes Mellitus: a "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"? Am.J.Hum.Genet. 1962;14:353-62.

172. Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., Cheetham, C. H., Earley, A. R., Barnett, A. H., Prins, J. B., and O'Rahilly, S. Congenital Leptin Deficiency Is Associated With Severe Early-Onset Obesity in Humans. Nature 26-6-1997;387(6636):903-8.

173. Yeo, G. S., Connie Hung, C. C., Rochford, J., Keogh, J., Gray, J., Sivaramakrishnan, S., O'Rahilly, S., and Farooqi, I. S. A De Novo Mutation Affecting Human TrkB Associated With Severe Obesity and Developmental Delay. Nat.Neurosci. 2004;7(11):1187-9.

174. Seeley, R. J. and Woods, S. C. Monitoring of Stored and Available Fuel by the CNS: Implications for Obesity. Nat.Rev.Neurosci. 2003;4(11):901-9.

175. Bliss, T. V. and Collingridge, G. L. A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus. Nature 7-1-1993;361(6407):31-9.

176. Henke, K., Weber, B., Kneifel, S., Wieser, H. G., and Buck, A. Human Hippocampus Associates Information in Memory. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 11-5-1999;96(10):5884-9.

177. Kern, W., Peters, A., Fruehwald-Schultes, B., Deininger, E., Born, J., and Fehm, H. L. Improving Influence of Insulin on Cognitive Functions in Humans. Neuroendocrinology 2001;74(4):270-80.

178. Petrovich, G. D., Setlow, B., Holland, P. C., and Gallagher, M. Amygdalo-Hypothalamic Circuit Allows Learned Cues to Override Satiety and Promote Eating. J.Neurosci. 1-10-2002;22(19):8748-53.

179. Dodic, M., Hantzis, V., Duncan, J., Rees, S., Koukoulas, I., Johnson, K., Wintour, E. M., and Moritz, K. Programming Effects of Short Prenatal Exposure to Cortisol. FASEB J 2002;16(9):1017-26.

180. Lesage, J., Del Favero, F., Leonhardt, M., Louvart, H., Maccari, S., Vieau, D., and Darnaudery, M. Prenatal Stress Induces Intrauterine Growth Restriction and Programmes Glucose Intolerance and Feeding Behaviour Disturbances in the Aged Rat. J Endocrinol. 2004;181(2):291-6.

181. Weitz, G., Deckert, P., Heindl, S., Struck, J., Perras, B., and Dodt, C. Evidence for Lower Sympathetic Nerve Activity in Young Adults With Low Birth Weight. J Hypertens. 2003;21(5):943-50.

182. McLachlan, J. A. Environmental Signaling: What Embryos and Evolution Teach Us About Endocrine Disrupting Chemicals. Endocr.Rev. 2001;22(3):319-41.

183. Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M., and Skinner, M. K. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. Science 3-6-2005;308(5727):1466-9.

184. Aiello, L. P., Pierce, E. A., Foley, E. D., Takagi, H., Chen, H., Riddle, L., Ferrara, N., King, G. L., and Smith, L. E. Suppression of Retinal Neovascularization in Vivo by Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Using Soluble VEGF-Receptor Chimeric Proteins. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 7-11-1995;92(23):10457-61.

185. Geracioti, T. D., Loosen, P. T., Ebert, M. H., Schmidt, D., and Ekhator, N. N. Fasting and Postprandial Cerebrospinal Fluid Glucose Concentrations in Healthy Women and in an Obese Binge Eater. Int.J.Eat.Disord. 1995;18(4):365-9.

7. Anhang - Publikationsliste

Eigene Publikationen als Erstautor:

Hubold, C. et al. "High plasma VEGF relates to low carbohydrate intake in patients with type 2 diabetes." Int J Obes (Lond). 2006: 1356-61.

Publikationen als Abstract/ Poster:

Hubold, C, Conrad, M, Kruger, H., Oltmanns, K. M, Fehm, H. L., and Peters, A. P123 - Obesity is associated with low VEGF. ISPNE . 2006. Abstract

Hubold, C, Kruger, H., Oltmanns, K. M, Schultes, B., Fehm, H. L., and Peters, A. P15_187 - Lack of meal-related cortisol peak in patients with type 1 diabetes. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 114[S 1]. 2006. Abstract

Hubold, C, Meier, S., Marxsen, A., Schweiger, U., Fehm, H. L., and Peters, A. P237 - Erhöhtes Plasma-Laktat: ein Prädiktor für Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 13[Suppl 1], 110. 2004. Abstract

Hubold, C, Oltmanns, K. M, Gehring, H, Schultes, B., Hellweg, R., Schweiger, U., Born, J., Fehm, H. L., and Peters, A. P84 - Acute hypoxia increases plasma BDNF but not NGF in healthy young man. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 112[S1]. 2004. Abstract

Hubold, C, Oltmanns, K. M, Schultes, B., Jelkmann, W., Born, J., Fehm, H. L., Schweiger, U., and Peters, A. P50 - Carbohydrate intake relates to plasma VEGF in patients with type 2 diabetes. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 111[09], 399. 2003. Abstract

Publikationen als Co-Autor:

Merl, V. et al. "Antecedent hypoglycaemia attenuates vascular endothelial growth factor response to subsequent hypoglycaemia in healthy men." Diabet.Med. 22.9 (2005): 1278-81.

Merl, V. et al. "Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans." Metabolism 53.11 (2004): 1449-53.

Peters, A. et al. "The selfish brain: competition for energy resources." Neuro-sci.Biobehav.Rev. 28.2 (2004): 143-80.

8. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H. L. Fehm und Herrn Prof. Dr. med. T. Wagner für die Bereitstellung aller erforderlicher Mittel und Räumlichkeiten. Darüber hinaus möchte ich sowohl Prof. Dr. med. H. L. Fehm als auch Prof. Dr. med. T. Wagner für ihre unermüdliche Unterstützung und Anleitung danken, die sie mir bei meiner Arbeit als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik 1 und der gleichzeitigen Forschungstätigkeit gewährten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Peters für die hervorragende Betreuung dieser Studie und die sehr gute wissenschaftliche Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Durch seine faszinierende Darstellung des Energiemetabolismus ist es Herrn Prof. Dr. med. A. Peters gelungen, mich für diese Studie zu begeistern und mein Interesse an dem Forschungsgebiet Adipositas und Diabetes nachhaltig zu wecken. Dank seiner Unterstützung beteilige ich mich nun weiterhin aktiv an dem Design und der Durchführung von Studien, um Ursachen für Adipositas und Diabetes zu ergründen.

Auch Frau PD Dr. med. Oltmanns gilt mein besonderer Dank für die hervorragende Zusammenarbeit und ihre fachliche Hilfe bei der Betreuung der Studie. Sie half mir insbesondere, den Blick auf wesentliche Aspekte der Forschungsarbeit nicht zu verlieren und den Überblick zu bewahren.

Frau Christiane Otten, Frau Jutta Schwanbom und den anderen Medizinisch-technischen Assistentinnen danke ich für die Bestimmung der verschiedenen Laborparameter und für ihre außergewöhnliche Hilfsbereitschaft, offene Fragen und Unklarheiten zu lösen. Für die organisatorische Hilfestellung von Frau Christina Blum bedanke ich mich an dieser Stelle ebenso ausdrücklich. Ihre freundliche und hilfsbereite Art war mir während der praktischen Arbeit der Studie eine große Motivation. Frau Silja Klein danke ich für die Korrekturen in Orthografie und Grammatik, die dieser Arbeit zu Gute kamen.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Lebensgefährtin Isabel Drevsen, meiner Familie und meinen Freunden die mich auch bei der Erstellung dieser Arbeit immer unterstützt haben und mir während meines Studiums sowie meines bisherigen beruflichen und privaten Lebensweges stets zur Seite standen.

9. Curriculum vitae

Persönliche Daten:	Christian Hubold	
	Geboren am 01.03.1975 in Wismar	
	Anschrift: Mönkhofer Weg 68A, 23562 Lübeck	
Schulbildung:	1981 - 1993	Schulausbildung, Gymnasium,
		Abschluss: Abitur (1,2)
Studium:	1993 - 2001	Studium an der
		Christian-Albrechts-Universität (CAU) Kiel
		Universitätsklinikum SH, Campus Kiel
		Abschluss: Staatsexamen (1,5)

Beruflicher Werdegang:

04/ 2001	Eintritt in das
	Universitätsklinikum SH, Campus Lübeck
	Als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik I
04/ 2002	Beginn der Promotionsarbeit/ Nordia-Studie
Seit 2002	Mitarbeit in der Arbeitsgruppe
	„Gehirn und Glukosemetabolismus“
	Leitung: Prof. Dr. med. A. Peters
Seit 2004	Mitarbeit in der Klinischen Forschergruppe
	„Selfish-Brain“, Leitung: Prof. Dr. med. A. Peters