

**Aus dem Institut für Neuroendokrinologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jan Born**

**Einfluss von Antizipation und Ausbleiben
der Nahrungsaufnahme
auf endokrine und psychologische Parameter**

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

vorgelegt von
Simon Prilop
aus Gifhorn

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Kramer

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.01.2012

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einführung	8
1.1 Energiestoffwechsel.....	8
1.1.1 Neuroanatomische Grundlagen und zentrale Integration	9
1.1.2 Fettspeichersignale Insulin und Leptin	9
1.1.3 Sättigungsfaktoren	11
1.2 Die Selfish-Brain-Theorie.....	12
1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	13
1.4 Antizipation – Erwartung von Nahrungsaufnahme	14
1.5 Hypothesen.....	16
2. Material und Methoden.....	18
2.1 Versuchspersonen	18
2.2 Versuchsablauf	19
2.3 Antizipation und Frühstück.....	20
2.4 Snack-Test.....	21
2.5 Blutentnahme und Hormonbestimmung.....	22
2.6 Psychologische Parameter und kognitive Tests.....	23
2.7 Nachbesprechung.....	25
2.8 Statistische Auswertung.....	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Endokrine Parameter	27
3.1.1 Cortisol	27
3.1.2 ACTH	29
3.1.3 Blutzucker.....	30
3.1.4 Insulin.....	31
3.1.5 Ghrelin.....	32

3.1.6 Leptin	33
3.2 Psychologische Parameter	34
3.2.1 Visuelle Analogskala	34
3.2.2 Befindlichkeitsfragebogen	35
3.2.3 Symptom-Rating-Skala, Eigenschaftswörterliste und Reaktionszeit	37
3.3 Snack-Test.....	38
4. Diskussion	39
4.1 Endokrine Parameter	39
4.2 Psychologische Parameter	44
4.3 Snack-Test.....	46
5. Zusammenfassung	47
6. Literaturverzeichnis	48
7. Anhang	59
8. Danksagungen	64
9. Lebenslauf.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die zentrale Integration des Hungergefühls.....	9
Abbildung 2: Der Versuchsablauf im Überblick	20
Abbildung 3: Darstellung der Cortisolkonzentration.....	27
Abbildung 4: Darstellung der ACTH-Konzentration	29
Abbildung 5: Darstellung der Blutzuckerwerte.....	30
Abbildung 6: Darstellung der Insulinkonzentration	31
Abbildung 7: Darstellung der Ghrelinkonzentration	32
Abbildung 8: Darstellung der Leptinkonzentration	33
Abbildung 9: Darstellung des Hungergefühls	34
Abbildung 10: Darstellung der Stimmungslage.....	35
Abbildung 11: Darstellung von subjektiv empfundener Ruhe und Unruhe.....	36
Tabelle 1: Übersicht über die Effektormoleküle der Fettspeichersignale.....	10
Tabelle 2: Auswahl bekannter Sättigungsfaktoren	11
Tabelle 3: Verzehr im Snack-Test	38

Abkürzungsverzeichnis

ACTH: Corticotropin

AgRP: Agouti-related Peptide

ALT/GPT: Alanin-Aminotransferase

ANOVA: Analysis of Variance

Apo A-IV: Apolipoprotein A-IV

ARC: Arcuate nucleus

AST/GOT: Aspartat-Aminotransferase

ATP: Adenosintriphosphat

AUC: Area under the curve

BMI: Body-Mass-Index

CAR: Cortisol awakening response

CART: Cocaine and amphetamine regulated transcript

CCK: Cholecystokinin

CRH: Corticotropin-releasing Hormone

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure

EWL-K: Eigenschaftswörterliste

Fa.: Firma

FAA: Food Anticipatory Activity

FEO: Food-Entrainable Oscillator

FEV1: Fragebogen zum Essverhalten

fT3: freies Trijodthyronin

fT4: freies Thyroxin

γGT: Gammaglutamyltransferase

GIT: Gastrointestinaltrakt

GLP-1: Glucagon-like Peptide-1

HAWIE: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

HDL: High Density Lipoprotein

HHN: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

INR: International Normalized Ratio

IU: International Units

LDL: Low Density Lipoprotein

LHA: Lateral hypothalamic area

MCH: Melanin-concentrating Hormone

MDBF: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

MSH: Melanozyten-stimulierendes Hormon

MW: Mittelwert

MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

NaCl: Natriumchlorid

NPY: Neuropeptid Y

NTS: Nucleus tractus solitarii

POMC: Proopiomelanocortin

PTT: Partielle Thromboplastinzeit

PVN: Paraventricular nucleus of hypothalamus

PYY: Peptide YY

SEM: Standardfehler

STAI: State-Trait-Angstinventar

TSH: Thyreotropin

VAS: Visuelle Analogskala

ZNS: Zentrales Nervensystem

1. Einführung

1.1 Energiestoffwechsel

Der Verbrauch und die Aufnahme von Energie sind aktiv regulierte Prozesse. Diese Prozesse werden als Energiehomöostase bezeichnet. Die Regulation des Körpergewichts wird dabei normalerweise in engen Grenzen gehalten und erreicht nach Zu- oder Abnahme, etwa nach Fasten, meist wieder den Ausgangspunkt (Harris et al., 1986). Bereits 1953 postulierte Kennedy, dass inhibitorische Signale aus den Fettspeichern für verminderte Nahrungsaufnahme sorgen und durch Fasten supprimiert werden, was anschließend zur Auffüllung der Energiespeicher führt. Dies ist als lipostatische Hypothese bekannt (Kennedy, 1953). Ebenfalls 1953 stellte Mayer die glucostatische Theorie auf, die davon ausgeht, dass mithilfe hypothalamischer Sensoren die Blutglucosekonzentration konstant gehalten und somit reguliert wird (Mayer, 1953). Etwa 20 Jahre später postulierte Gibbs, dass gastrointestinale Sättigungsfaktoren zur Beendigung der Nahrungsaufnahme führen (Gibbs et al., 1973).

Heute geht man davon aus, dass zwei grundlegende Mechanismen zu Sättigung und Hungergefühl beitragen. Zum einen werden während einer Mahlzeit Sättigungsfaktoren ausgeschüttet. Diese Signale sind also eher phasisch und tragen zur Beendigung einer Mahlzeit bei. Zum anderen melden bestimmte Hormone den Stand der als Körperfett gespeicherten Energie an das Gehirn (Baskin et al., 1999; Woods und Seeley, 2000). Dieses Signal ist tonischer und konstanter (Woods und D'Alessio, 2008).

1.1.1 Neuroanatomische Grundlagen und zentrale Integration

Bereits vor etwa 60 Jahren wurde dem Hypothalamus eine zentrale Rolle in der Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht zugeordnet. Danach stellt der ventromediale Hypothalamus das Sättigungszentrum und der laterale Hypothalamus das Hungerzentrum dar (Stellar, 1954; Bray et al., 1990). Diese Zuordnung wird heute durch die Annahme eines komplexen neuronalen Netzwerks, das neben dem Hypothalamus das limbische System, den Hirnstamm und kortikale Strukturen umfasst, ergänzt (Woods und D'Alessio, 2008)

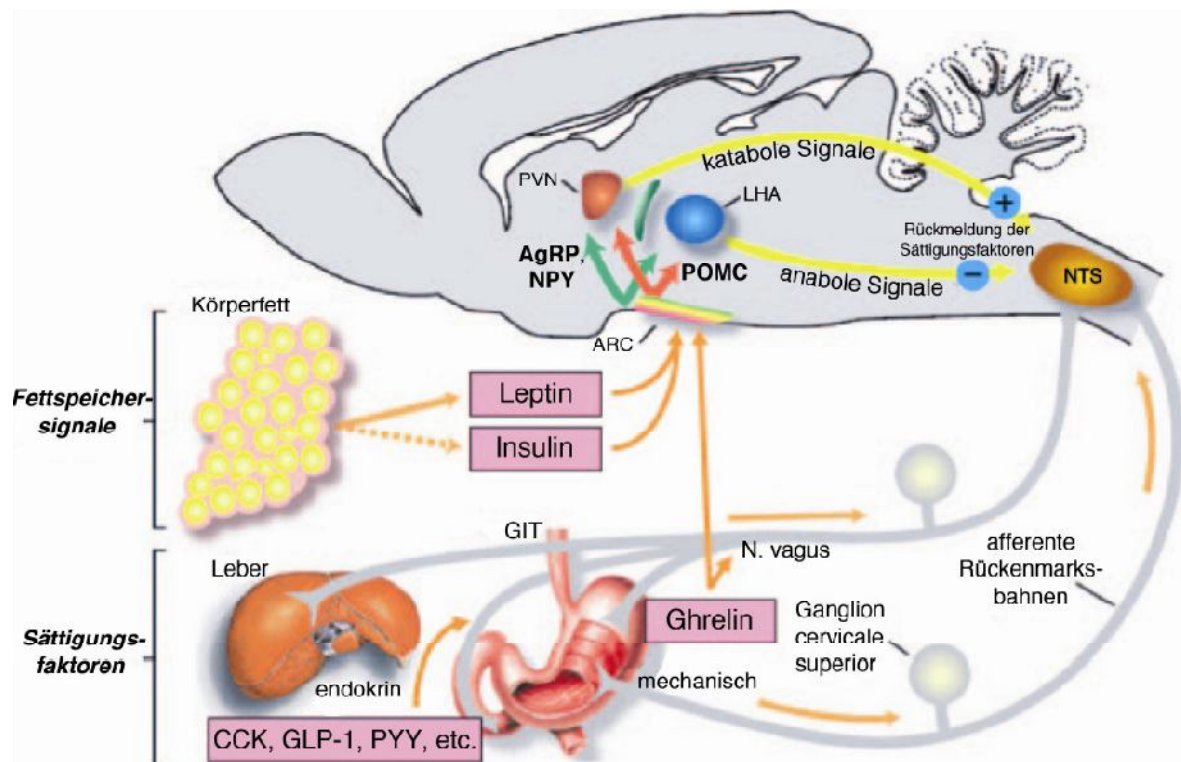


Abbildung 1: Übersicht über die zentrale Integration des Hungergefühls (nach Woods und D'Alessio, 2008). Zu Einzelheiten siehe nachfolgender Text.

1.1.2 Fettspeichersignale Insulin und Leptin

Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet und komplex reguliert freigesetzt. Leptin wird direkt von Adipozyten sezerniert (Frederich et al., 1995). Bislang erfüllen nur diese beiden Hormone die Kriterien eines Fettspeichersignals (Seeley und Woods, 2003). So sind die zirkulierenden Blutspiegel beider Stoffe proportional zum Körperfett (Bagdade et al., 1967; Considine et al., 1996), sie werden aktiv über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn aufgenommen (Baura et al., 1993; Schwartz et al. 1996a) und ihre Rezeptoren werden von Neuronen

exprimiert, die an der Nahrungsaufnahme beteiligt sind (Baskin et al., 1999; Cheung et al., 1997). Zudem resultiert eine intracerebrale Applikation von Insulin oder Leptin in einer verminderten Nahrungsaufnahme (Woods et al., 1979; Campfield et al., 1995), während ein Mangel der Stoffe das Gegenteil bewirkt (Zhang et al., 1994; Sipols et al., 1995). Beide Substanzen binden im ZNS vorwiegend an Rezeptoren im Nucleus arcuatus des Hypothalamus, der vermutlich eine Schlüsselposition in einem komplexen multipeptidergen neuronalen Netzwerk einnimmt (Porte et al., 1998; Schwartz et al., 2000). Sie entfalten ihre hungermodulierende Wirkung durch die Freisetzung bestimmter Neuropeptide. Die stetig wachsende Liste dieser Neuropeptide wird ihrer Wirkung nach in orexigene und anorexigene Faktoren geteilt (siehe Tabelle 1). Die momentan wohl wichtigsten orexigenen Faktoren sind Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Peptide (AgRP). Ihre Freisetzung wird von hohen Konzentrationen an Leptin und Insulin gehemmt (Schwartz et al., 1996b; Porte et al., 2002). So führt eine intracerebrale Injektion von Neuropeptid Y bei Ratten zu verstärkter Nahrungsaufnahme (Stanley et al., 1986), zu vermindertem Energieverbrauch (Billington et al., 1991) und schließlich zu einer Gewichtszunahme (Morton et al., 2006). Ähnliche Effekte hat auch AgRP, welches langfristiger wirkt, jedoch weniger potent ist (Hagan et al., 2001). Als wichtigstes anorexigenes Signal gilt ein Derivat aus Proopiomelanocortin (POMC), das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH) (Fan et al., 1997; Cone et al., 2001). Die Expression von POMC wird durch hohe Konzentrationen der Fettspeichersignale gefördert, was den wichtigen anorexigenen Effekt von Insulin und Leptin zeigt (Hagan et al., 1999; Benoit et al., 2002). Durch Agonisten am MSH-Rezeptor (MC3-, MC4-Rezeptor) wird die Nahrungsaufnahme vermindert und das Körpergewicht reduziert, analog fördern Antagonisten die Nahrungsaufnahme und führen zu Gewichtszunahme (Fan et al., 1997, Ollman et al., 1997).

Tabelle 1: Übersicht über die Effektormoleküle der Fettspeichersignale.

Orexigene Faktoren	Anorexigene Faktoren
NPY	α -MSH
AgRP	CRH
MCH	TSH
Orexin	CART

1.1.3 Sättigungsfaktoren

Im Gegensatz zum Beginn der Nahrungsaufnahme, der von vielfältigen externen und internen Faktoren bedingt ist (so zum Beispiel Emotion, Tageszeit, soziale Situation, Verfügbarkeit von Nahrung, etc.), scheint die Beendigung einer Mahlzeit ein weitgehend biologischer Prozess zu sein (Woods und Strubbe, 1994).

Einen wichtigen Einfluss auf das Entstehen eines Sättigungsgefühls haben vagale Afferenzen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt (GIT). Sie vermitteln mechanische (Magendehnung) und chemische (Nahrungszusammensetzung) Reize vor allem an den Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm. Dazu kommen sensorische Afferenzen aus der Mundhöhle und Geschmacksnerven (Travers und Norgren 1987; Ritter et al., 1994). Zudem wird im Gastrointestinaltrakt nahrungsabhängig eine Reihe von Sättigungsfaktoren gebildet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Auswahl bekannter Sättigungsfaktoren (nach Woods und D'Alessio, 2008).

Hormone	Effekt auf Nahrungsaufnahme
CCK	Absinken
GLP-1	Absinken
PYY	Absinken
Apo A-IV	Absinken
Enterostatin	Absinken
Bombesin	Absinken
Oxyntomodulin	Absinken
Amylin	Absinken
Ghrelin	Anstieg

Das wohl am besten untersuchte gastrointestinale Hormon stellt Cholecystokin (CCK) dar. Es wird im Dünndarm gebildet und signalisiert über den N. vagus den Gehalt an Nährstoffen im Verdauungstrakt an den Hirnstamm. CCK moduliert in vielfältiger Weise die Aufnahme von Nährstoffen und wirkt insgesamt anorexigen (Moran und Kinzig, 2004; Chandra und Liddle, 2007). Das einzige momentan bekannte orexigene, also appetitfördernde, gastrointestinale Hormon ist Ghrelin. Es wird hauptsächlich in spezifischen endokrinen Zellen des Magenfundus, aber auch in Dün- und Dickdarm sezerniert (Date et al., 2000) und wirkt unter anderem direkt an Neuronen im Nucleus arcuatus, die NPY und AgRP bilden.

Ghrelin wird bei Nahrungsaufnahme vermindert und während Fasten vermehrt ausgeschüttet. Es ist darüber hinaus eng mit der Erwartung von Nahrungsaufnahme verknüpft. So steigt die Ghrelinkonzentration vor dem Essen an und fällt danach ab (Cummings et al.; 2001, Drazen et al., 2006). Eine direkte intravenöse Zufuhr von Ghrelin führt zu vermehrter Nahrungsaufnahme und Anstieg des Körpergewichts (Tschöp et al., 2000; Wren et al., 2001). Man geht außerdem davon aus, dass die Wirkung der Sättigungsfaktoren durch die Fettspeichersignale moduliert wird. Diese Interaktion zwischen kurzfristiger und langfristiger Regulation der Energiesubstrate ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt (Woods und D'Alessio, 2008).

1.2 Die Selfish-Brain-Theorie

Übergewicht und Adipositas sind in den Industrieländern ein zunehmendes medizinisches Problem. Ein mögliches Erklärungsmodell für die Entstehung dieser Krankheitsbilder bietet das sogenannte Push-Konzept. Hiernach führt ein umweltbedingter Überfluss an verfügbarer Nahrung zu exzessiver Nahrungsaufnahme, die Nahrung wird also in den Menschen „hineingedrückt“. Dies führt gerade in Verbindung mit mangelnder körperlicher Aktivität zu Übergewicht. Mit diesem weithin akzeptierten Konzept lässt sich jedoch nicht erklären, wieso es trotz Überangebot noch immer schlanke, gesunde Menschen gibt. Verbreiteter ist daher das sogenannte Pull-Konzept, nachdem der Körper, wie oben beschrieben, seinem Energiehaushalt entsprechend aktiv Energie in Form von Nahrung aus der Umwelt anfordert (Peters und Langemann, 2009).

Die Energieversorgung des Gehirns ist dabei für den Körper von höchster Bedeutung und nimmt daher eine Sonderstellung im Energiehaushalt ein. Das Gehirn kann unter physiologischen Bedingungen nahezu ausschließlich Glucose und zu einem geringeren Anteil Lactat metabolisieren. Zudem ist der Energieverbrauch im Verhältnis zur Organmasse im Gehirn deutlich höher als in allen übrigen Organen. Ab 1998 entwickelten Peters et al. daher die Theorie des selbstsüchtigen Gehirns, engl. Selfish-Brain (Peters et al., 2004). Hiernach wird der Hunger maßgeblich von der Höhe der neuronalen ATP-Versorgung beeinflusst und somit die cerebrale Energieversorgung gesichert. Der hohe Energiebedarf des Gehirns wird dabei durch komplexe hormonelle Allokation sichergestellt, wobei

den Körperspeichern Energie entzogen und diese im Gehirn verbraucht wird. Adipositas entsteht nun durch Allokationsversagen. Aufgrund nicht vollständig verstandener Defekte in Zentren des Energiehaushalts wird Energie nicht mehr aus dem Körper angefordert, sondern durch Nahrungsaufnahme zugeführt (zur Vertiefung siehe: Peters und Langemann, 2009; Hitze et al., 2010).

1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Eine wichtige Rolle in der Energieallokation nehmen die Hormone eines neuroendokrinen Regelkreises, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), ein. Übergeordnete Steuerungsmechanismen dieses Regelkreises sind Cortex, limbisches System und *Formatio reticularis* (Gann et al., 1978). Corticotropin-releasing Hormone (CRH) wird im Hypothalamus gebildet und erreicht über den hypothalamo-hypophysären Kreislauf die Hypophyse. Dort stimuliert es im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung von Corticotropin (ACTH), welches über den Blutweg zur Nebennierenrinde gelangt. Hier sorgt ACTH für vermehrte Synthese und Freisetzung von Cortisol, dem wichtigsten Vertreter der Glucocorticoide (Lang und Verrey, 2005). Die Aktivität dieses Regelkreises wird hauptsächlich durch negative Feedback-Mechanismen reguliert. Man unterscheidet die endogen gesteuerte basale Aktivität und die endogen oder exogen ausgelöste Antwort auf Stressoren, wie etwa physische und psychische Belastung. Das basale Sekretionsmuster unterliegt einem ausgeprägten circadianen, sowie Tag-Nacht-Rhythmus. So erreichen die Blutkonzentrationen von Cortisol ein Tief in der ersten Nachthälfte und ein Maximum am Morgen (Brandenberger et al., 1984).

Zu den komplexen Wirkungen der Hormone der HHN-Achse gehört auch die Modulation des Energiestoffwechsels. CRH etwa zählt, wie oben erwähnt, zu den anorexigenen Mediatoren der Fettspeichersignale. Eine cerebrale Applikation von CRH führt zu reduzierter Nahrungsaufnahme und vermindert das Körpergewicht (Richard et al., 2000). Die metabolische Wirkung von Cortisol liegt vor allem im Anstoß der Bereitstellung von Energiesubstraten. Durch Stimulation von Lipolyse und Gluconeogenese werden Fettsäuren und Glucose bereitgestellt. Zudem wird die Aufnahme von Glucose in die Fettzellen und dadurch die Lipogenese gehemmt. Cortisol verstärkt zudem die enterale Absorption von Glucose. Durch all

diese Faktoren steigt die Konzentration der Blutglucose an, was gerade nach Mahlzeiten wiederum zu einer Ausschüttung von Insulin führt (Lang und Verrey, 2005).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Nahrungsaufnahme zu einer Aktivierung der HHN-Achse und einem Anstieg von CRH, ACTH und Cortisol führt, dem „meal-related cortisol peak“ (Knoll et al., 1984). Dieser Anstieg führt bei einer Mittagsmahlzeit zu deutlich höheren Cortisolspiegeln, als am Vormittag oder Abend (Quigley und Yen, 1979). Woods bezeichnet den Vorgang der Nahrungsaufnahme daher auch als Stress für den Körper (Woods, 1991). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die antigene Wirkung der Nahrungsbestandteile, die zu einer Immunreaktion führt, welche wiederum von Glucocorticoiden moduliert wird (Fiocchi, 1997).

Zudem ist bekannt, dass allein die Antizipation stressvoller Ereignisse, wie Fallschirmspringen oder öffentliche Reden, ausreicht, um die HHN-Achse zu aktivieren (Deinzer et al., 1997; Lupien et al., 1997; Starcke et al., 2008). Dies zeigt, dass auch kognitive Prozesse an der Aktivierung der HHN-Achse beteiligt sind. Des Weiteren ist bekannt, dass Cortisol selbst Einfluss auf die Nahrungsaufnahme hat. So geht ein hoher Cortisolspiegel mit einer erhöhten Energiezufuhr einher, was sich auch nach einem stressvollen Ereignis zeigt (Tataranni et al., 1996; Epel et al., 2001).

1.4 Antizipation – Erwartung von Nahrungsaufnahme

Es ist allgemein bekannt, dass Anblick, Geruch und Geschmack von Nahrung eine Reihe von physiologischen Antworten des Körpers initiieren können (Powley, 1977; Teff, 2000). Diese als cephalische Phase der Nahrungsaufnahme bezeichnete Reaktion wird durch Reize ausgelöst, die eine bevorstehende Mahlzeit signalisieren.

Der Konsum großer Mahlzeiten ist, oder war, eine nützliche Überlebensstrategie in einer gefährlichen Umwelt. Große Mengen an aufgenommenen Nährstoffen aber bringen die Energiehomöostase des Körpers aus dem Gleichgewicht. Um die postprandiale Homöostase so weit wie möglich aufrecht zu erhalten werden antizipatorische Antworten generiert. Diese dienen dazu, den Körper auf die

Metabolisierung großer Mengen von Nährstoffen vorzubereiten und die Nahrungsaufnahme effizienter zu gestalten (Woods, 1991).

So ändern sich viele metabolische Parameter bei der Erwartung von Nahrungsaufnahme. Bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts wies Pavlov in seinen bekannten Experimenten eine vermehrte Speichel- und intestinale Sekretproduktion bei Hunden nach (Pavlov, 1910). Im Tierversuch wurde darüber hinaus eine verstärkte körperliche Aktivität vor erwarteter Nahrungsaufnahme beobachtet (Drazen et al., 2006). Eine antizipatorische Reaktion vor Nahrungsaufnahme wurde auch bei einigen Hormonen gezeigt. Am besten untersucht ist dieser Effekt für Insulin, welches präprandial ansteigt (Woods et al., 1977; Katschinski et al., 1992) und mit einem Abfall des Blutzuckers einhergeht (Campfield und Smith, 2003). Die wichtige Rolle dieses sogenannten cephalischen Insulins zur Reduktion von postprandialer Hyperglykämie wird durch Veränderungen der Aktivität von CCK, Glucagon und GLP-1 unterstützt (Figlewicz et al., 1989; Secci et al., 1995; Vahl et al., 2010). Für das orexigene Hormon Ghrelin wurde ein präprandialer Anstieg beim Menschen beschrieben, der mit dem subjektiven Gefühl von Hunger korreliert und eine Teilnahme an der Initiierung der Nahrungsaufnahme vermuten lässt (Cummings et al., 2004).

Zudem werden die präprandialen Veränderungen vermutlich durch einen sogenannten Food-Entrainable Oscillator (FEO) beeinflusst. Dieser Zeitgeber arbeitet circadian, aber unabhängig von Nucleus suprachiasmaticus, dem eine wichtige Funktion in der circadianen Rhythmik anderer Systeme zugeschrieben wird. Die Lokalisation und Funktion des FEO sind noch nicht genau geklärt, woran aber intensiv geforscht wird (Davidson und Stephan, 1997; Carneiro und Araujo, 2009).

Aus Beobachtungen des Essverhaltens von amnestischen Patienten ist bekannt, dass die Erinnerung an die letzte Mahlzeit eine wichtige Rolle bei der Initiierung von Nahrungsaufnahme spielt (Rozin et al., 1998). Higgs konnte 2002 zeigen, dass die Erinnerung an die letzte Mahlzeit die Nahrungsaufnahme in einem anschließenden Snack-Test verringerte (Higgs, 2002). Wird die Gedächtnisbildung hierfür gestört, resultiert eine gesteigerte Energieaufnahme (Higgs, 2008).

1.5 Hypothesen

Kognitive Prozesse sind wichtige Einflussfaktoren auf die Regulation der Nahrungsaufnahme. So nehmen antizipatorische Vorgänge eine bedeutende Rolle in der cephalen Phase ein, um den Körper optimal auf den postprandialen Metabolismus vorzubereiten. Viele dieser grundlegenden Überlegungen wurden jedoch anhand von Tierexperimenten entwickelt. Die an der Antizipation von Nahrungsaufnahme beteiligten neuroendokrinen Vorgänge beim Menschen sind bislang wenig untersucht, ebenso die Reaktionen auf Nahrungsentzug. Diese Studie soll klären, welchen Einfluss die Erwartung, aber auch das Ausbleiben, von Nahrungsaufnahme auf verschiedene endokrine als auch psychische und Verhaltensparameter beim Menschen hat. Dazu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Ghrelin steigt während der Antizipation einer Mahlzeit an.
2. Die Antizipation von Nahrungsaufnahme geht im Vergleich zu fehlender Erwartung mit einem Anstieg von Hungergefühlen einher.
3. Das Ausbleiben von antizipierter Nahrungsaufnahme führt zu einer Aktivierung der HHN-Achse.
4. Nahrungsantizipation und Ausbleiben der antizipierten Mahlzeit verändern den Verzehr in einem anschließenden Snack-Test.

Für die Formulierung der ersten Hypothese sprechen verschiedene Studien, die für Ghrelin einen präprandialen Anstieg nachweisen konnten. Diese Studien basierten jedoch entweder auf konditionierter Nahrungsaufnahme oder der Zeitpunkt der Mahlzeit konnte von den Probanden selbst bestimmt werden (Cummings et al., 2004; Drazen et al., 2006). Dabei zeigte sich, dass Ghrelin auch zu einem verstärkten Hungergefühl führte (Cummings et al., 2004), was die zweite Hypothese begründet. Ob allein die Mitteilung einer bevorstehenden Mahlzeit, später durch Anblick und Geruch verstärkt, ausreicht, um den Ghrelinspiegel und das Hungergefühl zu erhöhen ist bislang nicht bekannt und soll in dieser Arbeit untersucht werden.

Die dritte Hypothese wird durch Studien gestützt, die eine Korrelation zwischen Cortisolkonzentrationen und Nahrungsaufnahme zeigen konnten (Epel et al., 2001; Newman et al., 2007). Die Annahme, dass das Ausbleiben einer erwarteten Mahlzeit zu einer milden Frustrations- bzw. Stressreaktion mit Aktivierung der HHN-Achse führt, liegt nahe, ist bislang jedoch nicht untersucht worden. Die vierte Hypothese basiert auf Arbeiten von Higgs, in denen ein Zusammenhang von Erinnerung der letzten Mahlzeit und anschließender Nahrungsaufnahme gezeigt werden konnte (Higgs 2002 und 2008). In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob schon die Erwartung und das Ausbleiben einer Mahlzeit Konsequenzen für eine nachfolgende Nahrungsaufnahme haben.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 08-207, siehe Anhang). Alle Versuchsteilnehmer wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt und erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie.

Die Versuche wurden an 30 gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Frauen durften nicht teilnehmen, um einen möglichen Einfluss zyklusabhängiger Schwankungen auf die untersuchten Blutwerte und das Essverhalten auszuschließen. Die Probanden waren zwischen 18 und 34 Jahre alt (Mittelwert 23,5 Jahre), zwischen 173 cm und 192 cm groß (Mittelwert 181,5 cm) und zwischen 64 kg und 90 kg schwer (Mittelwert 75,24 kg), was einen BMI von im Mittel 22,8 kg/m² ergab.

Wichtig war, dass die Versuchsteilnehmer den Studienhintergrund der Erwartung von Nahrungsaufnahme nicht bemerkten, um eine bewusste Beeinflussung der Erwartung zu vermeiden. Es wurde den Probanden mitgeteilt, dass es bei der Studie um den Einfluss von Stoffwechsel auf psychologische Maße und Gedächtnisprozesse ginge. Erst nach Versuchsende wurde den Probanden der Studienhintergrund erläutert.

Die Versuchspersonen wurden darüber informiert, dass während des Versuches für Essen und Trinken gesorgt sei. Es wurde ihnen vorgegeben, am Vortag des Versuches wie gewohnt Mahlzeiten zu sich zu nehmen und nüchtern zum Versuch zu erscheinen, wobei die letzte Mahlzeit bis 22.00 Uhr am Vorabend eingenommen werden durfte. Bis zu Versuchsbeginn durfte nur Mineralwasser getrunken werden, keine zucker-,alkohol- oder koffeinhaltigen Getränke.

Kriterien zur Teilnahme an der Studie waren Alter zwischen 18 und 35 Jahren und ein Body-Mass-Index (BMI) von 18,5 bis 25 kg/m². Ferner mussten die Probanden ein geregeltes Essverhalten von drei Hauptmahlzeiten pro Tag aufweisen, regelmäßig frühstücken, kein vegetarisches Essverhalten und keine Nahrungsmittelunverträglichkeiten zeigen. Um Interferenzen zu vermeiden, durften die Probanden in den vergangenen zwei Monaten nicht an einer Studie teilgenommen haben.

Als weitere Ausschlusskriterien galten bekannte psychiatrische, neurologische, kardiovaskuläre, pulmonale, endokrinologische und gastrointestinale Erkrankungen, Diabetes mellitus in der Verwandtschaft ersten Grades, Rauchen, Drogen- oder Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme jeder Art und Leistungssport.

Hierzu wurde im Rahmen einer Voruntersuchung, zu der die Probanden nüchtern erscheinen sollten, eine ausführliche Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und Blutdruck, Körpergewicht und Größe gemessen. Zudem wurden folgende Blutwerte bestimmt: Natrium, Kalium, Kalzium, Bicarbonat, Glucose, Kreatinin, Harnsäure, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Albumin, AST/GOT, ALT/GPT und γ GT jeweils im Plasma, fT3, fT4 und TSH jeweils im Serum, kleines Blutbild, INR und PTT.

Um eine zu hohe kognitive Kontrolle (restriktives Essverhalten) bezüglich der Ernährung auszuschließen, wurde der Fragebogen zum Essverhalten (FEV1, nach Pudel und Westenhöfer, 1989) genutzt. Zudem wurden drei weitere Tests durchgeführt (MWT-B, HAWIE-Unterzahlen-Test, STAI), mit dem Ziel, vom Hauptaspekt der Ernährungsgewohnheiten abzulenken.

2.2 Versuchsablauf

Es wurden zwei Gruppen mit je 15 Teilnehmern gebildet, wobei die Versuchsteilnehmer bei Erscheinen anhand einer randomisierten Liste den Gruppen zugeordnet wurden. Die Versuche wurden jeweils an einzelnen Probanden durchgeführt. In Gruppe A wurde die Nahrungsantizipation induziert (Erwartungsgruppe), während Gruppe B (Nichterwartungsgruppe) die Referenzgruppe bildete.

Während des Versuchsablaufs musste jeder Proband einen Vormittag im Versuchsraum verbringen. Die Versuche begannen um 7.20 Uhr. Um 8.00 Uhr erfolgte die Instruktion der Probanden mit dem Ziel, Antizipation (Gruppe A) oder Nicht-Antizipation (Gruppe B) zu induzieren, und um 12.05 Uhr fand in beiden Gruppen überraschend ein Snack-Test statt. Während des gesamten Versuchsablaufs wurde den Probanden Blut entnommen, psychologische Parameter erhoben und kognitive Tests durchgeführt.

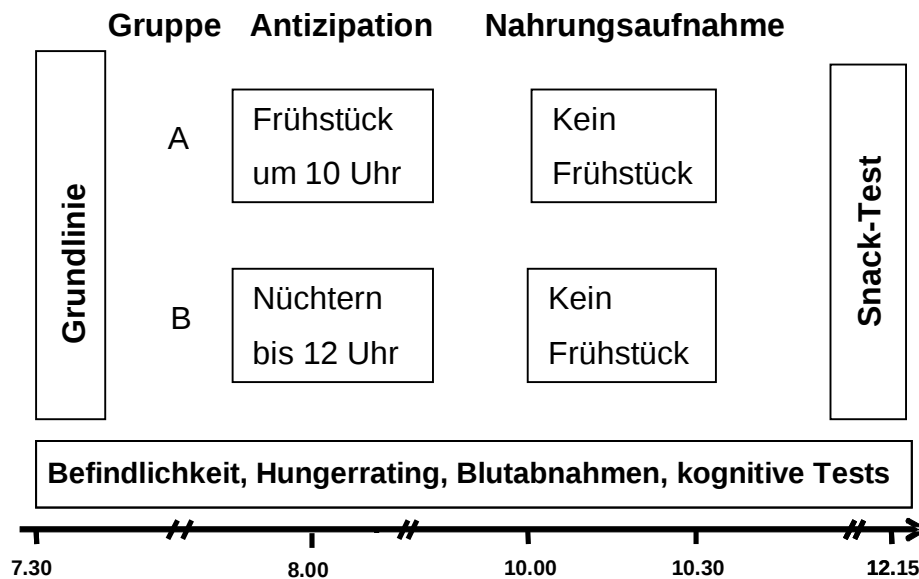


Abbildung 2: Der Versuchsablauf im Überblick. Der Versuch gliederte sich in Grundlinie (7.30 bis 8.00 Uhr), Antizipationsphase (8.00 bis 10.00 Uhr), Nahrungsentzug (10.00 bis 12.05 Uhr) und Snack-Test (12.05 bis 12.15 Uhr).

2.3 Antizipation und Frühstück

Um 8.00 Uhr wurde eine Antizipation induziert, Gruppe A sollte ein Frühstück bekommen, während Gruppe B nüchtern bleiben sollte. Die Antizipation erfolgte mündlich durch eine standardisierte Ansage.

Gruppe A (Erwartungsgruppe): „Der Versuch wird jetzt wie folgt ablaufen: Sie werden bis 10.00 Uhr einige Lernaufgaben absolvieren, diese werden dann nach einer kurzen Zeit abgefragt. Gegen 10.00 Uhr dürfen Sie sich dann von einem reichhaltigen Frühstücksbuffet bedienen. Es gibt verschiedene Brötchen, Croissants, wahlweise Marmelade, Honig, Nutella, verschiedene Wurst- und Käsesorten, Obst, Müsli und Joghurt, dazu Tee oder Kaffee. Vom Frühstücksbuffet können Sie essen, soviel Sie möchten. Im Anschluss führen Sie noch einige Tests durch. Insgesamt bleiben Sie bis 12.15 Uhr im Labor. Dabei wird neben viertelstündlichen Blutabnahmen Ihre Aufmerksamkeit getestet und andere psychologische Variablen erhoben.“

Gruppe B (Nichterwartungsgruppe): „Der Versuch wird jetzt wie folgt ablaufen: Sie werden bis zum Ende des Versuches um 12.15 Uhr nüchtern bleiben müssen.“

Während des Versuches werden Sie einige Lernaufgaben absolvieren, die dann nach einer kurzen Zeit abgefragt werden. Dabei wird neben viertelstündlichen Blutabnahmen Ihre Aufmerksamkeit getestet und andere psychologische Variablen erhoben.“

Zur Verstärkung der Antizipation in Gruppe A wurde um 9.00 Uhr das Frühstücksbuffet beiläufig mit der Ansage „Während Sie die Tests machen, kann ich ja schon mal Ihr Frühstück vorbereiten“ im Versuchsraum aufgebaut. Zudem wurde um 9.30 Uhr Kaffee im Probandenraum gekocht, um die Antizipation auch olfaktorisch zu verstärken. Das Frühstück wurde standardisiert aufgebaut und hatte eine Gesamtkalorienzahl von 10545 kcal. Während des gesamten Versuches stand für beide Gruppen Mineralwasser zur Verfügung.

Um 10.00 Uhr wurde den Probanden der Gruppe A dann überraschend mitgeteilt, dass Sie nun doch kein Frühstück bekommen würden. „Ich habe Sie leider aus Versehen der falschen Gruppe zugewiesen, Sie dürfen nun doch kein Frühstück einnehmen.“ Daraufhin wurde das Frühstücksbuffet abgebaut und aus dem Versuchsraum getragen. Für die Probanden folgten nun weitere Tests und Blutabnahmen. Gruppe B blieb während des gesamten Zeitraums wie angekündigt nüchtern.

2.4 Snack-Test

Um 12.05 Uhr wurde den Probanden unter dem Vorwand einer Geschmacksstudie ein Snack in Form zweier Kekssorten angeboten. Verwendet wurden Soft-Cake Orange (Fa. Griesson DeBeukelaer, Polch. 386 kcal/100g) und Hobbits Haferkekse (Fa. Brandt, Hagen. 524 kcal/100g), jeweils 15 Kekse.

Den Probanden wurde folgende Ansage gegeben: „Als Letztes würden wir gerne noch einen Geschmackstest mit Ihnen durchführen. Ich habe hier zwei verschiedene, Ihnen sicherlich bekannte Kekssorten. Wir möchten Sie bitten, die beiden Kekssorten so genau wie möglich zu beurteilen. Es ist uns wichtig, dass Sie eine möglichst detaillierte Beurteilung abgeben. Nehmen Sie sich also von den Keksen soviel Sie möchten, um eine genaue Einschätzung treffen zu können. Wenn Sie die Kekse geschmacklich eingeschätzt haben, dürfen Sie sich gerne von den Keksen bedienen und soviel davon essen, wie Sie möchten.“

Die Probanden hatten für den Snack-Test 10 Minuten zur Verfügung und bekamen einen Bewertungsbogen für den Geschmack. Anschließend wurden die Kekse aus dem Versuchsraum getragen, abgewogen und die verzehrte Menge berechnet.

2.5 Blutentnahme und Hormonbestimmung

Nach Ankunft des Probanden um 7.20 Uhr wurde in den jeweils nicht dominanten Arm eine Venenverweilkanüle (BD Venflon 2 rosa, BD Medical Systems, Heidelberg) gelegt und fixiert. Diese Kanüle diente dazu, Blut zur Bestimmung der Blutzucker-, Insulin-, ACTH-, Cortisol-, Leptin- und Ghrelinwerte zu entnehmen. An die Kanüle wurde ein Drei-Wege-Hahn mit 10 cm Verlängerung (Fa. Angiokard, Friedeburg) angeschlossen, damit an der Kanüle selbst so wenig wie möglich manipuliert werden musste.

Den Probanden wurde zweimal während der Grundlinie (7.45 Uhr und 7.55 Uhr), um 8.10 Uhr, um 8.35 Uhr und anschließend viertelstündlich Blut abgenommen. Dazu wurden zunächst 3 ml Blut verworfen, um einen Verdünnungseffekt des Schlauchinhalts (1 ml) sicher zu vermeiden. Dann wurden 2,6 ml Blut in eine Serum-Monovette (Serum-Gel Monovette 2,6 ml, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) zur Bestimmung von Insulin, Cortisol und Leptin und 4,9 ml Blut in eine EDTA-Monovette (EDTA-Plasma Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) zur Bestimmung von ACTH und Ghrelin entnommen. Anschließend wurde mittels einer Spritze (BD Discardit 2 ml, BD Medical Systems, Heidelberg) Blut zur Bestimmung des Blutzuckers auf eine Mikroküvette (Fa. HemoCue, Lake Forest, USA) übertragen.

Die Bestimmung der Blutzuckerwerte erfolgte bei jeder Blutentnahme mittels Glucose-Analyser (HemoCue Glucose 201 DM Analyzer, Fa. HemoCue, Lake Forest, USA), welcher vor Versuchsbeginn anhand einer Glucoselösung (Glucotrol-NG, Fa. Eurotrol, Ede, Niederlande) qualitätskontrolliert wurde.

Nach jeder Blutentnahme wurden Schlauch und Kanüle mit 20 ml Natriumchloridlösung (Isotone Natriumchloridlösung 0,9 % 500 ml, Fa. Berlin-Chemie, Berlin) gespült, um eine Thrombosierung zu verhindern. Während eines Versuchs wurden bei 17 Blutabnahmen also insgesamt ca. 340 ml isotone NaCl-Lösung zugeführt. Die EDTA-Monovetten wurden nach jeder Blutabnahme 15 Minuten bei 4 °C und 1000 G, die Serum-Monovetten nach Versuchsende 10

Minuten bei 20 °C und 2500 G in einer Zentrifuge (Labofuge 400 R, Fa. Heraeus, Hanau) zentrifugiert. Das Plasma und Serum wurden anschließend abpipettiert und in Eppendorfgefäßen (Safe Lock 1,5 ml, Fa. Eppendorf, Hamburg) bei -80 °C bis zur Bestimmung eingefroren.

Die Hormonwerte für ACTH, Cortisol und Insulin wurden mittels eines Lumineszens-Immunoassays (Immolute 2000, Fa. Siemens, Eschborn) gemessen. Die Nachweisgrenze lag für ACTH bei 5 pg/ml, für Cortisol bei 0,2 µg/dl und für Insulin bei 2 µIU/ml. Die Ghrelinkonzentrationen wurden mit einem Radioimmunoassay (RIA KIT, Fa. Linco Research, St. Charles, USA) bestimmt, die Nachweisgrenze lag bei 93 pg/ml. Die Leptinwerte wurden ebenfalls mit einem Radioimmunoassay (human Leptin RIA, Fa. Linco Research, St. Charles, USA) gemessen. Hier lag die Nachweisgrenze bei 0,5 ng/ml. Leptin wurde nur bei jeder zweiten Abnahme bestimmt.

2.6 Psychologische Parameter und kognitive Tests

Zur Beurteilung des Hungergefühls und weiterer subjektiver Empfindungen bekamen die Probanden, beginnend um 7.35 Uhr, während des gesamten Versuches verschiedene Fragebögen.

Um die aktuelle Befindlichkeit zu evaluieren, bekamen die Probanden viertelstündlich einen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF-Kurzform A, nach Steyer et al., 1997, siehe Anhang). Dieser umfasste 12 Adjektive, welche auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht zutreffend) bis 5 (sehr zutreffend) bewertet werden sollten. Die 12 Adjektive wurden drei Empfindungsgruppen zugeordnet (gute/schlechte Stimmung, Ruhe/Unruhe, Wachheit/Müdigkeit), wobei die Auswertung standardisiert nach der Methode von Steyer und Mitarbeitern erfolgte. Stündlich bekamen die Probanden eine Eigenschaftswörterliste (EWL-K, nach Janke und Debus, 1978, siehe Anhang). Hierbei handelt es sich um ein mehrdimensionales, 123 Adjektive umfassendes quantitatives Verfahren zur Erfassung des momentanen Befindens. Zur Auswertung wurden 14 Empfindungsgruppen gebildet. Für die Auswertung jeder Kategorie wurde die Anzahl der „trifft zu“-Antworten gezählt.

Des Weiteren wurde den Probanden halbstündlich eine Symptom-Rating-Skala (siehe Anhang) ausgegeben, welche 27 Items umfasste, die auf einer Skala von 0 (schwach) bis 9 (stark) bewertet werden sollten. Diese 27 Items wurden zur Auswertung in autonome und neuroglucopene Symptome aufgeteilt, um psychische Effekte eines eventuell schwankenden Blutzuckers zu erfassen.

Anhand einer Visuellen Analogskala (VAS, siehe Anhang), die 11 Items umfasste, schätzten die Probanden viertelstündlich unter anderem ihr Hungergefühl und Stresserleben ein. Dabei mussten sie ihr momentanes Empfinden auf einer Linie von 0 mm (überhaupt nicht) bis 100 mm (extrem) markieren. Diese Markierungen wurden zur Auswertung mit einem Messschieber ausgemessen.

Zusätzlich wurde viertelstündlich ein Reaktionszeittest durchgeführt, wobei der Proband nach dem Erscheinen eines roten Punktes auf dem Computerbildschirm schnellstmöglich einen Knopf mit der dominanten Hand drücken sollte. Dieser Test sollte sicherstellen, dass verminderte Aufmerksamkeit nicht die Ergebnisse der Fragebögen beeinflusste. Zudem mussten alle Probanden ab 8.15 Uhr einen prozeduralen Gedächtnistest durchführen. Dabei ging es um das Erlernen einer fünfstelligen Tastenkombination, die nach einer halben oder einer vollen Stunde abgefragt wurde. Um 8.35 Uhr wurde ein deklarativer Gedächtnistest durchgeführt, wobei den Probanden Wortpaare gezeigt und diese im Anschluss abgefragt wurden. Beide Gedächtnistests fanden am Computer statt und wurden im Rahmen einer anderen Studie ausgewertet.

2.7 Nachbesprechung

Nach Versuchsende bekamen die Probanden einen Fragebogen, mit dem der Erfolg der Antizipation eruiert wurde. Die Probanden wurden gefragt, ob sie sich auf das vermeintliche Frühstück gefreut und die Falschinformation geglaubt hätten. Zudem wurden sie gebeten, den Studienhintergrund zu vermuten, um eine etwaige Beeinflussung der Erwartungshaltung auszuschließen. Dabei stellte sich heraus, dass ein Proband der Erwartungsgruppe den Studienhintergrund errahnt und auch nach der Induktion der Antizipation nicht geglaubt hatte, dass es ein Frühstück geben würde. Die Werte dieses Probanden wurden bei der Analyse daher nicht berücksichtigt. Alle Probanden wurden nach Studienende ausführlich über den wahren Studienhintergrund aufgeklärt.

2.8 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde PASW 18 (Fa. SPSS, Cary, USA) genutzt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt als $MW \pm SEM$, sofern nicht anders angegeben. Die Auswertung der Hormonwerte und der psychologischen Parameter bezieht sich auf die individuellen Unterschiede der Messwerte nach Induktion der Antizipation um 8.00 Uhr zum jeweiligen Mittelwert der zwei Grundlinienwerte. Darüber wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Zwischengruppen-Faktor Gruppe (Erwartung vs. Nichterwartung) und dem Innersubjekt-Faktor Zeit gerechnet. Signifikante Effekte in der ANOVA wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben (Gruppenvergleiche) und „Area under the curve“-Analysen (AUC) spezifiziert. Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die Gruppenmittelwerte der Grundlinien über beide Gruppen hinweg gemittelt, so dass beide Gruppen eine einheitliche Grundlinie aufweisen, um Interventionseffekte zu verdeutlichen. Für Cortisol wurde zudem eine Steigungsanalyse in Form von Beta-Gewichten der Regressionsgraden für die Antizipationsphase und nach Nahrungsentzug durchgeführt und diese mit t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Die Verzehrsmengen im Snack-Test wurden zwischen den beiden Gruppen ebenfalls mit t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Zusätzlich wurde hier eine ANOVA mit dem Zwischensubjekt-Faktor Gruppe und dem Innersubjekt-Faktor Nährstoff berechnet, um eventuelle Interventionseffekte auf die Nährstoffzusammensetzung zu eruieren. Alle ANOVA-Ergebnisse wurden der Greenhouse-Geisser-Korrektur unterzogen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Endokrine Parameter

3.1.1 Cortisol

Abbildung 3 gibt die Konzentrationen des Cortisols im Versuchsverlauf wieder.

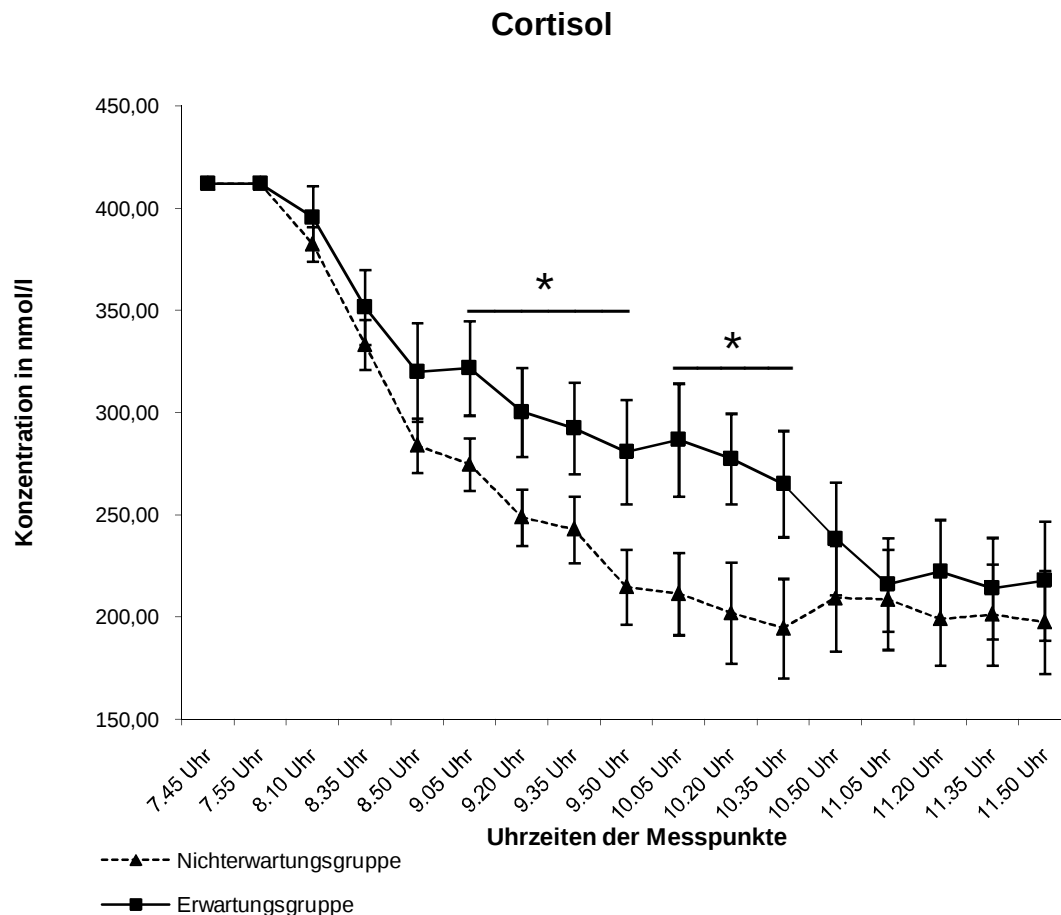


Abbildung 3: Darstellung der Cortisolkonzentration (MW $\pm$ SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe. Signifikante Unterschiede der AUC ($p < 0,05$) sind mit * bezeichnet.

Die Cortisolwerte beider Gruppen fielen zu Versuchsbeginn bis 8.35 Uhr deutlich, danach bis 11.05 Uhr langsamer ab und blieben dann bis zum Versuchsende konstant. Während der Antizipationsphase, besonders nach Präsentation des Frühstücks, war die Cortisolkonzentration in der Erwartungsgruppe signifikant erhöht [$F(1,26) = 4,42$, $p = 0,045$; AUC 9.05 bis 9.50 Uhr: 13411 ± 974 vs. 11046 ± 637 nmol/l/min, $p = 0,045$]. Auch nach Ausbleiben der erwarteten Nahrungsaufnahme zeigten sich die Cortisolwerte der Erwartungsgruppe gegenüber der Nichterwartungsgruppe insgesamt signifikant erhöht [$F(3,69) =$

5,34, $p = 0,004$; AUC 10.05 bis 10.35 Uhr: 8302 ± 724 vs. 6076 ± 683 nmol/l/min, $p = 0,03$]. Sowohl Antizipation als auch Ausbleiben der antizipierten Nahrungsaufnahme haben also die Cortisolkonzentration gesteigert. In der Steigungsanalyse zeigte sich in der Erwartungsgruppe ein signifikant langsamerer Abfall der Cortisolkonzentrationen während der Nahrungsantizipation [Beta-Gewicht: $-0,64 \pm 0,11$ vs. $-0,91 \pm 0,03$, $p = 0,03$]. Nach Ausbleiben der antizipierten Mahlzeit fiel der Cortisolspiegel in der Erwartungsgruppe dann jedoch signifikant steiler ab [Beta-Gewicht: $-0,58 \pm 0,14$ vs. $-0,11 \pm 0,17$, $p = 0,04$].

3.1.2 ACTH

Abbildung 4 zeigt die ACTH-Werte im Verlauf des Versuchsvormittags.

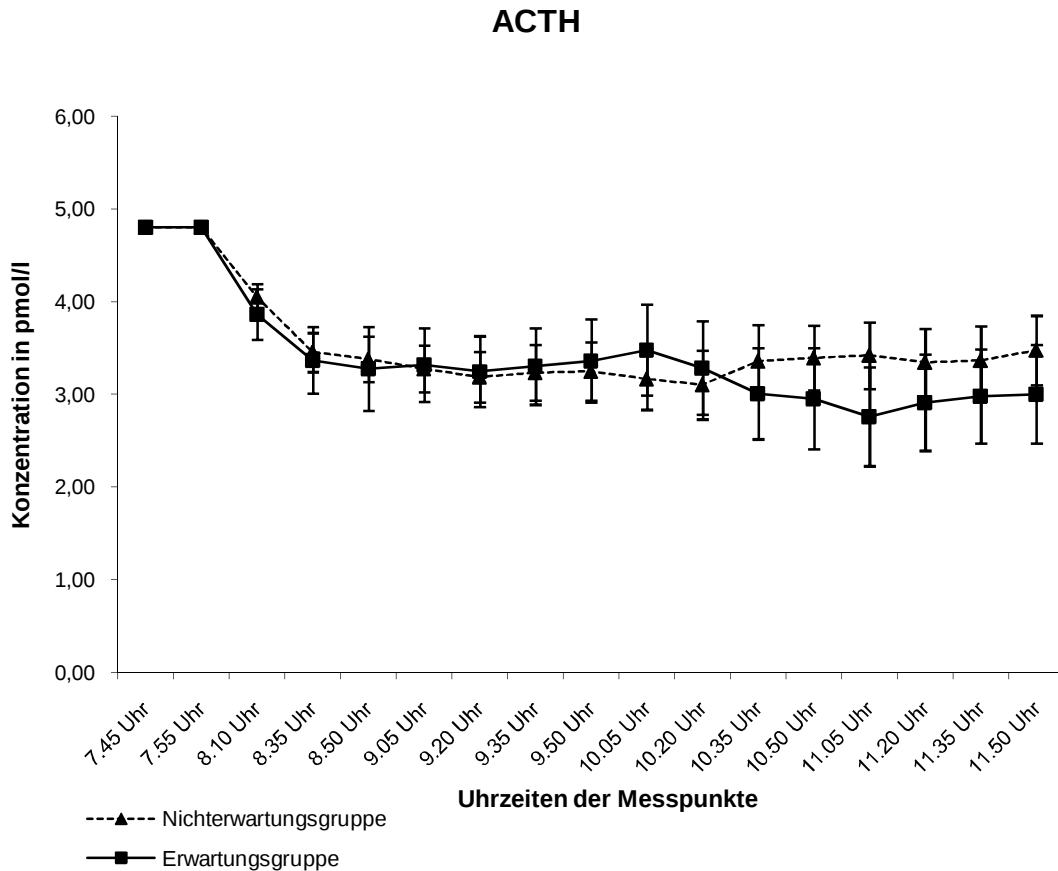


Abbildung 4: Darstellung der ACTH-Konzentration (MW $\pm$ SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe.

Die ACTH-Konzentrationen beider Gruppen fielen zu Versuchsbeginn bis 8.35 Uhr ab, blieben dann während des Versuchs aber recht konstant. Die Antizipationsphase hatte keinen Einfluss auf die ACTH-Spiegel [$F(2,62) = 0,37$, $p = 0,72$]. Nach Ausbleiben der erwarteten Mahlzeit fiel die ACTH-Konzentration der Erwartungsgruppe mit einer Verzögerung von 35 Minuten deutlich unter diejenige der Nichterwartungsgruppe [$F(2,67) = 5,15$, $p = 0,005$].

Es zeigte sich somit während des Ausbleibens der Nahrungsaufnahme eine signifikante Reduktion der ACTH-Werte in den Probanden, deren Erwartung enttäuscht wurde.

3.1.3 Blutzucker

In Abbildung 5 ist der Verlauf des Blutzuckers während des Versuchs dargestellt.

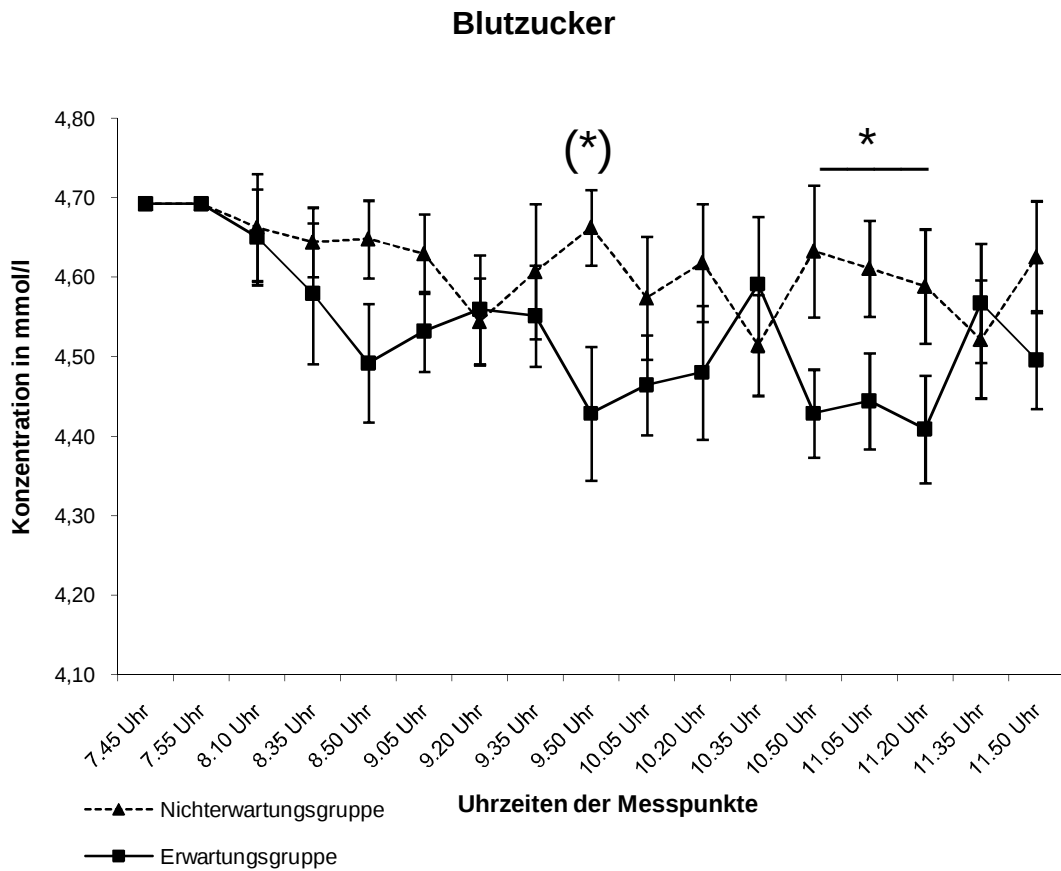


Abbildung 5: Darstellung der Blutzuckerwerte (MW $\pm$ SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungsgruppe und Nichterwartungsgruppe. Signifikante Unterschiede der AUC ($p < 0,05$) sind mit * bezeichnet. Der signifikante Einzelwert um 9.50 Uhr, dargestellt mit (*), wurde von der ANOVA nicht bestätigt.

Bis 10.00 Uhr zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutzuckerwerte. 10 Minuten vor dem erwarteten Frühstück zeigte sich in der Einzelanalyse bei der Erwartungsgruppe ein signifikant niedrigerer Blutzucker, als in der Nichterwartungsgruppe ($p = 0,02$), welcher sich in der ANOVA jedoch nicht zeigte ($p = 0,09$). Im Vergleich der beiden Gruppen fanden sich in der Zeit nach der ausgebliebenen Mahlzeit, nach 10.00 Uhr, bei den Antizipierten insgesamt deutlich niedrigere Blutzuckerwerte. Dieser Unterschied war signifikant [$F(5,132) = 2,97$, $p = 0,02$; AUC 10.50 bis 11.20 Uhr: $132,95 \pm 1,69$ vs. $138,33 \pm 1,8$ mmol/l/min, $p = 0,04$]

Die unmittelbar bevorstehende Nahrungsaufnahme und das Ausbleiben der erwarteten Mahlzeit zeigten eine deutliche Senkung des Blutzuckerspiegels.

3.1.4 Insulin

In Abbildung 6 sind die Serum-Insulinwerte während des Versuchsablaufs dargestellt.

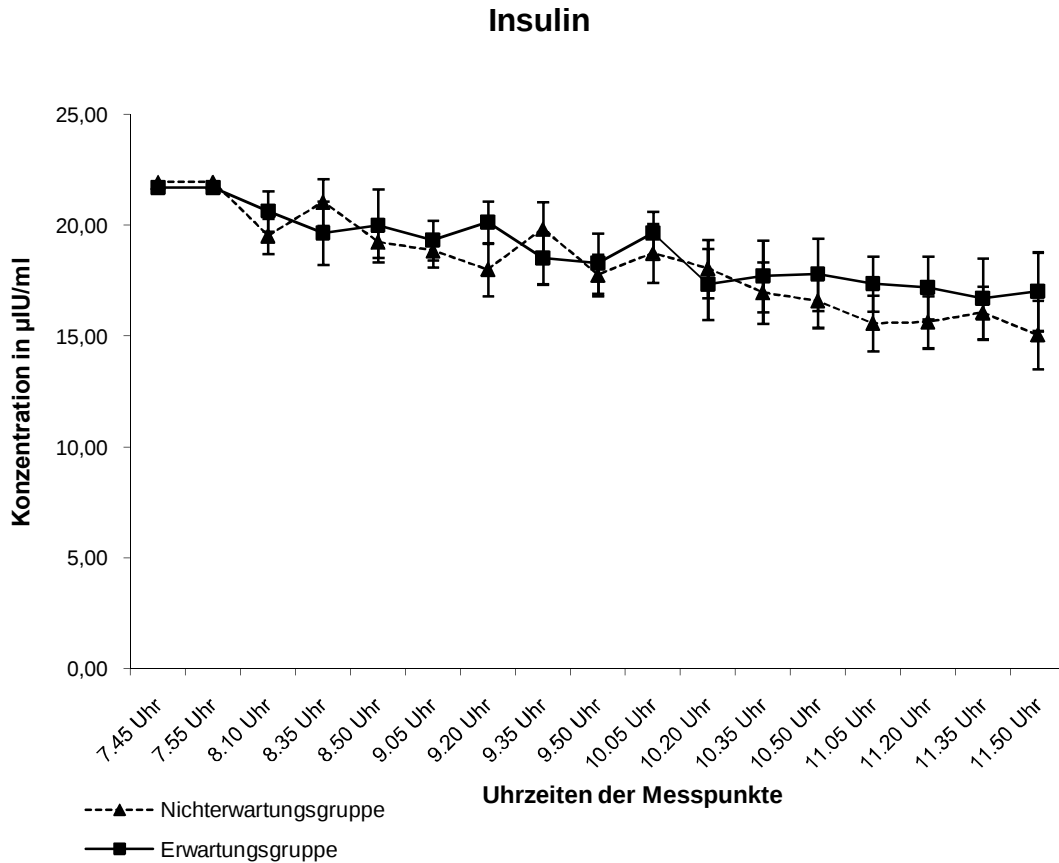


Abbildung 6: Darstellung der Insulinkonzentration (MW $\pm$ SEM) im Versuchsverlauf bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe.

Die Insulinwerte beider Gruppen zeigten einen nahezu identischen Verlauf und fielen während des Versuchs ab. Es zeigte sich jedoch zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe [$F(5,142) = 1,03$, $p = 0,41$].

Antizipation und Ausbleiben der Nahrungsaufnahme zeigten keinen Einfluss auf die Insulinkonzentrationen.

3.1.5 Ghrelin

Aus Abbildung 7 geht die Ghrelinkonzentration während des Versuchs hervor.

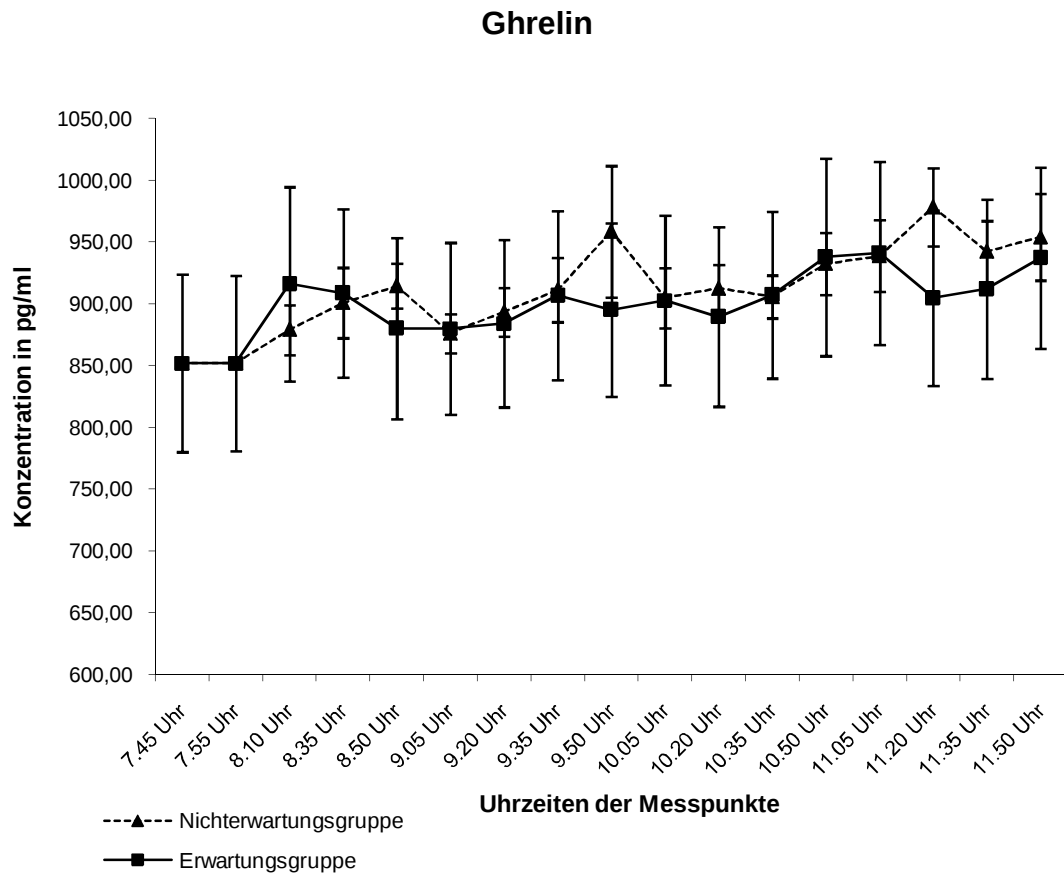


Abbildung 7: Darstellung der Ghrelinkonzentration (MW $\pm$ SEM) im Versuchsverlauf bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe.

Die Ghrelinkonzentrationen beider Gruppen zeigten einen ähnlichen Verlauf und stiegen während des Versuchs leicht an. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen [$F(6,167) = 1,09$, $p = 0,37$].

Es zeigte sich kein Einfluss von antizipierter und ausgebliebener Nahrungsaufnahme auf die Ghrelinkonzentration.

3.1.6 Leptin

Abbildung 8 stellt die Leptinkonzentrationen der beiden Versuchsgruppen dar.

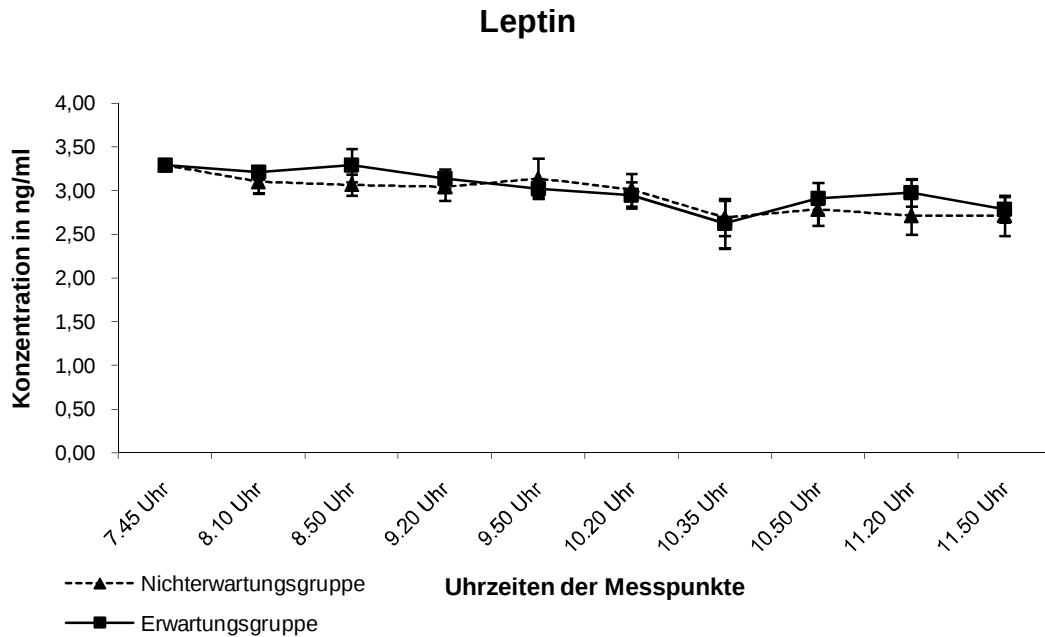


Abbildung 8: Darstellung der Leptinkonzentration (MW $\pm$ SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe.

Auch die Kurven der Leptinwerte verliefen bei beiden Gruppen ähnlich und konstant. Ein Minimum fand sich bei beiden Gruppen um 10.35 Uhr. Insgesamt fielen die Leptinwerte leicht ab. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant [$F(3,90) = 0,61$, $p = 0,63$].

Auch auf die Leptinkonzentration zeigte sich kein Einfluss von antizipierter und ausgebliebener Nahrungsaufnahme.

3.2 Psychologische Parameter

3.2.1 Visuelle Analogskala

Abbildung 9 zeigt das subjektiv empfundene Hungergefühl der Probanden.

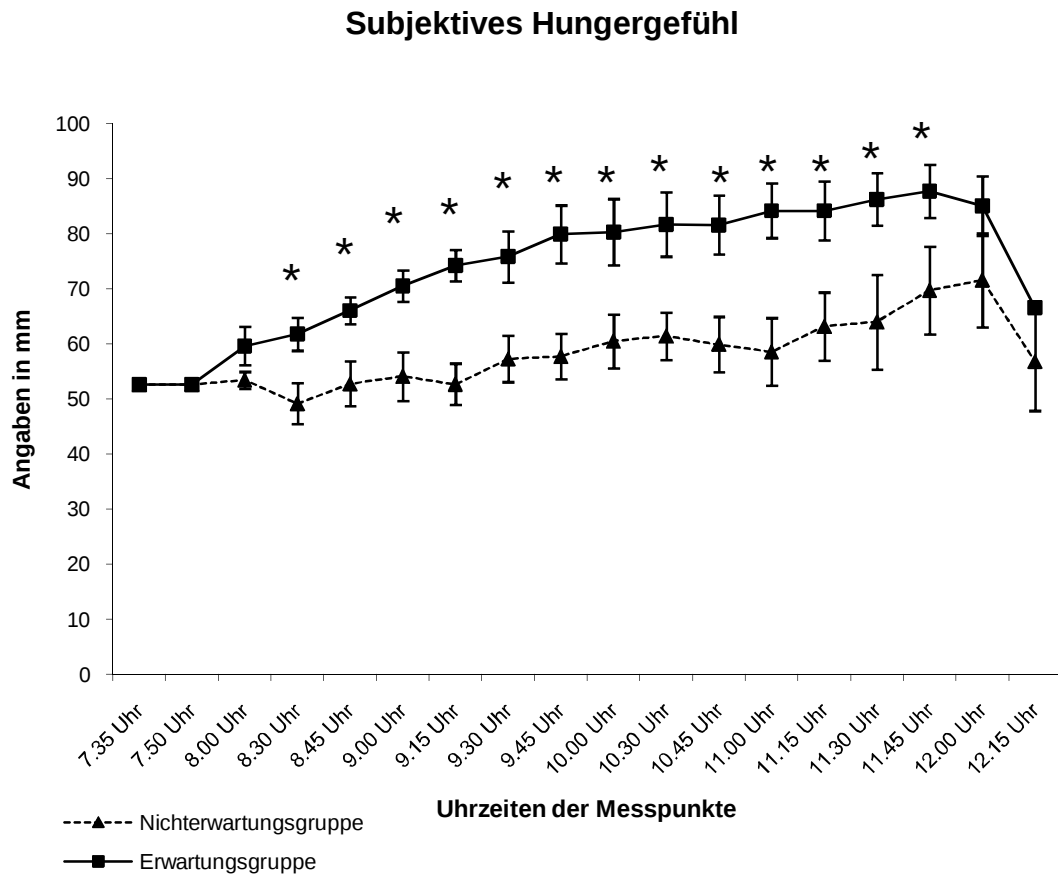


Abbildung 9: Darstellung des Hungergefühls (MW $\pm$ SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe. Signifikante Einzelwerte ($p < 0,05$) sind mit * bezeichnet.

Das subjektiv empfundene Hungergefühl war bei der Erwartungsgruppe nach der Antizipationsinduktion im Zwischengruppenvergleich über den gesamten Versuchszeitraum signifikant gegenüber der Nichterwartungsgruppe erhöht [$F(1,27) = 9,03$, $p = 0,006$; während der Antizipation (8.00 bis 10.00 Uhr): $F(2,63) = 2,4$, $p = 0,001$]. Nach dem Snack-Test um 12.05 Uhr fiel in beiden Gruppen das Hungergefühl ab. Die Erwartung von Nahrungsaufnahme führte also zu einem deutlich stärkeren Hungergefühl, dass auch nach dem Ausbleiben der Mahlzeit anhielt. Bei den weiteren Parametern der Visuellen Analogskala fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (alle $p > 0,051$).

3.2.2 Befindlichkeitsfragebogen

Aus der Abbildung 10 geht der Verlauf der Stimmungslage der Probanden im Versuchsverlauf hervor. Hohe Skalenwerte im Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) bedeuten gute Stimmung (der Proband ist froh), niedrige Werte deuten auf Missbefinden hin. Dargestellt ist die Abweichung von der jeweiligen Grundlinie (Messzeitpunkte vor 8.00 Uhr).

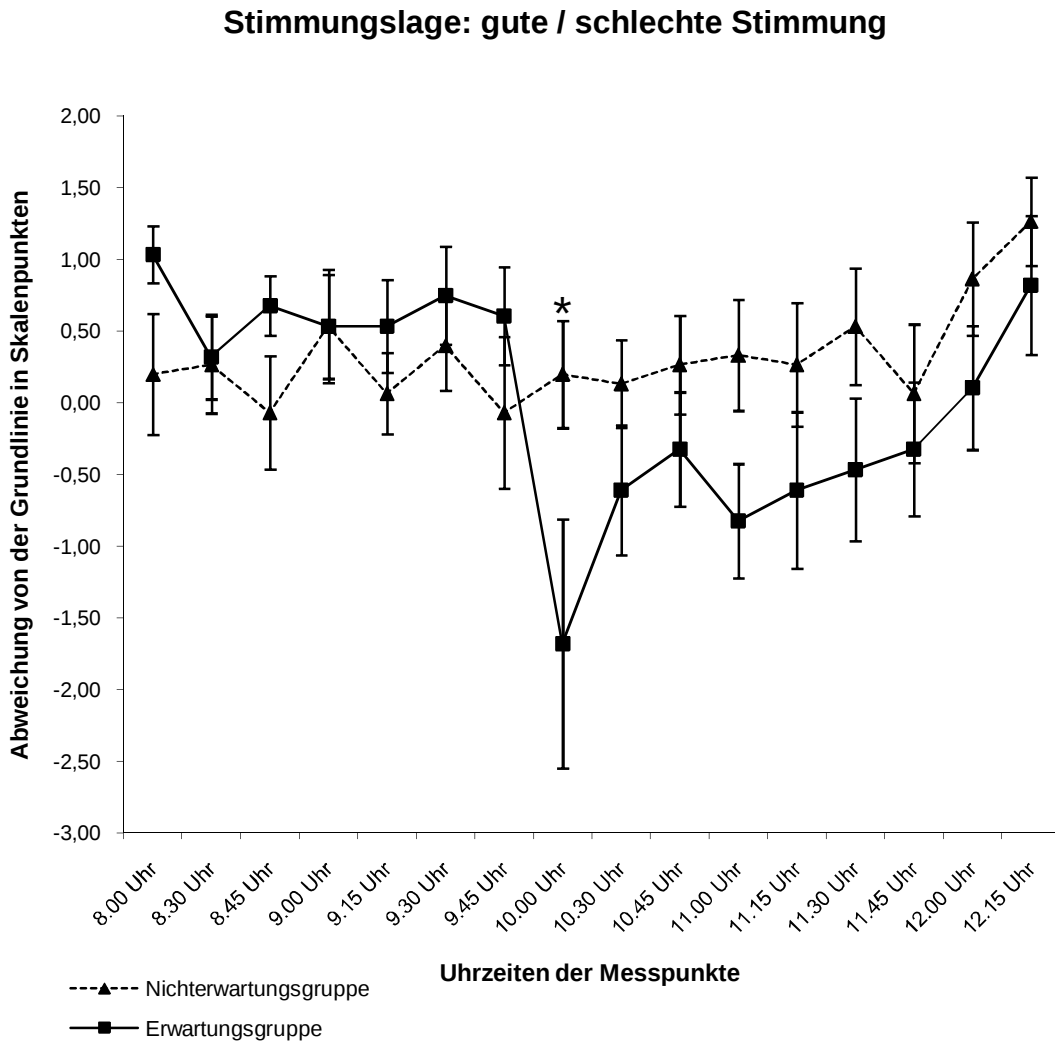


Abbildung 10: Darstellung der Stimmungslage (MW ± SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe. Hier sind die Abweichungen von der Grundlinie dargestellt. Positive Werte bedeuten eine Verbesserung der Stimmung, negative eine Verschlechterung. Signifikante Einzelwerte ($p < 0,05$) sind mit * bezeichnet.

Vor dem erwarteten Frühstück blieb in beiden Gruppen die Stimmung mit leichten Schwankungen etwa konstant. Nach dem Nahrungsentzug um 10.00 Uhr verschlechterte sich die Stimmung in der Erwartungsgruppe deutlich und blieb lange unter dem Ausgangswert. Die Nichterwartungsgruppe zeigte während des

gesamten Versuchs eine recht konstante Stimmungslage. Ebenfalls gut zu erkennen war die sich in beiden Gruppen verbessernde Stimmung durch den Snack-Test am Ende des Versuchs. In der ANOVA ließ sich während des gesamten Versuchs bei der Erwartungsgruppe eine größere negative Abweichung von der Grundlinie erkennen [$F(5,153) = 3,61$, $p = 0,003$], die hauptsächlich durch die verschlechterte Stimmung nach dem Nahrungsentzug verursacht wurde.

In der folgenden Abbildung 11 ist die Ruhe und Unruhe der Probanden im Verlauf des Versuchs dargestellt. Im MDBF deuten hohe Skalenwerte darauf hin, dass sich der Proband eher ruhig und gelassen fühlt, während niedrige Werte auf innerliche Unruhe schließen lassen.

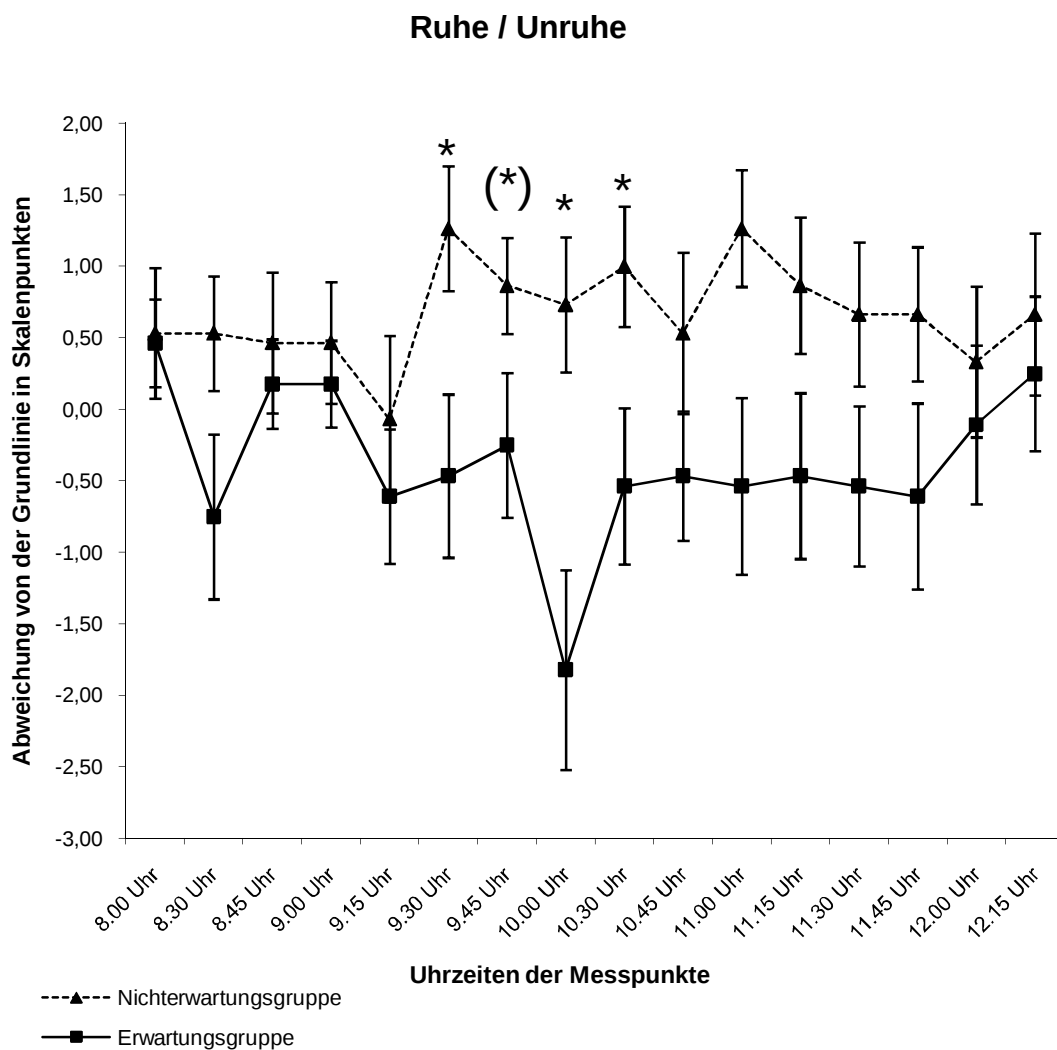


Abbildung 11: Darstellung von subjektiv empfundener Ruhe und Unruhe (MW ± SEM) im Verlauf des Versuchs bei der Erwartungs- und Nichterwartungsgruppe. Hier sind die Abweichungen von der Grundlinie dargestellt. Positive Werte bedeuten größere Ruhe, negative Werte deuten in Richtung Unruhe. Signifikante Einzelwerte ($p < 0,05$) sind mit *, Trends ($p < 0.1$) mit (*) bezeichnet.

Zu Versuchsbeginn war die Ruhe bei beiden Gruppen recht konstant, wobei die Erwartungsgruppe um 8.30 Uhr etwas unruhiger wurde. Um 9.30 Uhr stieg die Ruhe in der Nichterwartungsgruppe stärker an. Nach dem Nahrungsentzug um 10.00 Uhr zeigte sich in der Erwartungsgruppe kurzfristig eine deutlich größere Unruhe, die im Vergleich zu den Ausgangswerten bis kurz vor Versuchsende anhielt. Bei der Nichterwartungsgruppe blieb die Ruhe dabei recht konstant. Auch zeigte sich in beiden Gruppen eine ansteigende Ruhe nach dem Snack-Test. Die ANOVA ließ über den gesamten Versuchszeitraum in der Erwartungsgruppe eine größere negative Abweichung (Unruhe) von der Grundlinie erkennen [$F(7,201) = 2,74$, $p = 0,008$], welche sich während der Antizipationsphase als Trend zeigt [$F(4,118) = 2,31$, $p = 0,056$].

In der MDBF-Skala „Wach / Müde“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied [$F(3,79) = 1,18$, $p = 0,323$].

3.2.3 Symptom-Rating-Skala, Eigenschaftswörterliste und Reaktionszeit

Bei den autonomen und neuroglucopenen Symptomen fanden sich ebenso wie in der Eigenschaftswörterliste und im Reaktionszeittest keine signifikanten Unterschiede (alle $p > 0,051$).

Die Grundlinienwerte beider Gruppen waren bei allen Parametern vergleichbar (alle $p > 0,27$).

3.3 Snack-Test

In der folgenden Tabelle 3 ist der Verzehr im abschließenden Snack-Test dargestellt.

Tabelle 3: Verzehr im Snack-Test. Angaben in Kilokalorien bzw. Prozent des Gesamtverzehr (jeweils MW $\pm$ SEM), p-Werte zeigen den Unterschied zwischen den Gruppen im t-Test.

	Erwartungsgruppe	Nichterwartungsgruppe	p
Gesamtverzehr (kcal)	281,7 $\pm$ 25,0	337,7 $\pm$ 36,2	0,22
Kohlenhydrate (kcal)	231,4 $\pm$ 24,8	295,3 $\pm$ 33,2	0,14
Fett (kcal)	27,5 $\pm$ 3,3	23,2 $\pm$ 3,7	0,40
Protein (kcal)	22,9 $\pm$ 2,8	19,3 $\pm$ 3,1	0,40
Kohlenhydrate (%)	80,4 $\pm$ 3,0	86,9 $\pm$ 1,7	0,08
Fett (%)	10,7 $\pm$ 1,7	7,1 $\pm$ 0,9	0,08
Protein (%)	8,9 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 0,8	0,08

In der Betrachtung des Snack-Tests ließ sich kein Unterschied im Gesamtverzehr feststellen. Die Analyse der Nährstoffzusammensetzung mittels ANOVA zeigte jedoch einen Trend dahingehend, dass die Erwartungsgruppe weniger Kohlenhydrate, aber mehr Fett und Protein aufnahm [$F(1,27) = 3,63$, $p = 0,07$].

4. Diskussion

4.1 Endokrine Parameter

In dieser Arbeit wurde die Auswirkung der Antizipation, aber auch des Ausbleibens von Nahrungsaufnahme auf verschiedene endokrine Parameter untersucht.

Die Nahrungsantizipation führte in dieser Studie zu einem deutlich schwächeren morgendlichen Abfall des Cortisolspiegels, die Cortisolkonzentration war dementsprechend in der Erwartungsgruppe signifikant erhöht. Andere Studien konnten zeigen, dass der Anblick und Geruch einer Mahlzeit, jedoch ohne die Erwartung anschließender Nahrungsaufnahme, bei einigen Probanden zu erhöhten Cortisolkonzentrationen führt (Follenius et al., 1982). Auch im Tierversuch führte die Antizipation von Nahrung zu erhöhten Cortisolspiegeln (Nelson et al., 1975; Honma et al., 1984; Caba und Gonzalez, 2009). Insgesamt zeigten sowohl ACTH als auch Cortisol entsprechend ihrer circadianen Rhythmik einen physiologischen Verlauf (Gallagher et al., 1973). Beide fielen im Verlauf des Versuchsvormittags ab. Bei der Interpretation der Werte der HHN-Achse muss auch auf einen möglichen Einfluss der Venenpunktion zu Versuchsbeginn geachtet werden. Der beobachtete langsamere Abfall des Cortisols im Verlauf des Vormittags könnte zudem darauf hin deuten, dass die Erwartung von Nahrungsaufnahme einen Modulator der „Cortisol awakening response“ (CAR), also des höchsten circadianen Cortisolspiegels kurz nach dem Aufwachen, darstellt (Wilhelm et al., 2007; Fries et al., 2009). Obwohl die CAR in Versuchen mit morgendlicher Nahrungskarenz von meist 15 bis 45 Minuten nach dem Aufwachen nachgewiesen wurde (Stalder et al., 2010), könnte die Erwartung der konditionierten morgendlichen Nahrungsaufnahme möglicherweise einen wichtigen Einflussfaktor darauf bedeuten. Dieser Aspekt bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

Die nach dem Ausbleiben der antizipierten Mahlzeit weiterhin signifikant erhöhten Cortisolkonzentrationen der Erwartungsgruppe können einerseits als eine Art Nachwirkung der Antizipation interpretiert werden, andererseits auch als Hinweis auf eine Stressreaktion mit Aktivierung der HHN-Achse. Dieser Cortisolanstieg entspricht den Erwartungen und lässt sich möglicherweise im Sinne einer verstärkten Energieallokation zum Gehirn erklären. Der hohe Energiebedarf des Gehirns wird dabei, wie bereits erwähnt, unter anderem durch komplexe

hormonelle Allokation sichergestellt, wobei den Körperspeichern Energie entzogen und diese im Gehirn verbraucht wird (Peters und Langemann, 2009). An dieser Bereitstellung von Energiesubstraten ist Cortisol maßgeblich beteiligt. Dieser physiologische Effekt könnte einer neuen Sichtweise nach langfristig aber ein Hauptgrund für die Entstehung von Adipositas sein. Übergewicht und Adipositas entwickeln sich hiernach aus einer Fehlregulation des Gleichgewichtes zwischen Energieaufnahme und Energieallokation, welche neuronal gesteuert werden (Peters et al., 2007). Die Regulation dieses Gleichgewichtes ist funktionell eng mit den Mechanismen für Gedächtnisbildung und Lernen assoziiert (Kern et al., 2001). Solche Lernprozesse ermöglichen dem Gehirn kurzfristig Anpassungsvorgänge und können langfristig zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes hin zur Nahrungsaufnahme führen.

Diese Lernprozesse hängen wiederum mit der Stressverarbeitung zusammen. Dabei löst eine Stressreaktion eine verstärkte Energieallokation zum Gehirn aus und die Nahrungsaufnahme wird kompensatorisch verringert. Lässt der Stressreiz nach, vermindert sich die Energieallokation und die körpereigenen Energiespeicher werden durch gesteigerte Nahrungsaufnahme aufgefüllt. Die Allokation lässt sich jedoch umgehen, indem in der akuten Stressreaktion sofort die Nahrungsaufnahme gesteigert wird. Bei wiederholtem Gebrauch dieser Strategie „verlernt“ das Gehirn die adäquate Energieallokation, also die Fähigkeit, Energie aus den Körperspeichern zu nutzen, und fordert stattdessen Energie durch gesteigerte Nahrungsaufnahme an. Wenn diese nun die tatsächlich benötigte Energiemenge übersteigt, resultieren daraus Übergewicht und Adipositas (Petrovich et al., 2002; Dallman et al., 2003 und 2006). Diese Sichtweise kann insoweit in dieser Arbeit ergänzt werden, als dass eine Stressreaktion nach Nahrungsentzug gezeigt werden konnte.

Das Ausbleiben der Nahrungsaufnahme hatte auf die ACTH-Konzentration einen signifikanten Einfluss. Den Hypothesen nach sollte der Nahrungsentzug als Stressor wirken und die HHN-Achse aktivieren. Hierbei wäre gleichzeitig davon auszugehen, dass das anorexigen wirkende CRH als Bestandteil des gleichen Regelkreises (Richard et al., 2000) im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus durch hohe Cortisolspiegel supprimiert wird, was sich in einem verstärkten Hungergefühl äußern müsste. Allerdings sind auch ACTH-

unabhängige Cortisolanstiege, besonders im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme, berichtet worden (Fehm et al., 1983; Poulin und Timofeeva, 2008), sodass eine Aktivierung der HHN-Achse auch ohne einen Anstieg der ACTH-Konzentration denkbar wäre, was sich in der Antizipationsphase zeigte. Eine Erklärung hierfür wäre eine antizipatorisch gesteigerte ACTH-Sensitivität der Nebennieren, die im Tierversuch nachgewiesen werden konnte (Wilkinson et al., 1979; Girotti et al., 2009). Der in diesem Experiment gezeigte Abfall der ACTH-Konzentration nach Nahrungsentzug lässt sich am ehesten im Sinne einer Feedback-Hemmung durch Cortisol erklären.

Auf den Blutzucker zeigten sowohl Antizipation als auch Ausbleiben der Mahlzeit einen Einfluss. Unmittelbar vor dem erwarteten Frühstück sank der Blutzucker der Erwartungsgruppe ab. Einen solchen präprandialen Blutzuckerabfall konnten auch Campfield und Smith nachweisen (Campfield und Smith, 2003). Dieser Abfall geht in der hier vorliegenden Arbeit jedoch nicht mit einem Insulinanstieg einher, sodass angenommen werden muss, dass andere Mediatoren an diesem antizipatorischen Blutzuckerabfall beteiligt sind oder die periphere Insulinsensitivität erhöht ist. Nach ausgebliebener Mahlzeit zeigte sich in der Erwartungsgruppe ein signifikant erniedrigter Blutzucker. Aufgrund einer verstärkten Cortisolsekretion ist im normalen Fastenzustand zunächst einmal von einer Steigerung der endogenen Glucoseproduktion auszugehen, wodurch der Blutzucker konstant bliebe (Lang und Verrey, 2005). Das Ausbleiben der antizipierten Mahlzeit scheint jedoch zu einem, möglicherweise cerebral, verstärkten Energieverbrauch zu führen, wodurch Glucose von der Peripherie zum Gehirn umverteilt werden könnte. Dieser cortisolbedingte Allokationsvorgang könnte den erniedrigten Blutzuckerspiegel erklären, wobei das Ausbleiben der antizipierten Energiezufuhr möglicherweise mittels Aktivierung der HHN-Achse durch verstärkte Energieallokation zum Gehirn kompensiert wird.

Es zeigte sich, dass sowohl Antizipation als auch Ausbleiben der Mahlzeit keinen Einfluss auf die Insulinkonzentration hatten. Eine Reihe von anderen Studien wies dagegen bei Ratten und beim Menschen eine deutliche antizipatorische Insulinreaktion nach (Powley, 1977; Powley und Berthoud, 1985; Teff, 2000). Diese bereits vorgestellte Reaktion wird als cephalisches Insulin bezeichnet. In anderen Arbeiten konnte dagegen ebenfalls keine präprandiale Insulinantwort

nachgewiesen werden (Taylor und Feldman, 1982; Teff et al., 1995). Für diese verschiedenen Befunde gibt es einige mögliche Gründe. So scheint die cephalische Insulinreaktion großen inter- und sogar intraindividuellen Unterschieden (Bellisle et al., 1983) und mehr der Beurteilung der Schmackhaftigkeit, als der Nahrungszusammensetzung zu unterliegen (Soucy und LeBlanc, 1999). Zudem wurde der Insulinanstieg in den meisten Studien mit direktem Geschmack und nicht ausschließlich mit Erwartung von Nahrungsaufnahme erzeugt. Insgesamt wird aber von einer präprandialen cephalischen Insulinantwort ausgegangen (Power und Schulkin, 2008).

Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie kein Einfluss von Antizipation und Ausbleiben der Nahrungsaufnahme auf die Ghrelinkonzentration. Dieses Ergebnis widerspricht den Hypothesen. Andere Studien konnten einen präprandialen Anstieg des Ghrelinspiegels feststellen, sodass diesem Hormon eine Rolle in der Initiierung von Nahrungsaufnahme zugeschrieben wird (Cummings et al., 2001 und 2004). In den Studien von Cummings et al. wurde dieser Anstieg jedoch durch konditionierte Nahrungsaufnahme zu festen Zeitpunkten hervorgerufen (Cummings et al., 2001) oder die Probanden konnten den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme selbst wählen (Cummings et al., 2004). Insofern erschwert die von dieser Arbeit abweichende Methodik hier Vergleiche. Andere Studien zeigen, dass der präprandiale Ghrelinanstieg durch konditionierte circadiane Rhythmik ausgelöst wird (Natalucci et al., 2005; Drazen et al., 2006), die in dieser Arbeit ebenfalls nicht gegeben war. Die alleinig durch Ansage ausgelöste Antizipation, aber auch der Anblick der Mahlzeit scheinen nicht auszureichen, um einen präprandialen Ghrelinanstieg auszulösen. Nach dem Ausbleiben der antizipierten Nahrungsaufnahme zeigte sich ebenfalls keine Änderung der Ghrelinkonzentration. Arosio et al. konnten zeigen, dass sowohl nach einer Mahlzeit als auch nach einer Scheinmahlzeit die Ghrelinkonzentration absinkt. Bei der Scheinmahlzeit durften die Probanden die Nahrung kosten, allerdings nicht schlucken (Arosio et al., 2004). Die enttäuschte Erwartung in der vorliegenden Arbeit scheint jedoch nicht auszureichen, um den Ghrelin Spiegel zu senken. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Ghrelinkonzentration im Hungerzustand ansteigt (Ariyasu et al., 2001), was sich auch in dieser Arbeit zeigt.

Auch konnte in dieser Arbeit kein Einfluss von Antizipation und Ausbleiben einer Mahlzeit auf die Leptinkonzentration nachgewiesen werden. In einer Studie von Sobhani et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die cephalische Phase der Nahrungsaufnahme nicht zu einem Anstieg der Leptinkonzentration im Blut führt. Jedoch ließ sich durch vagale Stimulation die Leptinkonzentration in der Magenmukosa erhöhen, was im Sinne einer parakrinen Funktion gedeutet wird (Sobhani et al., 2002). So moduliert Leptin im Gastrointestinaltrakt die Nährstoffaufnahme und endokrine Sekretion (Picó et al., 2003). Außerdem ist die Regulation der Fettspeichersignale Leptin und Insulin deutlich tonischer, also langfristiger, als die der Sättigungsfaktoren, die phasisch während einer Mahlzeit ausgeschüttet werden. Die Fettspeichersignale haben, wie erwähnt, vorrangig die Aufgabe, eine dauerhafte Rückmeldung über die Energieversorgung des Körpers an das Gehirn zu übermitteln. Leptin wird, wie beschrieben, proportional zum Körperfett ausgeschüttet und zeigt einen circadianen Verlauf. Es ist jedoch weniger mahlzeitenassoziiert als Insulin. So findet sich die, bei Insulin neben der basalen Sekretion vorhandene, Ausschüttung nach den Mahlzeiten bei Leptin nicht (Teff und Townsend, 2004). Im Hungerzustand vermindern Leptin und Insulin die neuronale Sensitivität für Sättigungsfaktoren, sodass größere Mahlzeiten bis zum Einsetzen des Sättigungsgefühls eingenommen werden können (Woods und D'Alessio, 2008). Die Antizipation und das Ausbleiben der Nahrungsaufnahme scheint die Konzentration eines so tonischen Hormons wie Leptin jedoch nicht beeinflussen zu können.

4.2 Psychologische Parameter

In der hier vorliegenden Studie wurde zusätzlich der Einfluss von Antizipation und Ausbleiben der Nahrungsaufnahme auf verschiedene psychologische Parameter untersucht. Dabei war vorrangig die Entwicklung des subjektiv empfundenen Hungergefühls von Interesse.

Es zeigte sich, dass die Erwartungsgruppe nach Antizipationsinduktion um 8.00 Uhr ein signifikant größeres Hungergefühl als die Nichterwartungsgruppe aufwies. Dieses gesteigerte Hungergefühl blieb auch nach Ausbleiben der erwarteten Nahrungsaufnahme bestehen. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen.

Zudem ließ sich im Rahmen des Snack-Tests ein Abfall des subjektiven Hungergefühls ab 12.00 Uhr in beiden Gruppen erkennen. Auffallend war weiterhin, dass sich in der Erwartungsgruppe ein signifikant größeres Hungergefühl zeigte, während sich andere Parameter der Visuellen Analogskala, wie Bedürfnis nach Essen oder Sättigung, nicht veränderten. In einer Studie von Harthoorn und Dransfield fanden sich periprandial ähnliche Angaben bezüglich Hunger und Bedürfnis nach Essen, während Sättigung keine Korrelation aufwies. Daher wird davon ausgegangen, dass Angaben zu Hungergefühl besser mit dem tatsächlichen Appetit korrelieren, als Angaben zu Sättigung. Zudem werden Hunger und Sättigung als inverse Gefühle angesehen, obwohl sie teilweise von verschiedenen Mediatoren gesteuert werden (Harthoorn und Dransfield, 2008). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Hungergefühl stark von der subjektiv empfundenen Schmackhaftigkeit und dem Geruch der präsentierten Nahrung abhängt (Sörensen et al., 2003; Yeomans, 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde das Frühstücksbuffet jedoch erst ab 9.00 Uhr aufgebaut, sodass allein die durch Ansage induzierte Antizipation schon auszureichen scheint, um das Hungergefühl ansteigen zu lassen. Es konnte also gezeigt werden, dass es durch die Erwartung von Nahrungsaufnahme, im Vergleich zu fehlender Erwartung, zu einem stärkeren Anstieg von Hungergefühlen kommt.

Dieser Anstieg des Hungergefühls korreliert jedoch mit keinem der gemessenen endokrinen Parameter. In einer Studie von Cummings et al. wurde dagegen ein direkter Zusammenhang zwischen Ghrelinspiegel und subjektiv empfundenem Hunger beschrieben, wobei beide präprandial ansteigen (Cummings et al., 2004). Auch ist bekannt, dass ein Abfall der Blutzuckerkonzentration Hungergefühle

auslöst, während hohe Blutzuckerspiegel einen gegenteiligen Effekt haben (Schultes et al., 2003 und 2005). Dies könnte ein Grund für das nach Ausbleiben der erwarteten Mahlzeit weiterhin erhöhte Hungergefühl sein, da in dieser Zeit der Blutzuckerspiegel erniedrigt war. Verstärkte Hungergefühle bei erwarteter, aber ausgebliebener Mahlzeit könnten zudem erklären, dass restriktives Essverhalten langfristig eher zu einer Gewichtszunahme führen kann (Schur et al., 2010), ein Effekt, der sich klinisch auch bei restriktiven Diätversuchen zeigt. Zudem sind auch erhöhte Cortisolspiegel in diesem Zusammenhang beschrieben worden (Anderson et al., 2002).

In der Analyse des Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) zeigte sich eine signifikant schlechtere Stimmung in der Erwartungsgruppe, die nach Ausbleiben der Mahlzeit besonders auffällig wurde. Dies lässt sich wohl durch den Nahrungsentzug selbst erklären. Zudem war die Erwartungsgruppe nach der Antizipationsinduktion signifikant unruhiger. Dieser Effekt ließe sich mit der sogenannten Food Anticipatory Activity (FAA) erklären, die mit circadianer Rhythmik, Konditionierung und dem Food-Entrainable Oscillator in Verbindung gebracht und evolutionsgeschichtlich mit der Nahrungssuche begründet wird (Mistlberger, 1994; Reeb und Lague, 2000; Drazen et al., 2006). Jedoch lässt sich aus der Angabe der subjektiv empfundenen Ruhe/Unruhe nur bedingt eine gesteigerte Aktivität ableiten, die in diesem Versuchsaufbau nicht direkt gemessen wurde. Die nach dem Nahrungsentzug nicht veränderten autonomen und neuroglucopenen Symptome deuten darauf hin, dass die verstärkte Allokation den Glucosebedarf des Gehirns adäquat sicherstellen konnte.

4.3 Snack-Test

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Nahrungsantizipation und Ausbleiben der Mahlzeit auf den Verzehr im Snack-Test. Sowohl die insgesamt aufgenommene Energiemenge als auch die Nährstoffzusammensetzung unterschieden sich nicht signifikant, wobei sich in der Erwartungsgruppe ein Trend zu weniger aufgenommenen Kohlenhydraten, aber mehr Fett und Protein feststellen ließ. In einer Studie von Higgs konnte nachgewiesen werden, dass die Erinnerung an die letzte Mahlzeit die Nahrungsaufnahme in einem anschließenden Snack-Test verringert. Dabei fand allerdings, anders als in dieser Arbeit, zunächst tatsächlich eine Mahlzeit statt (Higgs, 2002). Die bloße Erwartung und der Anblick einer Mahlzeit, die zudem nicht stattfindet, reichen also nicht aus, um den Verzehr im Snack-Test signifikant zu verändern.

Der Trend hinsichtlich einer leichten Veränderung der Nährstoffzusammensetzung könnte sich im Kontext des, nach Ausbleiben der Mahlzeit, gefallenen Blutzuckerspiegels erklären lassen. Möglicherweise wird dabei, wie bereits erwähnt, mittels Aktivierung der HHN-Achse die Allokation zum Gehirn gesteigert, wodurch der Blutzucker sinkt. Dadurch wäre die Energieversorgung des Gehirns ausreichend sichergestellt und dies wiederum könnte die leicht reduzierte Kohlenhydrataufnahme im folgenden Snack-Test erklären. Andere Studien konnten dagegen zeigen, dass eine Aktivierung der HHN-Achse sogar mit gesteigerter Nahrungsaufnahme einhergeht, wobei bevorzugt Kohlenhydrate aufgenommen werden (Epel et al., 2001; Newman et al., 2007). Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit wurden dazu jedoch soziale Stressoren genutzt, wohingegen die durch Nahrungsentzug ausgelöste Stressreaktion möglicherweise von anderen Faktoren der Energiehomöostase moduliert wird. Zudem ist nicht auszuschließen, dass sich die Effekte der Antizipation und des Ausbleibens der Nahrungsaufnahme überlagern könnten, was sich letztendlich in einem unveränderten Verzehr äußert. Weitere Studien könnten hier zeigen, ob schon die alleinige Antizipation einer Mahlzeit Veränderungen in der Nahrungsaufnahme bewirkt.

5. Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass Anblick, Geruch und Geschmack von Nahrung eine Reihe von physiologischen Antworten des Körpers initiieren können. Diese dienen dazu, den Körper auf die Metabolisierung vorzubereiten und Allokationsprozesse zu regulieren.

In dieser Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluss die Antizipation und das anschließende Ausbleiben der Nahrungsaufnahme auf endokrine Mediatoren der Hungerregulation, Verhaltensparameter und das Hungergefühl selbst haben. Dazu wurden zwei Gruppen mit jeweils 15 gesunden männlichen Probanden gebildet. Eine Gruppe erhielt die Information, von einem reichhaltigen Frühstücksbuffet essen zu dürfen, während der anderen Gruppe mitgeteilt wurde, bis Versuchsende nüchtern bleiben zu müssen. Das angekündigte Frühstücksbuffet wurde der Erwartungsgruppe im Verlauf des Versuches präsentiert, dann jedoch vorenthalten. Zu Versuchsende wurde unter dem Vorwand einer Geschmackstudie ein Snack-Test durchgeführt.

Sowohl Antizipation als auch Ausbleiben der Nahrungsaufnahme hatten keinen Einfluss auf die Insulin-, Leptin- und Ghrelinkonzentration. Es zeigte sich, dass die Antizipation einer Mahlzeit mit einem gesteigerten Hungergefühl, einem plötzlichen Abfall des Blutzuckers und erhöhten Cortisolkonzentrationen einherging. Das Ausbleiben der Nahrungsaufnahme führte zu weiterhin erhöhten Cortisolwerten, erniedrigtem Blutzucker und verschlechterter Stimmung. Nach ausgebliebener Mahlzeit ließ sich im Snack-Test ein Trend zu einer relativen Verschiebung von verzehrten Kohlenhydraten zu Fett und Protein feststellen.

Der Zusammenhang zwischen ausgebliebener Energieaufnahme und cortisolbedingter Energieallokation unterstützt einen wichtigen Erklärungsansatz bei der Entstehung von Übergewicht und Adipositas, wonach diese aus einer Fehlregulation zwischen Energieaufnahme und -allokation entstehen und könnte zudem zum Verständnis von Gewichtszunahmen nach ausschließlich restriktiven Diätversuchen beitragen.

6. Literaturverzeichnis

Anderson DA, Shapiro JR, Lundgren JD, Spataro LE, Frye CA: Self-reported dietary restraint is associated with elevated levels of salivary cortisol. *Appetite* 38, 13-17, 2002

Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosuda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natusi K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kanagawa K, Nakao K: Stomach is major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4753-4758, 2001

Arosio M, Ronchi CL, Beck-Peccoz P, Gebbia C, Giavoli C, Cappiello V, Conte D, Peracchi M: Effects of modified sham feeding on ghrelin levels in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5101-5104, 2004

Bagdade JD, Bierman EL, Porte D Jr: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest* 46, 1549-1557, 1967

Baskin DG, Figlewicz LD, Seeley RJ, Woods SC, Porte D Jr, Schwartz MW: Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res* 848, 114-123, 1999

Baura GD, Foster DM, Porte D Jr, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, Schwartz MW: Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs invivo: a mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest* 92, 1824-1830, 1993

Bellisle F, Lous-Sylvestre J, Demozay F, Blazy D, Le Magnen J: Reflex insulin response associated to food intake in human subjects. *Physiol Behav* 31, 515-521, 1983

Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC: The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci* 22, 9048-9052, 2002

Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS: Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 260, 321-327, 1991

Brandenberger G, Follenius M, Muzet A, Simeoni M, Reinhardt B: Interactions between spontaneous and provoked cortisol secretory episodes in man. *J Endocrinol Metab* 59, 406-411, 1984

Bray GA, Fisler J, York DA: Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol* 11, 128-181, 1990

Caba M, Gonzalez-Mariscal G: The rabbit pup, a natural model of nursing-anticipatory activity. *Eur J Neurosci* 30, 1697-1706, 2009

Campfield L, Smith F, Gulsez Y, Devos R, Burn P: Mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269, 546-549, 1995

Campfield L, Smith F: Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol Rev* 83, 25-58, 2003

Carneiro BT, Araujo JF: The food-entrainable oscillator: a network of interconnected brain structures entrained by humoral signals? *Chronobiol Int* 26, 1273-89, 2009

Chandra R, Liddle RA: Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14, 63-67, 2007

Cheung C, Clifton D, Steiner R: Proopimelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 138, 4489-4492, 1997

Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ: The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25, 63-67, 2001

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Eng J Med* 334, 292-295, 1996

Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50, 1714-1719, 2001

Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D: Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287, 297-304, 2004

Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar, H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S: Chronic Stress and Obesity: a New View of "Comfort Food". *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 11696-701, 2003

Dallman MF, Pecoraro N, La Fleur SE: Glucocorticoids, chronic stress, and obesity. *Prog Brain Res* 153, 75-105, 2006

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141, 4255-61, 2000

Davidson AJ, Stephan FK: Plasma glucagon, glucose, insulin, and motilin in rats anticipating daily meals. *Physiol Behav* 66, 309-15, 1999

Deinzer R, Kirschbaum C, Gresele C, Hellhammer H: Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiol Behav* 61, 507-511, 1997

Drazen DL, Vahl TP, D'Alessio DA, Seeley RJ, Woods SC: Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology* 147, 23-30, 2006

Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K: Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26, 37-49, 2001

- Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD: Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385, 165-168, 1997
- Fehm HL, Holl R, Klein W, Voigt KH: The meal-related peak in plasma cortisol is not mediated by radioimmunoassayable ACTH. *Clin Physiol Biochem* 1, 329, 1983
- Figlewicz DP, Sipols AJ, Porte D Jr, Woods SC, Liddle RA: IVT CCK inhibits food intake and gastric emptying in the baboon. *Am J Physiol* 256, 1313-1317, 1989
- Fiocchi C: Intestinal inflammation: a complex interplay of immune and nonimmune cell interactions. *Am J Physiol* 273, 769-75, 1997
- Follenius M, Brandenberger G, Hietter B: Diurnal cortisol peaks and their relationships to meals. *J Clin Endocrinol Metab* 55, 757-761, 1982
- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS: Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1, 1311-4, 1995
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C: The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 72, 67-73, 2009
- Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L: ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab* 36, 1058-1068, 1973
- Gann DS, Ward DC, Carlson ED: Neural control of ACTH: a homeostatic reflex. *Recent Prog Horm Res* 34, 357-400, 1978
- Gibbs J, Young RC, Smith GP: Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 84, 488-495, 1973
- Girotti M, Weinberg MS, Spencer RL: Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296, 888-897, 2009
- Hagan MM, Rushing PA, Schwartz MW, Yagaloff KA, Burn P, Woods SC, Seeley RJ: Role of the CNS melanocortin system in the response to overfeeding. *J Neurosci* 19, 2362-2367, 1999

Hagan MM, Rushing PA, Benoit SC, Woods SC, Seeley RJ: Opioid receptor involvement in the effect of AgRP- (83-132) on food intake and food selection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280, 814-21, 2001

Harris RBS, Kasser TR, Martinn RJ: Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats. *J Nutr* 116, 2536-2546, 1986

Harthoorn LF, Dransfield E: Periprandial changes of the sympathetic-parasympathetic balance related to perceived satiety in humans. *Eur J Appl Physiol* 102, 601-608, 2008

Higgs S: Memory for recent eating and its influence on subsequent food intake. *Appetite* 39, 159-166, 2002

Higgs S: Cognitive influences on food intake: the effects of manipulating memory for recent eating. *Physiol Behav* 94, 734-9, 2008

Hitze B, Hubold C, Van Dyken R, Schlichting K, Lehnert H, Entringer S, Peters A: How the selfish brain organizes its supply and demand. *Front Neuroenergetics* 2, 7, 2010

Honma KI, Honma S, Hiroshige T: Feeding-associated corticosterone peak in rats under various feeding cycles. *Am J Physiol* 246, 721-726, 1984

Janke W, Debus G: Die Eigenschaftswörterliste (EWL). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen, 1978

Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M, Beglinger C, Koop H, Nustede R, Adler G: Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans. *Gastroenterology* 103, 383-391, 1992

Kennedy GC: The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B* 140, 578-96, 1953

Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL: Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 74, 270-280, 2001

Knoll E, Muller FW, Ratge D, Bauersfeld W, Wisser H: Influence of food intake on concentrations of plasma catecholamines and cortisol. *J Clin Chem Clin Biochem* 22, 597-602, 1984

Lang F, Verrey F: Nebennierenrindenhormone. In: Schmidt R, Lang F, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 29. Aufl., 482-484, Springer, Berlin, 2005

Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Nair NP, Hauger RL, McEwen BS, Meaney MJ: Stress induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol activity. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2070-2075, 1997

Mayer J: Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med* 249, 13-16, 1953

Mistlberger RE: Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 18, 171-95, 1994

Moran TH, Kinzig KP: Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol* 286, 183-188, 2004

Morton G J, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW: Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443, 289-295, 2006

Natalucci G, Reidl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H: Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur L Endocrinol* 152, 845-850, 2005

Nelson W, Scheving L, Halberg F: Circadian rhythms in mice fed a single daily meal at different stages of lighting regimen. *J Nutr* 105, 171-184, 1975

Newman E, O'Connor DB, Conner M: Daily hassles and eating behaviour: the role of cortisol reactivity status. *Psychoneuroendocrinology* 32, 125-132, 2007

Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS: Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278, 135-138, 1997

Pavlov IP: *The work of the digestive glands*. C. Griffin Co. Ltd., London, 1910

Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL: The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 143-180, 2004

Peters, A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, Fehm HL: Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Brain Res* 81, 61-88, 2007

Peters A, Langemann D: Build-ups in the supply chain of the brain: on the neuroenergetic cause of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Neuroenergetics* 1, 2, 2009

Petrovich GD, Setlow B, Holland PC, Gallagher M: Amygdalo-Hypothalamic Circuit Allows Learned Cues to Override Satiety and Promote Eating. *J Neurosci* 19, 8748-53, 2002

Picó C, Oliver P, Sánchez J, Palou A: Gastric leptin: a putative role in the short-term regulation of food intake. *Br J Nutr* 90, 735-741, 2003

Porte D Jr, Woods SC, Baskin DG, Seeley RJ, Schwartz MW: Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia* 41, 863-881, 1998

Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW: Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 60, 20-29, 2002

Poulin AM, Timofeeva E: The dynamics of neuronal activation during food anticipation and feeding in the brain of food-entrained rats. *Brain Res* 28, 128-141, 2008

Power ML, Schulkin J: Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite* 50, 194-206, 2008

Powley TL: The ventromedial hypothalamic syndrome, satiety, and a cephalic phase hypothesis. *Psychol Rev* 84, 89-126, 1977

Powley TL, Berthoud HR: Diet and cephalic phase insulin responses. *Am J Clin Nutr* 42, 991-1002, 1985

Pudel D, Westenhöfer J: Fragebogen zum Eßverhalten (FEV). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen, 1989

Quigley ME, Yen SSC: A mid-day surge in cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 49, 945, 1979

Reebs SG, Lague M: Daily food-anticipatory activity in golden shiners. A test of endogenous timing mechanisms. *Physiol Behav* 70, 35-43, 2000

Richard D, Huang Q, Timofeeva E: The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24, 36-39, 2000

Ritter S, Dinh T, Friedman M: Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Res* 646, 53-64, 1994

Rozin P, Dow S, Moscovitch M, Rajaram S: What causes humans to begin and end a meal? A role for memory for what has been eaten, as evidenced by a study of multiple meal eating in amnesic patients. *Psychological Science* 9, 392-396, 1998

Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Fehm HL, Born J, Peters A: Modulation of hunger by plasma glucose and metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1133-41, 2003

Schultes B, Peters A, Hallschmid M, Benedict C, Merl V, Oltmanns KM, Born J, Fehm HL, Kern W: Modulation of food intake by glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28, 2884-9, 2005

Schur EA, Heckbert SR, Goldberg JH: The association of restrained eating with weight change over time in a community-based sample of twins. *Obesity* 18, 1146-1152, 2010

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med* 2, 589-593, 1996a

Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, Prunkard DE, Porte D Jr, Woods SC, Seeley RJ, Weigle DS: Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 45, 531-535, 1996b

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661-671, 2000

Secchi A, Caldara R, Caumo A, Monti LD, Bonfatti D, Di Carlo V, Pozza G: Cephalic-phase insulin and glucagon release in normal subjects and in patients receiving pancreas transplantation. *Metabolism* 44, 1153-1158, 1995

Seeley RJ, Woods SC: Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci* 4, 901-909, 2003

Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW: Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 44, 147-151, 1995

Sobhani I, Buyse M, Goiot H, Weber N, Laigneau JP, Henin D, Soul JC, Bado A: Vagal stimulation rapidly increases leptin secretion in human stomach. *Gastroenterology* 122, 259-263, 2002

Sörensen LB, Möller P, Flint A, Martens M, Raben A: Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27, 1152-66, 2003

Soucy J, LeBlanc J: Protein meals and postprandial thermogenesis. *Physiol Behav* 65, 705-709, 1999

Stalder T, Evans P, Hucklebridge F, Clow A: Associations between the cortisol awakening response and heart rate variability. *Psychoneuroendocrinology*, Epub., 2010

Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF: Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 7, 1189-1192, 1986

Starcke K, Wolf OT, Markowitsch HJ, Brand M: Anticipatory stress influences decision making under explicit risk conditions. *Behav Neurosci* 122, 1352-1360, 2008

Stellar E: The physiology of motivation. *Psychol Rev* 61, 5, 1954

- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M: Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen, 1997
- Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E: Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* 271, 317-325, 1996
- Taylor IL, Feldman M: Effect of cephalic-vagal stimulation on insulin, gastric inhibitory polypeptide, and pancreatic polypeptide release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 55, 1114-1117, 1982
- Teff KL, Devine J, Engelman K: Sweet taste: Effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav* 57, 1089-1095, 1995
- Teff KL: Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite* 34, 206-213, 2000
- Teff KL, Townsend RR: Prolonged mild hyperglycemia induces vagally mediated compensatory increase in C-peptide secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5606-5613, 2004
- Travers S, Norgren R: Gustatory neural processing in the hindbrain. *Annu Rev Neurosci* 10, 595-632, 1987
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407, 908-13, 2000
- Vahl TP, Drazen DL, Seeley RJ, D'Alessio DA, Woods SC: Meal-anticipatory glucagon-like peptide-1 secretion in rats. *Endocrinology* 151, 569-575, 2010
- Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wust S: Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* 32, 358-366, 2007
- Wilkinson CW, Shinsako J, Dallman MF: Daily rhythms in adrenal responsiveness to adrenocorticotropin are determined primarily by the time of feeding in the rat. *Endocrinology* 104, 350-359, 1979
- Woods SC, Vasselli JR, Kaestner E, Szakmary GA, Milburn P, Vitiello MV: Conditioned insulin secretion and meal feeding in rats. *J Comp Physiol Psychol* 91, 128-133, 1977

Woods SC, Lotter E, McKay L, Porte D Jr: Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 282, 503-505, 1979

Woods SC: The eating paradox: how we tolerate food. *Psychol Rev* 98, 488-505, 1991

Woods SC, Strubbe JH: The psychobiology of meals. *Psychonomic Bull Rev* 1, 141-155, 1994

Woods SC, Seeley RJ: Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition* 16, 894-902, 2000

Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 37-50, 2008

Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR: Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50, 2540-2547, 2001

Yeomans MR: Olfactory influences on appetite and satiety in humans. *Physiol Behav* 89, 10-14, 2006

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-432, 1994

7. Anhang

Befindlichkeitsfragebogen - MDBF

MDBF-Kurzform A

Datum und Uhrzeit

Im Moment
fühle ich mich

überhaupt
nicht
1 2 3 4 5

schr
5

1. zufrieden

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

2. ausgeruht

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

3. ruhelos

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

4. schlecht

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

5. schlapp

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

6. gelassen

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

7. müde

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

8. gut

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9. unruhig

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

10. munter

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11. unwohl

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

12. entspannt

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

überhaupt
nicht

schr

GS

WM

RU

Eigenschaftswörterliste – EWL-K (hier exemplarisch Seite 1 von 4)

- 1 -



- | | | | | | |
|----|---------------------------|-----------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| 1 | tatkräftig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 2 | dösig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 3 | froh | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 4 | ärgerlich | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 5 | schläfrig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 6 | aufgeregt | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 7 | gedrückt | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 8 | nachlässig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 9 | gesprächig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 10 | todmüde | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 11 | ruhelos | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 12 | ungesellig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 13 | unbeschwert | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 14 | betrübt | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 15 | tiefsinnig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 16 | unermüdlich | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 17 | glücklich | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 18 | temperamentlos | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 19 | erregbar | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 20 | wehmütig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 21 | unbekümmert | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 22 | wütend | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 23 | traurig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 24 | einsilbig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 25 | bekommen | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 26 | nervös | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 27 | gedankenvoll | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 28 | zappelig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 29 | unverzag | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 30 | schutzbedürftig | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 31 | unausgeglich | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 32 | verletzbar | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 33 | ausgezeichnet | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |
| 34 | einsiedlerisch | trifft zu | ☐ | trifft nicht zu | ☐ |



Bitte blättern Sie um!

Symptom-Rating-Skala

Datum: _____

Probanden-ID: _____

Bedingung: _____

Symptom- Rating Skala

Symptom:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	schwach					mittel				stark
1. Angst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Schwitzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Körperliches Unwohlsein	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Innere Unruhe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Kribbelgefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Zittern	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Hunger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Herzklopfen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Verschwommenes Sehen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Konzentrationsfähigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Durst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Ärger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Satttheit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Übelkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17. Atembeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18. Freude	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19. Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20. Schwindel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21. Nervosität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22. Appetit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23. Juckreiz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24. Schwäche	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
25. Wärme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26. Aktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27. Völlegefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Visuelle Analogskala

Proband ID:

Datum:

Versuch:

In welchem Ausmaß treffen folgende Aussagen zur Beurteilung ihres subjektiven Gefühles auf Sie zu? Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die entsprechende Stelle auf der schwarzen Linie mit einem Kreuz.

Wie XXX fühlen Sie sich im Moment?

Überhaupt nicht	_____	Extrem
	hungrig	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	satt	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	durstig	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	ängstlich	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	fröhlich	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	gestresst	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	schläfrig	
Überhaupt nicht	_____	Extrem
	konzentriert	

Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?

Überhaupt nicht stark	_____	Sehr stark
	...generell	
Überhaupt nicht stark	_____	Sehr stark
	...nach Süßem	
Überhaupt nicht stark	_____	Sehr stark
	...nach Herzhaftem	

Genehmigung der Ethik-Kommission



Im Fokus das Leben
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn

Dr. Hallschmid

Institut für Neuroendokrinologie

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Born

Direktor des Institutes für Neuroendokrinologie

Aktenzeichen: 08-207

Datum 28.11.2008

Sitzung der Ethik-Kommission am 18. November 2008

Antragsteller: Herr Dr. Hallschmid / Herr Prof. Born

Titel: Der Einfluß von Antizipation auf die morgendliche Nahrungsaufnahme und die Aktivierung der neuroendokrinen Streßachse

Sehr geehrter Herr Dr. Hallschmid,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)

☒ Prof. Dr. Schweiger
(Psychiatrie)

Prof. Dr. Dendorfer
(Pharmakologie)

☒ Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin)

☒ Prof. Dr. Borck
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

☒ Frau H. Müller
(Pflege)

☒ Dr. Kaiser
(Kinderchirurgie, ~~Stellv. Vorsitzender der EK~~)

☒ Herr Dr. Fieber
(Richter am Landgericht Lübeck)

☒ Prof. Schwinger
(Humangenetik)

☒ Herr Prof. Dr. Mönig
(Medizinische Klinik I)

Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)

☒ Herr Dr. Schultz
(Pädiatrie)

☒ Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

8. Danksagungen

Zunächst möchte ich Prof. Dr. Born für die Überlassung des Themas, des Arbeitsplatzes und der Materialien danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Manfred Hallschmid für die Betreuung und hilfreiche Unterstützung während der gesamten Arbeit, die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die Korrektur beim Entstehen dieser Arbeit. Auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, vor allem Frau Dipl.-Psych. Monique Friedrich und Dr. Volker Ott, gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit.

Bei Kirstin Nordhausen und Jutta Schwambom, Medizinisch-Technische Assistentinnen im Labor der Klinischen Forschungsgruppe Selfish-Brain, bedanke ich mich für die Bestimmung der Hormonwerte und das Besorgen der Materialien.

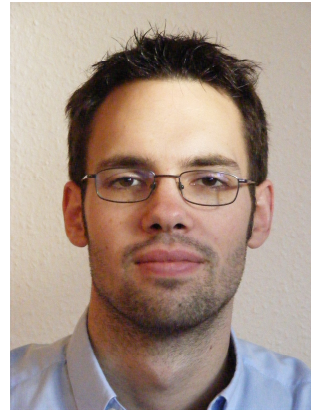
Bedanken möchte ich mich zudem bei allen Versuchsteilnehmern.

Ganz besonders danke ich Janna-Marit Zemlin für Ihre Unterstützung und Liebe.

Auch meinen Eltern gilt mein Dank dafür, dass sie mir Studium und Dissertation ermöglicht haben.

9. Lebenslauf

Name: Simon Prilop
Geburtsdatum: 13.11.1985
Geburtsort: 38518 Gifhorn
Anschrift: Gänsetor 3
38518 Gifhorn
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schulausbildung: Wilhelm Busch Grundschule, Gamsen
Erich-Kästner Orientierungsstufe, Gifhorn
Humboldt-Gymnasium, Gifhorn, 2005 Abitur

Studium: 2005 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Universität zu Lübeck

2007 1. Staatsexamen

2008 Beginn der Dissertation

2010 Beginn des Praktischen Jahres

- Curschmann-Klinik Timmendorfer Strand: Innere Medizin
- Sana Kliniken Lübeck: Chirurgie
- Praxis Dr. Otto in Lübeck: Allgemeinmedizin

2011 2. Staatsexamen