

**Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert**

**Neuroendokrine Antwort auf Stress und Stress-bezogene
Energiesupplementation bei normalgewichtigen jungen Männern**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Sektion Medizin –

vorgelegt von
Kristin Schlichting
aus Templin

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr.med. Achim Peters

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Eggers

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2013

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 14.08.2013

I. Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
1.1. Entdeckung der Eigensüchtigkeit des Gehirns	1
1.2. Die Lieferkette des Gehirns	2
1.3. Der direkte Brain-Pull	3
1.4. Der allokativer Brain-Pull	5
1.5. Der Body-Pull und der Such-Pull	6
1.6. Bedeutung des Brain-Pulls	7
2. Material und Methoden	9
2.1. Studienpopulation	9
2.2. Studienprotokoll	9
2.3. Trier Social Stress Test	15
2.4. Labormethoden	17
2.5. Statistik	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Psychosozialer Stress erhöht die anschließende Kohlenhydrataufnahme	19
3.2. Zusätzliche Kohlenhydrate erhöhen die Blutglukosekonzentration	21
3.3. Zusätzliche Kohlenhydrate erhöhen nicht die Seruminsulinkonzentration	22
3.4. Psychosozialer Stress ruft eine starke sympatho-adrenerge Antwort hervor, die mit der Insulinsuppression in Verbindung steht	22
3.5. Die Stressantwort wird nicht durch die exogene Energiezufuhr vermindert	26
4. Diskussion	27
4.1. Gesteigerte Kohlenhydrataufnahme nach psychosozialem Stress	27
4.2. CIS – zerebrale Insulinsuppression	29
4.3. Schlussfolgerung	32
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	35
7. Anhang	45
7.1. Aushang zur Probandenrekrutierung	45
7.2. Genehmigung der Studie von der Ethikkommission	46
7.3. TSST-Instruktionen des Versuchsleiters	47
7.4. TSST-Fragen des Gremiums	48
7.5. Diagramme der Glukose- und Insulinkonzentration der Versuchsgruppen 2-4	49

8. Danksagung.....	52
9. Lebenslauf.....	53
II. Tabellenverzeichnis.....	III
III. Abbildungsverzeichnis.....	IV
IV. Abkürzungsverzeichnis.....	V

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets.....	14
Tabelle 2: Übersicht des Versuchsablaufs.....	15
Tabelle 3: Menge der verzehrten Lebensmittel vom hochkalorischen Buffet während der Stressbedingung und der Nicht-Stressbedingung.....	20
Tabelle 4: ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen.....	24

III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Flussdiagramm der Lieferkette.....	3
Abb. 2:	Übersicht der Stressstudie.....	11
Abb. 3:	Blutglukosekonzentration der 10 Probanden, die eine Dextroseinfusion erhielten.....	12
Abb. 4:	Blutlaktatkonzentration der 10 Probanden, die eine Laktatinfusion erhielten.....	13
Abb. 5:	Makronährstoff- und Energieaufnahme während Stress- und Nicht-Stressbedingung bei den 10 Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten.....	19
Abb. 6:	Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nichtstressbedingung bei den 10 Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten.....	21
Abb. 7:	Hormonelle Reaktion aller vier Versuchsgruppen während der Stress- und Nicht-Stressbedingung.....	25
Abb. 8:	CIS in der Lieferkette (nach Kubera, 2011).....	30
Abb. 9:	Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nichtstressbedingung bei den 10 Probanden, die einen niedrigkalorischen Salat erhielten.....	49
Abb. 10:	Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nichtstressbedingung bei den 10 Probanden, die eine Dextroseinfusion erhielten.....	50
Abb. 11:	Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nichtstressbedingung bei den 10 Probanden, die eine Laktatinfusion erhielten.....	51

IV. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	univariate Varianzanalyse
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Curve
BMI	Body Mass Index
CIS	zerebrale Insulinsuppression
CK	Kreatinkinase
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLUT1	Glukosetransporter 1
GLUT4	Glukosetransporter 4
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
HLM	hierarchisches lineares Model
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
K _{ATP} -Kanal	Adenosintriphosphat-sensibler Kalium-Kanal
LH	lateraler Hypothalamus
LTP	Langzeitpotenzierung
MCAO	zerebraler Arterienverschluss
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
PVN	Nucleus paraventricularis
SF	Standardfehler
SNS	sympathisches Nervensystem
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSST	Trier Social Stress Test
VK	Variationskoeffizient
VMH	venteromedialer Hypothalamus
γ GT	γ -Glutamyltranspeptidase

1. Einleitung

1.1. Entdeckung der Eigensüchtigkeit des Gehirns

Das Gehirn spielt im Energiemetabolismus eine zentrale Rolle (Peters et al., 2004). Erste Anzeichen für die Eigensüchtigkeit (engl. Selfishness) des Gehirns lieferten die Daten der Pathologin Marie Krieger. Sie zeigte bereits 1921, dass das Gewicht des Gehirns während einer Hungerperiode nicht abnahm, während alle anderen Organe wie z.B. Herz, Leber, Nieren und Pankreas circa 40% ihres Gewichts verloren (Krieger, 1921). In der jüngeren Forschung konnte diese Beobachtung mittels modernen state-of-the-arts Techniken für fetale und erwachsene Menschen und Tiere bestätigt werden (Peters et al., 2011; Bosity-Westphal et al., 2009; Muhlau et al., 2007; Kind et al., 2005; Miller et al., 2002; Gong et al., 1998; Goodman et al., 1984). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Energieverteilung innerhalb des Organismus nicht gleichmäßig erfolgt, sondern dass das Gehirn und die anderen Organe miteinander um die Energieressourcen konkurrieren (Peters, 2009).

Schon 1889 spekulierte der Physiologe Luigi Luciani, aufgrund seiner Beobachtungen bei hungernden Menschen, dass das Gehirn aktiv Energie aus dem Körper anfordern müsse, um das zerebrale Energiegleichgewicht aufrecht zu erhalten (Luciani, 1889). Gut 50 Jahre später beschäftigte sich auch Jean Mayer mit der Energieversorgung des Gehirns und entwarf die glukostatische Theorie (Mayer, 1953). Er nahm an, dass der Hypothalamus mithilfe bestimmter Rezeptoren die Blutglukosekonzentration feststellen könne und danach die Nahrungsaufnahme steuere. So könne die Blutglukosekonzentration konstant gehalten werden. Er vermutete, dass der Energiefluss vom Körper zum Gehirn rein passiv wäre und somit die Energieversorgung des Gehirns durch die Blutglukosekonzentration bestimmt würde. Die Nahrungsaufnahme stünde daher im Dienst der Energieversorgung des Gehirns. Mayer erkannte allerdings, dass er mit seiner Theorie nicht erklären konnte, warum Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II trotz hoher Blutglukosekonzentration weiteraßen. Nach seiner Theorie sollte eine hohe Blutglukosekonzentration den Appetit mindern.

Die Idee eines passiven Energieflusses zum Gehirn konnte unter anderem von Madsen et al. widerlegt werden. Sie fanden heraus, dass während akuten milden psychischen Stresses das Energieangebot des menschlichen Gehirns um 12% steigt (Madsen et al., 1995). Eine derart unverzügliche Zunahme des Energieangebotes legt die Existenz eines

zugrundeliegenden zerebralen *Anforderungsmechanismus* nahe. Auch mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte gezeigt werden, dass der Glukoseverbrauch bei physiologischer fokal-neuronaler Aktivität um mehr als 50% ansteigt (Fox et al., 1988). Der bei diesem Anstieg des Glukoseverbrauches zu erwartende Anstieg des Sauerstoffverbrauches fiel jedoch deutlich geringer aus. Das zeigte sich sowohl bei mentalem Stress als auch bei fokal-neuronaler Aktivität, sodass vermutet wird, dass die zusätzlich aufgenommene Glukose nicht sofort oxidiert wurde (Madsen et al., 1995; Fox et al., 1988). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass intermediäre Stoffwechselprodukte akkumulieren, die anschließend oxidiert werden (Madsen et al., 1999). Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, ob der *Energiebedarf* des Gehirns in einer Stresssituation wirklich erhöht ist.

1.2. Die Lieferkette des Gehirns

Bedarf, Angebot und Nachfrage sind Begriffe aus der Ökonomie und Logistik. Die Prinzipien und Gesetze einer ökonomischen Lieferkette wurden angewendet, um den zentralen und peripheren Energiemetabolismus des Körpers zu charakterisieren (Peters und Langemann, 2009). Die Lieferkette des Gehirns – mit dem zentralen Nervensystem als Endverbraucher – beschreibt den Energiefluss von der entfernten zur nahen Umwelt, über den Körper zum Gehirn. Diese Lieferkette ist verzweigt, das heißt, es ist möglich Energie in Zwischenspeicher wie Fettgewebe, Muskulatur und Leber umzuleiten (Abb. 1).

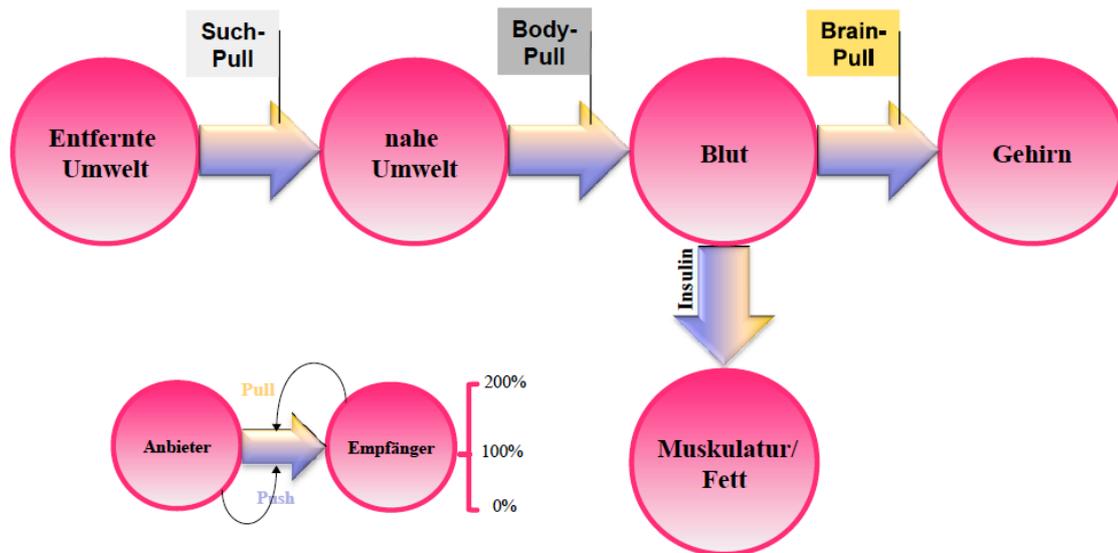


Abb. 1: Flussdiagramm der Lieferkette (nach Peters und Langemann, 2009)

Es ist ein generelles Prinzip von ökonomischen Lieferketten, dass der *Energiefluss* durch den Anbieter (Push-Komponente) und durch den Empfänger (Pull-Komponente) bestimmt wird (Slack et al., 2004). Mit anderen Worten, der Fluss wird durch Angebot und Nachfrage reguliert. In der Wirtschaft hat man herausgefunden, dass dieser Fluss besonderes effizient und schnell abläuft, wenn die Pull-Komponente dominiert (Peters, 2009).

Im menschlichen Körper gibt es zwei Brain-Pull-Mechanismen - den direkten und den allokativen - den Body-Pull und den Such-Pull. Diese stellen die Energieversorgung des Gehirns sicher (Peters, 2009).

1.3. Der direkte Brain-Pull

Der direkte Brain-Pull-Mechanismus findet auf zellulärer Ebene statt. Im Mittelpunkt stehen die Astrozyten, die mit ihren Endfüßchen Kontakte zu den Blutgefäßen des Gehirns herstellen. Dabei stellen sie eine wichtige funktionelle Verbindung zwischen dem Gefäßsystem und den Nervenzellen her, da sie die Aktivität der Neurone wahrnehmen und sie mit der Glukoseaufnahme verknüpfen können (Magistretti et al., 1999).

Durch eine Stimulation setzen 90% aller Nervenzellen Glutamat frei, das durch den synaptischen Spalt diffundiert und an der postsynaptischen Membran von spezifischen

Rezeptoren erkannt wird. Durch die Astrozyten wird das Glutamat schnell aus dem synaptischen Spalt eliminiert. Der Glutamatttransporter nutzt dazu einen elektrochemischen Natriumgradient, sodass eine starke Verknüpfung zwischen Glutamat- und Natriumaufnahme in den Astrozyten besteht (Bergles et al., 1997). Der Astrozyt muss nun das Glutamat recyceln und den Natriumgradienten wiederherstellen, der durch die Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) reguliert wird. Beide Prozesse benötigen Energie, wodurch die Adenosintriphosphat-(ATP)-Konzentration im Astrozyten abfällt (Magistretti et al., 1999).

Die Astrozyten nehmen nun über Glukosetransporter-1-(GLUT1)-Moleküle, die sich an ihren Endfüßchen und an der Blut-Hirn-Schranke befinden, Glukose aus dem Blut auf. Die GLUT1-Moleküle sind an ihrem intrazellulären Anteil mit ATP-Bindungskassetten ausgestattet (Blotgett et al., 2007). Sobald die Bindungskassetten kein ATP mehr binden öffnet sich der Transportkanal im GLUT1-Molekül, indem es seine Konformation ändert. Nun fließt Glukose in die Zelle, bis das Energiedefizit des Astrozyten ausgeglichen ist. Dann schließt ATP die Kanäle wieder (Peters, 2009).

Der Astrozyt verstoffwechselt die Glukose glykolytisch, das heißt, es entstehen zwei Moleküle ATP und Laktat. Davon benötigt der Astrozyt ein Molekül ATP für die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ und ein Molekül ATP für die Verstoffwechslung von Glutamat zu Glutamin. Glutamin wird nun freigesetzt und vom Neuron wieder zu Glutamat synthetisiert (Magistretti et al., 1999). Das entstandene Laktat wird nun entweder im Astrozyt weiter oxidiert oder dem Neuron zu Deckung seines Energiebedarfs zur Verfügung gestellt (Schurr et al., 1999; Bittar et al., 1996).

Durch diesen „energy-on-demand“-Prozess, der 1994 von Luc Pellerin und Pierre Magistretti entdeckt wurde, kann das Neuron seinen aktuellen Energiebedarf mittels seiner benachbarten Astrozyten decken (Magistretti et al., 1999; Pellerin und Magistretti, 1994). Dies ist wichtig, da das Gehirn nur sehr begrenzte Energiespeichermöglichkeiten besitzt (Peters et al., 2007).

Rouach et al. konnten außerdem zeigen, dass die Astrozyten nicht nur als einzelne Einheit funktionieren, sondern ein perivaskuläres metabolisches Netzwerk bilden. Dadurch wird ein aktivitätsabhängiger interzellulärer Austausch von Energiemetaboliten ermöglicht, der eine neuronale Aktivität sicherstellt (Rouach et al., 2008).

1.4. Der allokativer Brain-Pull

Ähnlich dem Astrozyten, der Energie aus dem Blut anfordert, kann das Gehirn Energie aus den Speicherdepots des Körpers anfordern. Dies ist der allokativer Brain-Pull-Mechanismus. Auch hier ist der ATP-Spiegel die entscheidende Messgröße, allerdings ist nicht die astrozytäre, sondern die neuronale ATP-Konzentration von Bedeutung (Peters, 2009).

Die Neuronen des ventromedialen Hypothalamus (VMH) reagieren besonders empfindlich auf Veränderung der zerebralen intrazellulären ATP-Konzentration (Evans et al., 2004; Miki et al., 2001). Spanswick et al. konnten zeigen, dass die ATP-Konzentration mittels ATP-sensitiver Kaliumkanäle überwacht wird (Spanswick et al., 1997). Bei einem Abfall der intrazellulären ATP-Konzentration wird von den präsynaptischen VMH-Neuronen weniger γ -Aminobuttersäure (GABA) freigesetzt, wodurch die postsynaptischen glutamatergen VMH-Neurone depolarisieren (Chan et al., 2007). Dadurch wird das sympathische Nervensystem (SNS) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA) aktiviert um so die Insulinsekretion und -wirkung zu hemmen (Tong et al., 2007; Mulder et al., 2005; Ahren, 2000).

Die sympathischen Fasern und Kortisol hemmen an den β -Zellen des Pankreas bei zerebralem Energiemangel die Insulinsekretion (Frühwald-Schultes et al., 2000; Dunning et al., 1988, Woods und Porte, 1974). Da die Aufnahme von Glukose in das Fett- und Muskelgewebe durch das insulinabhängige Glukosetransporter-4-(GLUT4)-Molekül erfolgt, können diese VMH-getriggerten Mechanismen die Aufnahme der Glukose in die peripheren Speicher limitieren, wenn der Energiebedarf des Gehirns erhöht ist. Die Glukose kann nun vermehrt über die insulinunabhängigen GLUT1-Moleküle ins Gehirn gelangen (Peters und Langemann, 2009).

Des Weiteren ziehen die sympathischen Fasern des VMH direkt zur Muskulatur und zum Fettgewebe und hemmen dort den GLUT4 (Lembo et al., 1994). Die an den Fettzellen aus den sympathischen Nervenenden freigesetzten Katecholamine interferieren außerdem auf molekularer Ebene mit der Translokation des GLUT4 aus dem Zellinneren in die Zellmembran (Mulder et al., 2005).

Ist die Konzentration an intrazellulärem ATP im Gehirn übermäßig hoch, bindet ATP an niedrig-affine Kalium_{ATP}-Kanäle (K_{ATP} -Kanäle) auf den GABAergen VMH-Neuronen

(Chan et al., 2007). Daraufhin setzen diese präsynaptischen Neurone vermehrt den hemmenden Neurotransmitter GABA frei, sodass die glutamatergen postsynaptischen Neurone gehemmt werden. Auf diese Weise wird der VMH-getriggerte Brain-Pull-Mechanismus bei ausreichend hohem intrazellulärem ATP wieder terminiert (Peters, 2009).

Auf den glutamatergen Neuronen gibt es jedoch eine andere Form von K_{ATP} -Kanälen. Sie sind, im Gegensatz zu den erstgenannten, hoch-affin für ATP (Griesemer et al., 2002; Zawar et al., 1999). Dadurch kommt es zu einem einfachen Regelprinzip (Peters et al., 2007): Bei Energiemangel im Gehirn binden nur die hoch-affinen K_{ATP} -Kanäle ATP, sodass der Brain-Pull aktiviert wird. Nun wird die ATP-Konzentration im Gehirn erhöht, wodurch die niedrig-affinen K_{ATP} -Kanäle auf den GABAergen Neuronen auch ATP binden und somit ihre hemmende Wirkung dominiert. Das führt zur erneuten Terminierung des allokativen Brain-Pulls. Auf diese Weise entsteht ein Gleichgewichtspunkt, der die Homöostase des zerebralen intrazellulären ATP definiert.

1.5. Der Body-Pull und der Such-Pull

Im distalen Teil der Lieferkette gibt es zwei weitere Pull-Mechanismen, die für die Aufnahme von Energie aus der Umwelt verantwortlich sind. Body-Pull und Such-Pull werden aktiviert, wenn die Blutglukosekonzentration fällt (Peters et al., 2007). Im Mittelpunkt stehen hierbei die Neurone des lateralen Hypothalamus (LH), die Orexin freisetzen und damit Nahrungsaufnahme, Wachheit und belohnungssuchendes Verhalten initiieren (Kelley et al., 2005; Lin et al., 1999; Cai et al., 1999).

Die orexinfreisetzenden Neurone besitzen auf ihrer Zelloberfläche Glukoserezeptoren mit denen sie die extrazelluläre Glukosekonzentration messen können (Burdakov et al., 2006). Die extrazelluläre Glukosekonzentration des Gehirns korreliert mit der Glukosekonzentration im Blut, ist jedoch um den Faktor 3 bis 10 geringer (Peters und Langemann, 2009). Die Neuronen des lateralen Hypothalamus reagieren jedoch nicht auf Änderungen der extrazellulären Laktatkonzentration (Gonzalez et al., 2008).

Fällt die Glukosekonzentration ab, werden in diesen Neuronen spezielle Kaliumkanäle geöffnet und die Zellen depolarisieren. Dadurch wird die Nahrungsaufnahme bzw. ein Suchverhalten (Such-Pull) initiiert, außerdem erhöht sich die Wachheit. Diese Neuronen reagieren jedoch nicht nur auf die extrazelluläre Glukosekonzentration, sondern auch auf

das Serum-Leptin. Dieses Hormon wird von den Adipozyten gebildet und reflektiert die Energiereserven in den peripheren Speichern. Schwinden also die Energiereserven des Körpers wird der Body-Pull- bzw. der Such-Pull-Mechanismus aktiviert, um die peripheren Speicher wieder aufzufüllen (Peters, 2009).

Sowohl das Auffüllen der peripheren Speicher als auch der Anstieg der Blutglukosekonzentration werden vom VMH koordiniert. Dieser kann nicht nur, wie bereits beschrieben, die Insulinsekretion und -wirkung, sondern auch den LH hemmen (Sakurai et al., 2005; Oomura et al., 1964). Somit ist der VMH unverzichtbar für die Aufrechterhaltung des systemischen Energiegleichgewichts (Dhillon et al., 2006).

1.6. Bedeutung des Brain-Pulls

Neuere Veröffentlichungen der Neuroenergetik zeigen, dass ein hoch-reaktiver Brain-Pull-Mechanismus in einer Hungerperiode unverzichtbar ist, um den hohen Energiebedarf des Gehirns kontinuierlich zu decken. Gleichermäßen konnte gezeigt werden, dass ein niedrig-reaktiver Brain-Pull-Mechanismus zu Übergewicht und Diabetes mellitus Typ II führt (Kubera et al., 2012). Bei einem niedrig-reaktiven Brain-Pull kann das Gehirn nicht mehr genügend Energie aus dem Körper anfordern und gleicht dieses Defizit mittels des Body-Pulls und Such-Pulls mit Energie aus der Umwelt aus. Dadurch wird mehr Energie aufgenommen als eigentlich benötigt wird. Die nicht benötigte Energie wird dann in den Zwischenspeichern gespeichert (Peters und Langemann, 2009).

Auch am Beispiel des Morbus Addison kann man die Bedeutung eines hochreaktiven Brain-Pulls für die Aufrechterhaltung des zerebralen Energiegleichgewichts erkennen. Bei dieser Erkrankung besteht ein Ungleichgewicht zwischen zerebralem Energieangebot und -nachfrage. Dieses Ungleichgewicht entsteht durch eine veränderte zerebrale Energienachfrage. Addison-Patienten, die einen Ausfall des gesamten Stresssystems haben, zeigen nicht nur eine fehlende sympatho-adrenerge Aktivität, sondern leiden auch an neuroglukopenischen Symptomen wie Schwindel, Benommenheit, Verwirrtheit und Koma (Klement et al., 2010) (Neuroglukopenie zeigt den Mangel an Energie [Glukose] im Gehirn an). Dieses zerebrale Energiedefizit kann teilweise durch die Aufnahme von hochkalorischer Nahrung ausgeglichen werden (Klement et al., 2010).

Ein weiteres Ungleichgewicht zwischen zerebralem Angebot und Nachfrage wird bei der Hypoglykämie beobachtet. Hier ist das veränderte zerebrale Energieangebot der Auslöser des Ungleichgewichts. Wenn zu wenig Glukose im Blut zirkuliert, zum Beispiel bei einer Überdosierung des Insulins bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus, ist das zerebrale Glukoseangebot zu gering, um den hohen Bedarf des Gehirns zu decken. Das löst die oben genannten neuroglukopenischen Symptome aus, die den zerebralen Energiemangel anzeigen. Das Gehirn aktiviert das SNS und das HPA-System, um Energie aus den Energiereserven des Körpers anzufordern und so seinen Energiebedarf zu decken. Der Mensch spürt dies durch autonome Symptome (Herzrasen, Zittern, kalte Hände, Schwitzen, Aufregung). Dieser funktionelle Brain-Pull kann von der hypoglykämischen Person wahrgenommen werden. In dieser Situation benötigt das Gehirn den beschriebenen Body-Pull um einen Anstieg der Blutglukosekonzentration zu erzielen. Während einer Hypoglykämie wird dieser Body-Pull als ausgeprägtes Gefühl von Heißhunger wahrgenommen.

Es bleibt bisher unklar, ob eine Stresssituation auch durch ein Ungleichgewicht von zerebralem Angebot und Nachfrage charakterisiert ist. Wenn ja, wäre eine Aktivierung des SNS und des HPA-Systems sowie eine gesteigerte Nahrungsaufnahme nach der Stresssituation zu erwarten – ähnlich den Anzeichen einer Hypoglykämie.

Vor diesem Hintergrund möchte ich in der vorliegenden Dissertation folgende Fragestellung untersuchen: Wie verhalten sich zerebrales Angebot und Nachfrage bei Menschen in einer psychosozialen Stresssituation? Wird auch beim Menschen die Insulinsekretion während der Stressphase unterdrückt? Wird durch eine Stresssituation mehr zuckerhaltige Nahrung konsumiert um Glukose für das Gehirn bereitzustellen?

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Für die Durchführung der Studie wurden 53 gesunde Männer rekrutiert. Davon konnten 40 Probanden im Alter von 18 bis 33 Jahren ($22,2 \pm 0,5$ Jahre) und mit einem normalen Body-Maß-Index (19,8 bis 25,2 ($22,6 \pm 0,3$) kg/m^2) in unsere Studie eingeschlossen werden. Die übrigen 13 Männer erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Zur Rekrutierung nutzen wir Aushänge sowie Kleinanzeigen im Internet (Anhang 7.1 Aushang).

Alle Probanden erfüllten folgende Einschlusskriterien: normale sportliche Aktivität, unauffällige Laborwerte (Elektrolyte, TSH, CK, GOT, GPT, γ GT, kleines Blutbild, Gerinnung), keine physischen oder psychischen Erkrankungen, keine Nikotin-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, keine Nacharbeit, keine Schlafstörungen oder außergewöhnliche Stresssituationen in den letzten zwei Wochen sowie keine Blutspende in den letzten vier Wochen vor der Studienteilnahme. Ein auffälliges Essverhalten sowie chronischer Stress wurden jeweils mit dem „Fragebogen zum Essverhalten“ (Pudel und Westhöfer, 1989) und dem Fragebogen „Trier Inventar zum chronischen Stress“ (Schulz et al., 2004) ausgeschlossen.

Alle Probanden wurden über den Ablauf und die möglichen Risiken des Versuchs aufgeklärt und haben schriftlich eingewilligt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt und in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Anhang 7.2 Genehmigung der Studie von der Ethikkommission).

2.2 Studienprotokoll

Da diese Studie Teil eines größeren Projektes ist, habe ich bei der Versuchsdurchführung mit drei weiteren Doktorandinnen, Irena Zeiß, Saskia Otte und Ann-Sophie Lindenberg, zusammengearbeitet. Die drei anderen Doktorandinnen haben thematisch abgetrennte Hypothesen mit Schwerpunkt auf Stimmung, weitere Blutparameter und autonome bzw. neuroglukopenische Symptomen bearbeitet.

Bei den im Folgenden beschriebenen Tätigkeiten haben wir so zusammengearbeitet, dass pro Versuchstag mindestens zwei Doktorandinnen den jeweiligen Probanden betreut haben.

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in vier verschiedene experimentelle Gruppen eingeteilt, die sich in der bereitgestellten Energie unterschieden (hochkalorische Buffet, niedrigkalorischer Salat, Dextroseinfusion, Laktatinfusion; Abb. 2).

Jeder Proband nahm an zwei Versuchsbedingungen (Stress- und Nicht-Stressbedingung) mit einem Intervall von sieben bis vierzehn Tagen zwischen den beiden Bedingungen teil. Die Studie wurde einfach blind durchgeführt, das heißt den Probanden wurde nicht mitgeteilt, welche Art von Infusion sie erhielten.

Die Versuche wurden in einem schallisolierten Raum durchgeführt, in dem der Proband auf einem Bett lag. In jeden Arm wurde ein Venenverweilkatheter gelegt. Über eine der Kanülen wurde die Infusion verabreicht, über die andere wurde aus dem Nebenraum Blut über einen dünnen Schlauch abgenommen, sodass der Proband durch die Blutentnahmen nicht gestört wurde. In dem Raum waren ein Mikrofon und eine Kamera installiert, um den Studienteilnehmer zu überwachen und mit ihm zu kommunizieren.

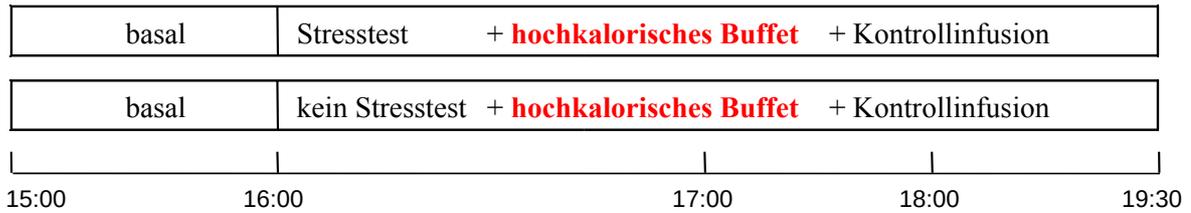
Nach 2,5-stündiger Nahrungskarenz erschienen die Probanden um 12.30 Uhr in der klinischen Forschungseinrichtung der Universität zu Lübeck. Sie wurden körperlich untersucht und zu den studienrelevanten Vorerkrankungen befragt. Mithilfe einer elektronischen Waage wurde das Körpergewicht auf 100g genau erfasst. Die Körpergröße wurde mit Hilfe eines Stadiometers auf 0,5 cm genau gemessen. Der BMI wurde als Körpergewicht (kg)/ Körpergröße (m²) berechnet.

Jeder Proband erhielt um 15.00 Uhr eine 250 ml Ringer-Infusionslösung (isomolar, bestehend aus Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kalziumchlorid und Wasser; Berlin Chemie AG Menarini in 12474 Berlin), um den Flüssigkeitsverlust durch die folgenden Blutentnahmen zu kompensieren.

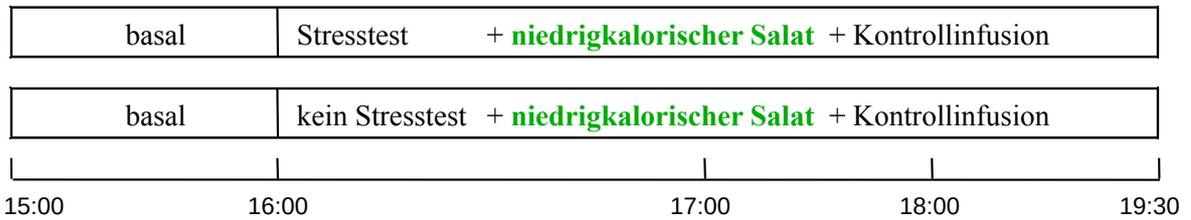
Anschließend erhielten die Probanden ein standardisiertes Mittagessen, das aus Kartoffeln, Erbsen und Karotten, Butter, Hähnchenbrustfilet, Margarine, Bratensoße, Tomaten und Joghurtdressing bestand. Zwischen 15.00 und 16.00 Uhr wurden alle 15 Minuten Blutentnahmen durchgeführt. Um 16.00 Uhr wurde dem Probanden für 40 Minuten die jeweilige Versuchsinfusion infundiert. Die Ringer-Infusionslösung wurde mit einer Infusionsrate von 7,5 ml/h/kg Körpergewicht verabreicht (Versuchsgruppen 1 und 2). Um eine ausreichende und sichere Dosierung der Dextrose- und Laktatinfusion zu

gewährleisten, wurden im Vorfeld Dosisfindungsstudien durchgeführt. Die Dextroseinfusion (500 ml Dextroseinfusion, 0,25 molar, DeltaSelect GmbH in Dreieich) wurde mit einer Infusionsrate von 5,4 ml/h/kg Körpergewicht appliziert (Versuchsgruppe 3), die Laktatinfusion (500 ml Laktatinfusion, 0,4 molar, Universitätsapotheke der Universität zu Lübeck) mit einer Infusionsrate von 7,5 ml/h/kg Körpergewicht (Versuchsgruppe 4).

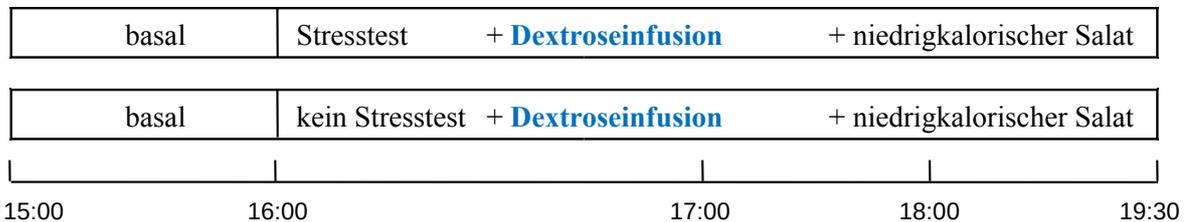
Gruppe 1: hochkalorisches Buffet + Kontrollinfusion (n=10)



Gruppe 2: niedrigkalorischer Salat + Kontrollinfusion (n=10)



Gruppe 3: Dextroseinfusion + niedrigkalorischer Salat (n=10)



Gruppe 4: Laktatinfusion + niedrigkalorischer Salat (n=10)

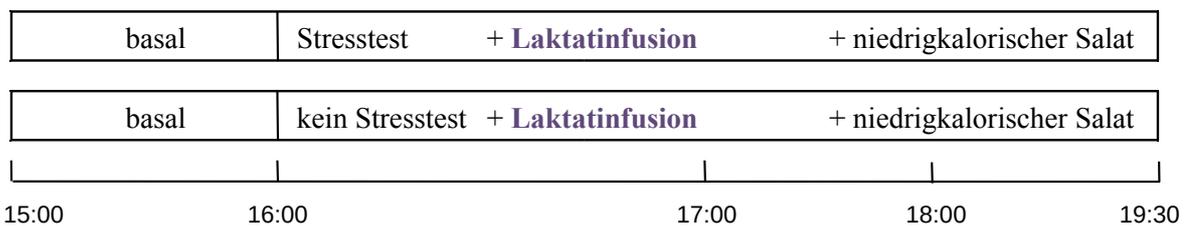


Abb. 2: Übersicht der Stressstudie

Wie in den Abbildung 3 und 4 zu sehen, zeigte sich nach Dextrose- und Laktatinfusion ein deutlicher Anstieg der Serumglukose- bzw. Serumlaktatkonzentration.

Die Dextroseinfusion führte zu einem Anstieg der Serumglukosekonzentration um 163% (Stressbedingung) und um 140% (Nicht-Stressbedingung); die Laktatinfusion führte zu

einem Anstieg der Serumlaktatkonzentration um 326% (Stressbedingung) und um 338% (Nicht-Stressbedingung).

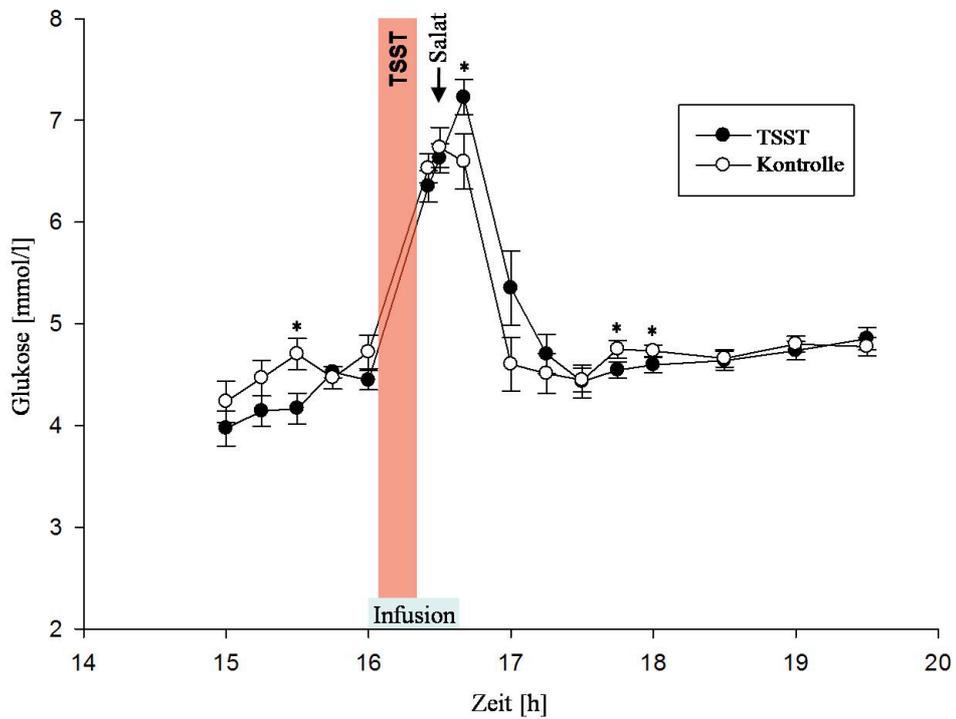


Abb. 3: Blutglukosekonzentration der 10 Probanden, die eine Dextroseinfusion erhielten

Die Werte sind Mittelwerte \pm Standardfehler.

*P<0,05; signifikanter Unterschied zur Nicht-Stressbedingung; abhängiger t-Test

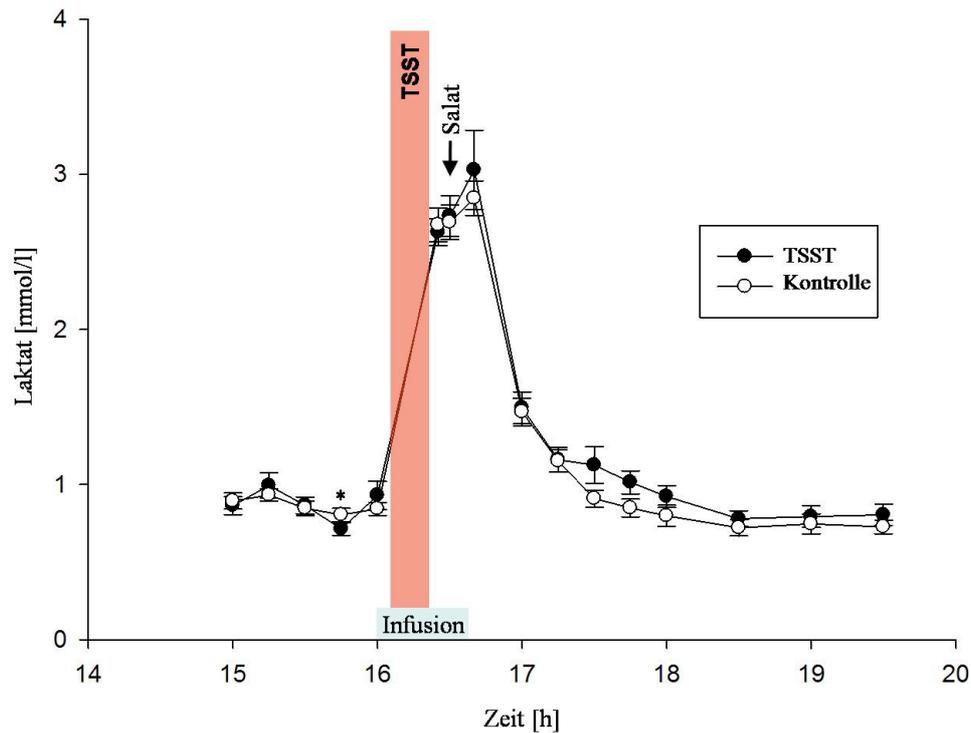


Abb. 4: Blutlaktatkonzentration der 10 Probanden, die eine Laktatinfusion erhielten
Die Werte sind Mittelwerte±Standardfehler.

* $P < 0,05$; signifikanter Unterschied zur Nicht-Stressbedingung; abhängiger t-Test

Um 16.00 Uhr begann der Trier Social Stress Test (TSST). Direkt nach dem Stresstest (um 16.25 Uhr und um 16.30 Uhr) wurde den Probanden Blut entnommen und um 16.30 Uhr wurde Ihnen das entsprechende Essen angeboten. Der Versuchsgruppe 1 wurde ein hochkalorisches Buffet angeboten, von dem die Probanden eine Stunde lang beliebig essen durften (Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets

Nahrungsmittel	Menge [g]	Energiegehalt [kJ]	Kohlenhydrate [g]	Fett [g]	Protein [g]
Kartoffelchips	200	4510	100	70	12
Erdnüsse	200	4980	28	98	50
Schokolade	100	2220	58,5	29,5	6,6
Muffins	160	2910	81,6	36,8	9,6
Gummibärchen	300	4300	234	0	18,6
Käse	60	760	0,01	14,4	12,9
Vanillepudding	150	950	22,5	12,9	5,3
Brötchen (dunkel)	75	770	36,5	1,3	6
Brötchen (hell)	70	660	31,6	1,3	4,6
Vollkornbrot	165	1350	64,4	2,3	10,1
Lachs	150	940	0,8	12	31,5
Fleischsalat	200	2620	14	58	14
Nuss-Nougat-Creme	40	860	21,6	12	2,8
Butter	30	950	0,2	25	0,2
Hackbällchen	300	3670	27	69	37,5
Salami	80	1090	0,8	20,8	17,6
Frischkäse	70	850	2,2	19,6	4,6
Orangensaft	1000	1800	90	10	90
Kondensmilch	100	460	10,8	4	7,5
Orangenlimonade	1000	1710	100	1	1
Kakao	500	860	35,5	0,5	15
Wasser					
Kaffee (koffein-frei)					
Tee					
Gesamt	4950	39220	960	498,4	357,4

Die angebotenen Nahrungsmittel wurden jeweils vor und nach dem Essen gewogen, so dass die verzehrte Menge auf den Energie- und Makronährstoffgehalt von einer Ernährungswissenschaftlerin analysiert werden konnte.

Die Versuchsgruppen 2-4 erhielten einen niedrigkalorischen Salat (durchschnittlicher Energiegehalt: $173,1 \pm 15,6$ kJ, Kohlenhydrate: $11,1 \pm 2,7$ g, Fett: $0,2 \pm 0,0$ g und Protein: $1,2 \pm 0,1$ g). Während und nach dem Essen erfolgten neun Blutentnahmen nach dem folgenden Schema: 16.40 Uhr; zwischen 17.00 Uhr und 18.00 Uhr alle 15 Minuten und zwischen 18.00 Uhr und 19.30 Uhr alle 30 Minuten. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht des Versuchsablaufes und den jeweils durchgeführten Blutentnahmen.

Während des gesamten Versuches war ein approbierter Arzt im Hintergrund tätig, der bei Rückfragen und eventuellen Problemen erreichbar war.

Der Ablauf der Nicht-Stressbedingung entspricht dem hier beschriebenen Vorgehen, außer dass der Stresstest nicht durchgeführt wurde.

Tabelle 2: Übersicht des Versuchsablaufs

<i>Uhrzeit</i>	<i>Arbeitsschritt</i>
12:30	Standardessen Aufklärung Anamnese
15:00	Blutentnahme 1 Ringerinfusion (250ml/h)
15:15	Blutentnahme 2
15:30	Blutentnahme 3
15:45	Blutentnahme 4
16:00	Blutentnahme 5 Vorbereitung TSST Infusion je nach Versuchsgruppe ¹
16:10	Beginn TSST
16:25	Blutentnahme 6
16:30	Blutentnahme 7 Buffet bzw. niedrigkalorischer Salat
16:40	Blutentnahme 8 Ende der Infusion
17:00	Blutentnahme 9
17:15	Blutentnahme 10
17:30	Blutentnahme 11
17:45	Blutentnahme 12
18:00	Blutentnahme 13
18:30	Blutentnahme 14
19:00	Blutentnahme 15
19:30	Blutentnahme 16

¹Gruppe 1 und 2: 7,5 ml/h/kg Körpergewicht Ringerlösung; Gruppe 3: 5,4 ml/h/kg Körpergewicht Dextroselösung, Gruppe 4: 7,5 ml/h/kg Körpergewicht Laktatlösung

2.3 Trier Social Stress Test (TSST)

Der Trier Social Stress Test (TSST) ist ein Standardinstrument, um psychosozialen Stress in einer Studiensituation zu erzeugen. Die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise

entspricht der von Kirschbaum et al. veröffentlichten Durchführung (Kirschbaum et al., 1993).

Der TSST besteht aus einer zehnminütigen Vorbereitungsphase und einer zehnminütigen Testphase, in der der Proband vor einem Prüfungsgremium fünf Minuten reden und fünf Minuten Kopfrechnen muss.

Während der Vorbereitungszeit, die um 16.00 Uhr begann, wurde der Proband in den vorbereiteten Prüfungsraum gebracht. In diesem Raum waren eine Videokamera sowie ein Tonbandgerät installiert. Außerdem saßen beim Eintreten des Probanden bereits die zwei Mitglieder des Prüfungsgremiums hinter einem Schreibtisch. Das Prüfungsgremium bestand jeweils aus einem männlichen und einem weiblichen Mitglied. Beide trugen weiße Kittel und zeigten während des gesamten TSST keine nonverbale, emotionale Reaktion auf die Rede des Probanden. Außerdem wurde dem Probanden gesagt, dass sie besonders auf Verhaltensbeobachtung geschult wären.

Der Proband wurde gebeten, sich vor das Mikrofon und die Kamera zu stellen. Als Nächstes wurde ihm erklärt, dass er im Folgenden die Rolle eines Bewerbers für einen Studienplatz bzw. einen Arbeitsplatz seiner Wahl spielen soll, der ein Vorstellungsgespräch bei unserem Gremium hat (TSST-Instruktionen des Versuchsleiters siehe Anhang 7.3). Der Proband hatte dann eine Vorbereitungszeit von drei Minuten, um sich Notizen für das kommende Bewerbungsgespräch zu machen, die er allerdings später nicht benutzen durfte. Anschließend musste er sich dem Prüfungsgremium als geeigneter Bewerber für die imaginäre Stelle vorstellen.

Falls der Proband in weniger als fünf Minuten mit seiner Rede fertig war, wurde er vom Gremium darauf aufmerksam gemacht, dass er noch Zeit habe. Bei einer Pause von mehr als 20 Sekunden begann das Gremium dem Probanden Fragen aus einer vorbereiteten Liste zu stellen (TSST-Fragen des Gremiums, siehe Anhang 7.3).

Nach genau fünf Minuten wurde die Rede unterbrochen und dem Probanden die nächste Aufgabe erklärt. Die zweite Aufgabe bestand darin, dass der Proband von der Zahl 2023 fortlaufend 17 subtrahieren sollte. Wenn er sich verrechnete oder zu lange brauchte, musste er jedes Mal von vorn beginnen. Nach fünf Minuten wurde auch diese Aufgabe abgebrochen und der Proband wurde wieder in den Versuchsraum gebracht. Dort wurde er wieder an das Blutentnahmesystem angeschlossen und hat je nach Versuchsbedingung das hochkalorische Buffet oder einen niedrigkalorischen Salat bekommen.

2.4 Labormethoden

Alle Blutproben wurden sofort nach der Abnahme zentrifugiert (Sigma Laborzentrifuge Typ 3-16K, Osterode am Harz, Deutschland) und die Überstände in Eppendorfgefäße pipettiert. Das Serum bzw. das Plasma wurde bis zur Analyse bei -60°C gelagert. Die Analyse der Proben wurde von einer medizinisch-technischen Assistentin durchgeführt.

Die Blutglukosekonzentration wurde mit der Hexokinase-Methode bestimmt (Abbott Clinical Chemistry, IL, USA, Intra-Assay- und Inter-Assay-Variationskoeffizient (VK): <5%).

Das Immulite 2000-System (Siemens, Los Angeles, USA) wurde verwendet um mit Hilfe eines immunologischen Test Seruminsulinkonzentration, Plasma-ACTH-Konzentration und Serumkortisolkonzentration zu bestimmen (Insulin: Intra-Assay-VK: 3,3-5,5%; Inter-Assay-VK: 4,1-7,3%; ACTH: Intra-Assay-VK: 6,7-9,5%; Inter-Assay-VK: 6,1-10,0%; Kortisol: Intra-Assay-VK: 5,2-7,4%, Inter-Assay-VK: 7,2-9,4%). Für die Bestimmung wurden verdünnte Serum- bzw. Plasmaproben auf eine vorbereitete Mikrotiterplatte gegeben, die jeweils entsprechende Antikörperlösungen enthielt. Die in der Lösung enthaltenen Antikörper waren enzymmarkiert und erzeugten bei Antigenbindung eine Chemolumineszenz mit deren Hilfe dann die entsprechende Konzentration des Substrats bestimmt werden konnte.

Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) ermittelt (Chromsystems Diagnostics von HPLC, München, Deutschland, Intra-Assay-VK: 1,7-11,4%, Inter-Assay-VK: 3,7-12,7%). Das für die Analyse benötigte Blut wurde in speziellen ClinRep®-Röhrchen (RECIPE, München, Deutschland) entnommen. Das daraus gewonnene Plasma wurde zusammen mit einem Elutionsmittel durch eine Trennsäule gepumpt, die die sogenannte stationäre Phase enthielt. Durch Bestimmung der verschiedenen Retentionszeiten und den Vergleich mit Standards konnte so die Konzentration der zu bestimmenden Substanzen ermittelt werden. Auch diese Analyse wurde von einer medizinisch-technischen Angestellten durchgeführt.

2.5 Statistik

Für die Datenanalyse benutzte ich die SPSS Statistiksoftware für Windows (SPSS 12.0, Inc., Chicago, USA). Die deskriptive Statistik ist angegeben als Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (SF). Die Unterschiede der Messwerte zwischen Stress- und der Nicht-Stressbedingung wurden mit Hilfe abhängiger t-Tests berechnet.

Mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen wurden die Unterschiede der Messwerte über die Zeit zwischen Stressbedingung und Nicht-Stressbedingung bestimmt. Dafür wurden die Zeit und die jeweilige Bedingung (Stress/ Nicht-Stress) als „Within-Subjectfactors“ angenommen und die Zuordnung zu den verschiedenen Versuchsgruppen als „Between-Subjectfactors“.

Um die Auswirkungen des Anstiegs der verschiedenen Stresshormone im Stresstest auf die Glukose- bzw. Insulinkonzentration der Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten, über den Zeitverlauf festzustellen, stellte ich ein zwei Level umfassendes hierarchisches lineares Model (HLM) mittels HLM 6.0 Software Paket für Windows auf (Raudenbush und Bryk, 2002; Singer et al., 2003). Level 1 war dabei die Veränderung der Glukose- bzw. Insulinkonzentration nach Verzehr des hochkalorischen Buffets über die Zeit als zu erklärende Variable. Level 2 war die „Area under the Curve“ (AUC_i, siehe Pruessner et al., 2003) der Katecholamin- bzw. Kortisolkonzentrationen. Dieser AUC_i-Wert wurde für jeden Probanden aufgrund der zwischen 16.00 Uhr und 16.30 Uhr entnommenen Blutproben berechnet (kurz vor und direkt nach dem Stresstest), um den Anstieg der jeweiligen Hormone im Stresstest zu erfassen. Ein P-Wert (zweiseitig) von 0,05 wurde als signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Psychosozialer Stress erhöht die anschließende Kohlenhydrataufnahme

Um zu überprüfen, ob psychosozialer Stress die Nahrungsaufnahme steigert, wurde 10 Probanden jeweils unmittelbar nach der Stress- bzw. Nicht-Stressintervention ein hochkalorisches Buffet angeboten. Die Kohlenhydrataufnahme stieg von $149,1 \pm 13,1$ g in der Nicht-Stressbedingung auf $183,4 \pm 15,6$ g in der Stressbedingung. Somit aßen die gestressten Probanden 34g mehr Kohlenhydrate (Haupteffekt Stress: $F=6,4$; $P<0,05$; Effekt der Reihenfolge der Versuchsbedingungen: $F=0,0$; n.s.).

Im Gegensatz zur Kohlenhydrataufnahme zeigten sich bei der Aufnahme von Eiweiß (Haupteffekt Stress: $F=0,0$; n.s.) und Fett (Haupteffekt Stress: $F=0,4$; n.s.), sowie bei der Gesamtenergiemenge keine Unterschiede zwischen Stress- und Nicht-Stressbedingung (Haupteffekt Stress: $F=1,8$; n.s.) (Abb. 5).

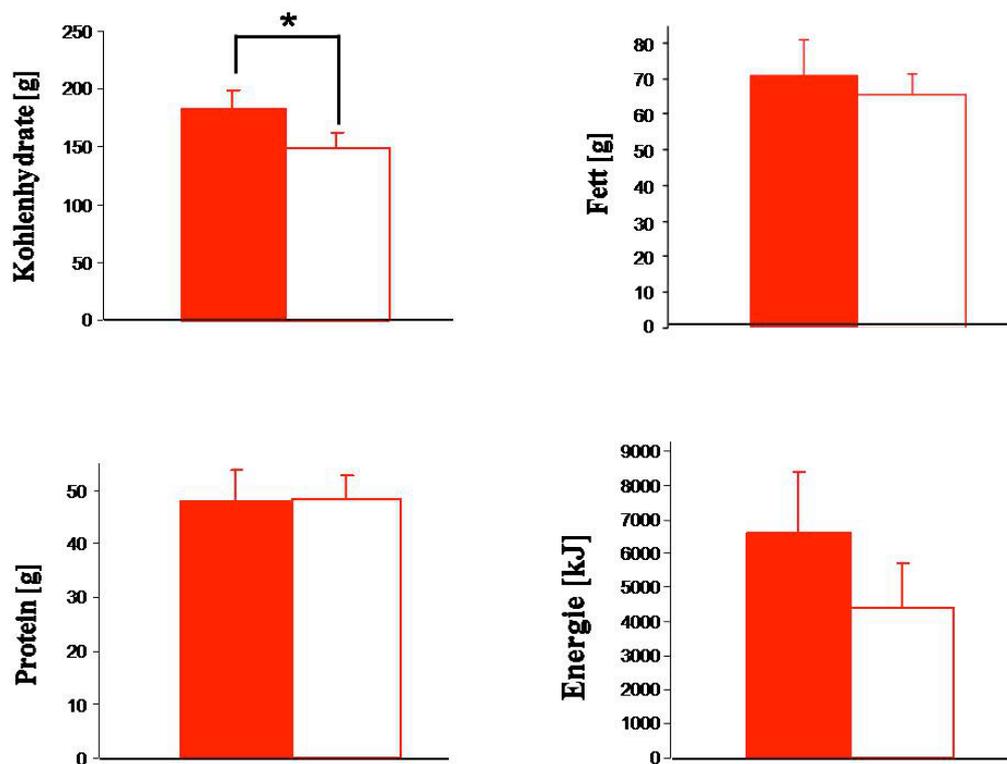


Abb. 5: Makronährstoff- und Energieaufnahme während Stress- und Nicht-Stressbedingung bei den 10 Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten

Die Werte sind Mittelwerte±Standardfehler; ausgefüllte Balken = Stressbedingung, nicht ausgefüllte Balken = Nicht-Stressbedingung

* $P<0,05$; mittels ANOVA für wiederholte Messungen

Die Probanden bevorzugten unter Stress keine bestimmten Lebensmittel des Buffets (Tab. 3). Insbesondere zeigten die Probanden keine Präferenzen für süße oder nicht-süße Kohlenhydrate.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Stresssituation die Kohlenhydrataufnahme von einem hochkalorischen Buffet steigert.

Tabelle 3: Menge der verzehrten Lebensmittel vom hochkalorischen Buffet während der Stress- und der Nicht-Stressbedingung

	Stress- bedingung (n=10)	Nicht-Stress- bedingung (n=10)	P-Wert
Kartoffelchips[g]	10.6±8.5	3.2±2.3	0.410
Erdnüsse [g]	10.6±5.2	4.6±2.2	0.270
Schokolade [g]	16.9±6.3	11.6±4.9	0.325
Muffins [g]	45.7±20.2	30.9±20.6	0.188
Gummibärchen [g]	50.4±12.6	29.8±5.5	0.080
Käse [g]	5.7±3.0	10.8±3.6	0.342
Vanillepudding [g]	85.0±23.2	63.0±22.7	0.472
Brötchen (dunkel) [g]	28.5±11.8	47.5±10.6	0.251
Brötchen(hell) [g]	50.0±11.1	53.8±12.0	0.735
Vollkornbrot [g]	23.2±17.5	12.9±7.5	0.436
Lachs [g]	28.3±11.3	42.4±12.5	0.172
Fleischsalat [g]	10.0±7.0	12.1±8.6	0.850
Nuss-Nougat-Creme [g]	7.8±5.2	3.1±3.1	0.268
Butter [g]	6.4±2.2	10.4±2.5	0.255
Hackbällchen [g]	71.9±24.4	75.1±18.1	0.877
Salami [g]	13.0±4.1	14.6±4.8	0.624
Frischkäse [g]	8.6±4.0	7.0±3.2	0.433
Orangensaft [g]	110.0±48.5	166.8±62.0	0.440
Kondensmilch [g]	1.8±1.8	1.9±1.9	0.343
Orangenlimonade [g]	158.9±103.9	113.4±50.9	0.497
Kakao [g]	102.7±68.5	60.3±51.0	0.660
Süße Nahrungsmittel ¹ [g]	577.4±81.4	478.9±64.7	0.104
Süße Getränke ² [g]	371.6±102.0	340.5±68.2	0.675

Die Werte sind Mittelwerte±Standardfehler; abhängiger t-Test

¹Schokolade, Muffins, Gummibärchen, Vanillepudding, Nuss-Nougat-Creme, Orangenlimonade, Orangensaft, Kakao

²Orangenlimonade, Orangensaft, Kakao

3.2 Zusätzliche Stresskohlenhydrate erhöhen die Blutglukosekonzentration

Um zu untersuchen, ob diese zusätzlichen Stresskohlenhydrate zu einem Anstieg der Blutglukosekonzentration führen, wurde während und nach dem Verzehr des hochkalorischen Buffets alle 15 Minuten die Blutglukosekonzentration bestimmt. In der Stressbedingung stieg diese nach Verzehr des hochkalorischen Buffets um 47%, während sie in der Nicht-Stressbedingung nur um 33% anstieg (Abb. 6) (Interaktion Zeit×Stress: $F=3,8$, $P<0,001$; Haupteffekt Zeit (16.00 Uhr und 16.40 Uhr bis 17.30 Uhr): $F=25,7$, $P<0,001$; Haupteffekt Stress: $F=3,4$; n.s.). Somit war die postprandiale Hyperglykämie nach der Stresssituation stärker ausgeprägt.

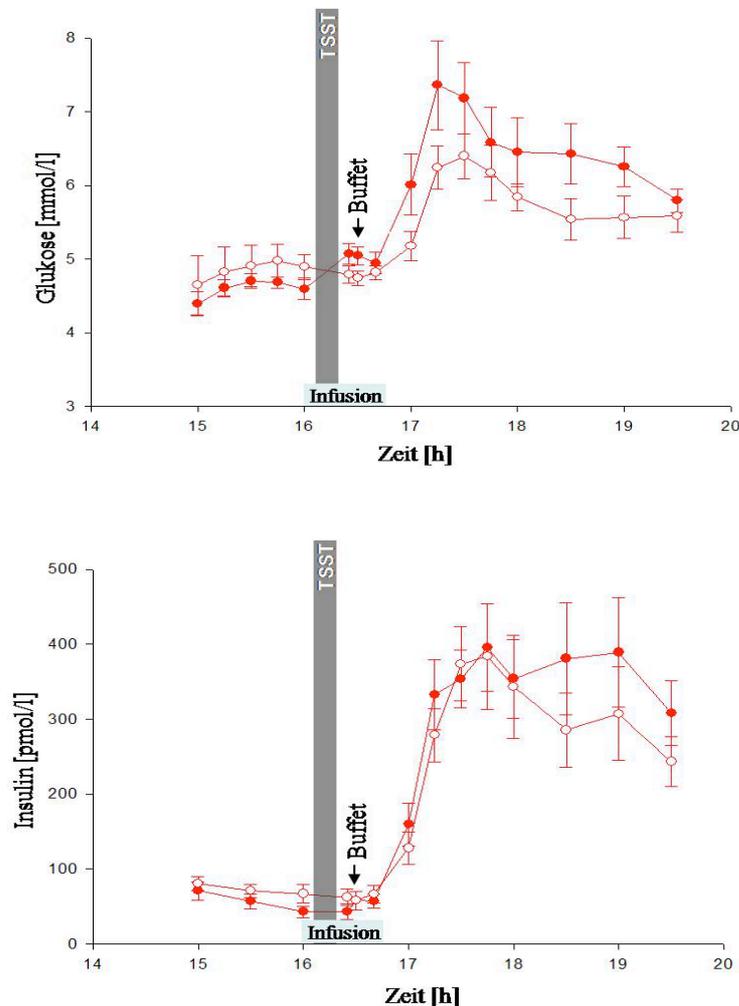


Abb. 6: Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nicht-Stressbedingung bei den 10 Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten

Die Werte sind Mittelwerte±Standardfehler; gefüllte Symbole = Stressbedingung, leere Symbole = Nicht-Stressbedingung

* $P<0,05$; signifikanter Unterschied zur Nicht-Stressbedingung; abhängiger t-Test

3.3 Zusätzliche Stresskohlenhydrate erhöhen nicht die Seruminsulinkonzentration

In Hinblick auf die postprandiale Hyperglykämie analysierte ich anschließend den begleitenden Anstieg der Insulinkonzentration. Die Erhöhung der Seruminsulinkonzentration nach dem Verzehr des hochkalorischen Buffets war in der Stress- und in der Nicht-Stressbedingung gleich (Abb. 9; Interaktion Zeit×Stress: $F= 2,5$, n.s.; Haupteffekt Zeit (16.00 Uhr und 16.40 Uhr bis 17.30 Uhr): $F=39,8$, $P<0,001$; Haupteffekt Stress: $F=0,1$, n.s.). Die Insulinsekretion ist also durch die höhere Blutglukosekonzentration nach dem Stresstest nicht angestiegen.

Dieses Muster der Insulinsuppression konnte nicht nur in der Erholungsphase nach dem Stresstest beobachtet werden. Bereits während des Stresstests stieg die Blutglukosekonzentration um 11% an (gemessen an den Blutentnahmen 16:00 und 16:25). Bei der Nicht-Stressbedingung konnte indes kein Anstieg der Glukosekonzentration nachgewiesen werden (-2%) (Abb. 6) (Interaktion Zeit×Stress: $F= 7,6$, $P<0,05$, Haupteffekt Zeit: $F= 5,0$, $P=0,05$; Haupteffekt Stress: $F= 0,0$, n.s.). Die erhöhte Blutglukosekonzentration während des Stresstestes erhöhte die Insulinsekretion nicht (Abb. 6) (Interaktion Zeit×Stress: $F= 0,3$, n.s.; Haupteffekt Zeit: $F=0,3$, n.s.; Haupteffekt Stress: $F= 3,1$, n.s.). Der Anstieg der Blutglukosekonzentration führte also weder während der Stresssituation noch in der folgenden Erholungsphase zu einem begleitenden Anstieg der Insulinsekretion.

3.4 Psychosozialer Stress erzeugt eine robuste sympatho-adrenerge Antwort

Um der Frage nachzugehen, ob die Insulinsekretion des Menschen in einer Stressphase unterdrückt wird, bestimmte ich die Konzentrationen von ACTH, Kortisol sowie den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin. Diese Konzentrationen waren bei den Probanden nach dem Stresstest deutlich erhöht. In der Versuchsgruppe, in der die Probanden das hochkalorische Buffet erhielten, stieg die Konzentration von Adrenalin um 72%, die NoradrenalinKonzentration um 148%, die ACTH-Konzentration um 184% und die Kortisolkonzentration um 131% (Abb. 7, rote Symbole). Ähnliche Ergebnisse konnten in der Versuchsgruppe 2 gezeigt werden, die nach dem Stresstest einen niedrigkalorischen Salat erhielten (Abb.7, grüne Symbole).

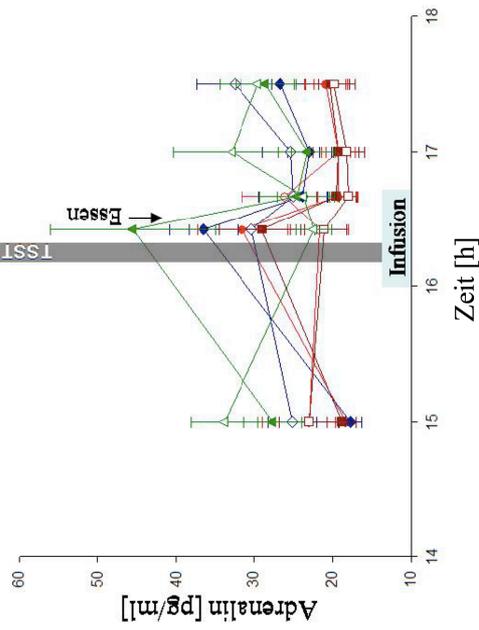
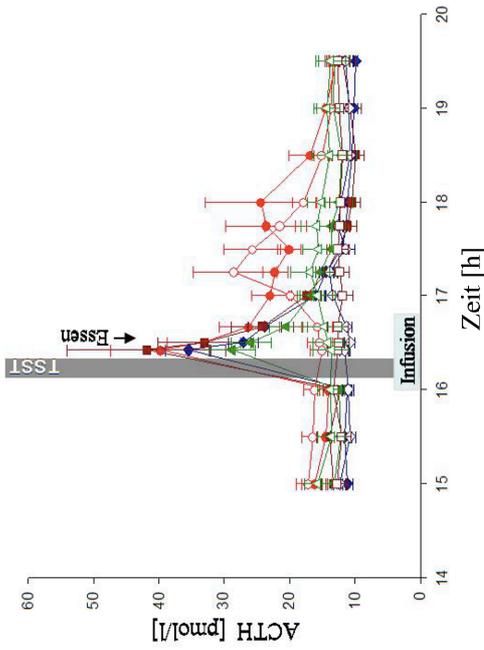
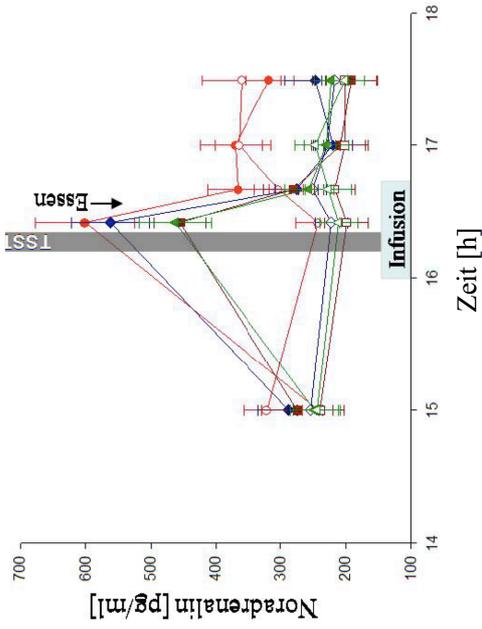
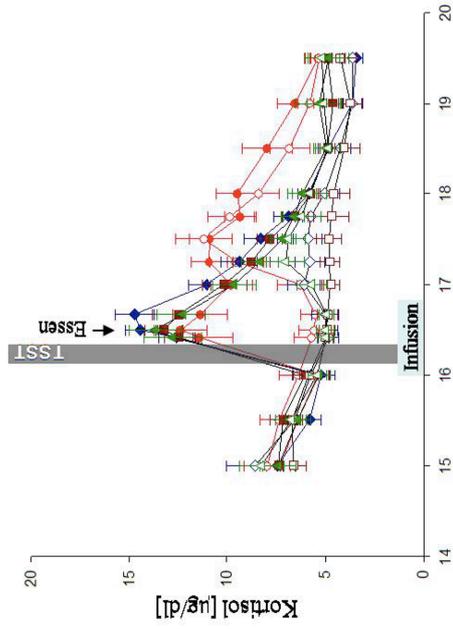
Um die Frage zu klären, ob eine simultane Energiesupplementation während des Stressstests Auswirkungen auf die Stressantwort hat, infundierte ich jeweils 10 Probanden Dextrose- bzw. Laktatlösung während der Stressintervention (Abb. 7, blaue und violette Symbole). Ich konnte zeigen, dass die Stressantwort, wiederum gemessen an Katecholamin-, ACTH- und Kortisolkonzentration von dieser intravenösen Energiezufuhr nicht beeinflusst wurde (Dextrose- oder Laktatinfusion gegen Placeboinfusion; Tab. 4, Spalte a).

Bei der gemeinsamen Untersuchung aller vier Versuchsgruppen (hochkalorisches Buffet, niedrigkalorischer Salat, Dextroseinfusion, Laktatinfusion) konnte ich zeigen, dass die Stressantwort, gemessen an Katecholamin-, ACTH- und Kortisolkonzentration robust war (Abb. 7, alle Farben; Tab. 4, Spalte b). Der soziale Stressstest erzeugte eine direkte hormonelle Antwort, die unbeeinflusst war durch das exogene Energieangebot.

Um bei den Probanden, die ein hochkalorisches Buffet nach der Stresssituation erhielten, eine mögliche Verbindung zwischen der sympatho-adrenergen Stressantwort und der Insulinsuppression zu zeigen, stellte ich ein hierarchisches lineares Modell (HLM) auf. Von den verschiedenen Indikatoren der Stressantwort (Katecholamine, Kortisol, ACTH) war Kortisol mit dem Muster der Insulinsuppression in dieser Versuchsgruppe assoziiert. Ein stärkerer Anstieg der Kortisolkonzentration nach dem Stressstest war mit einem steileren Anstieg der Blutglukosekonzentration nach dem Essen des hochkalorischen Buffets verbunden (Koeffizient für die Interaktion zeitliche Glukoseanstieg und AUC_i Kortisol = 0.000168, SE = 0.000068, P = 0.038, für die Stressbedingung; HLM). Es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Kortisolkonzentrationsanstieg in der Stressphase und dem Anstieg der Insulinkonzentrationen nach dem Essen des hochkalorischen Buffets (Koeffizient = 0.000702 SE = 0.000911, P = 0.463, nur für die Stressbedingung; HLM). Dieses Muster zeigt sich unabhängig von der Kohlenhydrataufnahme (Korrelationskoeffizient Kortisol-AUC_i und Kohlenhydratverzehr vom hochkalorischen Buffet: $r = -0.148$; P = 0.68).

Tabelle 4: ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen

	a. Der Anstieg der Stressantwort ist unbeeinflussbar von der intravenösen Energie-supplementation während der Stresssituation (Dextrose- oder Laktatinfusion gegen Placeboinfusion)	b. Die Stressantwort war in allen vier Versuchsgruppen robust (hochkalorisches Buffet, niedrig-kalorischer Salat, Dextroseinfusion, Laktatinfusion)	c. Der Rückgang der Stressantwort wurde nicht vom Verzehr eines hochkalorischen Buffets beeinflusst (hochkalorisches Buffet gegen niedrig-kalorischen Salat)	d. Der Rückgang der Stressantwort wurde nicht von der intravenösen Energie-supplementation beeinflusst (niedrig-kalorischer Salat gegen Dextrose-/ Laktatinfusion)
Adrenalin	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (15:00-16:25) × Stress: F=16,8; P<0,001 • Interaktion Zeit (15:00-16:25) × Stress × Gruppe: F=1,1; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (15:00-16:25) × Stress: F=16,6; P<0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:40-17:30) × Stress × Gruppe: F=2,6; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:25-16:40) × Stress × Gruppe: F=3,3; n.s.
Noradrenalin	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (15:00-16:25) × Stress: F=124,9; P<0,001 • Interaktion Zeit (15:00-16:25) × Stress × Gruppe: F=2,1; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (15:00-16:25) × Stress: F=146,2; P<0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:40-17:30) × Stress × Gruppe: F=1,8; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:25-16:40) × Stress × Gruppe: F=0,3; n.s.
ACTH	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:00-16:25) × Stress: F=38,3; P<0,001 • Interaktion Zeit (16:00-16:25) × Stress × Gruppe: F=0,5; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:00-16:25) × Stress: F=37,5; P<0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:40-17:00) × Stress × Gruppe: F=0,3; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:25-16:40) × Stress × Gruppe: F=0,9; n.s.
Kortisol	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:00-16:30) × Stress: F=190,1; P<0,001 • Interaktion Zeit (16:00-16:30) × Stress × Gruppe: F=0,4; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:00-16:30) × Stress: F=144,0; P<0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:40-17:00) × Stress × Gruppe: F=0,6; n.s. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion Zeit (16:30-16:40) × Stress × Gruppe: F=2,4; n.s.



and der

Stress- und Nicht-Stressbedingung

Die Werte sind Mittelwerte \pm Standardfehler; ausgefüllte

3.5 Die Stressantwort wird nicht durch exogene Energie vermindert

Desweiteren überprüfte ich, ob der Rückgang der Stressantwort durch orale oder intravenöse Energiezufuhr beeinflusst werden konnte. Der Abfall der Konzentrationen von Katecholaminen, ACTH und Kortisol nach der Stresssituation wurde nicht durch den Verzehr eines hochkalorischen Buffets beeinflusst (Tabelle 4, Spalte c; Abb. 7, grüne und rote Symbole).

Auch in den Versuchsgruppen 3 und 4 konnte kein Einfluss der intravenösen Energiesupplementation auf die Stressantwort festgestellt werden (Tabelle 4, Spalte d; Abb. 7, blaue und violette Symbole).

4. Diskussion

Die Ergebnisse meiner Dissertation zeigen, dass das Gehirn während einer Stresssituation Energie aus dem Körper anfordert. Die Stresssituation führt zu einer sympathoadrenergen Antwort, die durch einen Anstieg der Stresshormone Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und ACTH angezeigt ist. Gleichzeitig wird die Insulinsekretion supprimiert, was zu einer Zunahme des Glukoseangebots führt. Weiterhin konnte ich zeigen, dass die Kohlenhydrataufnahme von einem hochkalorischen Buffet nach der Stresssituation deutlich erhöht war.

4.1. Gesteigerte Kohlenhydrataufnahme nach psychosozialem Stress

Die Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten, nahmen nach der psychosozialen Stresssituation 34g mehr Kohlenhydrate zu sich als in der Nicht-Stressbedingung. Ein normalgroßer, normalgewichtiger Mann nimmt täglich etwa 200g Kohlenhydrate auf. Davon erhält das Gehirn täglich etwa 130g, also ca. 2/3 der Gesamtmenge (Reinmuth et al., 1965). Verglichen damit erscheint die Menge von 34 g Glukose (17 % der Gesamtmenge), die zum Wiederauffüllen der Körperspeicher nach einer 10-minütigen Stresssituation aufgenommen werden, außergewöhnlich hoch.

Die Stresssituation scheint für dieses veränderte Essverhalten verantwortlich zu sein. Bereits verschiedene human-experimentelle Studien ließen vermuten, dass akuter Stress die Energieaufnahme beeinflusst (Zellner et al., 2006; Epel et al., 2001; Oliver et al., 2000; Mitchell und Epstein, 1996; Heatherton et al., 1991). Es konnten Veränderungen bei der Auswahl der Nahrungsmittel sowie bei der Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel gezeigt werden (Zellner et al., 2006; Oliver et al., 2000). Rutters et al. konnten zeigen, dass bei normalgewichtigen Männern und Frauen nach einer Stresssituation die Nahrungsmittelaufnahme gesteigert war - trotz fehlenden Hungergefühls (Rutters et al., 2009). Greeno und Wing konnten zeigen, dass vor allem Menschen, die sich unter normalen Umständen in ihrer Ernährung einschränken (z.B. mittels Diät), während einer Stresssituation zur Nahrungsaufnahme neigen (Greeno et Wing, 1994). Sie bevorzugten hier vor allem hochkalorische Snacks (z.B. Schokolade). Auf Nachfrage antworteten über die Hälfte der Probanden, dass das Essen sie Trösten würde (Zellner et al., 2006).

Den Effekt des „tröstenden Essens“ haben Dallman et al. 2003 als „comfort food“-Hypothese zusammengefasst (comfort food = engl. tröstendes Essen) (Dallman et al. 2003). Demnach soll „comfort food“ die Aktivität des Stresssystems reduzieren und dadurch die Stimmung der Probanden verbessern. Weiterhin wurde vermutet, dass die gewohnheitsmäßige Aufnahme von „comfort food“ in Stresssituationen zu Übergewicht und Zunahme von abdominellem Fettgewebe führt. Dabei sollen v.a. Glukokortikoide (z.B. Kortisol) für die Stimmung und die erhöhte Nahrungsaufnahme verantwortlich sein (Dallman et al., 2006; Dallman et al., 2005; Tataranni et al., 1996). Insgesamt gibt es verschiedene Studien, die einen gesteigerten Verzehr von „comfort food“ bei Menschen und Tieren nach akuten physikalischen und emotionalen Stresssituationen zeigen (Zellner et al., 2006; La Fleur et al., 2005; Oliver et al., 2000).

In meinen Experimenten zeigte sich die Stressantwort jedoch sehr robust. Auch hochkalorische Nahrung sowie verschiedene energiereiche Infusionen konnten die SNS- und die HPA-Antwort nicht abschwächen. Die Stressantwort, gemessen an den Stresshormonen ACTH, Kortisol, Noradrenalin und Adrenalin, zeigte in keiner Versuchsgruppe eine Veränderung durch exogene Energiesupplementierung. Allerdings konnten Hitze et al. zeigen, dass bei den Probanden, die eine exogene Energiesupplementierung bekamen, die neuroglukopenischen Symptome wie Schwindel, Benommenheit und Verwirrtheit sowie die Stimmung gebessert wurden (Hitze et al., 2012). Das erweitert die „comfort food“-Hypothese insofern, dass durch das Essen die Neuroglukopenie (griech.; neuro- = Nerv, gluk- = süß, -penie = Armut) ausgeglichen wird und durch dieses ausgeglichene zerebrale Energiedefizit auch die Stimmung der Probanden verbessert wird (Kubera et al., 2012). Nur durch eine ausreichende Deckung des Energiebedarfs kann dann die Funktion des Gehirns aufrechterhalten werden, da bei kritisch reduzierter zerebraler ATP-Konzentration sowohl die hemmenden als auch die erregenden Neurone funktionell inaktiv sind. Dieses Phänomen heißt „global silencing“ („globale Stille“) des zerebralen Kortex, dessen klinisches Korrelat das neuroglukopenische Koma ist (Mobbs et al., 2001).

Ein Hinweis auf diesen gesteigerten Bedarf ist die Entwicklung stress-induzierter neuroglukopenischer Symptome trotz einer normalen Blutglukosekonzentration. Gemäß des Energieerhaltungssatzes kann der zerebrale Energiegehalt nur abnehmen, wenn der zerebrale Energiebedarf das Angebot übersteigt. Mittels der invasiven Kety-Schmidt-Methode, die die gesamte zerebrale Glukoseaufnahme misst, konnte bereits früher gezeigt

werden, dass das Energieangebot für das Gehirn in einer mentalen Stresssituation gesteigert ist (Madsen et al., 1995). Der Nachweis einer Neuroglukopenie unmittelbar nach der Stresssituation zeigt also einen erhöhten zerebralen Energiebedarf an (Hitze et al., 2010).

4.2. CIS – zerebrale Insulinsuppression

Ich konnte zeigen, dass in der Erholungsphase nach der Stresssituation die Glukosekonzentration bei den Probanden, die ein hochkalorisches Buffet erhielten, stärker stieg als in der Nicht-Stressbedingung. Die in der Stressbedingung zusätzlich verzehrten Kohlenhydrate führten jedoch nicht zu einem korrespondierenden Insulinstieg, d.h. die Insulinkonzentrationen zeigten in der Nicht-Stress- und Stressbedingung keinen signifikanten Unterschied (Seite 19, Abb. 6). Von den Stresshormonen, die die sympatho-adrenerge Stressantwort anzeigen (ACTH, Kortisol, Noradrenalin, Adrenalin), zeigte nur die Kortisolkonzentration eine Assoziation mit diesem Muster der Insulinsuppression.

Das beschriebene Phänomen heißt zerebrale Insulinsuppression (CIS). Die bereits in der Einleitung als allokativer Brain-Pull bezeichneten Vorgänge sind die physiologische Grundlage des CIS und in Abb. 8 veranschaulicht.

Am Anfang steht der Abfall der zerebralen ATP-Konzentration. Dieser wird in der Amygdala, im VMH und im PVN registriert, woraufhin es zu einer Ausschüttung von ACTH, Noradrenalin, Adrenalin und Kortisol kommt. Durch diese Stresshormone werden die β -Zellen des Pankreas inhibiert, wodurch es zur Suppression der Insulinsekretion kommt. Dann steht an den zerebralen GLUT1 mehr Glukose zur Verfügung, da diese nicht in Muskulatur und Fettgewebe aufgenommen werden kann. CIS ist also ein zerebraler Energie-Anforderungsmechanismus und kann auf diese Weise als Brain-Pull interpretiert werden. Obwohl CIS bereits seit längerem bekannt ist, konnte ich mit meiner Arbeit erstmals zeigen, dass sie auch während einer Stresssituation stattfindet.

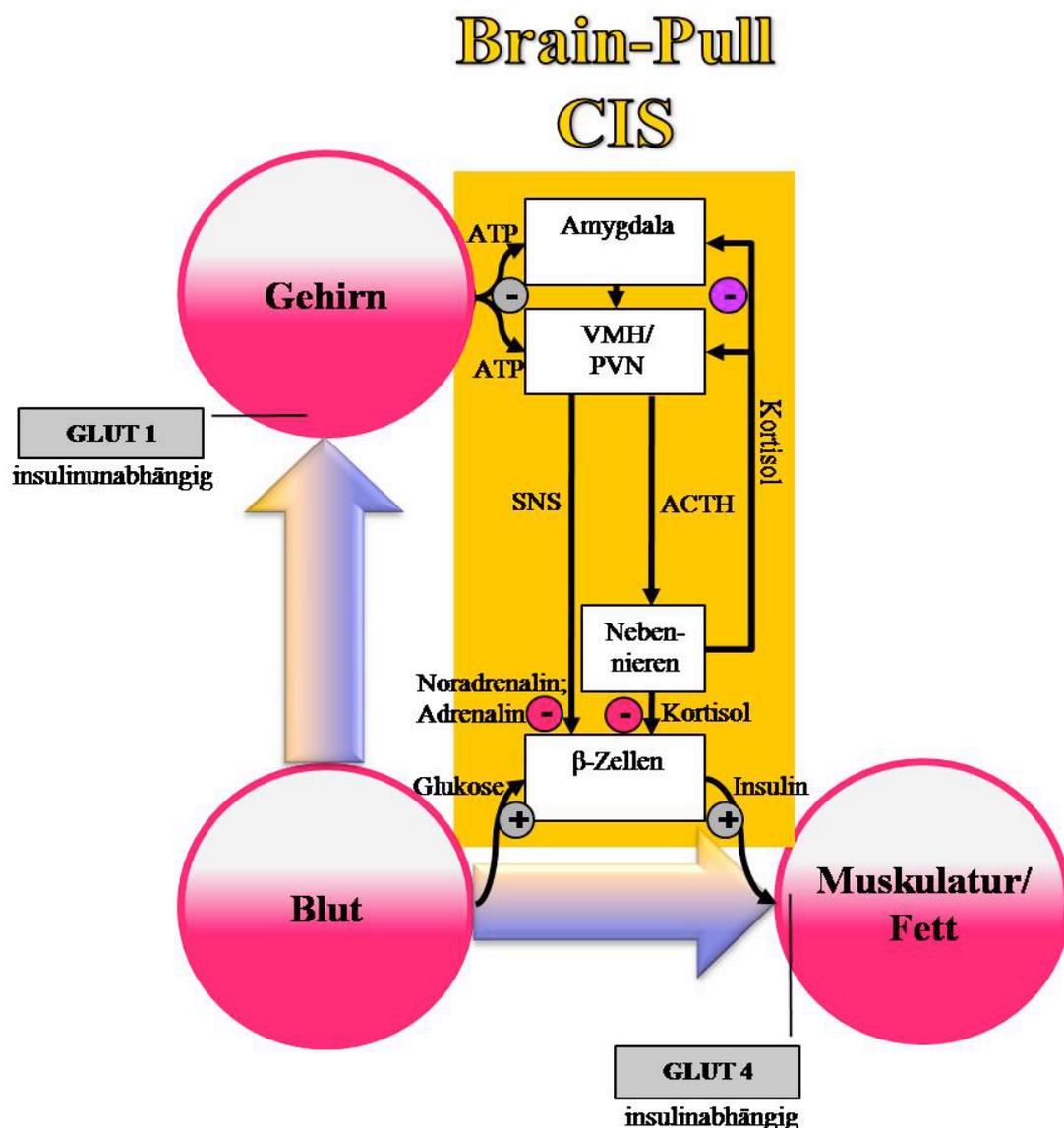


Abb. 8: CIS in der Lieferkette (nach Kubera et al, 2012)

Die Abbildung zeigt die physiologischen Mechanismen der CIS. Die Glukose fließt entweder zum Gehirn oder in Muskulatur und Fettgewebe. Fällt die zerebrale ATP-Konzentration führt dies zu einer Aktivierung der Neurone von Amygdala, VMH und PVN und somit zu einer Aktivierung von SNS und HPA. Als Zeichen der Stressantwort steigen die Konzentrationen von Noradrenalin, Adrenalin, Kortisol und ACTH. Die Insulinsekretion in den β -Zellen des Pankreas wird supprimiert und damit sinkt der GLUT4-vermittelte Glukosetransport in die Muskulatur und ins Fettgewebe. Die Rückkopplung und Begrenzung dieses Prozesses erfolgt über Kortisol.

Das Konzept eines neuroendokrinen Einflusses auf das Pankreas wurde schon in den 1970er Jahren von Steve Woods und Daniel Porte dargestellt. Schon damals konnten sie zeigen, dass CIS bei verschiedenen Arten von Stress auftritt, die die Energiehomöostase des Gehirns gefährden. Dazu gehören verschiedene Arten von Stress, inklusive einer

kalorienreduzierten Diät (Peters et al., 2011), Schlafentzug (Spiegel et al., 1999), Myokardinfarkt (Taylor et al., 1969), zerebraler Ischämie (Harada et al., 2009; McPherson et al., 2009), Verbrennungen (Allison et al., 1968), hämorrhagischer Schock (Cerchio et al., 1971), Subarachnoidalblutung (Kruyt et al., 2011), Hypoxie (Chen et al., 2007) und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) vom „Pink Puffer“-Typ (Franssen et al., 2011).

Als Beispiel dieser metabolischen Krisen konnten zwei tierexperimentelle Studien zeigen, dass CIS auch bei zerebraler Ischämie stattfindet. Bei Versuchsmäusen wurde ein zerebraler Arterienverschluss (MCAO) induziert. Als diese Mäuse einen Tag später, bei fortgeschrittener neuronaler Schädigung, eine größere Menge Glukose erhielten, waren sie nicht in der Lage, ihre Insulinsekretion entsprechend zu erhöhen. Die Kontrollmäuse (sham MCAO) zeigten jedoch einen signifikanten Insulinanstieg (Harada et al., 2009). Diese Beobachtungen deuten auf die Existenz eines CIS-Mechanismus hin, da das Gehirn diesen Anforderungsmechanismus aktiviert, um den zerebralen Energiemangel, der bei dem Verschluss einer Arterie entsteht, zu kompensieren.

In einem zweiten Versuch zeigten erwachsene Ratten nach dem MCAO ebenfalls die Charakteristika von CIS. Diese war besonders ausgeprägt bei Ratten, die zusätzlich postnatalen Stress erlitten hatten. Durch diesen postnatalen Stress, in Form schmerzhaften Injektionen und verschiedenen langen Separationsphasen von der Mutter, zeigten die Ratten dauerhaft erhöhte Serumkortisolkonzentrationen sowie eine ausgeprägtere CIS im späteren Erwachsenenleben (McPherson et al., 2009).

Die Stärke von CIS wird durch die Reaktivität des Stresssystems bestimmt. Eine Studie mit übergewichtigen Probanden sowie eine norwegische Langzeitstudie konnten dies bekräftigen. So konnten neuere Studien an übergewichtigen Probanden zeigen, dass bei ihnen während einer Stresssituation keine CIS nachgewiesen werden kann. Kubera et al. konnten zeigen, dass die sympathoadrenerge Reaktivität in einer Stresssituation geringer ausgeprägt ist (Kubera et al., 2012).

Eine große epidemiologische Studie in Norwegen konnte die Relevanz einer adäquaten Reaktivität des Stresssystems für stabiles Körpergewicht zeigen. Vor der 18-jährigen Beobachtungszeit nahmen die Probanden an einem Stresstest teil, um ihre sympathoadrenerge Reaktivität zu bestimmen. Nach der Beobachtungszeit wurde das Körpergewicht der Probanden bestimmt. Durch die statistische Auswertung der Daten

konnte die Studie zeigen, dass eine geringe sympathoadrenerge Reaktivität ein prognostischer Faktor für eine Gewichtszunahme ist (Flaa et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das Gehirn CIS nutzt, um sich selbst mit ausreichend Energie zu versorgen. Dieser Brain-Pull-Mechanismus ist auch während einer psychosozialen Stresssituation aktiv und deckt den erhöhten zerebralen Bedarf.

4.3. Schlussfolgerung

Ich konnte zeigen, dass das zerebrale Energieangebot und die -nachfrage in einer Stresssituation gesteigert sind. Das durchgeführte Stressexperiment zeigt das Zusammenspiel zwischen dem Brain-Pull und dem Body-Pull bei der Versorgung des menschlichen Gehirns. Während und nach der Stresssituation hat das Gehirn über die CIS Energie aus dem Körper angefordert und beim Verzehr des hochkalorischen Buffets über die Regulation der Nahrungsausnahme zusätzliche Energie aus der nahen Umwelt erhalten. So konnte durch die Kombination von Brain-Pull und Body-Pull das durch die Stresssituation entstandene zerebrale Energiedefizit ausgeglichen werden.

In der „Selfish Brain“-Theorie, die im Zeitraum von 1998 bis 2004 von Achim Peters begründet wurde, wurden bereits verschiedene Mechanismen beschrieben, die als funktionelle Elemente den hohen zerebralen Energiebedarf auf Kosten des restlichen Körpers ausgleichen. Dabei wurden unter anderem allokativer Steuermechanismen postuliert (Peters et al., 2004). Der allokativer Brain-Pull kann jedoch durch verschiedene Faktoren pathologisch und dauerhaft verändert werden. Diese Faktoren sind unter anderem extreme Stresssituationen sowie nahrungsmittelbezogene Konditionierung, Infektionserkrankungen, Hormone, Drogen und andere chemische Substanzen, die das autonome neuroendokrine System stören (Peters und Langemann, 2009). Als Hauptfaktor dieser pathologischen Veränderung wird nach neusten Erkenntnissen jedoch immer die Anpassung an Dauerstress angesehen (Kubera et al., 2012).

Des Weiteren sind die Neurone des limbischen Systems in der Lage, mittels sogenannter Langzeitpotenzierung (engl. long term potentiation, LTP), Erfahrungen des SNS zu speichern und so die Brain-Pull-Aktivität zu verändern (Peters et al., 2004). Hill et al. stellten fest, dass die in einer Stresssituation freigesetzten Glukokortikoide (v.a. Kortisol) im präfrontalen Kortex das Endocannabinoidsystem aktivieren. Über diese Aktivierung werden GABAerge Neurone gehemmt, was über weitere Zwischenschritte zur

Stimulation eines inhibitorischen Neuronennetzwerkes in der Stria terminalis führt, das zur Bildung einer negativen Feedbackschleife führt, die die Kortisolsekretion in der nächsten Stresssituation verändert (Hill et al., 2011). Auf diese Weise wird die hormonelle Stressantwort mit der neuronalen Aktivität verknüpft. So ist das Gehirn in der Lage aus den Informationen über seine Energieanforderungsmechanismen und deren Effektivität zu lernen und mithilfe seiner Plastizität die Pull-Mechanismen dann zu optimieren. Aus diesen Veränderungen ergeben sich Langzeitkonsequenzen für die Allokation der Energie für Gehirn und Körper. Durch das veränderte Essverhalten können Probleme wie Adipositas entstehen (Peters et al., 2004).

Die „Selfish Brain“-Theorie wurde bereits von verschiedenen Studien belegt und erweitert (Klement et al., 2010; Oltmanns et al., 2008; Schweiger et al., 2008; Peters et al., 2007; Steinkamp et al., 2007). Durch meine Dissertation kann der Geltungsbereich weiter ausgedehnt werden. Ich konnte die wichtige Rolle von CIS beim Menschen erstmals in einer akuten psychosozialen Stresssituation aufzeigen. Außerdem konnte ich darstellen, wie CIS als allokativer Brain-Pull-Mechanismus während einer Stresssituation funktioniert. Mithilfe der Lieferkette des Gehirns konnte ein Gesamtbild über den zentralen und peripheren Energiemetabolismus konstruiert werden. Dieses Gesamtbild fügt die Ergebnisse früherer Forschungen (Dallman, 2010; Rutters et al., 2009; de Kloet et al., 2008; McEwen, 2007; Morton et al., 2006; Swanson, 2000; Magistretti et al., 1999; Mitrakou et al., 1991; Woods und Porte., 1974) mit verschiedenen neuen Beobachtungen zusammen, wodurch ein besseres Verständnis von der Sonderstellung des Gehirns im Energiemetabolismus des Körpers möglich ist. Außerdem konnte ich zeigen, dass bei den Probanden durch die Stresssituation ein zerebrales Energiedefizit entstand und dass die Probanden nach der Stresssituation 34 g Kohlenhydrate zusätzlich zu sich nahmen, was 17% der täglichen Gesamtkohlenhydratmenge entspricht.

Mittels CIS kann das Gehirn also in einer Stresssituation Energie aus dem Körper anfordern. Nach der Stresssituation wird mittels des Body-Pulls zusätzlich Energie angefordert um das Angebot für das Gehirn weiter zu erhöhen und um dann die Energiespeicher des Körpers wieder aufzufüllen. Das Gehirn verhält sich in diesem Sinne „selfish“ (engl. eigensüchtig), da es sein Energieangebot aktiv selbst reguliert (Peters et al., 2004).

5. Zusammenfassung

Während einer akuten psychischen Stresssituation steigt das Energieangebot für das Gehirn um 12 % an. Um zu untersuchen, wie das Gehirn Energieangebot und -nachfrage während einer Stresssituation reguliert, untersuchte ich 40 Probanden. Die Probanden erschienen an 2 Tagen zu je einer Stressbedingung mit Trier Social Stress Test (TSST) und einer Nicht-Stressbedingung. Die Probanden wurden randomisiert in vier verschiedene Versuchsgruppen eingeteilt, die sich bezüglich der Energiebereitstellung während bzw. nach der Stresssituation unterschieden (hochkalorisches Buffet, niedrigkalorischer Salat, Dextroseinfusion, Laktatinfusion). Es wurden in regelmäßigen Abständen Blutproben genommen um anschließend die Konzentrationen von ACTH, Kortisol, Adrenalin und Noradrenalin zu analysieren. Ich konnte zeigen, dass die Kohlenhydrataufnahme durch die Stresssituation um 34g anstieg (von 149 ± 13 g in der Nicht-Stressbedingung auf 183 ± 16 g in der Stressbedingung; $P<0,05$). Während die zusätzlichen Stress-Kohlenhydrate die Blutglukosekonzentration erhöhten, steigerten sie die Seruminsulinkonzentration nicht. Die Suppression der Insulinsekretion war mit der sympatho-adrenergen Stressantwort, insbesondere mit dem Anstieg der Kortisolkonzentration, assoziiert. Die psychosoziale Stresssituation erhöhte die Konzentration von Adrenalin um 72% ($18,3\pm 1,3$ vs. $31,5\pm 5,8$ pg/ml; $P<0,05$), von Noradrenalin um 148% ($242,9\pm 22,9$ vs $601,1\pm 76,2$ pg/ml; $P<0,01$), von ACTH um 184% ($14,0\pm 1,3$ vs. $39,8\pm 7,7$ pmol/l; $P<0,05$) und von Kortisol um 131% ($5,4\pm 0,5$ vs. $12,4\pm 1,3$ µg/dl; $P<0,01$). Die sympatho-adrenerge Stressantwort konnte nicht durch die exogene Energiezufuhr (hochkalorisches Buffet oder energiereiche Infusionen) beeinflusst werden. Die Ergebnisse meiner Dissertation zeigen, dass das Gehirn in Stresssituationen Energie aus dem Körper anfordert und dabei einen Mechanismus nutzt, den wir als „zerebrale Insulinsuppression“ definieren. Mithilfe dieses Mechanismus kann das Gehirn seinen hohen Bedarf in Stresssituationen decken.

6. Literaturverzeichnis

- Ahren, B. (2000). Autonomic regulation of islet hormone secretion – implications for health and disease. *Diabetologia* 43, 393–410.
- Allison, S. P., Hinton, P., Chamberlain, M. J. (1968). Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients. *Lancet* 2, 1113–1116.
- Bergles, D. E., Jahr, C. E. (1997). Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron* 19(6):1297–308.
- Bittar, P. G., Charnay, Y., Pellerin, L., Bouras, C., Magistretti, P. J. (1996). Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 16(6):1079–89.
- Blodgett, D. M., De Zutter, J. K., Levine, K. B., Karim, P., Carruthers, A. (2007). Structural basis of GLUT1 inhibition by cytoplasmic ATP. *J Gen Physiol*. 130(2):157-68.
- Bosy-Westphal, A., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Hitze, B., Settler, U., Heller, M., Gluer, C. C., Heymsfield, S. B., Müller, M. J. (2009). Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 993–1001
- Burdakov, D., Jensen, L. T., Alexopoulos, H., Williams, R. H., Fearon, I. M., O’Kelly, I., Gerasimenko, O., Fugger, L., Verkhratsky, A. (2006). Tandem-pore K⁺ channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose. *Neuron* 50, 711–722.
- Cai, X. J., Widdowson, P. S., Harrold, J., Wilson, S., Buckingham, R. E., Arch, J. R., Tadayyon, M., Clapham, J.C., Wilding, J., Williams, G. (1999). Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 48, 2132–2137.
- Cerchio, G. M., Moss, G. S., Popovich, P. A., Butler, E., Siegel, D. C. (1971). Serum insulin and growth hormone response to hemorrhagic shock. *Endocrinology* 88, 138–143.
- Chan, O., Lawson, M., Zhu, W., Beverly, J. L., Sherwin, R. S. (2007). ATP-sensitive K(+) channels regulate the release of GABA in the ventromedial hypothalamus during hypoglycemia. *Diabetes* 56, 1120–1126.

- Chen, X. Q., Dong, J., Niu, C. Y., Fan, J. M., Du, J. Z. (2007). Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat. *Endocrinology* 148, 3271–3278.
- Choi, S., Sparks, R., Clay, M., Dallman, M. F. (1999). Rats with hypothalamic obesity are insensitive to central leptin injections. *Endocrinology* 140, 4426–4433.
- Dallman, M. F. (2010). Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 21, 159–165.
- Dallman, M. F., Pecoraro, N. C., La Fleur, S. E. (2005). Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity. *Brain Behav Immun.* 19(4):275-80.
- Dallman, M. F., Pecoraro, N. C., La Fleur, S. E., Warne, J. P., Ginsberg, A. B., Akana, S. F., Laugero, K. C., Houshyar, H., Strack, A. M., Bhatnagar, S., Bell, M. E. (2006). Glucocorticoids, chronic stress, and obesity. *Prog Brain Res.* 153:75-105.
- de Kloet, E. R., Karst, H., Joels, M. (2008). Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Front. Neuroendocrinol.* 29, 268–272.
- Dhillon, H., Zigman, J. M., Ye, C., Lee, C. E., McGovern, R. A., Tang, V., Kenny, C. D., Christiansen, L. M., White, R. D., and Edelstein, E. A. (2006). Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 49, 191–203.
- Dunning, B. E., Ahren, B., Veith, R. C., Taborsky Jr., G. J. (1988). Nonadrenergic sympathetic neural influences on basal pancreatic hormone secretion. *Am. J. Physiol.* 255, E785–E792.
- Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., Brownell, K. (2001). Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26:37–49.
- Evans, M. L., McCrimmon, R. J., Flanagan, D. E., Keshavarz, T., Fan, X., McNay, E. C., Jacob, R. J., Sherwin, R. S. (2004). Hypothalamic ATP-sensitive K⁺ channels play a key role in sensing hypoglycemia and triggering counterregulatory epinephrine and glucagon responses. *Diabetes* 53, 2542–2551.

- Flaa, A., Sandvik, L., Kjeldsen, S. E., Eide, I. K., Rostrup, M. (2008). Does sympathoadrenal activity predict changes in body fat? An 18-y follow-up study. *Am. J. Clin. Nutr.* 87, 1596–1601.
- Foster, M. T., Warne, J. P., Ginsberg, A. B., Horneman, H. F., Pecoraro, N. C., Akana, S. F., Dallman, M. F. (2009). Palatable foods, stress, and energy stores sculpt corticotropin-releasing factor, adrenocorticotropin, and corticosterone concentrations after restraint. *Endocrinology* 150(5):2325-33.
- Franssen, F. M., Sauerwein, H. P., Ackermans, M. T., Rutten, E. P., Wouters, E. F., Schols, A. M. (2011). Increased postabsorptive and exercise-induced whole-body glucose production in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 60, 957–964.
- Frühwald-Schultes, B., Kern, W., Born, J., Fehm, H. L., Peters, A. (2000). Comparison of the inhibitory effect of insulin and hypoglycemia on insulin secretion in humans. *Metabolism* 49(7):950–3.
- Gong, Q. Y., Roberts, N., Garden, A. S., Whitehouse, G. H. (1998). Fetal and fetal brain volume estimation in the third trimester of human pregnancy using gradient echo MR imaging. *Magn. Reson. Imaging* 16, 235–240.
- Gonzalez, J. A., Jensen, L. T., Fugger, L., Burdakov, D. (2008). Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. *Diabetes* 57, 2569–2576.
- Goodman, M. N., Lowell, B., Belur, E., Ruderman, N. B. (1984). Sites of protein conservation and loss during starvation: influence of adiposity. *Am. J. Physiol.* 246, E383–E390.
- Greeno, C. G., Wing, R. R. (1994). Stress-induced eating. *Psych Bull* 115:444-64
- Griesemer, D., Zawar, C., Neumcke, B. (2002). Cell-type specific depression of neuronal excitability in rat hippocampus by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Eur. Biophys. J.* 31, 467–477.
- Grundmann, S. J., Pankey, E. A., Cook, M. M., Wood, A. L., Rollins, B. L., King, B. M. (2005). Combination unilateral amygdaloid and ventromedial hypothalamic lesions: evidence for a feeding pathway. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, R702–R707.

- Harada, S., Fujita, W. H., Shichi, K., Tokuyama, S. (2009). The development of glucose intolerance after focal cerebral ischemia participates in subsequent neuronal damage. *Brain Res.* 1279, 174–181.
- Havel, P. J., Taborsky, G. J. Jr. (1989). The contribution of the autonomic nervous system to changes of glucagon and insulin secretion during hypoglycemic stress. *Endocr Rev.* 1989 Aug;10(3):332-50.
- Heatherton, T. F., Herman, C. P., Polivy, J. (1991). Effects of physical threat and ego threat on eating behavior. *J Pers Soc Psychol* 60:138–143.
- Hill, M.N., McLaughlin, R. J., Pan, B., Fitzgerald, M. L., Roberts, C. J., Lee, T. T., Karatsoreos, I. N., Mackie, K., Viau, V., Pickel, V. M., McEwen, B. S., Liu, Q. S., Gorzalka, B. B., Hillard, C. J. (2011). Recruitment of prefrontal cortical endocannabinoid signaling by glucocorticoids contributes to termination of the stress response. *J Neurosci.* 20;31(29):10506-15.
- Hitze, B., Hubold, C., van Dyken, R., Schlichting, K., Lehnert, H., Entringer, S., Peters, A. (2010). How the selfish brain organizes its ‘supply and demand’. *Front. Neuroenergetics* 2, 7. doi: 10.3389/fnene.2010.00007.
- Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E. (2005). A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *J Comp Neurol.* 493(1):72-85.
- Kind, K. L., Roberts, C. T., Sohlstrom, A. I., Katsman, A., Clifton, P. M., Robinson, J. S., Owens, J. A. (2005). Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, R119–R126.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., Hellhammer, D. H. (1993). The ‘Trier Social Stress Test’—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–81.
- Klement, J., Hubold, C., Cords, H., Oltmanns, K. M., Hallschmid, M., Born, J., Lehnert, H., Peters, A. (2010). High-calorie comfort food attenuates neuroglycopenic symptoms in patients with Addison’s disease. *J. Clin. Endocr. Metab.* 95, 522–528.
- Krieger, M. (1921). [On the atrophy on human organs in inanition]. *Z. Angew. Anat. Konstitutionsl.* 7, 87–134.

- Kruyt, N. D., Musters, A., Biessels, G. J., Devries, J. H., Coert, B. A., Vergouwen, M. D., Horn, J., Roos, Y. B. (2011). Beta-cell dysfunction and insulin resistance after subarachnoid haemorrhage. *Neuroendocrinology* 93, 126–132.
- Kubera, B., Hubold, C., Zug, S., Wischnath, H., Wilhelm, I., Hallschmid, M., Entringer, S., Langemann, D., Peters, A. (2012) The brain's supply and demand in obesity. *Front Neuroenergetics* 10;4:4.
- Kubiak, T., Vögle, C., Siering, M., Schiel, R., Weber, H. (2008). Daily hassles and emotional eating in obese adolescents under restricted dietary conditions — the role of ruminative thinking. *Appetite* 51, 206–209.
- La Fleur, S. E., Houshyar, H., Roy, M., Dallman, M. F. (2005). Choice of lard, but not total lard calories, damps adrenocorticotropin responses to restraint. *Endocrinology*. 146(5):2193-9.
- Lembo, G., Capaldo, B., Rendina, V., Iaccarino, G., Napoli, R., Guida, R., Trimarco, B., Sacca, L. (1994). Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 266, E242–E247.
- Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., de Jong, P. J., Nishino, S., Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 98(3):365-76.
- Luciani, L. (1889) [Fisiologia Del Digiuno: Studi Sull'uomo]. *Florence: Successori Le Monnier*.
- Madsen, P. L., Cruz, N. F., Sokoloff, L., Dienel, G. A. (1999). Cerebral oxygen/glucose ratio is low during sensory stimulation and rises above normal during recovery: excess glucose consumption during stimulation is not accounted for by lactate efflux from or accumulation in brain tissue. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 393–400.
- Madsen, P. L., Hasselbalch, S. G., Hagemann, L. P., Olsen, K. S., Bulow, J., Holm, S., Wildschiodtz, G., Paulson, O. B., Lassen, N. A. (1995). Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 15, 485–491.
- Magistretti, P. J., Pellerin, L., Rothman, D. L., Shulman, R. G. (1999). Energy on demand. *Science* 283, 496–497.

- Majdic, G., Young, M., Gomez-Sanchez, E., Anderson, P., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R. L., McGarry, J. D., Parker, K. L. (2002). Knockout mice lacking steroidogenic factor 1 are a novel genetic model of hypothalamic obesity. *Endocrinology* 143, 607–614.
- Majzoub, J. A. (2006). Corticotropin-releasing hormone physiology. *Eur J Endocrinol* 155:S71–6.
- Mayer, J. (1953). Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N. Engl. J. Med.* 249, 13–16.
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1032:1–7.
- McPherson, R. J., Mascher-Denen, M., Juul, S. E. (2009). Postnatal stress produces hyperglycemia in adult rats exposed to hypoxia-ischemia. *Pediatr. Res.* 66, 278–282.
- Miki, T., Liss, B., Minami, K., Shiuchi, T., Saraya, A., Kashima, Y., Horiuchi, M., Ashcroft, F., Minokoshi, Y., Roeper, J., Seino, S. (2001). ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat. Neurosci.* 4, 507–512.
- Miller, S. L., Green, L. R., Peebles, D. M., Hanson, M. A., Blanco, C. E. (2002). Effects of chronic hypoxia and protein malnutrition on growth in the developing chick. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186, 261–267.
- Mitchell, S. L., Epstein, L. H. (1996). Changes in taste and satiety in dietary-restrained women following stress. *Physiol Behav* 60:495–499.
- Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mokan, M., Jenssen, T., Kiss, I., Durrant, J., Cryer, P. E., Gerich, J. (1991). Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am. J. Physiol.* 260, E67–E74.

- Mobbs, C. V., Kow, L. M., Yang, X. J. (2001). Brain glucose-sensing mechanisms: ubiquitous silencing by aglycemia vs. hypothalamic neuroendocrine responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281(4):E649–54.
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443, 289–295.
- Muhlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M. H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschlager, A. M., Zimmer, C., Nunnemann, S. (2007). Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry* 164, 1850–1857.
- Mulder, A. H., Tack, C. J., Olthaar, A. J., Smits, P., Sweep, F. C., Bosch, R. R. (2005). Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 289, E627–E633.
- Oliver, G., Wardle, J., Gibson, E. L. (2000). Stress and food choice: a laboratory study. *Psychosom Med* 62:853–865.
- Oltmanns, K. M., Melchert, U. H., Scholand-Engler, H. G., Howitz, M. C., Schultes, B., Schweiger, U., Hohagen, F., Born, J., Peters, A., Pellerin, L. (2008). Differential energetic response of brain vs. skeletal muscle upon glycemic variations in healthy humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294, R12–R16.
- Oomura, Y., Kimura, K., Ooyama, H., Maeo, T., Iki, M., Kuniyoshi, N. (1964). Reciprocal activities of the ventromedial and lateral hypothalamic area of cats. *Science* 143, 484–485.
- Peters A. (2009). Zentrale Glukoseregulation. *Diabetologie* 5:133-142.
- Peters, A., Langemann, D. (2009). Build-ups in the supply chain of the brain: on the neuroenergetic cause of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front. Neuroenergetics* 1, 2; doi:10.3389/neuro.14.002.2009.

- Peters, A., Bosy-Westphal, A., Kubera, B., Langemann, D., Goele, K., Later, W., Heller, M., Hubold, C., Müller, M. J. (2011). Why doesn't the brain lose weight, when obese people diet? *Obes. Facts* 4, 151–157
- Peters, A., Pellerin, L., Dallman, M. F., Oltmanns, K. M., Schweiger, U., Born, J., Fehm, H. L. (2007). Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog. Neurobiol.* 81, 61–88.
- Peters, A., Schweiger, U., Pellerin, L., Hubold, C., Oltmanns, K. M., Conrad, M., Schultes, B., Born, J., Fehm, H. L. (2004). The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 143–180.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28, 916–931.
- Pudel, V., Westenhöfer, J. (1989). [Fragebogen zum Eßverhalten (FEV) – Handanweisung]. *Göttingen: Verlag für Psychologie Dr C J Hogrefe.*
- Raudenbush, S. W., Bryk, A. S. (2002). Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods. *Thousand Oaks: Sage Publications.*
- Reinmuth, O. M., Scheinberg, P., Bourne, B. (1965). Total cerebral blood flow and metabolism. *Arch. Neurol.* 12, 49–66.
- Rouach, N., Koulakoff, A., Abudara, V., Willecke, K., Giaume, C. (2008). Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science* 322, 1551–1555.
- Rutters, F., Nieuwenhuizen, A. G., Lemmens, S. G., Born, J. M., Westerterp-Plantenga, M. S. (2009). Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Obesity (Silver Spring)* 17, 72–77.
- Sakurai, T., Nagata, R., Yamanaka, A., Kawamura, H., Tsujino, N., Muraki, Y., Kageyama, H., Kunita, S., Takahashi, S., Goto, K., Koyama, Y., Shioda, S., Yanagisawa, M. (2005). Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron* 46, 297–308.

- Schulz, P., Schlotz, W., Becker, P. (2004). [Trier Inventar zum chronischen Stress (TICS)].
Göttingen: Verlag für Psychologie Dr C J Hogrefe.
- Schurr, A., Miller, J. J., Payne, R. S., Rigor, B. M. (1999). An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate activated neurons. *J. Neurosci.* 19, 34–39.
- Schweiger, U., Greggersen, W., Rudolf, S., Pusch, M., Menzel, T., Winn, S., Hassfurth, J., Fassbinder, E., Kahl, K. G., Oltmanns, K. M., Hohagen, F., Peters, A. (2008). Disturbed glucose disposal in patients with major depression application of the glucose clamp technique. *Psychosom. Med.* 70, 170–176.
- Singer, J. D., Willett, J. B. (2003). *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence.* New York: *Oxford University Press.*
- Slack, N., Chambers, S., Johnston, R. (2004). *Operations Management.* Harlow, *FT Prentice Hall.*
- Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D., Ashford, M. L. (1997). Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 390, 521–525.
- Spiegel, K., Leproult, R., Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354, 1435–1439.
- Spoor, S. T., Bekker, M. H., Van Strien, T., van Heck, G. L. (2007). Relations between negative affect, coping, and emotional eating. *Appetite* 48, 368–376.
- Steinkamp, M., Li, T., Fuellgraf, H., Moser, A. (2007). K(ATP)-dependent neurotransmitter release in the neuronal network of the rat caudate nucleus. *Neurochem. Int.* 50, 159–163.
- Swanson, L. W. (2000). Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res.* 886, 113–164.
- Tataranni, P. A., Larson, D. E., Snitker, S., Young, J. B., Flatt, J. P., Ravussin, E. (1996). Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol.* 271(2 Pt 1):E317-25.

- Taylor, S. H., Saxton, C., Majid, P. A., Dykes, J. R., Ghosh, P. Stoker, J. B. (1969). Insulinsecretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. *Lancet* 2, 1373–1378.
- Tong, Q., Ye, C., McCrimmon, R. J., Dhillon, H., Choi, B., Kramer, M. D., Yu, J., Yang, Z., Christiansen, L. M., Lee, C. E., Choi, C. S., Zigman, J. M., Shulman, G. I., Sherwin, R. S., Elmquist, J. K., Lowell, B. B. (2007). Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. *Cell Metab.* 5, 383–393.
- Volkow, N. D., Wise, R. A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci* 8:555–60.
- Woods, S. C., and Porte, D., Jr. (1974). Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol. Rev.* 54, 596–619.
- Zellner, D. A., Loaiza, S., Gonzalez, Z., Pita, J., Morales, J., Pecora, D., Wolf, A. (2006). Food selection changes under stress. *A. Physiol Behav.* 87(4):789-93.

7. Anhangsverzeichnis

7.1 Aushang zur Probandenrekrutierung



akute Stressbelastung. Der Zeitaufwand beträgt je 7 Stunden an 2 Versuchstagen. Ihnen

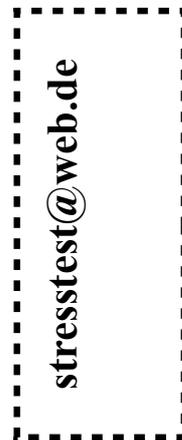
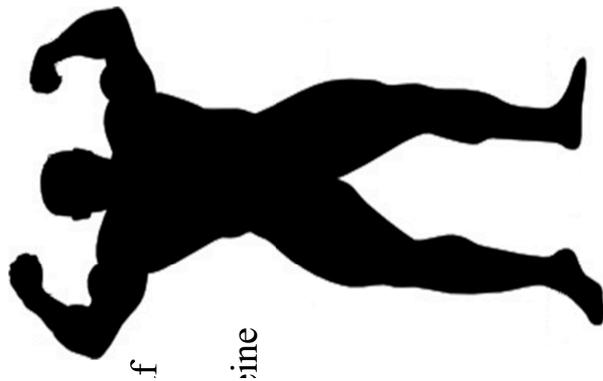
Mengen Blut entnommen werden. Außerdem wird Ihnen eine Infusion mit Zucker- /
Milchzucker- oder Kochsalzlösung verabreicht. Während des Versuches werden Ihnen
Fragebögen zur Beantwortung gereicht.

Insgesamt gibt es eine

Aufwandsentschädigung von: 150 Euro

Voraussetzungen für die Teilnahme:

- Männliches Geschlecht + Normalgewicht (BMI 19 – 25)
- Alter von 18 bis 35 Jahre
- Keine bekannte Erkrankung aus den Fachgebieten Innere Medizin, Nervenheilkunde, Psychiatrie
- Keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten oder Konsum von Drogen
- Nichtraucher
- Keine Blutspende / anderweitige Studienteilnahme im letzten Monat
- Keine Nachdienste oder nächtliches Durchfeiern in den letzten 2 Wochen
- Kein Leistungssport oder andere außergewöhnliche Stresssituationen



7.2 Genehmigung der Studie von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck

⇒ Dr. Hubold



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Peters
Medizinische Klinik I
im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 30.08.06
Aktenzeichen:
(immer angeben!) 06-050

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. Fehm
Direktor der Medizinischen Klinik I

Sitzung der Ethik-Kommission am 26. April 2006

Antragsteller: Herr Prof. Peters / Herr Prof. Fehm

Titel: Die Rolle energiereicher Substrate für die neuroendokrine Reaktion auf psychische, physikalische oder chemische Streßbelastungen **Kurztitel: Energieversorgung und Streßreaktion**

Schr geehrter Herr Prof. Peters,
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 Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung 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. F. Hohnagen
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominik
(Pharmakologie)

☒ Frau H. Müller
(Pflege)
☒ Prof. Wessel
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
☒ Herr Dr. Fieber
(Richter am Landgericht Lübeck)
☒ Prof. Schwinger
(Humangenetik)

☒ Herr Prof. Dr. H. L. Fehm
(Medizinische Klinik I)
☒ Frau Prof. Dr. M. Sebrader
(Plastische Chirurgie)
☒ Herr Dr. Schultz
(Pädiatrie)
Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

7.3 TSST-Instruktionen des Versuchsleiters

Stellen Sie sich vor, Sie bewerben sich auf

- Schüler: Ihre erste Stelle nach dem Abitur
- Studenten: Ihre erste Stelle nach dem Studium
- Arbeitnehmer: eine Stelle die Ihrer jetzigen entspricht in einer anderen Firma.

Dies ist das Gremium, das darüber entscheidet, ob Sie die Stelle bekommen oder nicht. Das Gremium ist geschult in Verhaltensbeobachtung und wird sich gleich Notizen über das Bewerbungsgespräch machen und dabei insbesondere auch auf Ihre Gestik und Mimik achten. Das Gespräch wird auch von der Kamera und dem Tonbandgerät aufgezeichnet, so dass wir spätere Analysen Ihres Verhaltens und Ihrer Stimme machen können.

Gehen Sie davon aus, dass dem Gremium Ihre Bewerbungsunterlagen schon vorliegen. Sie sollen das Gremium davon überzeugen, dass Ihre persönlichen Charaktereigenschaften Sie für diese Stelle besonders geeignet machen. Im Laufe des Gespräches wird Ihnen noch eine zweite Aufgabe gestellt, diese wird Ihnen jedoch zu gegebener Zeit vom Gremium erklärt.

Die haben nun etwas Zeit, sich zu überlegen, was sie gleich sagen möchten und sich einige Notizen dazu zu machen. Diese dürfen Sie jedoch während des Gespräches nicht benutzen.

Haben Sie noch Fragen?

7.4 TSST-Fragen des Gremiums

Rededauer: immer 5 Minuten; wenn kürzer: nach 5 sek evt. auf die Sprünge helfen (persönliche Qualifikation, wenn das noch nicht kam); dann nach ca. 3-5 sek Hinweis an VP: „*Sie haben noch etwas Zeit...*“ und dann *20 Sekunden warten*, wenn nichts mehr kommt und Fragen stellen

Fragen:

Warum halten gerade Sie sich für besonders geeignet für diese Aufgabe?

Warum halten Sie sich selber für geeigneter als andere Bewerber?

Was schätzt Ihre Familie / schätzen Ihre Freunde besonders an Ihnen?

Was schätzen Sie an Freunden?

Was schätzen Sie an Kollegen?

Sie wiesen gerade darauf hin, dass Sie besonders gut ... können, welche besonderen Eigenschaften zeichnen Sie sonst noch aus?

Sie haben gerade Ihre besonderen Qualitäten in Bezug auf ... aufgezeigt, was halten Sie denn speziell von ... ?

Sie haben gerade Ihre besonderen Qualitäten in bezug auf ... aufgezeigt, welche typischen Eigenschaften zeichnen Sie darüber hinaus aus?

Sie sprachen gerade von ... , was halten Sie denn dann von ... ?

Vervollständigen Sie bitte den Satz ‘ich bin der/die Beste in ...

Welche Stärken haben Sie?

Welche Schwächen haben Sie?

Welche Führungsqualitäten besitzen Sie?

Was halten Sie von Teamarbeit?

Wo sehen Sie Ihre Position in einem Team?

Was können Sie konstruktiv zu einem Team beitragen?

Sie wiesen gerade darauf hin, daß Sie Teamarbeit sehr begrüßen, was halten Sie von „Einzelkämpfern“?

Was halten Sie von Bewerbungsgesprächen?

Was halten Sie von Persönlichkeitstestungen im Rahmen von Einstellungsverfahren/ der Vergabe von Stipendien?

Was halten Sie von Intelligenztests im Rahmen von Einstellungsverfahren/ der Vergabe von Stipendien?

Was schätzen Ihre Vorgesetzten/ Professoren an Ihnen?

Wären Sie im Bedarfsfall bereit zu unentgeltlichen Überstunden?

Würden Sie in einem solchen Fall auch am Wochenende arbeiten?

Welche Führungsqualitäten erwarten Sie von Ihren Vorgesetzten?

Welche Eigenschaften erwarten Sie von Ihren Mitarbeitern?

Unter welchen Voraussetzungen wären Sie bereit, Fehler Ihrer Mitarbeiter mit zu tragen/ zu decken?

Würden Sie, um einen Vorteil zu erhalten, lügen?

7.5. Diagramme der Glukose- und Insulinkonzentration der Versuchsgruppen 2-4

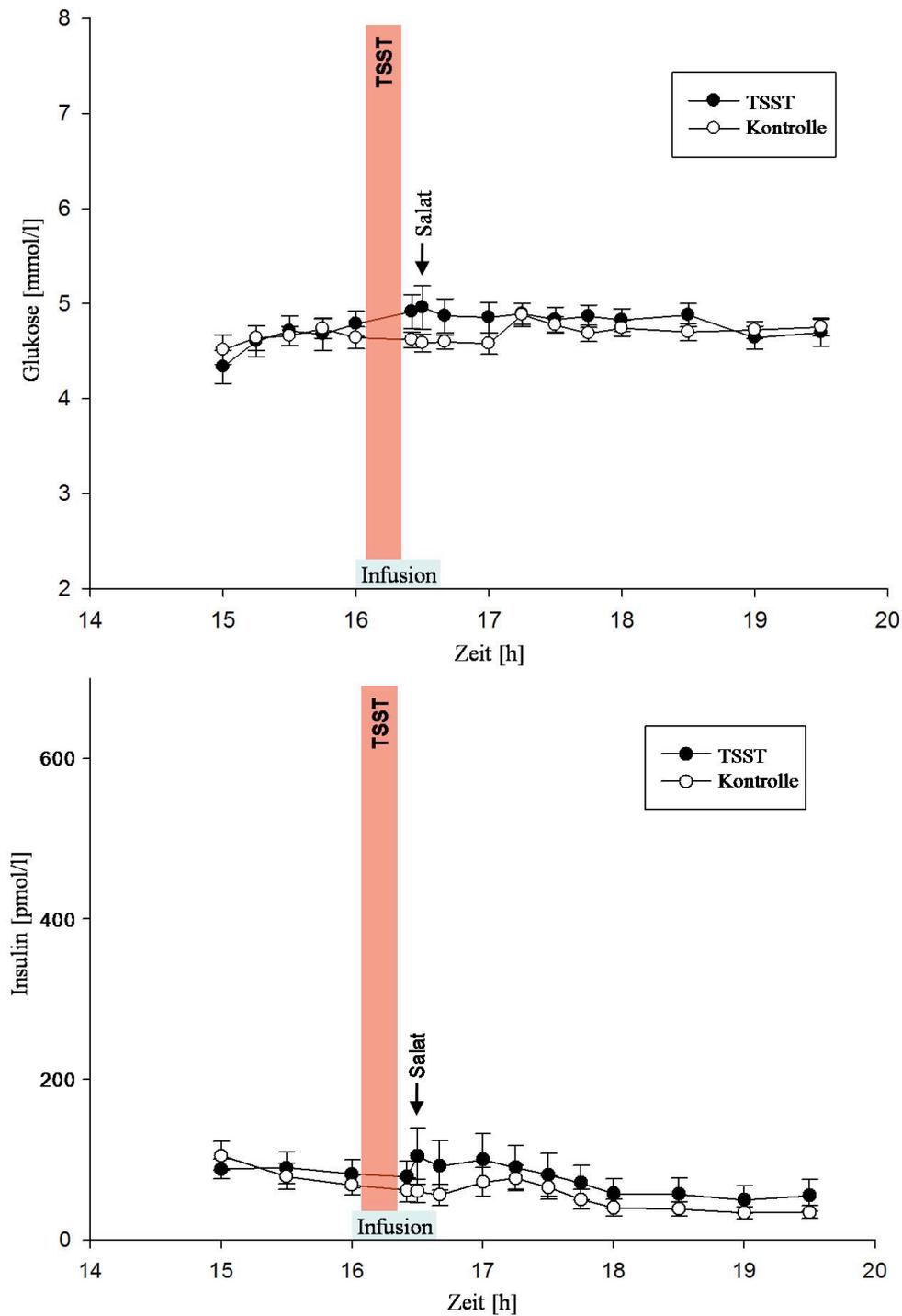


Abb. 9: Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nicht-Stressbedingung bei den 10 Probanden, die einen niedrigkalorischen Salat erhielten

Die Werte sind Mittelwerte \pm Standardfehler; gefüllte Symbole = Stressbedingung, leere Symbole = Nicht-Stressbedingung

* $P < 0,05$; n.s. Unterschied zur Nicht-Stressbedingung; abhängiger t-Test

Ergebnisse der ANOVA: Interaktion Zeit \times Stress: $F=2,9$, n.s.; Haupteffekt Zeit (16.00 Uhr und 16.40 Uhr bis 17.30 Uhr): $F=4,0$, n.s.; Haupteffekt Stress: $F=1,6$; n.s.

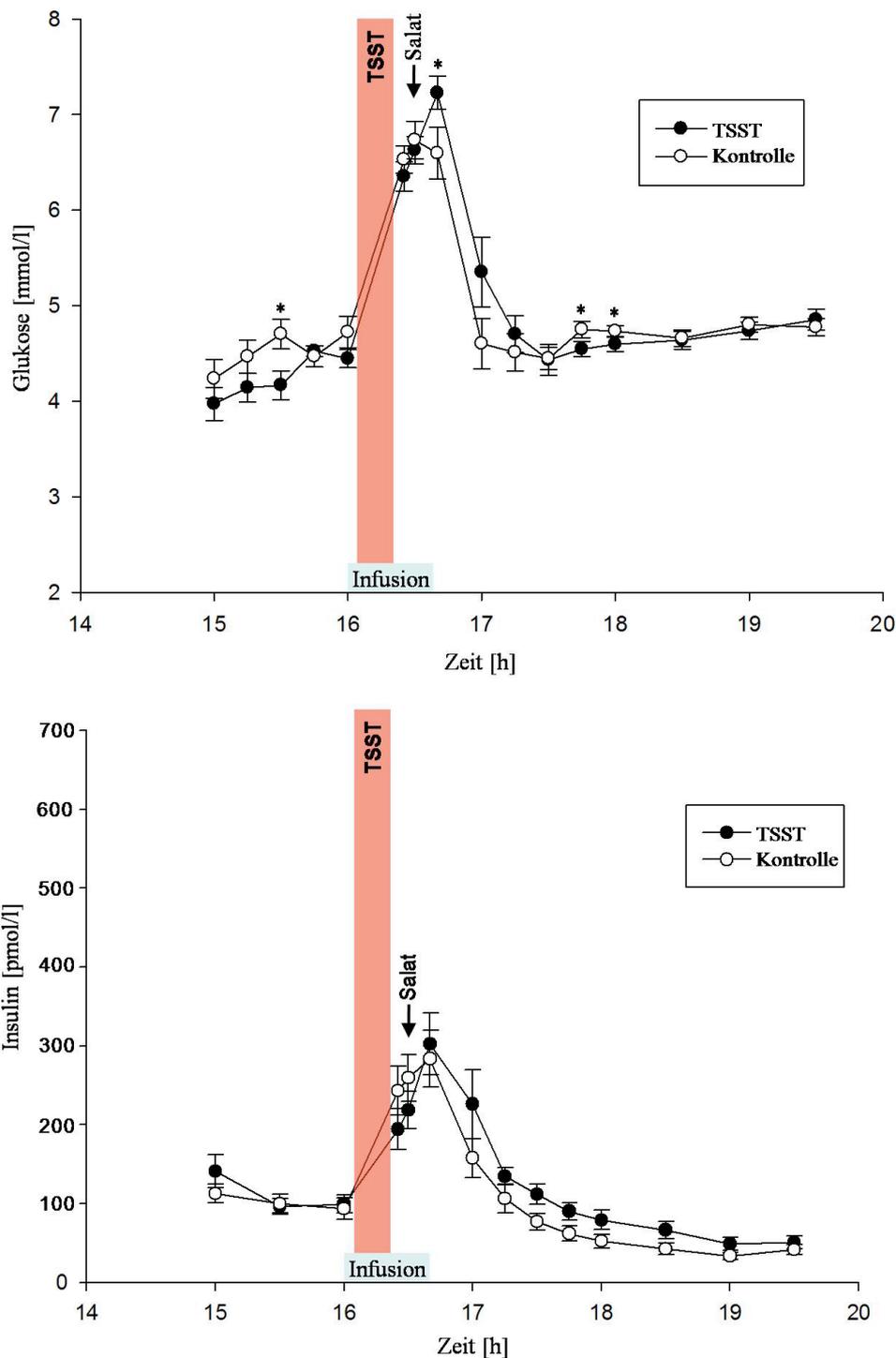


Abb. 10: Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nicht-Stressbedingung bei den 10 Probanden, die eine Dextroseinfusion erhielten

Die Werte sind Mittelwerte±Standardfehler; gefüllte Symbole = Stressbedingung, leere Symbole = Nicht-Stressbedingung

* $P < 0,05$; n.s. Unterschied zur Nicht-Stressbedingung; abhängiger t-Test

Ergebnisse der ANOVA: Interaktion Zeit×Stress: $F=4,7$, n.s.; Haupteffekt Zeit (16.00 Uhr und 16.40 Uhr bis 17.30 Uhr): $F=73,7$, n.s.; Haupteffekt Stress: $F=1,6$; n.s.

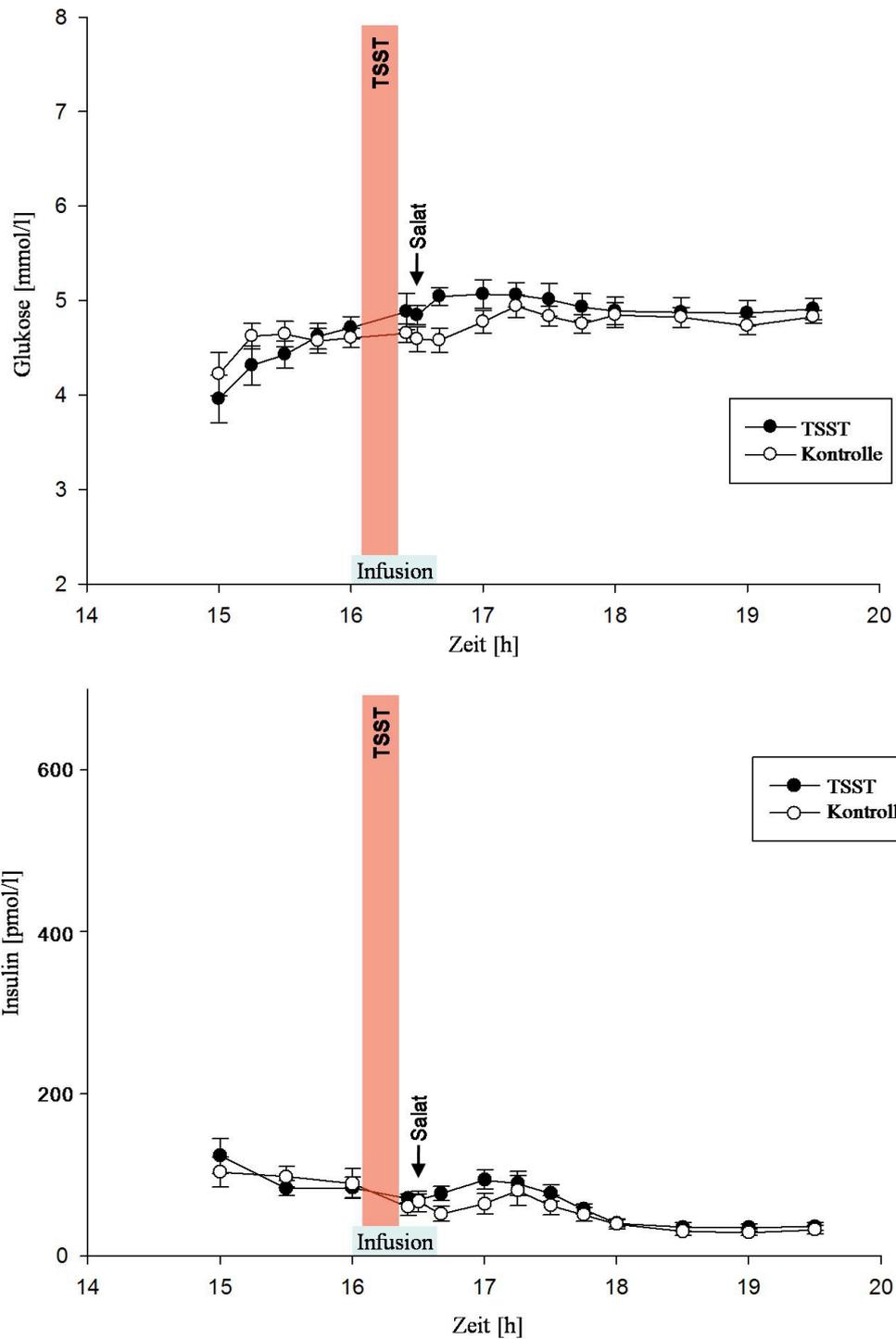


Abb. 11: Glukose- und Insulinkonzentration in der Stress- und Nicht-Stressbedingung bei den 10 Probanden, die eine Laktatinfusion erhielten

Die Werte sind Mittelwerte \pm Standardfehler; gefüllte Symbole = Stressbedingung, leere Symbole = Nicht-Stressbedingung

* $P < 0,05$; n.s. Unterschied zur Nicht-Stressbedingung; abhängiger t-Test

Ergebnisse der ANOVA: Interaktion Zeit \times Stress: $F=1,8$, n.s.; Haupteffekt Zeit (16.00 Uhr und 16.40 Uhr bis 17.30 Uhr): $F=7,9$, n.s.; Haupteffekt Stress: $F=7,3$; n.s.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Achim Peters für die freundliche Überlassung dieses Themas, die vielen Anregungen und die sehr gute Betreuung.

Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. med. Hendrik Lehnert für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik zu promovieren und für die Bereitstellung der geeigneten Räumlichkeiten.

Bei Dr. med. Christian Hubold, Dr. med. Mirja Steinkamp und Kai Duyesen möchte ich mich für die Betreuung und Unterstützung während der Versuchsdurchführung bedanken.

Besonders danken möchte ich auch Frau Dr. Britta Kubera, die mich beim Schreiben der Dissertation und bei der statistischen Auswertung sehr unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Kirstin Nordhausen und Jutta Schwanbom bedanken für die wertvolle Hilfe bei der laborchemischen Auswertung meiner Proben.

Außerdem danke ich Ann-Sophie Lindenberg, Saskia Otte und Irena Zeiß, ebenfalls Doktorandinnen der Medizinischen Klinik I, für die tatkräftige Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und bei der Organisation dieser Studie. Ganz herzlichen Dank!

Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei den Probanden bedanken, dass sie bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

9. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Adresse	Kristin Schlichting Von-der-Tann-Straße 19 24114 Kiel
Telefon	0176 38 12 91 46
E-Mail	kristin.schlichting@gmx.de
geboren am	29.05.1986, in Templin
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

STUDIUM

Okt. 2005 – Okt. 2011	Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
-----------------------	---

SCHULE

Juni 2005	Abitur am Gymnasium in Templin
-----------	--------------------------------

BERUFLICHE PRAXIS

28.03.2011 – 15.07.2011	chirurgisches Tertial des praktischen Jahres, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Norwegen
06.12.2010 – 27.03.2011	internistisches Tertial des praktischen Jahres, Schön Klinikum, Neustadt
16.08.2010 – 05.12.2010	anästhesiologisches Tertial des praktischen Jahres, Universität zu Lübeck
08.03.2010 – 21.03.2010	Famulatur in gynäkologischer Praxis, Lübeck
22.02.2010 – 07.03.2010	Famulatur in internistischer Praxis, Templin
28.09.2009 – 11.10.2009	Famulatur im rechtsmedizinischen Institut, Universität zu Lübeck
27.07.2009 – 16.08.2009	Famulatur in der Anästhesie und Chirurgie, Lorn and Island District General Hospital Oban, Schottland
16.02.2009 – 01.03.2009	Famulatur Psychiatrie, Universität zu Lübeck
11.08.2008 – 24.08.2008	Famulatur Unfall- und Gefäßchirurgie, Sana Kliniken Eutin

28.07.2008 – 10.08.2008	Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Kliniken Eutin
10.03.2008 – 30.03.2008	Famulatur in allgemeinmedizinischer Praxis, Milmersdorf
24.07.2006 – 27.08.2006	Pflegepraktikum auf internistischer Station, Helios Klinikum Templin
11.07.2005 – 04.09.2005	Pflegepraktikum auf chirurgischer Station, Helios Klinikum Templin

VERÖFFENTLICHUNG

Hitze, B., Hubold, C., van Dyken, R., Schlichting, K., Lehnert, H., Entringer, S., Peters, A. (2010). How the selfish brain organizes its 'supply and demand'. *Front. Neuroenergetics* 2, 7. doi: 10.3389/fnene.2010.00007.