Aus der Medizinischen Klinik I

Der Universität zu Lübeck

Direktor Prof. Dr. med. H. Lehnert

Serum-Laktat und Plasma-Ghrelin unter Stress und stressbezogener Energiesupplementation bei normalgewichtigen jungen Männern

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Saskia Otte

aus Berlin-Tempelhof

Lübeck, 2013

1. **Berichterstatter:** **Prof. Dr. med. A. Peters**
2. **Berichterstatter:** **Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Jöhren**

Tag der mündlichen Prüfung: 04.09.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.09.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Einleitung ... 1
Zerebrale Energieversorgung ... 1
Selfish Brain-Theorie ... 1
Brain-pull-Mechanismen ... 5
Laktat als zerebrales Energiesubstrat im Stress ... 7
Die Rolle von Ghrelin in der Energieallokation ... 8
Ziele der Dissertation ... 10
Methoden ... 11
Studienteilnehmer ... 11
Studiendesign ... 12
Versuchsablauf ... 14
TSST ... 17
Labormethoden ... 18
Statistik ... 19
Ergebnisse ... 20
Plasmalaktatanstieg im Stress ... 20
Stabile Ghrelinkonzentration im Stress ... 23
Diskussion ... 25
Plasmalaktatanstieg im Stress ... 25
Zerebrale Laktatanforderung als *„brain-pull“*-Mechanismus ... 26
Ghrelinkonzentration im Stress ... 28
Ghrelinsuppression durch Nahrungsaufnahme ... 29
Zusammenfassung ... 31
Literaturverzeichnis ... 32
Anhangsverzeichnis ... 41
Hormonelle Stressantwort ... 42
Einfluss von Stress auf die Energie- und Makronährstoffzufuhr ... 44

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Beziehung zwischen dem prozentualen Anstieg des Plasmalaktats…….22
und dem prozentualen Anstieg der Stresshormone im Stress

Tab. 2 Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets…….45

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Lieferkette der Energieversorgung des menschlichen Gehirns……3

Abb. 2 Lieferkette bei niedrig reaktivem *„brain-pull“*……4

Abb. 3 Definition der Versuchsgruppen……13

Abb. 4 Übersicht des Studienablaufs……16

Abb. 5 Plasmalaktat-Konzentration im Zeitverlauf……21

Abb. 6 Ghrelinkonzentration im Zeitverlauf ……23

Abb. 7 Hormonelle Stressantwort……43

Abb. 8 Energie- und Makronährstoff-Aufnahme vom hochkalorischen Buffet……44

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AgRP	agouti-related protein
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANLSH	„Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle-Hypothese“
ANOVA	analysis of variance
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
B	unstandardisierter Koeffizient
BE	Blutentnahme
BMI	Body-Mass-Index
CIS	zerebrale Insulinsuppression
CK	Creatinkinase
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLUT	Glukose-Transporter
HDL	high density lipoprotein cholesterin
HLM	Hierarchical Linear Modeling
HPA	Hypothalamus Pituitary Adrenal
HPCL	High Performance Liquid Chromatography
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht

LDL	low density lipoprotein cholesterin
MCH	mean corpuscular/ cellular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular/cellular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MPV	mean platelet volume
MTA	medizinisch technische Assistentin
n	Anzahl
NPY	Neuropeptid Y
n.s.	nicht signifikant
PVN	paraventrikulärer Nukleus
SF	Standardfehler
SNS	sympathisches Nervensystem
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TICS	Trier Inventar zum chronischen Stress
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TSST	Trier Social Stress Test
VK	Variationskoeffizient
VMH	ventromedialer Hypothalamus

Einleitung

Zerebrale Energieversorgung

Das Gehirn nimmt bei der Energieversorgung des menschlichen Körpers eine Sonderstellung ein, was durch folgende Studien deutlich wird: Schon 1921 wurde von der Pathologin Marie Krieger beschrieben, dass das Gewicht des menschlichen Gehirns während einer Hungerperiode nahezu konstant bleibt, während das Gewicht der anderen Organe (Herz, Leber, Nieren und Pankreas) um etwa 40% abnimmt (Krieger, 1921). Die Stabilität des Organgewichts des Gehirns konnte durch MRT-Untersuchungen von Patienten mit Anorexia nervosa (Muhlau et al., 2007) und adipösen Menschen unter kalorienreduzierter Diät (Bosy-Westphal et al., 2009; Peters et al., 2011b) untermauert werden. Auch die Menge des Glukoseverbrauchs verdeutlicht die Sonderstellung des Gehirns: Bei ca. 2% des Körpergewichts verbraucht das Gehirn über 50% der aufgenommenen Glukose (Kety and Schmidt, 1948; Kety, 1957; Reinmuth et al., 1965).

Selfish Brain-Theorie

Die Energieversorgung des Gehirns stellt das zentrale Thema der „*Selfish-brain*“-Theorie dar (Peters et al., 2004). Es wird die hierachische Position des Gehirns beschrieben, das mit dem Körper um Energiereserven konkurriert. Wird die zerebrale Energieversorgung gefährdet, reagiert das Hirn selbstsüchtig und stabilisiert seinen Energiezufluss auf Kosten des Körpers. Die „*Selfish-Brain*“-Theorie widerlegt die lipo- (Kennedy, 1953) und glukostatischen Theorien (Mayer, 1953) der Energieversorgung des menschlichen Körpers, die bislang als allgemein gültige Theorien der menschlichen Energieversorgung angesehen wurden: Nach der glukostatischen Theorie erfolgt die Energieversorgung aller Organsysteme (einschließlich des Gehirns) abhängig von der Blutglukose, die durch die

Nahrungsaufnahme reguliert wird. Die lipostatische Therapie besagt, dass der Füllzustand der Fettzellen die Menge der Nahrungsaufnahme bestimmt. Beiden Theorien fehlt eine Erklärung für pathologische Zustände wie Diabetes oder Adipositas: Übergewichtige Menschen müssten durch Rückmeldung ihrer Fettspeicher das Essen einstellen oder zumindest kein Hungergefühl mehr empfinden. Gleiches gilt für Diabetiker mit erhöhten Blutglukosespiegeln. Somit wird deutlich, dass beiden Theorien entscheidende Erklärungsansätze fehlen. Die „*Selfish-Brain*"-Theorie hingegen geht vom Gehirn als aktivem Regler der zentralen und peripheren Energieversorgung aus. 2009 wurde die „*Selfish-Brain*"-Theorie um ein Modell über die Logistik des zerebralen Energiestoffwechsels ergänzt, in dem die zerebralen Anforderungsmechanismen von Energie betrachtet werden (Peters und Langemann, 2009): Es wurde die Systematik einer ökonomischen Lieferkette genutzt, um den zentralen und peripheren Energiemetabolismus des menschlichen Körpers zu erklären. Das „*push*-Prinzip" in Lieferketten orientiert sich in der Verteilung der Ressourcen am Angebot. Das „*pull*-Prinzip" hingegen beruht auf einer aktiven Nachfrage des Verbrauchers und orientiert sich am Bedarf. Das Gehirn, mit dem höchsten Energiebedarf im Körper, wird als Endverbraucher der Energielieferkette des Körpers betrachtet (Abb. 1) (Peters und Langemann, 2009): Während die oben genannten lipo- und glukostatischen Theorien durch „*push*"-Mechanismen erklärt werden, reguliert das Gehirn nach der „*selfish brain*"-Theorien seine Energiehomöostase mittels „*brain-pull*"-Mechanismen. Über den „*brain-pull*" fordert das Gehirn aktiv die benötigte Energiemenge aus der Körperperipherie an und minimiert den Energiefluss zu den Speichergeweben. Der je nach Aktivitätszustand schwankende Energieverbrauch des Gehirns wird über ATP-Konzentrationsmessungen im ventromedialen Hypothalamus (VMH) ermittelt (Spanswick et al., 1997; Peters et al., 2007), so dass die angeforderte Energiemenge genau dem aktuellen Bedarf angepasst wird. Sinkt der Blutglukosespiegel, steigt die Gefahr eines Energielieferengpasses, woraufhin ein „*body-pull*" initiiert wird: Veränderungen der extrazellulären Glukosespiegel werden in Orexin-bildenden Neuronen im LH durch Modulation der

Kaliumkanäle verarbeitet. Bei fallenden Glukosespiegeln depolarisieren diese Neuronen und lösen ein Hungergefühl aus (Burdakov et al., 2006; Gonzalez et al., 2008). Durch Nahrungsaufnahme wird die Energiehomöostase der Körperperipherie wiederhergestellt.

Die Folgen eines niedrig reaktiven „inkompetenten“ *„brain-pulls“* sind auf lange Sicht Adipositas und Diabetes. Ein niedrig reaktiver *„brain-pull“* (Abb.2) führt im Gehirn zu einer Versorgungskrise. Dieses Defizit wird über einen gesteigerten *„body-pull“*, kompensatorisch erhöhter Nahrungsaufnahme, ausgeglichen. Das bedeutet, dass die Energieversorgung des Gehirns nun durch *„push“*-Mechanismen in Form erhöhter Blutglukose unterstützt wird, die über einen gesteigerten *„body-pull“* gesichert wird. Diese zusätzliche Energie akkumuliert in den Körperspeichern und im Blut, was über längere Zeit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 hervorrufen kann (Peters und Langemann, 2009).

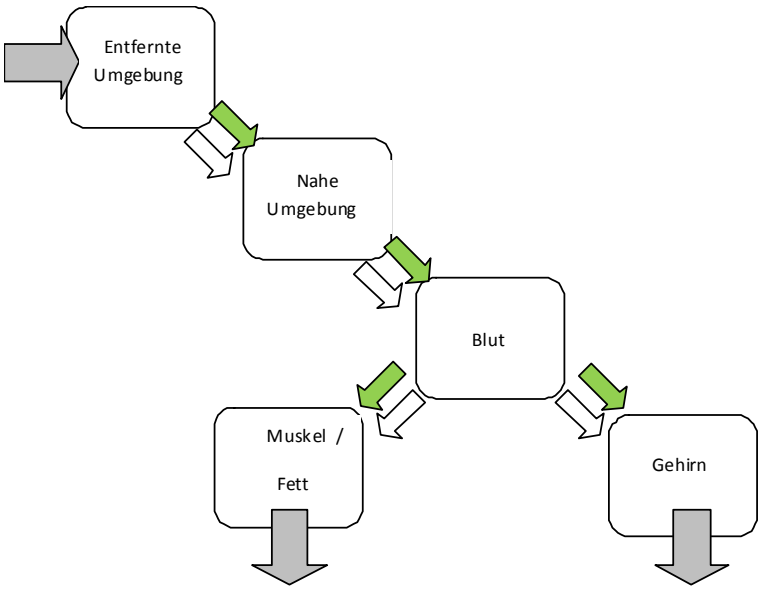


Abb. 1: Lieferkette der Energieversorgung des menschlichen Gehirns (nach Peters und Langemann, 2009)

Weißer Pfeil= „pull“-Komponente, grüner Pfeil= „push“-Komponente

Die Energie gelangt durch Nahrungsaufnahme von außen in den Körper. Über den Blutkreislauf gelangt sie in das Gehirn. Zudem existiert eine Abzweigung in die Körperspeicher Muskulatur oder Fettgewebe.

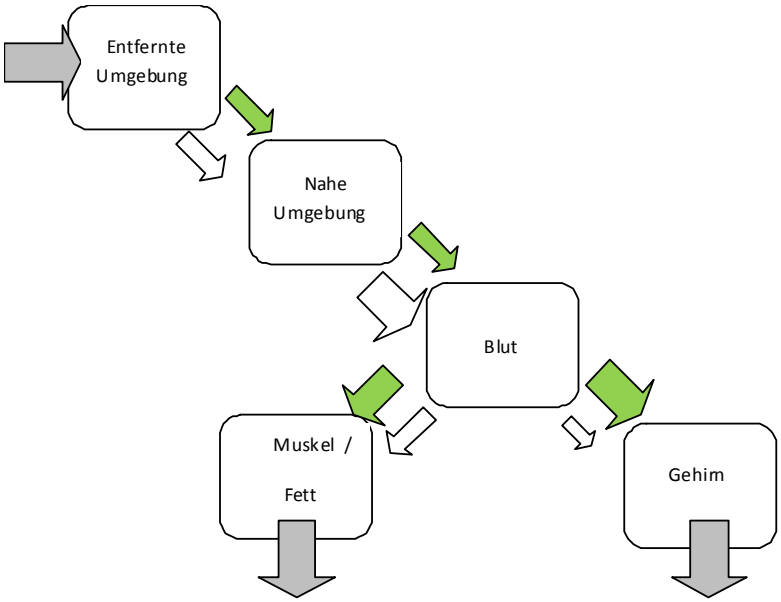


Abb. 2: Lieferkette bei niedrig reaktivem „*brain-pull*“ (nach Peters und Langemann, 2009)

Weißer Pfeil= „pull“-Komponente, grüner Pfeil= „push“-Komponente

Kann die Energieversorgung des Gehirns durch einen niedrig reaktiven „brain-pull“ nicht gewährleistet werden, wird ein gesteigerter „body-pull“ aktiviert. Durch die somit erhöhten Blutglukosekonzentrationen wird das Gehirn mittels „push“-Komponente ausreichend versorgt. Allerdings kommt es durch übermäßige Zufuhr in die Seitenspeicher zur Adipositasentwicklung.

Brain-pull-Mechanismen

Bislang sind folgende *„brain-pull*“-Mechanismen bekannt: Der direkte *„brain-pull“* wurde 1994 von Pellerin und Magistretti entdeckt: Bei gesteigertem ATP-Verbrauch der Astrozyten wird die direkte Glukosezufuhr über den Glukose-Transporter (GLUT) 1 auf der Zelloberfläche erhöht (Pellerin und Magistretti, 1997), so wird bei Bedarf Glukose durch die Astrozyten aus dem Blut über die Blut-Hirn-Schranke angefordert. Die Glukose-Transporter 1 befinden sich auf den Fortsätzen der Astrozyten, die Kontakt zu den Endothelzellen der Blutgefäße haben (Kacem et al., 1998). Blodgett et al. betätigten 2007, dass der Glukosetransport über GLUT 1 direkt von der ATP-Konzentration im Zellplasma abhängt (Blodgett et al., 2007). Diese “*energy on demand*“ durch Astrozyten konnte auch nachgewiesen werden, wenn benachbarte Neuronen vermehrt arbeiten (Magistretti et al., 1999). Aus diesen Erkenntnissen formulierten Pellerin et al. 2007 die „Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle-Hypothese“ (ANLSH): Glutamat, das von aktiven Neuronen in den synaptischen Spalt abgegeben wird, wird zum Recycling in die Astrozyten aufgenommen. Gleichzeitig ist dies ein Signal, dass Energie verbraucht wird. Diese Astrozyten beziehen daraufhin vermehrt Glukose aus dem Blut, wandeln sie in Laktat um und übertragen diese Energie auf die Neuronen (Pellerin et al., 2007).

Neben diesem direkten *„brain-pull“*-Mechanismus wurde der allokative *„brain-pull*“-Mechanismus der „zerebralen Insulinsupression“ (CIS) beschrieben: Sowohl bei erhöhtem Energiebedarf (Stress) (Hitze et al., 2010; Peters et al., 2011a) und anderen belastenden Ereignissen wie Schlafdeprivation (Spiegel et al., 1999), Myokardinfarkt (Taylor et al., 1969), zerebraler Ischämie (Harada et al., 2009; McPherson et al., 2009), Verbrennungen (Allison et al., 1968) und Hypoxie (Chen et al., 2007) als auch bei reduziertem Energieangebot in Form einer Diät (Peters et al., 2011b) zeigt sich eine zerebrale Insulinsuppression. Kürzlich wurde nach akutem psychosozialem Stress gezeigt, dass die Insulinkonzentration trotz erhöhter Glukosekonzentrationen im Blut nicht adäquat ansteigt. Diese Insulinsuppression wird durch die sympatho-adrenerge Stressantwort

vermittelt (Hitze et al, 2010). Einige molekulare und zelluläre Mechanismen, welche die physiologischen Funktionen der CIS ausüben, wurden bereits entdeckt: Sowohl im medialen Amygdalakern als auch im ventromedialen Hypothalamus finden sich glukosereaktive Neurone, die die Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (hypothalamus-pituitary-adrenal=HPA) kontrollieren (Miki et al., 2001;Zhou et al., 2010). Der mediale Amygdalakern sendet Signale zum ventromedialen Hypothalamus und übernimmt damit die Kontrolle über dessen Aktivität (Petrovich et al., 2001). Im VMH registrieren Neuronen den zerebralen, intrazellulären ATP-Gehalt über ATP-sensitive Kaliumkanäle (Spanswick et al, 1997). Peters et al. konnten zeigen, dass der ATP-Gehalt in den Neuronen über zwei Sensoren mit unterschiedlicher Sensitivität stabil gehalten wird. Der empfindliche Sensor, detektiert einen ATP-Mangel und löst eine aktive Glukoseallokation aus. Der unempfindlichere Sensor wird durch ein Glukoseüberangebot aktiviert und stoppt daraufhin die Glukoseallokation (Peters et al., 2007). Fällt der intrazelluläre zerebrale ATP-Gehalt, depolarisieren die Neuronen des ventromedialen Hypothalamus aufgrund GABA-erger Enthemmung (Chan et al., 2007). Über glutamaterge Mechanismen wird das SNS aktiviert (Tong et al., 2007). Spezifische sympathische Efferenzen projizieren zu den ß-Zellen des Pankreas, in denen die Insulinsekretion supprimiert wird (Woods und Porte, Jr., 1974; Ahren et al., 2000). Die Aktivierung der HPA-Achse führt über Freisetzung von Kortisol ebenfalls zur Insulinsuppression (Billaudel und Sutter, 1982). Sympathische Efferenzen, die durch den ventromedialen Hypothalamus kontrolliert werden, projizieren auf die peripheren Gewebe Muskulatur und Fett, in denen die insulinabhängige Glukoseaufnahme mittels GLUT 4 verhindert wird (Mulder et al., 2005). Katecholamine, die von Nervenenden freigesetzt werden, die an den Adipozyten liegen, interferrieren mit den GLUT 4 Molekülen, z.B. blockieren sie die Translokation von GLUT 4 vom Inneren der Zelle auf die Außenseite der Zellmembran. Auf diese Weise ist der ventromediale Hypothalamus in der Lage, den Glukosefluss vom Blut in die peripheren Energiespeicher (Muskel- und Fettgewebe) zu limitieren. Mittels des insulinunabhängigen GLUT 1-

Transporters überwindet die Glukose die Blut-Hirn-Schranke und wird für das Gehirn verfügbar (Hasselbalch et al., 1999; Seaquist et al., 2001).
Folgende Feedback-Mechanismen modulieren die *„brain-pull"*-Mechanismen (Peters et al., 2011): 1.) Intraneuronales ATP wirkt negativ auf den VMH und reduziert die Aktivität des SNS. 2.) Leptin aus vollen Körperspeichern (Fett und Muskel) stimuliert den VMH und limitiert die Energieaufnahme in die Körperspeicher 3.) Kortisol aus Nebennieren wirkt negativ auf den PVN und moduliert hier die Langzeit-Potenzierung und Depression von Synapsen auf Amygdalaneuronen.

Zusammenfassend kann die CIS als *„brain-pull"*-Mechanismus interpretiert werden, der Energie vom Körper anfordert, um den gesteigerten zerebralen Bedarf im Stress zu decken.

Laktat als zerebrales Energiesubstrat im Stress

Es existieren verschiedene Studien, die darauf schließen lassen, dass Laktat einen Einfluss auf die Stressreaktion hat und die zerebrale Laktatanforderung ein weiterer *„brain-pull"*-Mechanismus sein könnte: Zum einen steigt die Plasmakonzentration von Laktat durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems an (Hamann et al., 2001; James et al., 1999; Meyer et al., 2005). Zum anderen ist bekannt, dass Plasmalaktat ein alternatives Energiesubstrat zu Glukose ist, das vom Gehirn genutzt wird, um den zerebralen Energiebedarf zu decken (Bouzier-Sore et al., 2003; Qu et al., 2000; Smith et al., 2003). Pellerin und Magistretti konnten Laktat darüber hinaus als bevorzugtes Energiesubstrat für aktive Neuronen nachweisen (Pellerin und Magistretti, 2003). Intravenöses Laktat führte in PET-Studien zu einer 17%-igen Reduktion der zerebralen Glukoseaufnahme. Dies deutet darauf hin, dass Laktat die Blut-Hirn-Schranke überwindet und die Energieversorgung des Gehirns übernimmt, die normalerweise von Glukose gedeckt wird (Smith et al., 2003).

Neuste Ergebnisse zeigen, dass Laktat, als intravenöse Infusion zugeführt, während einer akuten psychologischen Stresssituation in der Lage ist, einen prolongierten neuroglukopenischen Status in der Zeit nach dem Stress zu verkürzen (Hitze et al., 2010). Demzufolge scheint Laktat im Stress den gesteigerten zerebralen Energiebedarf zu kompensieren. Eine kürzlich veröffentlichte Studie, die Patienten mit Schädelhirntrauma untersuchte, zeigt bei schwerwiegenden Verletzungen einen Anstieg der Laktatkonzentration im Serum. Darüber hinaus waren hohe Laktatspiegel mit einer besseren neurologischen Funktion bei Entlassung assoziiert. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass ein erhöhtes Serumlaktat ein schützender Mechanismus der Hirnfunktion sein könnte (Cureton et al., 2010).
Hall et al. zeigten bereits 1979 einen Anstieg von Laktat-Konzentrationen bei Prüfungsstress (Hall und Brown, 1979). Bisher konnte allerdings noch nicht gezeigt werden, ob der Plasmalaktatspiegel während einer akuten psychologischen Stresssituation durch das Stresssystem des Körpers beeinflusst wird und mit dem gesteigerten zerebralen Energiebedarf assoziiert ist. Unklar ist bislang auch, ob die Plasmalaktatkonzentration durch verschiedene Energiesupplementationen, wie Nahrungsaufnahme oder Dextrose-Infusion, beeinflusst werden kann.

Ghrelin in der Energieallokation und im Stress

Bislang ist ungeklärt, ob die Ghrelinsekretion im Stress durch Aktivierung des SNS und der HPA ansteigt und wie diese durch Nahrungsaufnahme in Anschluss an die Stresssituation beeinflusst wird.

Ghrelin ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptid (Kojima et al., 1999), das hauptsächlich in der Mukosa des Magenfundus gebildet wird (Date et al., 2000). Bislang sind neben der Vermittlung der Wachstumshormonausschüttung (Kojima et al.,1999) folgende Effekte bekannt: orexigene Effekte (Wren et al., 2000) über Aktivierung der

Neuropeptide NPY und AgRP im Nucleus arcuatus des Hypothalamus (Hewson und Dickson, 2000), Magensäuresekretion (Masuda et al., 2000), Steigerung der Darmmotilität (Masuda et al., 2000), ferner Beeinflussung der Schlafqualität (Steiger et al., 2011) und anxiolytische bzw. antidepressive Effekte (Lutter e al., 2008).

Frühere Studien geben Hinweise darauf, dass Ghrelin durch das sympathische Stresssystem beeinflusst wird: In einer Studie an Ratten wurde die direkte Stimulation der Ghrelinsekretion durch das sympathische Nervensystem nachgewiesen (Mundinger et al., 2006). Weiterhin wurden erhöhte Ghrelinkonzentrationen gleichzeitig mit supprimierter Insulinsekretion registriert (Broglio et al., 2001; Damianovic et al., 2006; Tong et al., 2010). Somit wird die peripherere, insulinabhängige Glukoseaufnahme (GLUT 4) vermindert und die Glukose für insulinunabhängige Gewebe wie das Gehirn (GLUT 1) verfügbar (Vestergaard et al., 2008). Plasma-Ghrelin erhöht zudem die Aktivität des sympathischen Nervensystems mit erhöhten Konzentrationen von ACTH und Kortisol sowie die Plasma-Glukosekonzentration (Lambert et al., 2011; Takaya et al, 2000) und könnte über die SNS / HPA-Achsen-Aktivierung zur Hirnversorgung beitragen.

Sollte es zu einem Ghrelinanstieg im Stress kommen, könnte zudem auch die Nahrungsaufnahme in der Erholungsphase beeinflusst werden. Ghrelin ist als appetitstimulierendes Hormon bekannt (Wren et al., 2000). Es konnte bereits gezeigt werden, dass im direkten Anschluss an eine Stressepisode mehr gegessen wird (Rutters et al, 2009; Hitze et al, 2010). Es ist bislang unbekannt, ob diese zusätzliche Energie durch eventuelle Ghrelinstimulation und einhergehendem Anstieg des Hungergefühls aufgenommen wird.

Ziele der Dissertation

In meiner Dissertation untersuche ich, ob Plasmalaktat während einer psychologischen Stresssituation ansteigt und die zerebrale Laktatanforderung als ein weiterer *„brain-pull“*-Mechanismus in Frage kommt. Hierfür wurde bei 30 Probanden die Stabilität der Laktatantwort auf Stress unter verschiedenen Energiesupplementationen (hochkalorisches Buffet, kalorienarmer Salat, Dextrose-Infusion) untersucht.

Zusätzlich betrachte ich die Ghrelinkonzentration von 20 Probanden während der Stresssituation, um zu untersuchen, ob Ghrelin im Stress ansteigt und wie es durch Nahrungsaufnahme in der Zeit direkt nach dem Stressereignis beeinflusst wird.

Methoden

Studienteilnehmer

53 männliche Probanden wurden durch Aushänge für die Studie rekrutiert (Probandenrekrutierung Anhang Nr.6). 13 Teilnehmer konnten aufgrund Nichterfüllens der Einschlusskriterien oder Abbruch der Studie nicht in die Auswertungen eingeschlossen werden. Für die Fragestellung dieser Arbeit wurden 30 Teilnehmer mit einem normalen Body-Mass-Index (BMI) von 19,8 bis 25,0 kg/m² (22,7±0,3) berücksichtigt. Die Versuchspersonen waren zwischen 18 und 33 Jahre alt (22,7±0,6).
In die Auswertung der Ghrelin-Fragestellung sind die 20 Probanden aus 2 Versuchsgruppen (hochkalorisches Buffet und kalorienarmer Salat) (Alter: 22.7±0.6 (18-29) Jahre; BMI: 22.7±0.4 (19.8-25.0) kg/m²) eingeschlossen worden.

Voraussetzung für die Studienteilnahme waren eine unauffällige körperliche Untersuchung, ein normwertiges Routinelabor [1], sowie eine unauffällige Anamnese in Bezug auf akute und chronische körperliche oder seelische Erkrankungen. Weitere Ausschlusskriterien waren Nikotinkonsum und regelmäßiger Alkoholgenuss, Einnahme von Medikamenten oder anderen Substanzen, Leistungssport, Nachtarbeit, Änderungen des normalen Schlafrhythmus, außergewöhnliche Stressoren während der letzten zwei Wochen, sowie Blutspenden oder Teilnahmen an anderen Studien während der letzten vier Wochen vor Studienteilnahme.

1: Das Routinelabor umfasst folgende Parameter: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, MPV, Quick, INR, PTT, Harnstoff, LDL, HDL, Triglyceride, AST, ALT, γGT, CK, Albumin, TSH, Natrium, Kalium, Calcium, Bicarbonat, Glukose, Laktat, Creatinin

Störungen des Essverhaltens und latenter chronischer Stress wurden durch die Fragebögen „Fragebogen zum Essverhalten“ (FEV, Pudel und Westenhoefer, 1989, Anhang Nr.7) und „Trier Inventar zum chronischen Stress“ (TICS, Schulz und Schlotz, 1999, Anhang Nr.8) ausgeschlossen.

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt (Anhang Nr.5).

Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil. Sie wurden vor der Teilnahme ausführlich sowohl schriftlich als auch mündlich aufgeklärt. Die unterschriebenen Einverständniserklärungen lagen bei Studienbeginn vor. Ein Abbruch der Studie war jederzeit möglich. Für die vollständige Teilnahme an den Versuchen bekamen die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 150€.

Studiendesign

Die Probanden wurden durch Randomisierung in drei gleich große Gruppen aufgeteilt, die sich in der Art der Energiezufuhr unterschieden (vgl. Abb. 3):

Gruppe 1: hochkalorisches Buffet und intravenöse Kontrolle (Ringer-Infusion)

Gruppe 2: kalorienarmer Salat und intravenöse Kontrolle (Ringer-Infusion)

Gruppe 3: Dextrose-Infusion und orale Kontrolle (kalorienarmer Salat)

Gruppe 1: hochkalorisches Buffet und intravenöse Kontrolle (n=10)

Sitzung A		TSST + hochkalorisches Buffet + Ringer-Infusion
Sitzung B		Kontrolle + hochkalorisches Buffet + Ringer-Infusion

Gruppe 2: kalorienarmer Salat und intravenöse Kontrolle (n=10)

Sitzung A		TSST + kalorienarmer Salat + Ringer-Infusion
Sitzung B		Kontrolle + kalorienarmer Salat + Ringer-Infusion

Gruppe 3: Dextrose-Infusion und orale Kontrolle (n=10)

Sitzung A		TSST + kalorienarmer Salat + Dextrose-Infusion
Sitzung B		Kontrolle + kalorienarmer Salat + Dextrose-Infusion

Abb 3: Definition der Versuchsgruppen

Die Sitzungen A/B wurden in der Reihenfolge randomisiert.

TSST = Trier Social Stress Test

Die intravenöse Applikation erfolgte einfach blind: Die Infusionslösungen wurden blickdicht verpackt in den Versuchsraum gebracht und infundiert.

Jeder Studienteilnehmer nahm an zwei Sitzungen, einer Stress- und einer Kontrollbedingung, teil. Zwischen diesen Sitzungen lagen 7-14 Tage. Die Reihenfolge der Bedingungen wurde ebenfalls randomisiert.

Versuchsablauf

Diese Studie wurde im Rahmen der *„Selfish-brain"*-Arbeitsgruppe von vier Doktorandinnen durchgeführt. Jede bearbeitete eine methodisch und thematisch abgetrennte Hypothese: Kristin Schlichting (neuroendokrine Antwort auf Stress und Stress-bezogene Energiesupplementation bei normalgewichtigen jungen Männern), Ann-Sophie Lindenberg (autonome und neuroglukopenische Symptome unter Stress und Stress-bezogener Energiesupplementation bei normalgewichtigen jungen Männern) und Irena Zeiß (Stimmung unter Stress und Stress-bezogener Energiesupplementation bei normalgewichtigen jungen Männern). Die im Folgenden beschriebenen Tätigkeiten wurden zu gleichen Teilen gemeinsam oder abwechselnd durchgeführt. Die Studienärzte Dr. med. Christian Hubold und Dr. med. Mirja Steinkamp waren jederzeit in telefonischer Rufbereitschaft.

Der Studienteilnehmer kam um 12:30 Uhr in die Forschungseinrichtung. Er war angewiesen worden, ab 10:00 Uhr nur noch Wasser zu sich zu nehmen. Dem Probanden wurde ein schallgedämpfter Raum mit einem Bett zugewiesen. Eine Videokamera und ein Mikrofon sicherten die Überwachung des Probanden während der Studie. Zuerst wurden eine kurze körperliche Untersuchung und ein Anamnesegespräch zu studienrelevanten Vorerkrankungen durchgeführt. Das Körpergewicht wurde durch eine elektronische Waage auf 0,1kg genau bestimmt. Die Körpergröße wurde auf 0,5 cm genau mit einem Stadiometer gemessen. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als Körpergewicht (kg)/ Quadratur der Körpergröße (m^2) berechnet.

Bis 13:00 Uhr wurde dem Probanden in jeden Arm eine Venenverweilkanüle gelegt. Im unmittelbaren Anschluss wurde über eine der Kanülen eine 250 ml Ringer-Infusion (isoosmolar, bestehend aus Kaliumchlorid, Kalziumchlorid, Natriumchlorid und Wasser) infundiert, um den Wasserhaushalt auszugleichen. Die andere Venenverweilkanüle wurde mit einem dünnen Schlauch verbunden, durch den die Blutentnahmen durchgeführt

wurden. Der Schlauch führte hinter eine Wand, so dass die Blutentnahmen vom Probanden nicht beobachtet werden konnten. Nach Abnahme des Routinelabors nahm der Proband ein standardisiertes Mittagessen bestehend aus Kartoffeln, gemischtem Buttergemüse, Hähnchenbrust, Soße, Tomatensalat und Joghurt-Dressing zu sich. Die verbleibende Zeit bis 15:00 Uhr stand dem Probanden mit dem Hinweis, lediglich Wasser zu sich zu nehmen, im Versuchsraum zur freien Verfügung.

Zwischen 15:00 Uhr und 16:00 Uhr wurden viertelstündlich Blutabnahmen durchgeführt. Ab 16:00 Uhr wurde die Versuchsinfusion über 40 Minuten appliziert. Die Infusionsmengen wurden abhängig vom Körpergewicht des Probanden verabreicht. Für die Studiengruppen 1 und 2 wurden Ringer-Infusionen mit einer Rate von 7,5ml/h/kgKG verabreicht. Die Studiengruppe 3 erhielt die Dextrose-Infusion (500 ml Dextrose-Infusion, 0,25 molar) mit einer Infusionsrate von 5,4ml/h/kgKG. Die Infusionsraten wurden aufgrund einer Vorstudie festgelegt. Die Dextrose-Infusion führte in beiden Versuchsbedingungen zu einer effizienten Steigerung der Blutglukosekonzentrationen (162,6% in der Stressintervention bzw. 139,6% in der Kontrollbedingung).

Um 16:00 Uhr wurde der „Trier Social Stress Test“ (TSST) durchgeführt. Im direkten Anschluss wurde um 16:25Uhr und 16:30Uhr erneut Blut abgenommen.

Ab 16:30 Uhr wurde den Probanden der Versuchsgruppe 1 das reichhaltige Buffet für eine Stunde zur Verfügung gestellt (siehe Anhang Nr.4). Die Menge der konsumierten Lebensmittel wurde durch Wiegen bestimmt. Der Energiegehalt und die Makronährstoffe wurden durch eine Ernährungsberaterin ermittelt. Die Probanden der Versuchsgruppen 2 und 3 erhielten einen Blattsalat mit kalorienreduziertem Dressing (mittlerer Energiegehalt: 43,6±2,9 kcal, Kohlenhydrate: 11,1±2,7g, Fett: 0,2±0,0g, Protein: 1,2±0,1g). Im restlichen Versuchsverlauf wurden neun weitere Blutproben nach folgendem Zeitplan entnommen: 16:40 Uhr, 17:00, 17:15, 17:30, 17:45, 18:00, 18:30, 19:00, 19:30 (vgl. Abb. 4). Der Versuchsablauf in der Kontrollbedingung war identisch, mit der Ausnahme, dass der Stresstest nicht durchgeführt wurde.

12:30 Uhr	Standardessen, FEV, TICS, Beck-Depressions-Inventar
	körperliche Untersuchung, Braunülenanlage, Standardlabor
15:00	BE1 (Laktat, ACTH, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin)
15:15	BE2 (Laktat)
15:30	BE3 (Laktat, ACTH, Kortisol)
15:45	BE4 (Laktat, Ghrelin)
16:00	**Infusion** (Ringer- oder Dextrose-Lösung)
	BE5 (Laktat, ACTH, Kortisol)
16:10	**TSST** (nur in der Stressbedingung)
16:25	BE6 (Laktat, Ghrelin, ACTH, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin)
16:30	**Buffet / Salat**
	BE7 (Laktat, ACTH, Kortisol)
16:40	**Infusionsstop**
	BE8 (Laktat, ACTH, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin)
17:00	BE9 (Laktat, Ghrelin, ACTH, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin)
17:15	BE10 (Laktat, Ghrelin, ACTH, Kortisol)
17:30	Buffet Ende
	BE11 (Laktat, Ghrelin, ACTH, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin)
17:45	BE12 (Laktat, ACTH, Kortisol)
18:00	BE13 (Laktat, ACTH, Kortisol)
18:30	BE14 (Laktat, Ghrelin, ACTH, Kortisol)
19:00	BE15 (Laktat, ACTH, Kortisol)
19:30	BE16 (Laktat, ACTH, Kortisol)

Abb.4: Übersicht des Studienablaufs BE = Blutentnahme, ACTH = adrenokortikotropes Hormon, FEV = Fragebogen zum Essverhalten, TICS = Trier Inventar zum chronischen Stress,

TSST

Der „Trier Social Stress Test“ ist ein standardisiertes Versuchswerkzeug, das psychischen Stress unter Studienbedingungen erzeugt (Kirschbaum et al., 1993).

Um 16:00 Uhr wurden die Probanden in einen vorher unbekannten Raum geführt, in dem bereits ein Prüfungskomitee an einem Schreibtisch saß. Das Komitee bestand aus einer männlichen und einer weiblichen Person in weißen Laborkitteln, die dem Probanden ebenfalls unbekannt waren. Vor dem Tisch war ein Mikrofon aufgebaut, desweiteren eine Videokamera, die vorgeblich Aufnahmen der Prüfungssituation machen würde. Der Studienteilnehmer wurde gebeten, sich vorzustellen, er würde sich in einem Einstellungsgespräch befinden und müsse die zukünftigen Vorgesetzten von seinen persönlichen Qualifikationen überzeugen. Er bekam drei Minuten Vorbereitungszeit, die Notizen durften jedoch nicht mit in das Gespräch genommen werden. Für den freien Vortrag wurden fünf Minuten Zeit angesetzt, stockte der Proband früher, wurde ihm mitgeteilt, dass er noch Zeit habe. Kam es auch danach zu einer Pause, wurde 10 Sekunden gewartet bevor festgelegte Fragen gestellt wurden (Anhang Nr.9 und 10).

Im zweiten Teil des Tests musste der Proband eine Kopfrechenaufgabe durchführen: Von der Zahl 2023 wurden jeweils 17 subtrahiert. Stockte der Prüfling länger oder verrechnete sich, musste er erneut bei 2023 beginnen. Auch diese Aufgabe wurde nach 5 Minuten beendet.

Das Prüferkomitee zeigte während der gesamten Gegenüberstellung keine Emotion und keine soziale Unterstützung. Es blieb stets neutral und hielt sich an die vorgegebenen Textbausteine.

Ohne eine Bewertung seiner Leistung wurde der Proband um 16:20 Uhr wieder in den vorherigen Versuchsraum geführt und an das Blutentnahmesystem angeschlossen.

Labormethoden

Die gewonnenen Blutproben wurden unverzüglich zentrifugiert, die flüssigen Bestandteile abpipettiert und bis zur Analyse bei minus 60°C eingefroren.
Die Laboranalyse wurde von den MTAs Jutta Schwanbom und Kirstin Nordhausen durchgeführt.
Über das Immulite 2000 System (Siemens, Los Angeles, USA) wurden die Seruminsulinkonzentrationen, die Plasma-ACTH-Konzentrationen und die Serum-Kortisol-Konzentrationen in einem Immuno-Assay gemessen (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%; Cortisol: Intra-Assay-VK: 5,2-7,4%, Inter-Assay: 7,2-9,4%).
Die Plasma-Ghrelin-Konzentrationen wurden über einen Radioimmuno-Assay bestimmt (Linco Research, Missouri, USA, Intra-Assay VK: 3,3-10,0%, Inter-Assay VK 14,7-17,8%).

Die Plasmaglukose wurde mittels Hexokinasemethode (Abbott Clinical Chemistry, IL. USA Intra-Assay und Inter-Assay-Variationskoeffizient (VK) <5%), das Plasmalaktat über eine enzymatische Methode (Architect, Abbott, Wiesbaden, Germany, Inter-Assay-VK: 2%, Intra-Assay-VK <2%) vom Zentrallabor des UKSH, Campus Lübeck bestimmt. Diese Blutröhrchen wurden gekühlt gelagert und noch am selben Abend analysiert.

Die Plasma-Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen wurden über HPLC (Chromsystems Diagnostics by HPCL, München, Deutschland; Intra-Assay-VK: 1,7-11,4%, Inter-Assay-VK: 3,7-12,7%) analysiert.

Statistik

Die Datenanalyse wurde mit Hilfe der SPSS-Statistik-Software (SPSS 12.0, Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Die Daten werden als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Unterschiede zwischen der Stress- und Nicht-Stressbedingung wurden mit dem T-Test für abhängige Stichproben berechnet. ANOVA (analysis of variance) für wiederholte Messungen wurden verwendet, um Unterschiede zwischen Stress- uns Nicht-Stressbedingung über die Zeit aufzuzeigen. In dieser Analyse wurden Zeit und Stressbedingung als *„within-subject"*-Faktoren angenommen, während die Versuchsgruppen (hochkalorisches Buffet, kalorienarmer Salat, Dextrose-Infusion) als *„between-subject"*-Faktoren angenommen wurden.

Der prozentuale Konzentrationsanstieg von Laktat und den Stresshormonen (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Kortisol) während des TSST wurde berechnet. Die Beziehung zwischen diesen Konzentrationsanstiegen wurde mittels Regressionsanalysen beurteilt.

Ein zwei Level umfassendes, hierachisch lineares Modell (HLM) (Raudenbush und Bryk 2002; Singer, Willett und J.B. 2003, HLM 6.01 Windows Software Paket) wurde zum einen verwendet, um die Kohlenhydrataufnahme nach dem Stress über die Ghrelinkonzentrationen im Stress vorauszusagen. Zum anderen, um den Abfall der Ghrelinkonzentration nach Buffetverzehr durch die Kohlenhydrataufnahme vorherzusagen. Das erste Level erfasste dabei jeweils die Zeit nach 16:00 Uhr als „random-Effekt" von Ghrelin. Die aufgenommenen Kohlenhydrate wurden auf Level 2 eingefügt, um Änderungen der Ghrelinkonzentration in Folge der Kohlenhydrataufnahme zu erfassen. Die Korrelation nach Pearson wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen Änderungen der Ghrelinkonzentration während des Stresses und nach der Kohlenhydrataufnahme aufzudecken. Power-Berechnungen wurden mittels G*Power 3 statistical software (Germany) durchgeführt.

Ein Signifikanzniveau von $p<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

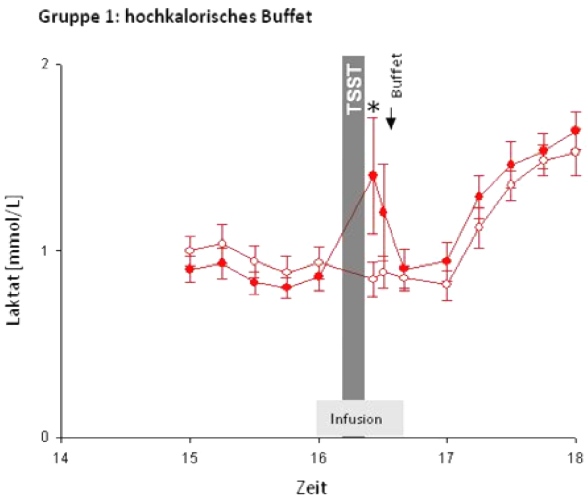
Ergebnisse

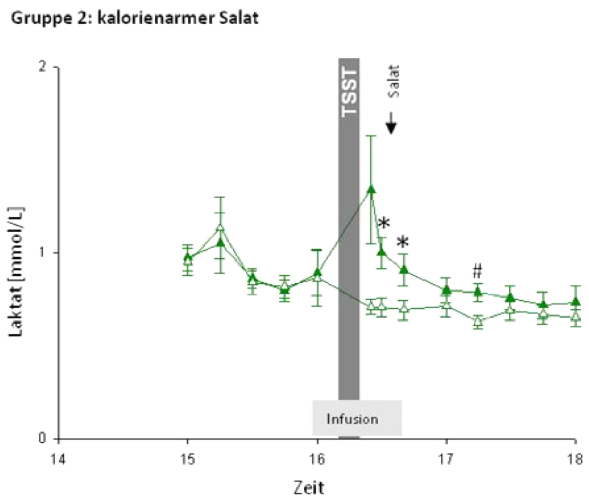
Plasmalaktatanstieg im Stress

Die Plasmalaktatkonzentration stieg in allen Versuchsgruppen zusammen genommen im Stress[2] um 47% an (Abb. 5, Interaktion Zeit (16:00 Uhr vs. 16:25 Uhr) × Stressintervention: F=19,7, P<0,001; Haupteffekt Zeit: F=15,0, P<0,01, Haupteffekt Stress: F=15,0, P<0,01). Es gab keinen Unterschied der Laktatkonzentrationen zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen (Interaktion Zeit × Stressintervention × Versuchsgruppe: F= 0,2, n.s.; Haupteffekt Versuchsgruppe: F= 0,1; n.s.; ANOVA für wiederholte Messungen). Die intravenöse Energiesupplementation mittels Dextrose-Infusion hatte keinen Einfluss auf den Anstieg der Laktatkonzentration.
Die Plasma-Laktatkonzentration sank in den Versuchsgruppen mit hoher Energiezufuhr (reichhaltiges Buffet und Dextrose-Infusion; Abb. 5) innerhalb von 15 Minuten nach der Stressexposition wieder ab. Im Gegensatz dazu war die Laktatkonzentration in der Versuchsgruppe mit geringer Kalorienzufuhr (kalorienarmer Salat) eine Stunde nach Stressexposition immer noch erhöht.

Der prozentuale Anstieg der Laktatkonzentration im Stress war mit dem prozentualen Anstieg der ACTH- und Adrenalin- Konzentrationen assoziiert. Hingegen zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen dem prozentualen Anstieg der Laktatkonzentration und der Kortisol- oder Noradrenalinkonzentration (Tab. 1).

2) Der TSST induzierte eine sofortige Stressantwort in beiden Interventionsgruppen mit signifikantem Anstieg der Konzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Kortisol (siehe Anhang Nr.1, Abb.7).





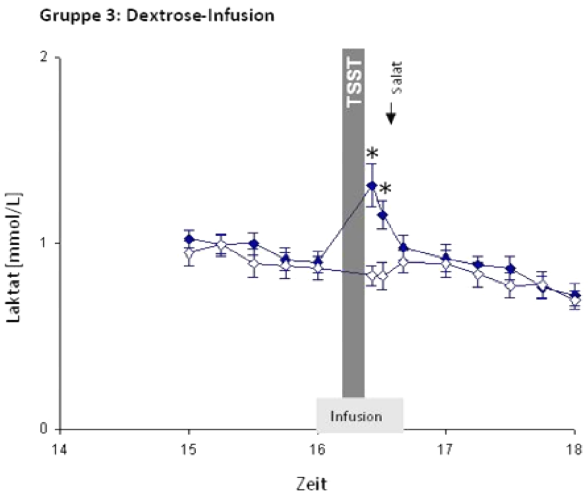


Abb. 5: Plasmalaktat-Konzentrationen (mmol/l) im Zeitverlauf; Werte angegeben als Mittelwert ± Standardfehler;

ausgefüllte Kreise = Stressintervention, offene Kreise = Kontrollintervention; * = P<0,05, # = P<0,01

signifikanter Unterschied zur Nicht-Stress-Kontrollbedingung

berechnet über den paired T-Test

Tab. 1: Beziehung zwischen dem prozentualen Anstieg des Plasmalaktats und dem prozentualen Anstieg der Stresshormone im Stress

	B	SF	R^2	P
Anstieg der Plasma-Adrenalin-Konzentration [%]	0.219	0.078	0.221	<0.01
Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration [%]	0.170	0.115	0.072	n.s.
Anstieg der Plasma-ACTH-Konzentration [%]	0.153	0.031	0.460	<0.001
Anstieg der Plasma-Kortisol-Konzentration [%]	0.066	0.071	0.030	n.s.

ACTH = adrenokortikotropes Hormon, B = unstandardisierter Koeffizient, SF = Standardfehler, R^2 =Bestimmtheitsmaß Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzwert, n.s.= nicht signifikant

Stabile Ghrelinkonzentration im Stress

Die Ghrelinkonzentration stieg im Stress[3] nicht an (Abb. 5; Interaktion Zeit × Stressintervention: F= 1,1, n.s.; Interaktion Zeit × Stressintervention × Gruppe: F=2,7, n.s.). Unsere Studie ergab eine Power von über 90%, um einen 10%-igen Stressanstieg der Ghrelinkonzentration zu entdecken. Somit ist ausgeschlossen, dass ein stressinduzierter Anstieg nicht erkannt wurde.

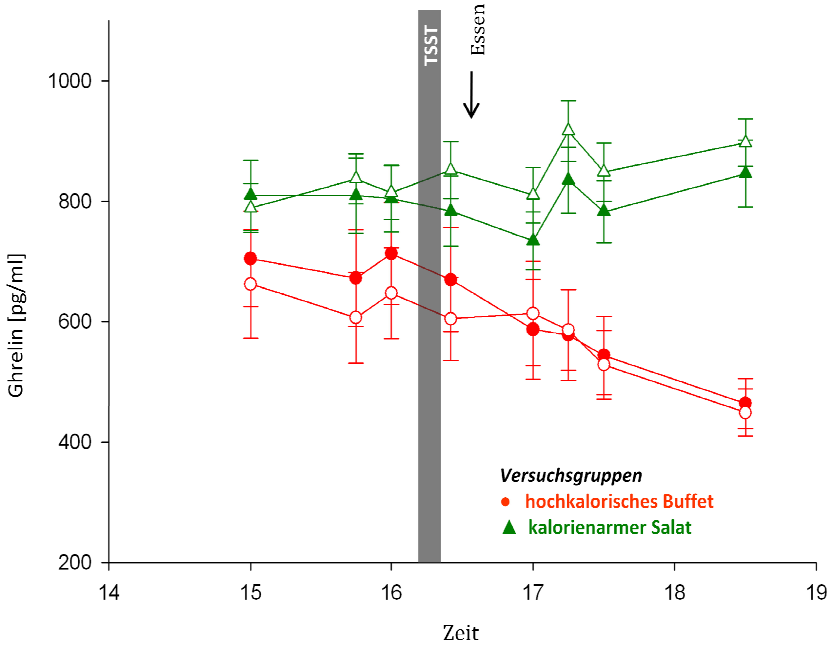


Abb. 6: Ghrelinkonzentration im Zeitverlauf

ausgefüllte Kreise=Stressintervention, offene Kreise=Kontrollintervention

3) Sozialer Stress induzierte eine sofortige hormonelle Stressantwort in beiden Interventionsgruppen (siehe Anhang Nr.1, Abb.7).

Der Ghrelinverlauf nach Nahrungsaufnahme zeigte sich abfallend: In der Versuchsgruppe 1, die das hochkalorische Buffet erhielt, zeigte sich ein steilerer Abfall der Ghrelinkonzentration als in der Gruppe, die das Salatbuffet erhielt (Versuchsgruppe 2) (Interaktion Zeit × Gruppe: $F=18,7$; $P<0,001$; Haupteffekt Gruppe: $F=11,4$; $P<0,01$). Gleichermaßen war der Konzentrationsabfall von Ghrelin nach Konsum des hochkalorischen Buffets in der Stressbedingung ausgeprägter als in der Nicht-Stressbedingung (Abb. 5; Interaktion Zeit × Stressintervention: $F=4,3$, $P<0,05$; Haupteffekt Zeit: $F=13,2$, $P<0,01$; Haupteffekt Stressintervention: $F=0,2$, n.s.). Die Ergebnisse der HLM-Analyse zeigen, dass die erhöhte Kohlenhydrataufnahme vom hochkalorischen Buffet in der Stressbedingung im Gegensatz zur Nicht-Stressbedingung mit einem steileren Abfall der Ghrelinkonzentration über die Zeit assoziiert ist (Koeffizient zur Interaktionszeit Steigung Ghrelin und Kohlenhydrataufnahme= -0,000010, SE= 0,000003, $P<0,001$).

Diskussion

Plasmalaktatanstieg im Stress

Die Ergebnisse meiner Dissertation zeigen, dass die Plasma-Laktatkonzentration im Stress ansteigt. Dieser Laktatanstieg war mit der hormonellen Stressantwort assoziiert.

Der Mechanismus der Laktaterhöhung kann aus meinen Daten nicht erklärt werden. Er wird jedoch in früheren Studien beschreiben: Die Muskulatur reagiert auf ein zerebrales Signal, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, mit vermehrter Laktatproduktion (Hamann et al., 2001; James et al., 1999; Meyer et al., 2005). Die Katecholaminausschüttung steigert die Glykogenolyse und Glykolyse. Ohne aktives SNS oxidieren die Muskelzellen eine große Menge des aus Glukose entstandenen Pyruvats in ihren Mitochondrien über den Zitratzyklus, so dass nur ein kleiner Teil der konsumierten Glukose als Laktat freigesetzt wird. Aktive Muskelzellen hingegen produzieren unter dem Einfluss sympathischer Stimulation deutlich mehr Laktat (Parolin et al., 1999). Dieses Laktat wird in das Plasma und die Erythrozyten abgegeben (Gladden, 2004). Über den Monocarboxylase-Transporter 1 passiert das Laktat die Blut-Hirn-Schranke und gelangt über den Monocarboxylase-Transporter 2 in die Neuronen zur Oxidation (Smith et al., 2003). Der Laktattransport über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt dabei proportional zu seiner Plasmakonzentration (Ide et al., 1999).

Zerebrale Laktatlevel wurden von mir nicht bestimmt. Vorherige Studien zeigen jedoch, dass erhöhte Plasmalaktat-Spiegel das Gehirn in beträchtlichen Konzentrationen erreichen: Zum einen wird der Transport über die Blut-Hirn-Schranke in Proportion zur Plasmakonzentration beschleunigt (Ide et al., 1999). Zum anderen nimmt das Hirn bei zerebralem Energiemangel, z.B. unter systemischer Hypoglykämie, erhebliche Mengen

des Plasmalaktats auf (Maran et al., 1994). Desweiteren kann exogen zugeführtes Laktat einen zerebralen Energiemangel im Stress kompensieren (Hitze et al., 2010).

In meiner Studie zeigte sich der Laktatanstieg auch unter exogener Energiezufuhr stabil: Die zugeführte Energie konnte den Laktatanstieg nicht verhindern, sondern führte lediglich zu einer kürzeren Dauer der Konzentrationserhöhung. Eine intravenöse Energiezufuhr (in Form einer Dextrose-Infusion) während des Stresses dämpfte die zerebrale Laktatanforderung nicht. Eine hohe Energiezufuhr (hochkalorisches Buffet oder Dextrose-Infusion) verkürzte allerdings die Dauer des Anstiegs in der Erholungsphase. Sie schien den zerebralen Energiemangel kompensieren zu können. Bei den Probanden, die eine geringe Energiezufuhr (kalorienarmer Salat) erhielten, dauerte der Laktatanstieg länger an. Ohne exogene Energieversorgung wurde das Laktat vom Hirn als Energielieferant scheinbar in höherem Maße benötigt und entsprechend lange angefordert.

Zerebrale Laktatanforderung als *„brain-pull“*-Mechanismus

Der gezeigte Laktatanstieg kann gut in die *„Selfish-Brain“*-Theorie und den bisherigen Stand der Forschung integriert werden: Es scheint, als würde das Gehirn zusätzliche Energie in Form von Laktat anfordern, um den erhöhten zerebralen Energiebedarf im Stress zu decken. Die Kompensation dieses Bedarfs erfolgt über die Aktivierung des SNS, das die Laktatproduktion im Muskel erhöht. Somit weist die Entdeckung der erhöhten Plasmalaktatkonzentration im Stress zusätzlich zur bereits gefundenen CIS auf einen weiteren *„brain-pull“*-Mechanismus hin, der im Folgenden als „zerebrale Laktatanforderung“ bezeichnet wird.

Die Konsequenzen eines niedrig reaktiven *„brain-pulls“,* beispielsweise durch Scheitern der gezeigten zerebralen Laktatanforderung, beschreiben folgende Studien: In einer populationsbasierten Kohortenstudie an Diabetes Typ 2 - Patienten konnte gezeigt

werden, dass niedrige Nüchtern-Laktatkonzentrationen mit Gewichtszunahme und gesteigerten postprandialen Hungergefühlen nach 3 Jahren assoziiert waren (van Dyken et al., 2010). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass auch eine inadäquate Laktatanforderung, als Biomarker für einen niedrig reaktiven *„brain-pull“*, als Vorhersagewert für eine Übergewichtsentwicklung genutzt werden kann. Kennzeichnend für eine niedrig reaktive zerebrale Laktatanforderung ist die verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems. Während eine hohe SNS-Aktivität vor übermäßiger Gewichtszunahme schützt, führt eine unzureichende Aktivität des sympatho-adrenergen Systems zu Übergewicht: Eine niedrige Adrenalinantwort auf psychosozialen Stress wurde bei Männern als positiver Prädiktor für eine Gewichtszunahme nach 18 Jahren entdeckt (Flaa et al., 2008). Andere experimentelle Studien bestätigen, dass übergewichtige Probanden eine inadäquate sympatho-adrenerge Stressantwort auf verschiedene Stimuli wie Sport (Eliakim et al., 2006), Kälte (Nielsen et al., 1993) und orale Glukosebelastung (Spraul et al., 1994) zeigen. Auch in Nagetierstudien konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden: Übergewichtige Ratten zeigen eine niedrige sympatho-adrenerge Systemantwort auf Hypoglykämie (Tkacs und Levin, 2004), Überfütterung (Shin et al., 2010) und chronischen Stress (Levin et al., 2000).

Ghrelinkonzentration im Stress

Mit den Ergebnissen meiner Dissertation konnte ich zeigen, dass Ghrelin im Stress nicht ansteigt. Die Ghrelinkonzentration wird durch Nahrungsaufnahme in der Erholungsphase nach Stress gesenkt.

Dies steht im Widerspruch zu einigen Studien, die erhöhte Ghrelinkonzentrationen während psychologischen Stress nachweisen konnten. Viele Nagetierstudien zeigen einen stressassoziierten Anstieg der Ghrelinkonzentration: Asakawa et al. registrierten eine erhöhte Ghrelin-Gen-Expression, nachdem sie Ratten hungern ließen oder die Bewegungsfreiheit durch Schwanzbefestigung einschränkten (Asakawa et al.,2001). Erhöhte Ghrelinkonzentrationen wurden zudem nach Einsperren von Ratten auf einer kleinen Plattform in einem wasserhaltigen Gefäß (Kristensson et al., 2006), sowie bei Mäusen, die tagelang einer sozialen Niederlage durch aggressive Artgenossen ausgesetzt waren (Lutter et al., 2008), gemessen. Ratten, die in Netze gewickelt für eine Stunde bis zur Brust in Wasser getaucht wurden (Brzozowski et al*.,* 2004), und Mäuse, die über mehrere Tage durch Bandagieren des Körperstamms bewegungseingeschränkt waren (Zheng et al., 2009), zeigten ebenfalls einen Konzentrationsanstieg. Studien, die die Ghrelinantwort auf Stress beim Menschen untersuchen, sind inkonsistent (Rouach et al., 2007; Zimmermann et al., 2007; Raspopow et al., 2010). In einer Studie stiegen die Ghrelinkonzentrationen als Antwort auf den TSST moderat an (Raspopow et al., 2010). Im Gegensatz dazu konnte eine andere Studie ebenso wie unsere Versuchsreihe keinen Effekt von Stress auf die Ghrelinkonzentrationen männlicher Studienteilnehmer finden (Zimmermann et al., 2007). Auch Rouach et al. konnten keine Veränderung der Ghrelinkonzentration während des TSST zeigen. Limitierend in dieser Studie war, dass der Stresstest lediglich eine geringe, nicht signifikante hormonelle Stressantwort auslöste. Bei der Untergruppe von 13 Probanden mit erhöhten oder stabilen Kortisolkonzentrationen während des Stress stieg die Ghrelinkonzentration an (Rouach et al., 2007). Bei allen drei

erwähnten Studien wurden die Studienteilnehmer lediglich einer Stressintervention unterzogen. Eine geeignete Kontrollintervention fand nicht statt.

Wir konnten unter signifikanten, stabilen Stressantworten keinen Hinweis darauf finden, dass Ghrelin Einfluss auf die Energieversorgung im Stress nimmt, da es nicht zu einer Konzentrationsänderung kommt. Ghrelin scheint somit auch nicht an der zusätzlichen Kohlenhydrataufnahme in der Erholungsphase nach Stress beteiligt zu sein. Auch andere Studien zeigten bereits, dass das Essverhalten in der Erholungsphase nach Stress nicht durch erhöhte Ghrelinkonzentrationen moduliert wird. Ratten mit signifikant erhöhter Plasma-Ghrelinkonzentration und Ghrelin-mRNA-Expression wurden fünf Tage durch Bewegungseinschränkung gestresst. Im Anschluss konnte kein Unterschied der täglichen Nahrungsaufnahme oder eine Gewichtszunahme zwischen den chronisch gestressten Nagern und einer Kontrollgruppe beobachtet werden (Zheng et al., 2009). In einer Studie mit menschlichen Probanden wurde das Essverhalten nach Stress nicht durch stressabhängig erhöhte Ghrelinkonzentrationen beeinflusst (Rouach et al., 2007).

Ghrelinsuppression durch Nahrungsaufnahme

Die nachgewiesene Ghrelinsuppression durch Nahrungsaufnahme (Abb. 6) wird durch frühere Studienergebnisse bestätigt (Williams et al., 2003; Shiiya et al., 2002; Tschöp et al., 2001). Hohe Kohlenhydrataufnahme führte zu einem steileren Abfall der Ghrelinkonzentration bei gleicher Gesamtenergieaufnahme. Die Nahrungsaufnahme nach Stress scheint durch zentrale Mechanismen gesteuert zu werden. So wurden beispielsweise Glukoserezeptoren auf der Oberfläche von Neuronen im lateralen Hypothalamus gefunden, die das Essverhalten über die Messung von Glukose im extrazellulären Raum steuern (Burdakov et al., 2006; Gonzalez et al., 2008). Fällt die Konzentration der extrazellulären Glukose, depolarisieren diese Neuronen und initiieren die Nahrungsaufnahme, um die Energie, die das Gehirn dem Körper im Stress entzogen hat, wieder aufzufüllen.

Zukünftige Studien sollten die Veränderung der Ghrelinkonzentration im Stress bei Sattheit beziehungsweise nüchternden Probanden untersuchen: Die Probanden meiner Dissertation waren weder nüchtern noch gesättigt. In einer früheren Studie wurden nach nächtlichem Fasten Ghrelinkonzentrationen von 1200 pg/ml gemessen (Benedix et al., 2010). In unserer Studie waren die Ghrelinkonzentrationen vor dem Stress um 40% niedriger. Jeder Proband bekam vor Studienbeginn ein standardisiertes Essen, um die gleichen „baseline"-Bedingungen zu schaffen. Da Fasten einen Stressor darstellt und auch das Essverhalten nach dem Stress überprüft werden sollte, untersuchte ich halb-nüchterne Probanden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Ghrelin in einer psychologischen Stresssituation nicht ansteigt und meinen Daten nach somit auch nicht die gesteigerte Kohlenhydrataufnahme in der Erholungsphase nach Stress beeinflusst.

Dahingegen steigt die Plasma-Laktatkonzentration im Stress an. Dieser Laktatanstieg ist mit der hormonellen Stressantwort assoziiert. Eine hohe exogene Energiezufuhr kann den zerebralen Energiemangel scheinbar kompensieren. In der Versuchsgruppe der geringen Energiezufuhr dauerte der Konzentrationsanstieg des Plasmalaktats längere Zeit an. Die „zerebrale Laktatanforderung" kann somit neben der CIS als weiterer „*brain-pull*"-Mechanismus gewertet werden, der die zerebrale Energieversorgung sichert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Kürzlich wurde gezeigt, dass das Gehirn unter Stress über cerebrale Insulinsuppression aktiv Energie aus dem Körper anfordert. Zudem ist bekannt, dass intravenös appliziertes Laktat einen neuroglukopenischen Status im Stress auflösen kann. Die Plasma-Laktatkonzentration wird durch das sympathische Nervensystem (SNS) erhöht. Induziert das Gehirn im Stress einen Anstieg des Plasmalaktats, im Sinne einer zerebralen Laktatanforderung? Steigt die Ghrelinkonzentration im Stress an, um auf dem Weg der Appetitsteigerung dem Körper zusätzliche Energie zuzuführen?

Methoden: Untersucht wurden 30 gesunde, junge Männer in je zwei Sitzungen („Trier Social Stress Test“ und Kontrollsitzung). Sie wurden in 3 Gruppen aufgeteilt, die sich in der Energiezufuhr unterschieden: 1) hochkalorisches Buffet, 2) kalorienarmer Salat, 3) Glukose-Infusion. Regelmäßige Blutentnahmen ermöglichten die Bestimmung der genauen Plasmalaktat-, Ghrelin- und Stresshormonlevel.

Ergebnisse: Die Plasma-Laktatkonzentration stieg im Stress um 47% an. Dieser Anstieg war mit einem signifikanten Anstieg der Adrenalin- und ACTH-Konzentrationen assoziiert. Die verschiedenen Versuchsgruppen unterschieden sich lediglich in der Dauer des Laktatanstiegs. Sie war in der kalorienarmen Kontrollgruppe am längsten. Die Ghrelinkonzentration stieg während des Stress in keiner Versuchsgruppe an. Nach Nahrungsaufnahme sank die Ghrelinkonzentration, dieser Abfall war in der Versuchsgruppe mit der höchsten Kohlenhydrataufnahme am ausgeprägtesten.

Schlussfolgerung: Ich konnte zeigen, dass Plasmalaktat durch psychosozialen Stress ansteigt. Diese Antwort ist auch bei äußerer Energiezufuhr stabil, wird aber durch äußere Energiezufuhr verkürzt. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das Gehirn über die „zerebrale Laktatanforderung“ im Stress zusätzliche Energie aus dem Körper anfordert und so seine Versorgung sicherstellt. Ghrelin hingegen wird durch Stress nicht beeinflusst.

Literaturverzeichnis

Ahren, B. (2000). Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease. Diabetologia 43, 393-410.

Allison, S.P., Hinton, P., and Chamberlain, M.J. (1968). Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients. Lancet 2, 1113-1116.

Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Fujimiya, M., Katsuura, G., Makino, S., Fujino, M.A. & Kasuga, M. (2001) A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. Neuroendocrinology 74, 143-147.

Benedix, F., Westphal, S., Patschke, R., Luley, C., Lippert, H. & Wolff, S. (2010) Comparison of Serum and Salivary Ghrelin in Healthy Adults, Morbidly Obese, and Patients with Metastatic Carcinoma. Obesity Surgery 21, 1265-71.

Billaudel, B., and Sutter, B.C. (1982). Immediate in-vivo effect of corticosterone on glucose-induced insulin secretion in the rat. Journal of Endocrinology 95, 315-320.

Blodgett, D. M., De Zutter, J. K., Levine, K. B., Karim, P., and Carruthers, A. (2007). Structural basis of GLUT1 inhibition by cytoplasmic ATP. Journal of General Physiology 130, 157–168.

Bosy-Westphal, A., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Hitze, B., Settler, U., Heller, M., Gluer, C.C., Heymsfield, S.B. und Müller, M.J. (2009) Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. American Journal of Clinical Nutrition 90, 993-1001.

Bouzier-Sore, A. K., Voisin, P., Canioni, P., Magistretti, P. J. & Pellerin, L. (2003). Lactate is a preferential oxidative energy substrate over glucose for neurons in culture. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 23, 1298-1306.

Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., **Muccioli, G., Papotti, M., van der Lely, A.J., Deghenghi, R., Ghigo, E.** (2001) Ghrelin, a natural GH secretagouge produced by the stomach, induces hyperglycaemia and reduces insulin secretion in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86, 5083-5086.

Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Kwiecien, S., Drozdowicz, D., Bielanski, W., Pajdo, R., Ptak, A., Nikiforuk, A., Pawlik, W.W. & Hahn, E.G. (2004) Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. Regulatory Peptides 120, 39-51.

Burdakov, D., Jensen, L.T., Alexopouluos, H., Williams, R.H. Fearon, I. M., O`Kelly, I., Gerasimenko, O., Fugger, L., Verkhratsky, A. (2006). Tandempore K+ channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose. Neuron 50, 1120-1126.

Chan, O., Lawson, M., Zhu, W., Beverly, J.L., and 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., and 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.

Cureton, E. L., Kwan, R. O., Dozier, K. C., Sadjadi, J., Pal, J. D., Victorino, G. P. (2010) A different view of lactate in trauma patients: protecting the injured brain. Journal of Surgical Research 159, 468-473.

Damjanovic, S.S., Lalic, N.M., Pesko, P.M., Petakov, M.S., Jotic, A., Miljic, D., Lalic, K.S., Lukic, L., Djurovic, M. & Djukic, V.B. (2006) Acute effects of ghrelin on insulin secretion and glucose disposal rate in gastrectomized patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91, 2574-2581.

Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M.S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., Nakazato, M.. (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 141, 4255-4261.

Eliakim, A., Nemet, D., Zaldivar, F., McMurray, R. G., Culler, F. L., Galassetti, P. & Cooper, D. M. (2006). Reduced exercise-associated response of the GH-IGF-I axis and catecholamines in obese children and adolescents. Journal of Applied Physiology 100, 1630-1637.

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. American Journal of Clinical Nutrition 87, 1596-1601.

Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. Journal of Physiology 558, 5-30.

Gonzalez, J. A., Jensen, L. T., Fugger, L., and Burdakov, D. (2008). Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. Diabetes 57, 2569–2576.

Hall J.B., Brown D.A. (1979): Plasma glucose and lactic acid alterations in response to a stressful exam. Biological Psychology 8, 179-188.

Hamann, J. J., Kelley, K. M. & Gladden, L. B. (2001). Effect of epinephrine on net lactate uptake by contracting skeletal muscle. Journal of Applied Physiology 91, 2635-2641.

Harada, S., Fujita, W.H., Shichi, K., and Tokuyama, S. (2009). The development of glucose intolerance after focal cerebral ischemia participates in subsequent neuronal damage. Brain Research 1279, 174-181.

Hasselbalch, S. G., Knudsen, G. M., Videbaek, C., Pinborg, L. H., Schmidt, J. F., Holm, S. & Paulson, O. B. (1999). No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans. Diabetes 48, 1915-1921.

Hewson, A.K. & Dickson, S.L. (2000). Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. Journal of Neuroendocrinology 12, 1047-1049.

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'. Frontiers in Neuroendocrinology 2, 7.

Hovarth, T.L., Diano, S., Sotony, P., Heimann, M., Tschöp, M. (2001) Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance - a hypothalamic perspective. Endocrinology 142, 4163-4169.

Ide, K., Horn, A. & Secher, N. H. (1999). Cerebral metabolic response to submaximal exercise. Journal of Applied Physiology 87, 1604-1608.

James, J. H., Wagner, K. R., King, J. K., Leffler, R. E., Upputuri, R. K., Balasubramaniam, A., Friend, L. A., Shelly, D. A., Paul, R. J. & Fischer, J. E. (1999). Stimulation of both aerobic glycolysis and Na(+)-K(+)-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. American Journal of Physiology 277, 176-186.

Kacem, K., Lacombe, P., Seylaz, J., and Bonvento, G. (1998). Structural organization of the perivascular astrocyte endfeet and their relationship with the endothelial glucose transporter: a confocal microscopy study. Glia 23, 1–10.

Kennedy, G. C. (1953).The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences 140 , 578-592.

Kety, S. S. (1957). The general metabolism of the brain in vivo. In: Metabolism of the nervous system, Richter, D. (ed.) (London: Pergamon Press), 221-237.

Kety, S.S. and Schmidt, C.F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. Journal of Clinical Investigation 27, 476-483.

Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., Hellhammer, D. (1993). The `Trier Social Stress Test´- A Tool or Investigating Psychobiological Stress Responses in Laboratory Setting. Neuropsychobiology 28, 76-81.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K.. (1999) Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 402, 656-660.

Krieger, M. (1921). On the atrophy on human organs in inanition. Zeitschrift für Angewandte Anatomie und Konstitutionslehre 7, 87-134.

Kristenssson, E., Sundqvist, M., Astin, M., Kjerling, M., Mattsson, H., Dornonville de la, C.C., Hakanson, R., Lindstrom, E. (2006) Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat. Regulatory Peptides 134, 114-117.

Lambert, E., Lambert, G., Ika-Sari, C., Dawood, T., Lee, K., Chopra, R., Straznicky, N., Eikelis, N., Drew, S., Tilbrook, A., Dixon, J., Esler, M., Schlaich, M.P. (2011). Ghrelin Modulates Sympathetic Nervous System Activity and Stress Response in Lean and Overweight Men. Hypertension 58, 43-50.

Levin, B. E., Richard, D., Michel, C., Servatius, R. (2000). Differential stress responsivity in diet-induced obese and resistant rats. American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 279, 1357-1364.

Lutter, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Anderson, J.G., Jung, S., Birnbaum, S., Yanagisawa, M., Elmquist, J.K., Nestler, E.J., Zigman, J.M. (2008) The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. Nature Neuroscience 11, 752-753.

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. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 15, 485-491.

Magistretti, P.J., Pellerin, L., Rothmann, D.L., Shulman, R.G. (1999) Energy on demand. Science 283, 496-497.

Maran, A., Cranston, I., Lomas, J., Macdonald, I., Amiel, .SA.: (1994) Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. Lancet 343, 16-20.

Masuda, Y., Tanaka, T., Inomata, N., Ohnuma, N., Tanaka, S., Ioh, Z., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. (2000) Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. Biochemical and Biophysical Research Communications 276, 905-908.

Mayer, J. (1953) Glucostatic mechanism of regulation of food intake. New England Journal of Medicine 249, 13-16.

McPherson, R.J., Mascher-Denen, M., Juul, S.E. (2009). Postnatal stress produces hyperglycemia in adult rats exposed to hypoxia-ischemia. Pediatric Research 66, 278-282.

Meyer, C., Saar, P., Soydan, N., Eckhard, M., Bretzel, R. G., Gerich, J., Linn, T. (2005). A potential important role of skeletal muscle in human counterregulation of hypoglycemia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 90, 6244-6250.

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. Nature Neuroscience 4, 507-512.

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. American Journal of 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. American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism 289, 627-633.

Mundinger, T.O., Cummings, D.E. & Taborsky, G.J., Jr. (2006) Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. Endocrinology 147, 2893-2901.

Nielsen, B., Astrup, A., Samuelsen, P., Wengholt, H., Christensen, N. J. (1993). Effect of physical training on thermogenic responses to cold and ephedrine in obesity. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 17, 383-390.

Odeleye, O. E., de Court, Pettitt, D. J., Ravussin, E. (1997). Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. Diabetes 46, 1341-1345.

Parolin, M. L., Chesley, A., Matsos, M. P., Spriet, L. L., Jones, N. L., Heigenhauser, G. J. (1999). Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise. American Journal of Physiology 277, 890-900.

Pellerin, L., Bouzier-Sore, A. K., Aubert, A., Serres, S., Merle, M., Costalat, R., Magistretti, P. J. (2007). Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. Glia 55, 1251–1262.

Pellerin, L., Magistretti, P.J. (1997). Glutamate uptake stimulates Na+,K+ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. Journal of Neurochemistry 69, 2132-2137.

Pellerin, L., Magistretti, P. J. (2003). Food for thought: challenging the dogmas. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 23, 1282-1286.

Peters, A., Bosy-Westphal, A., Kubera, B., Langemann, D., Goele, K., Later, W., Heller, M., Hubold, C., Müller, M.J. (2011b) Why doesn`t the brain lose weight, when obese people diet? Obesity Facts 4, 151-7.

Peters, A., Kubera, B., Hubold, C., Langemann, D. (2011a) The selfish brain: stress and eating behaviour. Frontiers in Neuroscience 5, 74.

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. Frontiers in Neuroenergetics 1, 2.

Peters, A., Lehnert, H. (2007). Metabolisches Syndrom. Internist 48, 134-143.

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. Neuroscience and Behavioral Reviews 28, 143-80.

Petrovich, G.D., Canteras, N.S., and Swanson, L.W. (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. Brain Research Reviews 38, 247-289.

Qu, H., Haberg, A., Haraldseth, O., Unsgard, G., Sonnewald, U. (2000). (13)C MR spectroscopy study of lactate as substrate for rat brain. Developmental Neuroscience 22, 429-436.

Raspopow, K., Abizaid, A., Matheson, K., Anisman, H. (2010) Psychosocial stressor effects on cortisol and ghrelin in emotional and non-emotional eaters: influence of anger and shame. Hormones and Behavior 58, 677-684.

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. Archives of Neurology 12, 49-66.

Rouach, V., Bloch, M., Rosenberg, N., Gilad, S., Limor, R., Stern, N., Greenman, Y. (2007) The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not predict the post-stress urge to eat. Psychoneuroendocrinology 32, 693-702.

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.

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. Journal of Neuroscience 19, 34-39.

Seaquist, E. R., Damberg, G. S., Tkac, I., Gruetter, R. (2001). The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. Diabetes 50, 2203-2209.

Seifert, T. S., Brassard, P., Jorgensen, T. B., Hamada, A. J., Rasmussen, P., Quistorff, B., Secher, N. H., Nielsen, H. B. (2009). Cerebral non-oxidative carbohydrate consumption in humans driven by adrenaline. Journal of Physiology 587, 285-293.

Shin, A. C., MohanKumar, S. M., Sirivelu, M. P., Claycombe, K. J., Haywood, J. R., Fink, G. D., MohanKumar, P. S. (2010). Chronic exposure to a high-fat diet affects stress axis function differentially in diet-induced obese and diet-resistant rats. International Journal of Obesity 34, 1218-26.

Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka ,M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K., Matsukura, S. (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87, 240-244.

Sigal, R. J., El-Hashimy, M., Martin, B. C., Soeldner, J. S., Krolewski, A. S. & Warram, J. H. (1997). Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. Diabetes 46, 1025-1029.

Singer, J.D., Willett, J.B. (2003) Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurence. New York: Oxford University Press.

Smith, D., Pernet, A., Hallett, W. A., Bingham, E., Marsden, P. K., Amiel, S. A. (2003). Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 23, 658-664.

Spiegel,K., Leproult,R., Van Cauter,E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 354, 1435-1439.

Spraul, M., Anderson, E. A., Bogardus, C., Ravussin, E. (1994). Muscle sympathetic nerve activity in response to glucose ingestion. Impact of plasma insulin and body fat. Diabetes 43, 191-196.

Steiger, A., Dresler, M., Schüssler, D., Kluge, M. (2011). Ghrelin in mental health, sleep, memory. Molecular and Cellular Endocrinology 340, 88-96.

Swinburn, B. A., Nyomba, B. L., Saad, M. F., Zurlo, F., Raz, I., Knowler, W. C., Lillioja, S., Bogardus, C., Ravussin, E. (1991). Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. Journal of Clinical Investigtion 88, 168-173.

Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mor, K., Komatsu, Y., Usui, T., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K., Nakao, K. (2000) Ghrelin srongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 85, 4908-4911.

Taylor,S.H., Saxton,C., Majid,P.A., Dykes,J.R., Ghosh,P., Stoker,J.B. (1969). Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. Lancet 2, 1373-1378.

Tkacs, N. C., Levin, B. E. (2004). Obesity-prone rats have preexisting defects in their counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia. American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 287, 1110-1115.

Tong, J., Prigeon, R.L., Davis, H.W., Bidlingmaier, M., Kahn, S.E., Cummings, D.E., Tschop, M.H. D'Alessio, D. (2010) Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. Diabetes 59, 2145-2151.

Tschöp, M., Wawarta, R., Riepl, R.L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R. Folwaczny, C. (2001) Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. Journal of Endocrinological Investigation 24, 19-21.

van Dyken, R., Hubold, C., Meier, S., Hitze, B., Marxsen, A., Oltmanns, K. M., Schweiger, U., Lehnert, H., Pellerin, L., Peters, A. (2010). Low plasma lactate concentrations as a biomarker of an incompetent brain pull: a risk factor for weight gain in type 2 diabetes patients. Psychoneuroendocrinology 35, 1287-93.

Vestergaard, E.T., Gormsen, L.C., Jessen, N., Lund, S., Hansen, T.K., Moller, N., Jorgensen, J.O. (2008) Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling. Diabetes 57, 3205-3210.

Williams, D.L., Cummings, D.E., Grill, H.J., Kaplan, J.M. (2003) Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. Endocrinology 144, 2765-2767.

Woods, S.C., Porte, D., Jr. (1974). Neural control of the endocrine pancreas. Physiological Review 54, 596-619.

Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillo, W.S., Ghatei, M.A., Bloom, S.R.. (2001) Ghelin enhances appetite and increases food intake in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86, 5992.

Zheng, J., Dobner, A., Babygirija, R., Ludwig, K., Takahashi, T. (2009) Effects of repeated restraint stress on gastric motility in rats. American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 296, 1358-1365.

Zhou, L., Podolsky, N., Sang, Z., Ding, Y., Fan, X., Tong, Q., Levin, B.E., McCrimmon, R.J. (2010). The medial amygdalar nucleus: a novel glucose-sensing region that modulates the counterregulatory response to hypoglycemia. Diabetes 59, 2646-2652.

Zimmermann, U.S., Buchmann, A., Steffin, B., Dieterle, C., Uhr, M. (2007) Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress. Addiction Biology 12, 17-21.

Anhangsverzeichnis

1) Hormonelle Stressantwort…… 42

2) Einfluss von Stress auf die Energie- und Makronährstoffzufuhr……. 44

3) Buffetzusammensetzung…….. 45

4) Ethikantrag……. 46

5) Probandenrekrutierung……. 47

6) FEV…….. 48

7) TICS…….. 50

8) TSST Versuchsleiterinstruktion……. 55

9) TSST Fragen…….. 56

10) Danksagung……. 58

11) Lebenslauf…….. 59

Hormonelle Stressantwort

Sozialer Stress verursacht eine unmittelbare hormonelle Stressantwort (Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Kortisol) in allen drei Versuchsgruppen (hochkalorisches Buffet, kalorienarmer Salat, Dextrose-Infusion).
Zusammengenommen erhöhte sozialer Stress die Konzentrationen von Adrenalin um 80% (Zeit x Stressbedingung: $F=12,3$, $P<0,01$), von Noradrenalin um 122% (Zeit × Stressbedingung: $F=100,2$, $P<0,001$), von ACTH um 200% (Zeit × Stressbedingung: $F=46,2$, $P<0,001$) und von Kortisol um 148% (Zeit × Stressbedingung: $F=160,6$, $P<0,001$).

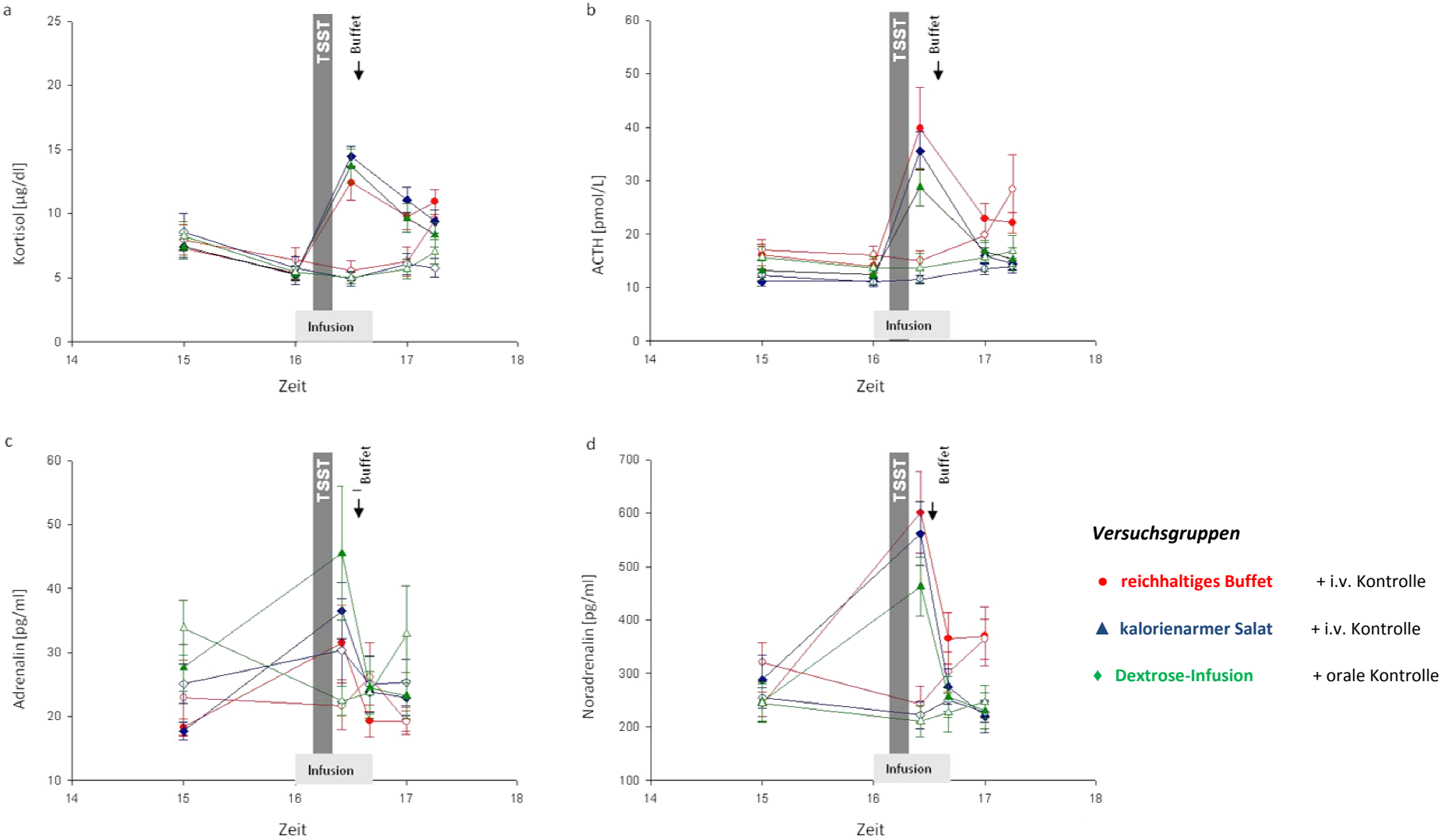


Abb.7: hormonelle Stressantwort, TSST=Trier-Social-Stress-Test, ACTH=Adrenokortikokotropes Hormon

Einfluss von Stress auf die Energie- und Makronährstoffzufuhr

Die Kohlenhydrataufnahme stieg von 149,1±13,1g in der Nicht-Stress-Bedingung auf 183,4±15,6 g in der Stressbedingung. Die Probanden aßen nach dem Stress 34,3g Kohlenhydrate mehr (Haupteffekt Stress: F=6,4; p<0,05). Die Menge der aufgenommenen Gesamtenergie (Haupteffekt Stress: F=1,8), an Protein (Haupteffekt Stress: F=0,0) oder Fett (Haupteffekt Stress: F=0,4) zeigte keinen Unterschied in der Stress- bzw. Nicht-Stress-Bedingung.

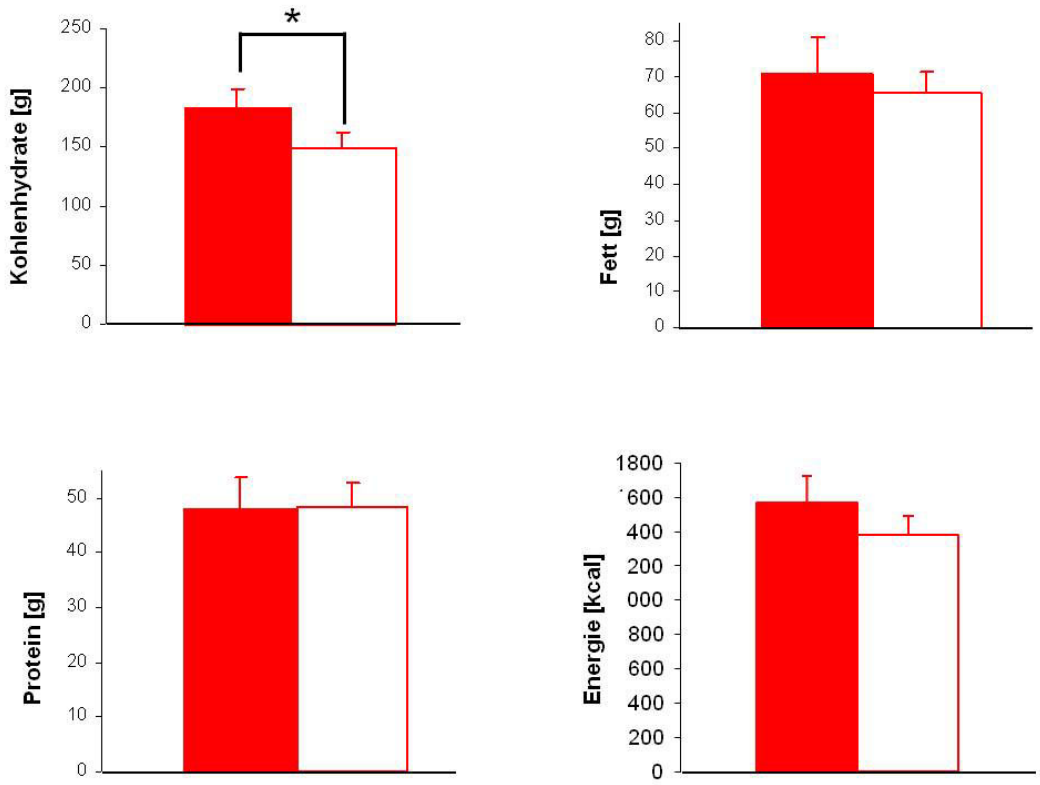


Abb. 8: Energie- und Makronährstoff-Aufnahme vom hochkalorischen Buffet nach dem TSST (ausgefüllte Balken; n=10) und der Kontrollbedingung (helle Balken; n=10) als Mittelwert ± Standardfehler *=P<0,05

Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets

Tab. 2

Lebensmittel	Menge (g)	Energie (kJ)	Kohlen-hydrate (g)	Fett (g)	Protein (g)
Kartoffelchips	200,0	1078,0	100,0	70,0	12,0
Erdnüsse	200,0	1192,0	28,0	98,0	50,0
Schokolade	100,0	530,0	58,5	29,5	6,6
Muffins	160,0	696,0	81,6	36,8	9,6
Gummibärchen	300,0	1029,0	234,0	0,0	18,6
Käse	60,0	181,2	0,01	14,4	12,9
Pudding	150,0	226,5	22,5	12,9	5,3
Vollkornbrötchen	75,0	183,4	36,5	1,3	6,0
Weizenbrötchen	70,0	158,0	31,6	1,3	4,6
Vollkornbrot	165,0	321,8	64,4	2,3	10,1
Lachs	150,0	225,0	0,8	12,0	31,5
Fleischsalat	200,0	626,0	14,0	58,0	14,0
Haselnusscreme	40,0	205,6	21,6	12,0	2,8
Butter	30,0	226,2	0,2	25,0	0,2
Fleischbällchen	300,0	879,0	27,0	69,0	37,5
Salami	80,0	260,8	0,8	20,8	17,6
Streichkäse	70,0	203,0	2,2	19,6	4,6
Orangensaft	1000,0	430,0	90,0	10,0	90,0
Kondensmilch	100,0	111,.0	10,.8	4,0	7,5
Orangenlimonade	1000,0	410,0	100,0	1,0	1,0
Kakao	500,0	205,0	35,5	0,5	15,0
Total	4950,0	9377,5	960,0	498,4	357,4

Ethikantrag

Faxabsender: +49 451 5003026 DEKANAT MED.FAK. 06-07-10 08:59 S.: 1/1

=> 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

Sehr 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. Holingen (Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominiak (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)

Probandenrekrutierung

SELFISH BRAIN

Männer gesucht!

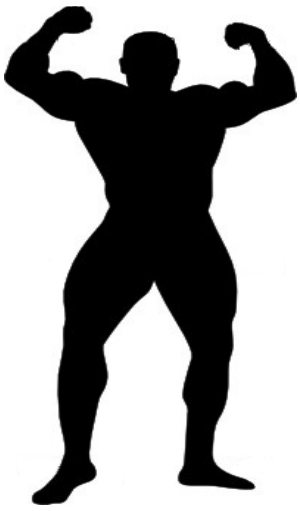
Die Studie beschäftigt sich mit der Rolle von Energiezufuhr im Rahmen einer Reaktion auf akute Stressbelastung. Der Zeitaufwand beträgt je 7 Stunden an 2 Versuchstagen. Ihnen werden venöse Zugänge in beide Arme gelegt, aus denen in festgelegten Zeitabständen kleine Mengen Blut entnommen werden. Außerdem 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

<u>Voraussetzungen für die Teilnahme:</u>

- 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 Nachtdienste oder nächtliches Durchfeiern in den letzten 2 Wochen
- Kein Leistungssport oder andere außergewöhnliche Stresssituationen



Telefon

stresstest@xxx.de

Fragebogen zum Eßverhalten (FEV)

von Volker Pudel und Joachim Westenhöfer

Name: _____ Datum: _____

Lesen Sie bitte die Aussagen genau durch und beantworten Sie bitte jede Frage sorgfältig und möglichst schnell. Lassen Sie keine Frage aus!

1. Geschlecht: ..... weiblich ☐
..... männlich ☐

2. Wie groß sind Sie? ☐☐☐ cm

3. Wieviel wiegen Sie? ☐☐☐ kg

4. Welches war Ihr niedrigstes (Erwachsenen-)Gewicht?
..... ☐☐ kg
Das war vor ☐☐ Jahren
Das war vor ☐☐ Monaten

5. Welches war Ihr höchstes Gewicht? ☐☐☐ kg
Das war vor ☐☐ Jahren
Das war vor ☐☐ Monaten

6. Welches ist Ihr Schulabschluß?
Hauptschule ohne Lehre ..... 1 ☐
Hauptschule mit Lehre ..... 2 ☐
Weiterführende Schule ..... 3 ☐
Abitur/Hochschule ..... 4 ☐

7. Wie alt sind Sie? .... ☐☐ Jahre

8. Wie ist Ihre Lebenssituation?
Ich lebe allein ..... 1 ☐
Ich lebe mit Kind/Kindern ..... 2 ☐
Ich lebe mit Partner ..... 3 ☐
Ich lebe mit Partner und Kind/Kindern ..... 4 ☐
Ich lebe bei den Eltern ..... 5 ☐
Keine der angeführten ..... 6 ☐

Für die Fragen 9 bis 44 bitte Zustimmung oder Ablehnung ankreuzen:

	trifft zu	trifft nicht zu
9. Ich kann mich bei einem leckeren Duft nur schwer vom Essen zurückhalten, auch wenn ich vor kurzer Zeit erst gegessen habe	☐	☐
10. Ich esse gewöhnlich zuviel, wenn ich in Gesellschaft bin, z. B. bei Festen und Einladungen	☐	☐
11. Ich bin meistens so hungrig, daß ich öfter zwischen den Mahlzeiten esse	☐	☐
12. Wenn ich die Kalorienmenge erreicht habe, die ich mir als Grenze gesetzt habe, gelingt es mir meistens, mit dem Essen aufzuhören	☐	☐
13. Weil ich zu großen Appetit habe, fällt es mir schwer, eine Diät einzuhalten	☐	☐
14. Ich esse absichtlich kleine Portionen, um nicht zuzunehmen	☐	☐
15. Manchmal schmeckt es mir so gut, daß ich weiter esse, obwohl ich schon satt bin ...	☐	☐
16. Manchmal wünsche ich mir, daß mir ein Fachmann sagt, ob ich satt bin oder noch mehr essen darf	☐	☐
17. Wenn ich ängstlich oder angespannt bin, fange ich oft an zu essen	☐	☐
18. Das Leben ist zu kurz, um sich auch noch mit Diät herumzuschlagen	☐	☐
19. Ich habe schon mehr als einmal eine Schlankheitsdiät gemacht	☐	☐
20. Oft habe ich ein so starkes Hungergefühl, daß ich einfach etwas essen muß	☐	☐
21. Wenn ich mit jemandem zusammen bin, der kräftig ißt, esse ich meistens zuviel	☐	☐
22. Bei den üblichen Nahrungsmitteln kenne ich ungefähr den Kaloriengehalt	☐	☐
23. Wenn ich mal mit dem Essen begonnen habe, kann ich manchmal nicht mehr aufhören	☐	☐
24. Mir fällt es nicht schwer, Essensreste einfach übrigzulassen	☐	☐
25. Zu den üblichen Essenszeiten bekomme ich automatisch Hunger	☐	☐
26. Wenn ich während einer Diät „sündige", dann halte ich mich anschließend beim Essen zurück, um wieder auszugleichen	☐	☐
27. Wenn andere in meiner Gegenwart essen, möchte ich mitessen	☐	☐
28. Wenn ich Kummer habe, esse ich oft zuviel	☐	☐
29. Essen macht mir viel Spaß, und ich will es mir nicht durch Kalorienzählen oder Gewichtskontrollen verderben	☐	☐
30. Wenn ich leckere Dinge sehe, kriege ich häufig solchen Appetit, daß ich sie sofort esse	☐	☐

Copyright by Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen.
Urheberrechtlich geschützt. Nachdruck und Vervielfältigungen jeglicher Art, auch einzelner Teile oder Items, sowie die Speicherung auf Datenträgern oder die Wiedergabe durch optische oder akustische Medien, verboten.

	trifft zu	trifft nicht zu
31. Häufig höre ich auf zu essen, obwohl ich noch gar nicht richtig satt bin	☐	☐
32. Mein Magen kommt mir oft wie ein „Faß ohne Boden" vor	☐	☐
33. In den letzten zehn Jahren hat sich mein Gewicht so gut wie nicht verändert	☐	☐
34. Da ich ständig Appetit habe, fällt es mir schwer, mit dem Essen aufzuhören, bevor der Teller leer ist	☐	☐
35. Wenn ich mich einsam fühle, tröste ich mich mit Essen	☐	☐
36. Ich halte mich beim Essen bewußt zurück, um nicht zuzunehmen	☐	☐
37. Spätabends oder in der Nacht bekomme ich manchmal großen Hunger	☐	☐
38. Ich esse alles, was ich möchte und wann ich es will	☐	☐
39. Ich esse eher langsam, ohne groß darüber nachzudenken	☐	☐
40. Ich zähle Kalorien, um mein Gewicht unter Kontrolle zu halten	☐	☐
41. Bestimmte Nahrungsmittel meide ich, weil sie dick machen	☐	☐
42. Ich könnte zu jeder Tageszeit essen, da ich ständig Appetit habe	☐	☐
43. Ich achte sehr auf meine Figur	☐	☐
44. Wenn ich während einer Diät etwas „Unerlaubtes" esse, dann denke ich oft „Jetzt ist es auch egal", und dann lange ich erst recht zu	☐	☐

Bei den Fragen 45 bis 57 bitte ankreuzen, was am ehesten auf Sie zutrifft:

	immer 1	oft 2	selten 3	nie 4
45. Haben Sie auch zwischen den Essenszeiten Hungergefühle	☐	☐	☐	☐
46. Wenn Sie zuviel gegessen haben, bringen Sie Gewissensbisse dazu, sich eher zurückzuhalten?	☐	☐	☐	☐
47. Wäre es schwierig für Sie, eine Mahlzeit mittendrin zu unterbrechen und dann vier Stunden lang nichts mehr zu essen?	☐	☐	☐	☐
48. Achten Sie darauf, daß Sie keinen Vorrat an verlockenden Lebensmitteln haben?	☐	☐	☐	☐
49. Kaufen Sie häufig kalorienarme Lebensmittel?	☐	☐	☐	☐
50. Essen Sie kontrolliert, wenn Sie mit anderen zusammen sind, und lassen Sie sich dann gehen, wenn Sie allein sind?	☐	☐	☐	☐
51. Essen Sie bewußt langsam, um Ihre Nahrungsaufnahme einzuschränken?	☐	☐	☐	☐
52. Wie oft verzichten Sie auf Nachtisch, weil Sie keinen Appetit mehr haben?	☐	☐	☐	☐
53. Wie häufig kommt es vor, daß Sie bewußt weniger essen, als Sie gern möchten?	☐	☐	☐	☐
54. Kommt es vor, daß Sie Essen verschlingen, obwohl Sie nicht hungrig sind?	☐	☐	☐	☐
55. Trifft diese Aussage auf Ihr Eßverhalten zu? „Morgens halte ich noch Diät, aber durch die Tagesereignisse bin ich am Abend so weit, daß ich wieder esse, was ich will. Ich nehme mir dann vor, ab morgen standhaft zu bleiben."	sehr ☐	ziemlich ☐	etwas ☐	nein ☐
56. Würden Sie Ihre Lebensweise ändern, wenn Sie eine Gewichtsveränderung von fünf Pfund feststellten?	☐	☐	☐	☐
57. Achten Sie darauf, was Sie essen?	☐	☐	☐	☐

58. Kreuzen Sie an, was auf Ihr Eßverhalten zutrifft (nur eine Antwort):

- Ich esse, was ich will, wann ich will ..... 1 ☐
- Ich esse gewöhnlich, was ich will, wann ich will ..... 2 ☐
- Ich esse oft, was ich will, wann ich will ..... 3 ☐
- Ich halte mich ebenso oft zurück wie ich nachgebe ..... 4 ☐
- Ich halte mich gewöhnlich zurück, gebe selten nach ..... 5 ☐
- Ich halte mich durchweg zurück, gebe nicht nach ..... 6 ☐

59. Wie häufig haben Sie bereits Schlankheitsdiäten gemacht?

- 1–3mal ..... 1 ☐
- 4–8mal ..... 2 ☐
- 9–15mal ..... 3 ☐
- Mehr als 15mal ..... 4 ☐
- In regelmäßigen Abständen ... 5 ☐
- Ich halte so gut wie immer Diät 6 ☐
- Noch nie ..... 7 ☐

Bei der Frage 60 bitte Zutreffendes ankreuzen. Es sind mehrere Angaben möglich.

60. Was bereitet Ihnen in Ihrem Eßverhalten die größten Schwierigkeiten?

- Verlangen nach Süßem ..... ☐
- Alkoholische Getränke ..... ☐
- Essen in Gesellschaft ..... ☐
- Langeweile ..... ☐
- Streß ..... ☐
- Plötzlicher Heißhunger ..... ☐
- Ständiges Kalorienzählen ..... ☐
- Ich traue mich nicht, mich satt zu essen ..... ☐
- Ich habe keine Schwierigkeiten . ☐

TICS

Auf den folgenden Seiten finden Sie einige Fragen, die Sie danach beurteilen sollen, wie häufig Sie die darin angesprochene Erfahrung bzw. Situation gemacht bzw. erlebt haben. Ihre Aufgabe ist es, anzugeben, ob Sie die darin angesprochenen Erfahrungen bzw. Situationen **nie, selten, manchmal, häufig** oder **sehr häufig** gemacht bzw. erlebt haben. Denken Sie bei der Beantwortung bitte an die, vom heutigen Tag aus gesehen, **vergangenen drei Monate** und versuchen Sie sich daran zu erinnern, wie oft Sie in diesem Zeitraum die jeweilige Erfahrung gemacht haben.

Dabei bedeuten:

⓪ = nie (das habe ich nie erlebt)
① = selten (das habe ich selten erlebt)
② = manchmal (das habe ich manchmal erlebt)
③ = häufig (das habe ich häufig erlebt)
④ = sehr häufig (das habe ich sehr häufig erlebt)

Zum Beispiel könnte eine Frage so lauten:

Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
	nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
Zu viele Kontakte mit anderen Menschen, denen ich lieber ausweichen würde	⓪	①	②	③	④

Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **nie** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ⓪
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **selten** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ①
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **manchmal** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ②
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **häufig** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ③
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **sehr häufig** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ④

Bitte beantworten Sie **alle** Fragen der Reihe nach, ohne eine auszulassen. Einige Aussagen klingen ähnlich oder haben einen ähnlichen Sinn. Bitte beantworten Sie sie trotzdem. Es kommt bei der Beantwortung nicht auf Schnelligkeit an; nehmen Sie sich Zeit, über die Beantwortung nachzudenken.

Bitte beginnen Sie jetzt.

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
01	Zeiten, in denen ich dringend benötigte Erholung aufschieben muss	⓪	①	②	③	④
02	Ich bekomme zu wenig Anerkennung für das, was ich leiste	⓪	①	②	③	④
03	Ich mache zu viele Fehler, weil ich mit dem, was ich zu tun habe, überfordert bin	⓪	①	②	③	④
04	Ich habe zu wenig Zeit, um meine täglichen Aufgaben zu erfüllen	⓪	①	②	③	④
05	Ich muss Arbeiten erledigen, die mir unsinnig erscheinen	⓪	①	②	③	④
06	Es gibt Meinungsverschiedenheiten zwischen mir und anderen, die zu Spannungen führen	⓪	①	②	③	④
07	Ich habe Arbeiten zu erledigen, bei denen ich sehr viel Verantwortung für andere Menschen trage	⓪	①	②	③	④
08	Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, das Vertrauen anderer zu gewinnen	⓪	①	②	③	④
09	Befürchtung, dass irgendetwas Unangenehmes passiert	⓪	①	②	③	④
10	Mir fehlen interessante Aufgaben, die meinen Tag ausfüllen	⓪	①	②	③	④
11	Zeiten, in denen ich zu viel allein bin	⓪	①	②	③	④
12	Situationen, in denen ich mich um eine gute Beziehung zu anderen bemühen muss	⓪	①	②	③	④
13	Ich muss Aufgaben erledigen, die ich nicht gern mache	⓪	①	②	③	④
14	Ich habe Aufgaben zu erledigen, bei denen ich unter kritischer Beobachtung stehe	⓪	①	②	③	④
15	Ich habe Streit mit anderen, weil diese etwas anderes wollen als ich	⓪	①	②	③	④
16	Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken **nicht** unterdrücken kann	⓪	①	②	③	④

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
17	Zeiten, in denen sich die Termine so häufen, dass sie kaum zu bewältigen sind	⓪	①	②	③	④
18	Ich bemühe mich vergeblich, mit guten Leistungen Anerkennung zu erhalten	⓪	①	②	③	④
19	Zeiten, in denen ich mich zu viel um die Probleme anderer kümmern muss	⓪	①	②	③	④
20	Ich kann meine Aufgaben nur unzureichend erfüllen, obwohl ich mein Bestes gebe	⓪	①	②	③	④
21	Zeiten, in denen mir Aufgaben fehlen, die mir sinnvoll erscheinen	⓪	①	②	③	④
22	Ich habe Arbeiten zu erledigen, bei denen ich andere nicht enttäuschen darf	⓪	①	②	③	④
23	Kontakte mit anderen Personen, bei denen ich einen guten Eindruck hinterlassen muss	⓪	①	②	③	④
24	Ich werde den Anforderungen bei meiner Arbeit nicht mehr gerecht	⓪	①	②	③	④
25	Zeiten, in denen mir die Sorgen über den Kopf wachsen	⓪	①	②	③	④
26	Ich habe Streit mit anderen, weil ich mich nicht so verhalte, wie andere es von mir erwarten	⓪	①	②	③	④
27	Zeiten, in denen ich unter Termindruck/Zeitnot arbeiten muss	⓪	①	②	③	④
28	Ich muss mich zu viel mit Problemen anderer beschäftigen	⓪	①	②	③	④
29	Zeiten, in denen ich keine Möglichkeiten habe, mich mit anderen auszusprechen	⓪	①	②	③	④
30	Situationen, in denen es ganz allein von mir abhängt, ob ein Kontakt zu einem anderen Menschen zufrieden stellend verläuft	⓪	①	②	③	④
31	Obwohl ich mein Bestes gebe, wird meine Arbeit nicht gewürdigt	⓪	①	②	③	④
32	Ich habe Aufgaben zu erfüllen, bei denen ich mich bewähren muss	⓪	①	②	③	④

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
33	Ich habe Konflikte mit anderen, weil sie sich zu viel in meine Angelegenheiten einmischen	⓪	①	②	③	④
34	Zeiten, in denen ich von anderen Menschen isoliert bin	⓪	①	②	③	④
35	Zeiten, in denen ich nicht die Leistung bringe, die von mir erwartet wird	⓪	①	②	③	④
36	Zeiten, in denen ich mir viele Sorgen mache und nicht damit aufhören kann	⓪	①	②	③	④
37	Ich muss Verpflichtungen erfüllen, die ich innerlich ablehne	⓪	①	②	③	④
38	Zeiten, in denen ich zu viele Verpflichtungen zu erfüllen habe	⓪	①	②	③	④
39	Ich muss ständig aufs Neue für das Wohl anderer Menschen sorgen	⓪	①	②	③	④
40	Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, anderen zu gefallen	⓪	①	②	③	④
41	Zeiten, in denen ich nichts Sinnvolles zu tun habe	⓪	①	②	③	④
42	Zeiten, in denen ich zu wenig Kontakte zu anderen Personen habe	⓪	①	②	③	④
43	Ich muss Aufgaben erfüllen, die mit hohen Erwartungen verbunden sind	⓪	①	②	③	④
44	Zeiten, in denen mir die Arbeit über den Kopf wächst	⓪	①	②	③	④
45	Ich habe Auseinandersetzungen mit anderen Menschen, die zu länger andauernden Konflikten führen	⓪	①	②	③	④
46	Für meinen Einsatz werde ich nicht angemessen belohnt	⓪	①	②	③	④
47	Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können	⓪	①	②	③	④
48	Ich muss Arbeiten machen, bei denen meine Fähigkeiten kaum zum Einsatz kommen	⓪	①	②	③	④

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
49	Situationen, in denen das Wohlergehen anderer davon abhängt, wie zuverlässig ich meine Arbeit mache	⓪	①	②	③	④
50	Ich habe zu viele Aufgaben zu erledigen	⓪	①	②	③	④
51	Zeiten, in denen mir Kontakte zu anderen Menschen fehlen	⓪	①	②	③	④
52	Ich habe unnötigen Streit mit anderen Personen	⓪	①	②	③	④
53	Zeiten, in denen mir Aufgaben fehlen, die mir Freude bereiten	⓪	①	②	③	④
54	Erfahrung, dass alles zu viel ist, was ich zu tun habe	⓪	①	②	③	④
55	Obwohl ich mich bemühe, erfülle ich meine Aufgaben **nicht** so, wie es sein sollte	⓪	①	②	③	④
56	Zeiten, in denen mir Freunde fehlen, mit denen ich etwas unternehmen kann	⓪	①	②	③	④
57	Zeiten, in denen mir die Verantwortung für andere zur Last wird	⓪	①	②	③	④

Instruktion Versuchsleiter - TSST

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?

VP-Nr.:_____

TSST

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?

Sozialer Stress induzierte eine sofortige hormonelle Stressantwort in beiden Interventionsgruppen (siehe Anhang Nr.1, Abb.7).

Danksagung

Ich möchte Prof. Dr. Achim Peters nicht nur für das Heranführen an die Wissenschaft, das Thema und das damit geweckte Interesse am Hirnstoffwechsel und die Hilfe bei der Dissertation, sondern auch für die überaus angenehme Atmosphäre im Team und viele kurzweilige Stunden danken.

Prof. Dr. Hendrik Lehnert danke ich für den Arbeitsraum und die bereitgestellten Materialien.

Dr. med. Christian Hubold für das Studiendesign, die Einarbeitung und die Betreuung während der Versuche.

Dr. Britta Kubera vielen Dank für die Hilfe bei der Auswertung und den Veröffentlichungen sowie den hilfreichen Anmerkungen bei der Lektüre der Dissertation.

Dr. Sonja Entringer vielen Dank für die Einführung in HLM.

Meinen Mädels für die unvergesslichen gemeinsamen Stunden und entstandenen Freundschaften.

Vor allem aber danke ich meiner Familie, insbesondere meinem Mann und meinen Söhnen Peer & Klaas, für die verständnisvolle Unterstützung und Geduld. Ich liebe euch!

Persönliche Daten

Name: Saskia Otte

Geburtsdatum: 19.07.1985 Geburtsort: Berlin – Tempelhof

Familienstand: verheiratet, 2 Söhne (geboren 05/2009, 02/2012)

Schulbildung

1995-2004 Leibniz- Gymnasium Bad Schwartau

Hochschulbildung

April 2005-April 2007 Studium der Humanmedizin Justus Liebig Universität Gießen

April 2007 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2,5)

April 2007- Studium der Humanmedizin Universität zu Lübeck

Praktisches Jahr: Geriatrie (DRK Krankenhaus, Lübeck), Chirurgie (Asklepios Kliniken, Bad Oldesloe), Innere Medizin (Krankenhaus Großhansdorf)

November 2011 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Gesamtnote: 1,8)

Seit 05/12 Assistenzärztin im DRK Krankenhaus Lübeck

Dissertationszeitraum

April 2008- Mai 2009 Studiendurchführung

Mai 2009- Mai 2010 Literaturrecherche und Datenanalyse

Seit Mai 2010 schriftliche Ausarbeitung

Publikation: “Rise in plasma lactate concentrations with psychosocial stress: a possible sign of cerebral energy demand”, Obesity facts 2012, 5 384-392, Kubera,B., Hubold,C., Otte,S., Lindenberg,A.S., Zeiß,I., Krause,R., Steinkamp,M., Klement,J., Entringer,S., Pellerin,L., Peters,A.