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

Zerebraler Energiestoffwechsel unter psychosozialem Stress bei adipösen jungen Männern

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

vorgelegt von
Sophia Zug
aus Tübingen

Lübeck 2014

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

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung: 29.4.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.4.2015

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis **III**

Abbildungsverzeichnis **IV**

Abkürzungsverzeichnis **V**

1. Einleitung **1**

1.1. Die Lieferkette des Gehirns 2

1.2. Physiologische Mechanismen der Brain-Pull-Funktion 4

1.2.1. Der direkte Brain Pull 4

1.2.2. Der allokative Brain Pull 4

1.2.3. Reaktion des Brain Pull auf eine chronische Stressbelastung 8

1.3. Zerebrale Energieversorgung bei Adipositas 9

2. Material und Methoden **11**

2.1. Probandenrekrutierung 11

2.2. Studienprotokoll 12

2.3. Trier Social Stress Test TSST 17

2.4. Labormethoden 18

2.5. Statistik 19

3. Ergebnisse **20**

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation 20

3.2. Niedrige HPA-Reaktivität bei adipösen Probanden 22

3.3. Fehlende zerebrale Insulinsuppression (CIS) bei adipösen Probanden 25

3.4. Hyperinsulinämie ohne ursächliche erhöhte Blutglukosewerte 28

3.5. Unterschiede in der Makronährstoffauswahl zur Erholung von der Stressbelastung 28

4. Diskussion **32**

4.1. Niedrige HPA-Reaktivität führt zu Übergewicht und Diabetes mellitus . . 32

4.2. Fehlende zerebrale Insulinsuppression bei adipösen Probanden 35

4.3. Niedrige CIS-Reaktivität als Ursache der Hyperinsulinämie 37

4.4. Nährstoffauswahl nach Stressbelastung 38

4.5. Das Gewichtsparadoxon 39

5. Zusammenfassung **44**

6. Literatur **45**

A. Anhang **58**

A.1. Aushang 58

A.2. Ethik-Votum 59

A.3. Probandeninformation 60

A.4. Randomisierung der Versuchsbedingungen 67

A.5. Standardfragen des Bewerbungsgesprächs des TSST 68

B. Danksagung **69**

C. Lebenslauf **70**

Tabellenverzeichnis

1. Ablauf eines Versuchstags, verkürzt 15
2. Zusammensetzung und Nährstoffe des hochkalorischen Buffets 16
3. Charakterisierung der Studienpopulation 21
4. Mengen der verzehrten Lebensmittel unter Stress- und Nicht-Stress-Kontrollbedingung 30
5. Randomisierung der Versuchsbedingungen 67

Abbildungsverzeichnis

1. Lieferkette des menschlichen Gehirns 3
2. Schema der physiologischen Mechanismen der zerebralen Insulinsuppression 6
3. ACTH- und Cortisolreaktionen unter Stressbelastung und Nicht-Stress-Kontrollbedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern 23
4. Konzentrationen der Katecholamine unter Stressbelastung und Nicht-Stress-Kontrollbedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern 24
5. Reaktion des autonomen Nervensystems unter Stress- und Nicht-Stress-Kontroll-Bedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern 25
6. Glukose- und Insulinkonzentrationen während Stress- und Nicht-Stress-Kontroll-Bedingung bei adipösen und normalgewichtigen Männern 27
7. Makronährstoff- und Energieaufnahme nach Stressbelastung und unter Nicht-Stress-Kontrollbedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern mit reichhaltigem Buffet oder kalorienarmem Salat 31
8. Aushang 58

Abkürzungsverzeichnis

2-AG 2-Arachidonylglycerol
A . . . . . .Adrenalin
ACTH . . . . . .Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA . . . . .Analysis of variance
ARIC . . . . . .Artherosclerosis risk in communities
ATP . . . . . .Adenosintriphosphat
BDI . . . . . .Beck Depression Inventory
BE . . . . . .Blutentnahme
BMI . . . . . .Body Mass Index
CB-1 . . . . . .Cannabinoid-1-Rezeptor
CIS . . . . . .Zerebrale Insulinsuppression
COPD . . . . . .Chronic obstructive pulmonary disease
CRP . . . . . .C-reaktives Protein
CV . . . . . .Variationskoeffizient
EDTA . . . . . .Ethylendiamintetraessigsäure
FEV . . . . . .Fragebogen zum Essverhalten
GABA . . . . . .γ-Aminobuttersäure
GLUT . . . . . .Glukosetransporter
HDL . . . . . .High Density Lipoprotein
HLM . . . . . .Hierarchisch lineares Modell
HPA . . . . . .Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
HPLC . . . . . .High Performance Liquid Chromatography
K_{ATP} . . . . . .ATP-sensitiver Kaliumkanal
KEF . . . . . .Klinisch experimentelle Forschung
KH . . . . . .Kohlenhydrate
LH . . . . . .Lateraler Hypothalamus
MIST . . . . . .Montreal Imaging Stress Task
MRT . . . . . .Magnetresonanztomographie
MW . . . . . .Mittelwert
NA . . . . . .Noradrenalin

NPY . . . . . .Neuropeptid Y

PVN . . . . . .Periventrikulärer Nukleus

SF . . . . . .Standardfehler

SNS . . . . . .Sympathisches Nervensystem

SWITCHD . . . .Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease

TIA . . . . . .Transitorisch ischämische Attacke

TSST . . . . . .Trier Social Stress Test

VMH . . . . . .Ventromedialer Hypothalamus

1. Einleitung

Eine kontinuierliche Energieversorgung unseres Gehirns ist essentiell für das Überleben. Dabei nimmt das Gehirn im Körper in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung ein. Zunächst fällt es durch seinen hohen Energieverbrauch auf, denn obwohl es nur 2% unseres Körpergewichts ausmacht, beansprucht es bei einem Gesamtverbrauch von 130g am Tag rund 65% der im Blut zirkulierenden Glukose für sich (Reinmuth et al., 1965 [86]). Gleichzeitig verfügt es über eine nur geringe Speicherkapazität, so dass es kontinuierlich Energie aus dem Körper beziehen muss. Zudem ist das Gehirn in der Auswahl der Substrate, die ihm zur Energieversorgung dienen, besonders wählerisch. Während andere periphere Organe auch Fett oder Proteine als Energiequelle nutzen können, ist das Gehirn allein auf Glukose angewiesen. Nur unter bestimmten Bedingungen, z.B. im Hungerzustand, bei anstrengendem Sport oder unter Stress, produziert der Körper signifikante Mengen alternativer Substrate wie Ketone oder Laktat, die dann eine Rolle in der Energieversorgung des Gehirns übernehmen können (Kubera et al., 2012a [53]). Zusätzlich ist die Flussmenge der Glukose über die Blut-Hirn-Schranke variabel und kann an den Energiebedarf der Neurone angepasst werden. So wird die Glukoseversorgung des Gehirns im Tiefschlaf um 40% heruntergefahren (Boyle et al., 1994 [9]), während eine mentale Herausforderung mit einem Anstieg der Glukoseversorgung um 12% einhergeht (Madsen et al., 1995 [61]).

Bereits nach dem Ersten Weltkrieg konnte in Untersuchungen an verhungerten Menschen gezeigt werden, dass die Gehirnmasse trotz Abmagerung annähernd gleich bleibt, während Herz, Leber, Milz und Nieren bis zu 40% ihres Gewichts verlieren (Krieger, 1921 [51]). In Studien mit modernen technischen Methoden konnten diese Ergebnisse reproduziert werden. So ist beispielsweise bei Patientinnen mit Anorexia nervosa in der Magnetresonanztomographie (MRT) kein Volumenverlust der weißen Substanz des Gehirns erkennbar (Mühlau et al., 2007 [68]). Föten weisen in der MRT ein normales Gehirnvolumen auf, auch wenn ihr Körpervolumen im dritten Trimenon unterhalb der 95. Perzentile liegt (Gong et al., 1998 [33]). Werden trächtige Meerschweinchen einer Futterrestriktion

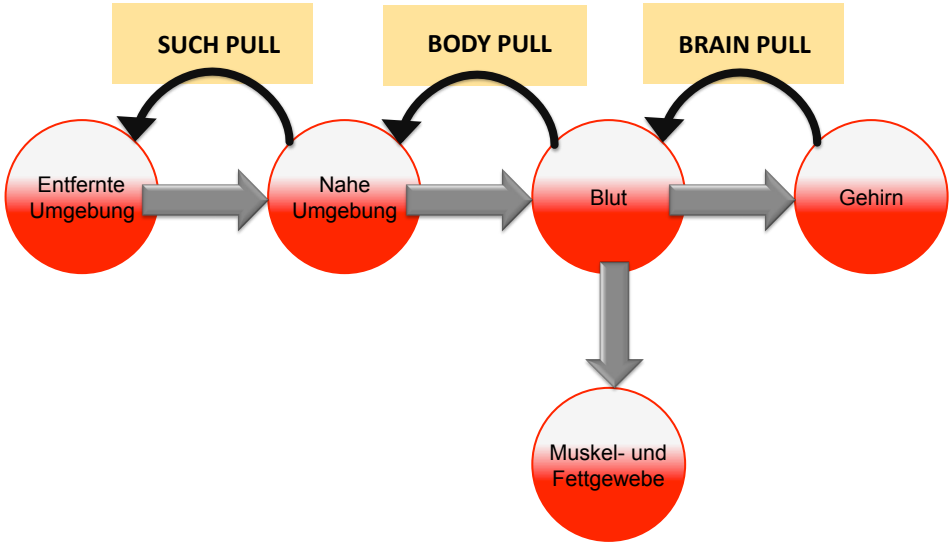
ausgesetzt, nimmt die Gehirnmasse der Föten relativ zu ihrem Gesamtgewicht sogar zu (Kind et al., 2005 [47]). In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die Gehirnmasse nicht abnimmt, wenn sich adipöse Probanden einer Kalorienreduktionsdiät unterziehen (Bosy-Westphal et al., 2009 [8]; Peters et al., 2011a [76]). Diese Besonderheiten deuten darauf hin, dass die zur Verfügung stehende Energie nicht gleichmäßig auf alle Organe im Körper verteilt wird. Vielmehr setzt sich das Gehirn in einer Art Konkurrenzkampf gegen die anderen Organe durch, um seine eigene Energieversorgung zu gewährleisten. Dabei scheint es über einen Mechanismus zu verfügen, Glukose aktiv nach Bedarf anzufordern. In diesem Sinne kann man das Gehirn als "egoistisch" (englisch: "selfish") beschreiben. Mit Hilfe der "Selfish Brain"-Theorie (Peters et al., 2004 [80]) lässt sich erklären, wie sich das Gehirn die oben beschriebene Sonderstellung im Körper sichert.

1.1. Die Lieferkette des Gehirns

Der Energiefluss zum Gehirn wird in der "Selfish Brain"-Theorie durch ein Lieferketten-Modell beschrieben. Hierbei lassen sich die Prinzipien und Gesetze von Lieferketten, wie sie aus der Ökonomie bekannt sind, auf den Energiestoffwechsel im Körper übertragen (Peters und Langemann, 2009 [78]). Es gibt zwei Regulationsmechanismen, die den Energiefluss kontrollieren können, zum einen das "Push-Prinzip", bei dem der Energiefluss vom Anbieter bestimmt wird, und zum anderen das "Pull-Prinzip", bei dem der Empfänger den Energiefluss regelt. In der Ökonomie sind Lieferketten besonders effizient, wenn ein Großteil des Flusses über die Nachfrage, also das "Pull-Prinzip", reguliert wird. Denn somit wird exakt die Menge bereitgestellt und geliefert, die der Endverbraucher angefragt hat, was ökonomische Vorteile mit sich bringt: eine schnelle Verfügbarkeit mit kurzen Aufrüstzeiten und kleine Lagerräume durch Vermeidung von Überkapazitäten in vorgeschalteten Lieferkettenstationen (Slack et al., 2004 [96]).

In der zerebralen Lieferkette (siehe Abbildung 1) nimmt das Gehirn die Rolle des Endverbrauchers ein. Prinzipiell kann auch hier der Energiefluss entweder vom Anbieter oder vom Empfänger bestimmt werden. Der Energiefluss in der Lieferkette ist antegrad ge-

richtet und reicht von der entfernten über die nahe Umgebung ins Blut und von dort ins Gehirn. Das Fett- und Muskelgewebe dient als Seitenspeicher, zu dem der Energiefluss gerichtet wird, nachdem das Gehirn seinen Bedarf gedeckt hat.



Grafik nach PETERS und LANGEMANN, 2009

Abbildung 1: Lieferkette des menschlichen Gehirns

Das Gehirn reguliert seine Energiehomöostase mittels "Brain-Pull"-Mechanismen, d.h. indem es aktiv Energie anfordert. Dabei können zwei verschiedene, synergistisch arbeitende Formen des Brain Pull unterschieden werden, zum einen der direkte Brain Pull und zum anderen der allokative[1] Brain Pull (PETERS et al., 2011b [77]). Der direkte Brain Pull dient der Energieversorgung der Neurone durch ihre benachbarten Astrozyten (siehe Abschnitt 1.2.1). Der allokative Brain Pull limitiert die Aufnahme der Energiesubstrate in die peripheren Speicher des Fett- und Muskelgewebes zugunsten des Gehirns (siehe Abschnitt 1.2.2). Sinken die Vorräte im Blut und in den Energiespeichern ab, muss der Körper wieder mit Nährstoffen aufgefüllt werden. Fallende Glukosekonzentrationen im Blut aktivieren dabei den sogenannten "Body Pull". Neurone des lateralen Hypothala-

[1] Unter Allokation (von lat. locare, mlat. allocare "platzieren", im weiteren Sinne "zuteilen") versteht man die Zuordnung von beschränkten Ressourcen zu potentiellen Verbrauchern.

mus (LH) reagieren auf die Veränderung der extrazellulären Glukosekonzentration mit einer Depolarisation, was den Appetit und das ingestive Verhalten anregt (Burdakov et al., 2006 [12]; Gonzalez et al., 2008 [34]). Falls Nahrung nicht unmittelbar zur Verfügung steht, muss sie in der näheren oder entfernten Umgebung gefunden werden, der "Such Pull" wird aktiviert. Auch die Nahrungsaufnahme und -beschaffung dienen somit in erster Linie der Aufrechterhaltung einer bedarfsgerechten Energieversorgung unseres Gehirns.

1.2. Physiologische Mechanismen der Brain-Pull-Funktion

1.2.1. Der direkte Brain Pull

Im Zentrum der direkten Brain-Pull-Funktion stehen die Astrozyten. An den Enden ihrer Ausläufer besitzen sie Endfüßchen, die in Kontakt mit den Endothelzellen der Hirnkapillaren stehen (Kacem et al., 1998 [45]). GLUT-1-Transporter finden sich in großer Zahl an der luminalen und abluminalen Seite der Endothelzellen, die die Blut-Hirn-Schranke bilden (Cornford und Hyman, 2005 [19]). Aus den Kapillaren können die Astrozyten über die GLUT-1-Transporter Glukose aufnehmen und ihrem benachbarten Neuron zur Verfügung stellen. Fällt die ATP-Konzentration in den Astrozyten, zum Beispiel durch neuronale Exzitation, führt eine Konformationsänderung zur Öffnung der GLUT-1-Transporter, so dass Glukose aus dem Blut aufgenommen werden kann (Blodgett et al., 2007 [7]). Es konnte gezeigt werden, dass die Astrozyten ihre Glukoseaufnahme steigern, wenn sie ATP verbrauchen (Pellerin und Magistretti, 1997 [74]). Da der Energiefluss hierbei von den Astrozyten in der Rolle des Empfängers bestimmt wird, lässt sich diese Anforderung als Pull-Mechanismus bezeichnen.

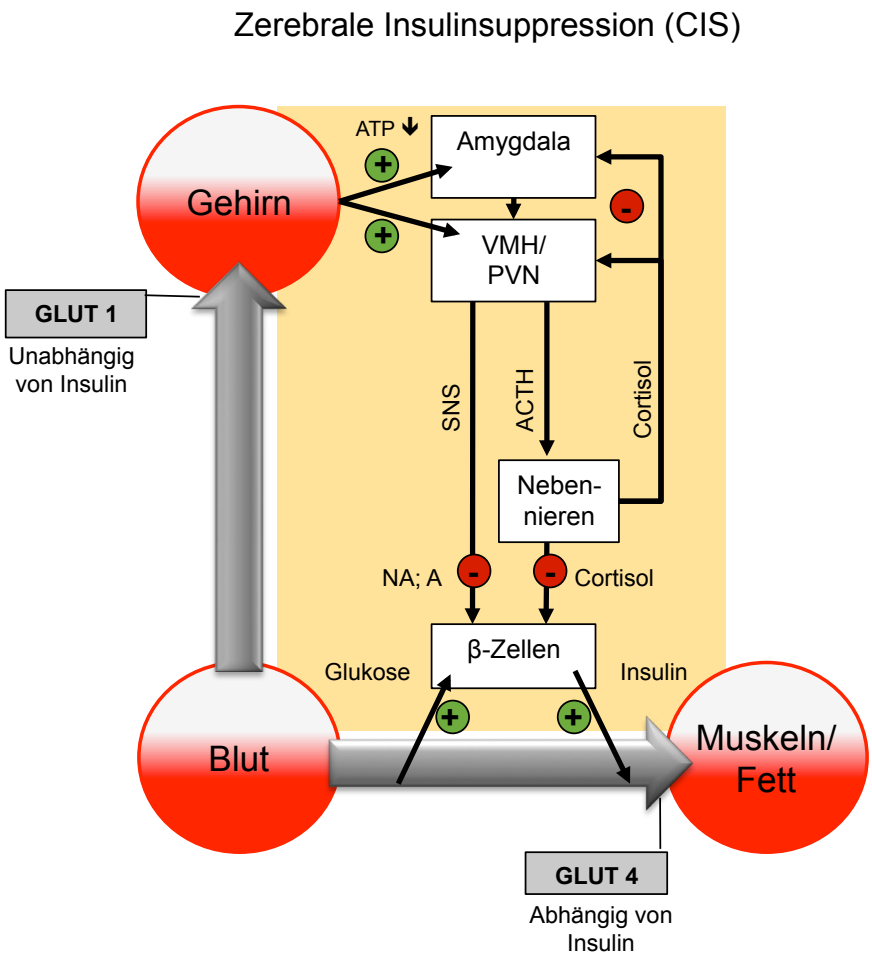
1.2.2. Der allokative Brain Pull

Ein zentraler Bestandteil der allokativen Brain-Pull-Funktion ist unser Stresssystem mit seinen Hauptkomponenten, dem sympathischen Nervensystem (SNS) und der Hypothala-

mus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl. HPA-axis[2]). In einer 2010 veröffentlichten Studie mit normalgewichtigen Männern konnte gezeigt werden, wie das Gehirn durch zerebrale Insulinsuppression (CIS) Energie für sich anfordern kann (HITZE et al., 2010 [43]; PETERS et al., 2011b [77]).

Mehrere molekulare und zelluläre Mechanismen sind bereits aufgeklärt worden, die die physiologische Funktion der zerebralen Insulinsuppression ausüben (siehe Abbildung 2). Sowohl die mediale Amygdala, als auch der ventromediale Hypothalamus (VMH) enthalten Glukose-responsive Neurone, die die Aktivität des SNS und der HPA-Achse steuern (MIKI et al., 2012 [69]; ZHOU et al., 2010 [113]). Die mediale Amygdala kontrolliert die Aktivität des ventromedialen Hypothalamus (PETROVICH et al., 2001 [81]). Dort befinden sich ATP-sensitive Kaliumkanäle (K_{ATP}), die den intrazellulären ATP-Gehalt messen. Wenn die zerebrale intrazelluläre ATP-Konzentration sinkt, depolarisieren die Neurone des VMH aufgrund einer Disinhibierung durch GABA-erge Transmission (CHAN et al., 2007 [17]). Über eine Glutamatausschüttung aktivieren sie das sympathische Nervensystem (TONG et al., 2007 [104]). Spezifische sympathische Efferenzen inhibieren daraufhin die Insulinsekretion aus den β-Zellen des Pankreas (AHREN, 2000 [1]). Zusätzlich projizieren sympathische Efferenzen aus dem VMH in das Muskel- und Fettgewebe, wo sie den insulinabhängigen Glukosetransport in die Zellen via GLUT-4-Transporter inhibieren (MULDER et al., 2005 [71]). An Nervenendigungen, die an Adipozyten angrenzen, werden hierbei Katecholamine freigesetzt, die die Translokation der GLUT-4-Transporter vom Zellinneren an die Zellmembran verhindern. Auf diese Weise sind die Neurone des VMH fähig, den Glukosefluss aus dem Blut in die peripheren Energiespeicher, das heißt in das Muskel- und Fettgewebe, zu regulieren, wodurch dem Gehirn ein erhöhtes Angebot zur Verfügung steht. Dieses kann es durch insulinunabhängige GLUT-1-Transporter über die Blut-Hirn-Schranke aufnehmen (HASSELBALCH et al., 1995 [40]; SEAQUIST et al., 2001 [92]). Somit kann CIS als ein Brain-Pull-Mechanismus angesehen werden, mit dem aktiv Energie aus dem Körper angefordert werden kann, um einen erhöhten Bedarf, beispielsweise während einer Stressbelastung, zu decken.

[2]hypothalamic-pituitary-adrenal axis



Abkürzungen: A = Adrenalin, ACTH = Adrenocorticotropes Hormon, ATP = Adenosintriphosphat, GLUT = Glukosetransporter, NA = Noradrenalin, PVN = Paraventrikulärer Nukleus, SNS = Sympathisches Nervensystem, VMH = Ventromedialer Hypothalamus.
Grafik nach KUBERA et al., 2012

Abbildung 2: Schema der physiologischen Mechanismen der zerebralen Insulinsuppression

CIS als Mechanismus der zerebralen Energieanforderung lässt sich bei normalgewichtigen Menschen nicht nur während einer psychosozialen Stressbelastung nachweisen. Dass das Pankreas einer neuronalen Kontrolle untersteht, wurde bereits in den 1970er Jahren detailliert beschrieben (Woods et al. 1974 [112]). Es ist bekannt, dass CIS eine Rolle bei einer Vielzahl von Stresssituationen spielt, so zum Beispiel während einer Kalorienreduktion (Peters et al, 2011a [76]), bei Schlafdeprivation (Spiegel et al. 1999 [98]), nach Verbrennungen (Allison et al., 1968 [2]), im hämorrhagischen Schock (Cerchio et al., 1971 [16]), bei Patienten mit Myokardinfarkt (Taylor et al. 1969 [102]), zerebraler Ischämie (Harada et al., 2009 [38]; McPherson et al., 2009 [67]) oder Subarachnoidalblutung (Kruyt et al., 2011 [52]), unter hypoxischen Bedingungen (Chen et al., 2007 [18]), oder auch bei COPD-Patienten vom Pink-Puffer-Typ (Franssen et al., 2011 [30]). In all diesen für den Metabolismus kritischen Zuständen kann dem Gehirn mittels CIS zusätzlicher Brennstoff in Form von Glukose zugeführt werden, um die Energiehomöostase aufrecht zu erhalten.

Ein weiterer allokativer Brain Pull Mechanismus besteht in der Anforderung alternativer Energiesubstrate, wie Laktat (Smith et al., 2003 [97]; Kubera et al., 2012a [53]) oder Ketonkörper. Während einer drohenden Glukoseunterversorgung des Gehirns, z.B. unter Hypoglykämie (Veneman et al., 1994 [108]) oder während einer psychosozialen Stressbelastung (Hitze et al., 2010 [43]), werden Ketonkörper aktiv durch das Gehirn angefordert, um die Energieversorgung zu gewährleisten. Über eine Aktivierung des SNS werden freie Fettsäuren aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzt und über die Pfortader zur Leber transportiert, wo sie zu Ketonkörpern metabolisiert werden. Nach Kuo et al. wird das viszerale Fettgewebe unter Cortisoleinfluss zur Hyperplasie angeregt. Der Stimulus zur Hyperplasie erfolgt über sympathische Nervenendigungen, die ins viszerale Fett projizieren und Katecholmaine und Neuropeptid Y (NPY) freisetzen; Cortisol wiederum erhöht den Effekt des NPY (Kuo et al., 2007 [55]). Im Gegensatz dazu gelangen freie Fettsäuren aus den peripheren Fettreserven unter Umgehung der Leber direkt in das cavale System. Demnach stellen freie Fettsäuren aus dem viszeralen Fettgewebe Brennstoff für das Gehirn dar, während Fettsäuren aus der Peripherie als Susbtrate für Herz- und Skelettmuskel dienen. Die aus dem viszeralen Fettgewebe generierten Ketonkörper können die

Blut-Hirn-Schranke über Monocarboxylase-Transporter überwinden (PIERRE UND PELLERIN, 2005 [82]) und werden von den Neuronen direkt metabolisiert (HASSELBALCH et al., 1994 [39]). Sie dienen somit als Energiesubstrat in Zuständen kritischer Energieversorgung, beispielsweise bei Unterernährung (MANSELL UND MACDONALD, 1967 [63]) oder bei erhöhtem Energiebedarf im Rahmen von akuten Stresssituationen. Sowohl Infusionen von Noradrenalin (KURPAD et al., 1994 [56]), Adrenalin (MARKER et al., 1998 [64]), sowie Glukokortikoiden (SCHADE et al., 1980 [88]), als auch hypoglykämische Zustände (DAVIS UND TATE, 2001 [20]) oder schwere Erkrankungen des Gehirns, wie beispielsweise eine Subarachnoidalblutung (TAMAKI et al., 2008 [101]), erhöhen die Konzentration an Ketonkörpern. Daher kann davon ausgegangen werden, dass auch eine akute psychosoziale Stressbelastung den Ketonkörperspiegel erhöht.

1.2.3. Reaktion des Brain Pull auf eine chronische Stressbelastung

Wie reagiert der Brain Pull auf wiederkehrende Stressbelastungen? CIS ist als Brain-Pull-Mechanismus hierarchisch organisiert und bestitzt die Fähigkeit, sich in seiner Aktivität anzupassen. Jede Aktivierung des Brain Pull führt über eine Aktivierung der HPA-Achse zu einer Cotrisolausschüttung ins Blut. Das Stresshormon übt ein negatives Feedback auf den VMH und die Amygdala aus und der Brain Pull wird kurzfristig gehemmt (siehe Abbildung 2) (PETERS, 2012 [75]). Langfristig programmiert das Cortisol die Reaktivität des Brain-Pull-Systems um. Somit wird der Brain Pull bei andauernden Stressbelastungen von einem hoch- in einen niedrig-reaktiven Modus überführt.

Auf chronischen Stress reagieren Individuen mit einer hohen Variabilität. In Studien konnten zwei Typen identifiziert werden, die sich in ihrer Stressantwort auf einen wiederkehrenden Stressor unterscheiden (KIRSCHBAUM et al., 1995 [49]). Hierfür wurden Probanden fünf Mal an fünf aufeinander folgenden Tagen einer psychosozialen Stressbelastung ausgesetzt und die Speichelcortisolkonzentrationen gemessen. Die sogenannten "high responders" reagierten an allen fünf Terminen mit einer gleichwertig hohen Aktivierung ihres Stresssystems. Die "low responders" hingegen zeigten bereits am zweiten Tag deutlich geringere Cortisolkonzentrationen als Reaktion auf die Stressbelastung. Daraus lässt sich schließen, dass einige Menschen auf wiederkehrende Stressereignisse jedes Mal

ihr Stresssystem in gleicher Weise aktivieren und demnach als hoch-reaktiv bezeichnet werden können, während andere Menschen sich in ihrer Stressantwort an chronischen Stress anpassen und ihr Stresssytem in einen niedrig-reaktiven Zustand überführen. Eine bedeutende Rolle bei dieser Gewöhnung, auch Habituation genannt, spielt das Endocannabinoidsystem. Es konnte gezeigt werden, dass wiederkehrender Stress die Konzentration des Endocannabinoids 2-Arachidonylglycerol (2-AG) im kortikolimbischen System, insbesondere in der Amygdala, erhöht. 2-AG bindet an CB-1-Rezeptoren und inhibiert die Freisetzung von Neurotransmittern, die die HPA-Achse aktivieren (Hill et al.,2010 [42]). Durch synaptische Plastizität wird im präfrontalen Kortex eine Unterdrückung der Stress-Responsivität der Amygdala auf den wiederkehrenden Stressor erlernt. Auf diese Weise wird die Reaktivität des Stresssystems herabreguliert.

1.3. Zerebrale Energieversorgung bei Adipositas

Es gibt offene Fragen in Hinblick auf die zerebrale Energieversorgung bei adipösen Menschen. Aufgrund experimenteller und theoretischer Grundlagen, lässt sich bezweifeln, dass Adipöse eine ebenso hohe Reaktivität ihres Stresssytems aufweisen wie Normalgewichtige. Somit ist fraglich, ob sie während einer psychosozialen Stressbelastung mit Hilfe der zerebralen Insulinsuppression ihrem Gehirn mehr Glukose zur Verfügung stellen können. Experimentelle Studien zeigen, dass Adipöse eine niedrige Stress-Reaktivität aufweisen. So kommt eine über eine Dauer von 18 Jahren angelegte norwegische Kohortenstudie zu dem Ergebnis, dass eine niedrige Adrenalin-Reaktivität auf eine mentale Herausforderung der stärkste Prädiktor für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas ist (Flaa et al., 2008 [28]). Außerdem zeigen Adipöse eine niedrige Reaktivität ihres Stresssystems auf diverse Stimuli, wie zum Beispiel Kälte (Nielsen et al., 1993 [72]), Hypoglykämie (Vea et al., 1994 [106]), eine orale Glukosebelastung (Spraul et al., 1994 [99]) oder auch Sport (Eliakim et al., 2006 [25]; Azarbayjani et al., 2011 [3]). In Studien mit zu Übergewicht neigenden Ratten, sogenannten "obesity prone rats", konnte gezeigt werden, dass diese eine niedrige sympathoadrenerge Reaktion auf Hypoglykämie (Tkacs et al., 2004 [103]), Überfütterung (Shin et al., 2010 [93]) und chronischen Stress (Levin et al., 2000

[58]) zeigen. Darüber hinaus konnte in einem mathematischen Modell bewiesen werden, dass es eine inhärente Eigenschaft der zerebralen Lieferkette ist, dass die Reaktivität des Stresssystems negativ mit dem Energiegehalt in den Speicherorganen korrelliert. Ein hoch reaktives Stresssystem übt CIS aus, um dem Gehirn die im Körper zur Verfügung stehende Glukose zuzusichern. Ist das Stresssystem hingegen niedrig-reaktiv, wird kein CIS ausgeübt und die im Körper vorhandene Energie steht nicht primär dem Gehirn zur Verfügung. Um seine Energieversorgung dennoch zu gewährleisten, stärkt das Gehirn den Body Pull und damit das ingestive Verhalten. Die erhöhte Aufnahme von Energie resultiert in einem vermehrten Energiegehalt im Blut und damit einem erhöhten Angebot für das Gehirn. Gleichzeitig führt dies jedoch zu einem Stau in der Lieferkette mit Überkapazitäten in einzelnen Lieferkettenstationen. Die Energie akkumuliert in den Speicherorganen und im Blut, es entstehen Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (Peters und Langemann, 2009 [78]).

Vor diesem Hintergrund möchte ich in meiner Dissertation auf folgende Fragestellungen eingehen:

1. Zeigen Adipöse auf eine psychosoziale Stressbelastung eine hohe Reaktivität ihres Stresssystems - so wie Normalgewichtige - um durch CIS aktiv Energie für das Gehirn anzufordern?

2. Was essen Adipöse im Vergleich zu Normalgewichtigen, um das Gehirn und den Körper nach einer Stressbelastung wieder mit Energie aufzufüllen?

2. Material und Methoden

Bereits im Jahr 2010 wurde eine Studie mit dem selben Studienprotokoll mit normalgewichtigen Männern (BMI $< 25\frac{kg}{m^2}$) durchgeführt (HITZE et al., 2010 [43]). Die im folgenden beschriebene Studie mit adipösen Probanden soll den Vergleich zwischen normalgewichtigen und adipösen jungen Männern ermöglichen. Da das Studiendesign die Zusammenarbeit zweier Doktoranden erforderte, führte ich die Rekrutierung der Probanden, sowie das in Abschnitt 2.2 näher erläuterte Studienprotokoll und die Auswertung der gewonnen Daten gemeinsam mit meiner Kommilitonin Hannah Wischnath durch. Frau Wischnath bearbeitete ein thematisch abgegrenztes Thema und erhob während des Versuchs Daten zu Vigilanz und Stimmung der Probanden. Sie schrieb ihre Dissertation über *Zerebralen Energiestoffwechsel und Wachheit bei psychosozialem Stress* (Quellenangabe zum Zeitpunkt des Druckes noch ausstehend).

2.1. Probandenrekrutierung

Durch Aushänge (siehe Abbildung 8), Emails und Annoncen konnten wir 20 adipöse Männer (BMI $> 30\frac{kg}{m^2}$) im Alter zwischen 18 und 35 Jahren für die Studie rekrutieren. Sie erfüllten folgende Kriterien: unauffällige körperliche Untersuchung und Normalbefund eines Routine-Labors[3], keine organischen oder psychischen Vorerkrankungen, keine Einnahme von Medikamenten oder Drogen, kein regelmäßiger Konsum von Nikotin oder alkoholischen Getränken, keine Blutspende oder anderweitige Studienteilnahme im letzten Monat, keine Nachtdienste oder nächtliches Durchfeiern, bzw. keinen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in den letzten zwei Wochen vor den Versuchstagen, keine außergewöhnliche Stresssituation und kein Leistungssport.
Die Vorgängerstudie (HITZE et al., 2010 [43]) mit 40 normalgewichtigen Probanden (BMI $< 25\frac{kg}{m^2}$) wurde von Irena Zeiß, Saskia Otte, Ann-Sophie Lindenberg und Kristin

[3] bestehend aus: kl. Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten) Gerinnung (Quick, INR, PTT), Elektrolyte (Na^+, K^+, Ca^{2+}, $HCO_3{}^-$), Metabolite (Glukose, Laktat, Kreatinin, Harnstoff, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride), Enzyme (GOT, GPT, γGT und CK), sowie Albumin und TSH

Schlichting, vier Doktorandinnen der Universität zu Lübeck, durchgeführt. Dabei galten, abgesehen vom Body Mass Index, die gleichen Einschlusskriterien (siehe oben). Im Unterschied zur Vorgängerstudie waren jedoch bei den adipösen Probanden Auffälligkeiten im Essverhalten, die mittels *Fragebogen zum Essverhalten (FEV)* (PUDEL und WESTENHÖFER, 1989 [83]) erfragt wurden, und Hinweise auf bestehenden chronischen Stress im *Trier Inventory for Chronic Stress* (SCHULZ et al., 2004 [91]) keine Ausschlusskriterien. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 06-050; Datum der Ausstellung: 30.08.2006) (siehe Anhang A.2). Alle Probanden unterzeichneten vor der Teilnahme nach einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung eine Einwilligungserklärung (siehe Anhang A.3).

2.2. Studienprotokoll

Die Probanden wurden durch Randomisierung zwei verschiedenen Gruppen zugeteilt, denen unterschiedliche Lebensmittel während des Versuchstags angeboten wurden. Gruppe 1 erhielt ein reichhaltiges Buffet, an dem sie sich frei bedienen konnte, Gruppe 2 einen Salat mit einer kalorienarmen Salatsauce. Jeder Proband verbrachte zwei Versuchs-Nachmittage im Abstand von sieben bis 14 Tagen im Haus für klinisch experimentelle Forschung (KEF, Haus 35) auf dem Campus der Universität zu Lübeck. An einem der Tage erfolgte die Stressintervention (siehe Abschnitt 2.3), der andere Tag diente als Nicht-Stress-Kontrolle, wobei die Reihenfolge der beiden Termine randomisiert war (siehe Tabelle 5 im Anhang). Tabelle 1 listet den Ablauf eines Versuchstags auf, wobei auf Parameter, die für die in der Einleitung formulierte Fragestellung irrelevant sind, nicht näher eingegangen wird.
An beiden Tagen hielten sich die Probanden von 12.30 Uhr bis 19.30 Uhr in einem schallisolierten, schlicht eingerichteten Raum auf. Im Vorfeld waren sie angewiesen worden, ab 10 Uhr vormittags keine Speisen oder gesüßten Getränke mehr zu sich zu nehmen. Um eine genaue Beobachtung und die Kommunikation mit den Probanden vom Nebenraum aus zu ermöglichen, befanden sich im Versuchsraum eine Kamera und ein Mikrofon. Wie bereits beschrieben, wechselten Hannah Wischnath und ich uns mit den Aufgaben während der Versuchstage ab, so dass entweder sie oder ich die direkte Betreuung des Probanden über-

nahm, während die andere für die Blutentnahmen und später für die Stressintervention zuständig war.

Nach einer versuchsspezifischen Anamneseerhebung, der körperlichen Untersuchung und der Bestimmung von Körpergewicht und Körpergröße zur Berechnung des Body Mass Index (BMI = Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m^2]) wurden den Probanden zwei Venenverweilkanülen in die linke und rechte Ellenbeuge gelegt. Eine der Braunülen diente der Infusionsapplikation, über die andere wurde Blut mittels eines Schlauchs, der durch die Wand in den Nebenraum reichte, entnommen, ohne dass die Probanden dadurch gestört wurden. Um 13:15 Uhr bekamen sie ein standardisiertes Mittagessen, bestehend aus magerer Hühnerbrust mit Kartoffeln, gemischtem Gemüse und Bratensauce, sowie einem Tomatensalat mit Joghurtdressing. Im Anschluss wurden deutschsprachige Fassungen der Fragebögen *Beck Depression Inventory* (Lustman et al., 1997 [60]) und *Fragebogen zum Essverhalten (FEV)* (Pudel und Westenhöfer, 1989 [83]) gereicht.

Ab 15:00 Uhr wurde in 15-minütigen Abständen Blut über den Schlauch abgenommen und der Zugang anschließend mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, um die Kanüle offen zu halten. Bei jeder Blutentnahme wurden drei S-Monovetten (Fluoridplasma, Füllmenge 2,6ml; Kalium EDTA, Füllmenge 4,9ml; Serum Gel, Füllmenge 4,9ml) sowie ein ClinRep-Entnahme-System zur Bestimmung der Katecholamine (Füllmenge 5ml) abgenommen. Parallel wurde ab 15:00 Uhr über die andere Braunüle eine Ringer-Infusion[4] mit $250\frac{ml}{h}$ appliziert, um den Flüssigkeitshaushalt im Gleichgewicht zu halten und den nachfolgenden Blutverlust zu kompensieren.

Um 16:00 Uhr wurde die Ringerinfusion abgestellt und durch eine mittels Alufolie verblindete Infusion ersetzt, die mit einer Infusionsrate von 7,5 ml/h/kg Körpergewicht für die nächsten 40 Minuten lief. Dabei handelte sich ebenfalls um eine Ringerlösung. Der Infusionswechsel und die Verblindung waren im Studienprotokoll der Vorgängerstudie so vorgesehen, da an dieser Stelle jeweils 10 Probanden entweder eine Dextrose- oder eine Laktatlösung erhielten, während den restlichen 20 Probanden in diesem Zeitraum eine Ringerlösung infundiert wurde (Hitze et al., 2010 [43]). Um das Studiendesign nicht zu

[4] isoosmolar; enthält Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Wasser

verändern und somit Fehler zu provozieren, wurde den adipösen Probanden entsprechend auch eine verblindete Ringerlösung verabreicht, obgleich dies keine Konsequenz für die Fragestellung hatte.

Am Versuchstag mit Stressintervention wurden die Probanden direkt nach dem Infusionswechsel vom Blutentnahmeschlauch getrennt, in einen anderen Raum begleitet und der bevorstehende 20-minütige Test angekündigt. Die Ringerinfusion sollten sie dabei mit einem Infusionsständer mit sich nehmen. Direkt nach der Intervention wurden die Probanden wieder an den Blutentnahmeschlauch angeschlossen und um 16:25 Uhr, 16:30 Uhr und 16:40 Uhr Blut abgenommen. Am Kontrolltag blieben die Probanden zwischen 16:00 Uhr und 16:25 Uhr ruhig auf dem Bett liegen.

Um 16:30 Uhr wurde den Probanden der Gruppe 1 das Buffet hereingebracht, an dem sie sich in der folgenden Stunde frei bedienen konnten. Tabelle 2 zeigt die Zusammensetzung des Buffets inklusive der Nährstoffangaben. Die Probanden der Gruppe 2 erhielten im gleichen Zeitraum den Salat, bestehend aus 200g Blattsalatmischung und 10g einer kalorienarmen Salatsauce (Nährwerte: Salatmischung KH 5,5g; Fett 0,2g; Eiweiß 1,1g; Salatsauce KH 5,7g; Fett 0,15g; Eiweiß 0,2g). Alle Lebensmittel waren zuvor gewogen worden, so dass durch ein erneutes Abwiegen nach 17:30 Uhr die Differenz und damit die Menge der konsumierten Lebensmittel bestimmt werden konnte.

Um 16:40 Uhr wurde bei beiden Gruppen die Infusion abgestellt und der Zugang mit einem Mandrin verschlossen. Zwischen 17:00 Uhr und 18:00 Uhr erfolgten viertelstündig, danach bis 19:30 Uhr halbstündig Blutentnahmen. Am Ende des Versuchstags wurden den Probanden die Venenverweilkanülen entfernt. Probanden der Gruppe 2 (Salat) wurde noch ein Abendessen angeboten. Anschließend wurden sie verabschiedet.

Tabelle 1: Ablauf eines Versuchstags, verkürzt.

Uhrzeit	**BE**	**Vorkommnisse**
12:30		Eintreffen des Probanden, Einverständniserklärung*
12:45	Routine Labor	Anamnese*, klin. Untersuchung*, Bestimmung von Größe und Gewicht*, Legen von zwei Venenverweilkanülen
13:15		Mittagessen
14:00		BDI- und FEV-Fragebogen
15:00	BE 1	Ringer-Infusion
15:15	BE 2	
15:30	BE 3	
15:45	BE 4	
16:00	BE 5	Wechsel der Infusion; Vorbereitung TSST (Stressintervention) bzw. Ruhe (Nicht-Stress-Kontrolle)
16:10		Beginn TSST (Stressintervention)
16:20		Ende TSST (Stressintervention)
16:25	BE 6	
16:30	BE 7	Buffet (Gr.1) / Salat (Gr.2)
16:40	BE 8	Abstellen der Infusion
17:00	BE 9	
17:15	BE 10	Hinweis für den Probanden: Buffet noch 15 min (Gr.1)
17:30	BE 11	Buffet (Gr.1) / Salat (Gr.2) weg
17:45	BE 12	
18:00	BE 13	
18:30	BE 14	
19:00	BE 15	
19:30	BE 16	Abendessen für Gr. 2; Verabschiedung des Probanden

BE = Blutentnahme

** = nur beim ersten Versuch*

Tabelle 2: Zusammensetzung und Nährstoffe des hochkalorischen Buffets

Lebensmittel	**Menge [g]**	**Energie [kJ]**	**Kohlen-hydrate [g]**	**Fett [g]**	**Eiweiß [g]**
Weizenbrötchen	70,00	660,00	32,00	1,00	5,00
Vollkornbrötchen	75,00	770,00	37,00	1,00	6,00
Vollkornbrot	165,00	1350,00	64,00	2,00	10,00
Schokoladen-Muffin	160,00	2910,00	82,00	37,00	10,00
Salami	80,00	1090,00	1,00	21,00	18,00
Lachs	150,00	940,00	1,00	12,00	32,00
Fleischsalat	200,00	2620,00	14,00	58,00	14,00
Frikadellen	300,00	3670,00	27,00	69,00	38,00
Butter	30,00	950,00	0,00	25,00	0,00
Babybel	60,00	760,00	0,00	14,00	13,00
Frischkäse	70,00	850,00	2,00	20,00	5,00
Vanillepudding	150,00	950,00	23,00	13,00	5,00
Gummibärchen	300,00	4300,00	234,00	0,00	19,00
Vollmilchschokolade	100,00	2220,00	59,00	30,00	7,00
Kartoffel-Chips	200,00	4510,00	100,00	70,00	12,00
Erdnüsse	200,00	4980,00	28,00	98,00	50,00
Orangensaft	1000,00	1800,00	90,00	10,00	90,00
Fanta	1000,00	1710,00	100,00	1,00	1,00
Kakao	500,00	860,00	36,00	1,00	15,00
Kaffee / Tee	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kondensmilch	100,00	460,00	11,00	4,00	8,00
total	*4950,00*	*39220,00*	*960,00*	*500,00*	*360,00*

2.3. Trier Social Stress Test TSST

Bei der Stressintervention, die den Probanden erwartete, handelte es sich um den Trier Social Stress Test (TSST) (KIRSCHBAUM et al., 1993 [48]). Bei diesem Test, der aus einer Antizipations- und der eigentlichen Testphase bestand, sollte der Proband eine freie Rede halten und anschließend eine Kopfrechenleistung vor Publikum absolvieren.

Die Antizipationsphase begann um 16:00 Uhr. Der Proband wurde in einen Raum gebeten, in dem ihn eine in weißen Arztkitteln gekleidete Jury, bestehend aus einem Mann und einer Frau, erwartete. Hierbei übernahmen entweder Hannah Wischnath oder ich die Rolle des weiblichen Jurymitglieds, für den Part des männlichen Prüfers stellten sich Kommilitonen zur Verfügung. Ein kurzes Vorgespräch mit Erläuterungen, was den Proband erwarten würde und eine 5-minütige Vorbereitungszeit waren Teil der Antizipationsphase und dienten dem Ziel, die Nervosität des Probanden im Vorfeld des Tests zu steigern. Dem Probanden wurde hierbei erklärt, er solle sich vorstellen, sich in einem Bewerbungsgespräch für einen Job in seinem Ausbildungs-Bereich zu befinden. Die Jury werde während des Gesprächs insbesondere auf seine Gestik und Mimik achten. Für spätere zusätzliche Analysen seines Verhaltens und seiner Stimme seien eine Kamera und ein Tonbandgerät installiert. Zu einem späteren Zeitpunkt des Gesprächs werde man ihm noch eine zweite Aufgabe stellen. Im folgenden habe er fünf Minuten Zeit, sich auf seine Vorstellung bei der Bewerbungskommission vorzubereiten und Notizen anzufertigen, die er während des Gesprächs jedoch nicht benutzen dürfe. Während der Vorbereitung des Probanden blieben die Jury und die Betreuerin im Raum.

Während des Vorstellungsgesprächs war die Jury angewiesen, dem Probanden keinerlei soziales Feedback zu geben und in ihrer Mimik und Gestik neutral zu bleiben. Dies beinhaltete, dass der Proband, wenn er während seiner Vorstellung ins Stocken geriet, zunächst keine Aufmunterung oder Hilfestellung in Form von Fragen bekommen sollte. Erst nachdem mehrere unangenehme Pausen entstanden waren, folgten einige Standardfragen eines Bewerbungsgesprächs. In Anhang A.5 ist die Auswahl an Fragen aufgelistet, die die Jury dem Probanden stellen sollte. Nach fünf Minuten wurde das Gespräch abgebrochen.

Die zweite Aufgabe bestand aus einer Kopfrechenleistung. Der Proband wurde aufgefordert, von der Zahl 2023 in 17er-Schritten rückwarts zu rechnen und darauf hingewiesen, er

werde, falls er sich verrechne, darauf aufmerksam gemacht und müsse wieder von Neuem bei 2023 beginnen. Nach fünf Minuten wurde auch diese Aufgabe durch die Prüfer unterbrochen und der Proband aufgefordert, den Raum zu verlassen. Die Betreuerin begleitete ihn in seinen Aufenthaltsraum und schloss ihn wieder an das Blutentnahmesystem an.

2.4. Labormethoden

Die Kalium-EDTA-Monovetten und die Katecholaminröhrchen wurden direkt nach Abnahme gekühlt, zeitnah für 15 Minuten bei 1000 Umdrehungen pro Minute und 4°C zentrifugiert und die Überstände abpipettiert, um sie in Eppendorf-Gefäße zu füllen. Die Serummonovetten wurden zunächst bei Raumtemperatur für 20 Minuten gelagert und dann für 10 Minuten bei 2500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und die Überstände abpippetiert. Anschließend wurden alle Proben bei -60°C bis zur Analyse gelagert.
Die Laboranlaysen wurden von Frau Jutta Schwanbom und ihrem Team im Zentrallabor der Universität zu Lübeck durchgeführt. Es wurden Plasma-Glukose, Serum-Insulin, Plasma-ACTH, Serum-Cortisol, Plasma-Adrenalin und -Noradrenalin bestimmt. Zur Bestimmung der Plasma-Glukose wurde die Hexokinase-Methode (Abbott Clinical Chemistry, IL, USA, intra-assay und inter-assay CV: $<5\%$) verwendet. Mittels Immulite 2000 System (Siemens, Los Angeles, USA) wurden Serum-Insulin, Plasma-ACTH und Serum-Cortisol immunhistochemisch bestimmt (Insulin: intra-assay CV: 3.3%–5.5%; inter-assay CV: 4.1%–7.3%; ACTH: intra-assay CV: 6.7%–9.5%; inter-assay CV: 6.1%–10.0%; cortisol: intra-assay CV: 5.2%–7.4%, inter-assay CV: 7.2%–9.4%). Plasma-Adrenalin und Plasma-Noradrenalin wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert (Chromsystems Diagnostics by HPLC, München, Deutschland, intra assay CV: 1.7%–11.4%, inter-assay CV: 3.7%–12.7%).

2.5. Statistik

Die Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS Statistik Software (SPSS 12.0, Inc., Chicago, USA). Beschreibende Statistiken wurden als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF) angegeben. Differenzen zwischen Stress und Nicht-Stress wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben berechnet. Der χ^2-Test fand Anwendung, um Unterschiede in Häufigkeitsverteilungen zu analysieren. ANOVA für wiederholte Messungen wurde verwendet, um Unterschiede im Zeitverlauf zwischen der Stressintervention und der Nicht-Stress-Kontrollbedingung zu testen. Dabei wurden Zeit und Stressintervention als "within-subject factors" eingebracht. Die experimentellen Gruppen (reichhaltiges Buffet vs. kalorienarmer Salat) und die Gewichtsgruppen (normalgewichtig vs. adipös) wurden als "between-subject-factors" eingegeben. Ein hierarchisches lineares Modell (HLM) der Wachstumskurvenanalyse (Raudenbush und Bryk, 2002 [85]; Singer und Willett, 2003 [94]) wurden mittels HLM 6.01 für Windows Software Package berechnet, um Veränderungen der Glukose- und Insulinkonzentrationen in der Erholungsphase mittels des nahrungsabhängigen Cortisol-Peaks vorauszusagen. Dabei erfasste Level 1 die Glukose- und die Insulinkonzentration in der Erholungsphase nach der Stressbelastung. Der nahrungsabhängige Cortisolanstieg wurde für jeden Probanden berechnet und in Level 2 eingetragen. Ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 galt als signifikant.

3. Ergebnisse

Die Auswertung der Versuche ermöglichte den Vergleich mit den Daten der normalgewichtigen Probanden der Vorgängerstudie (HITZE et al., 2010 [43]). Dabei konnten Unterschiede in der Stressantwort zwischen beiden Gruppen, sowohl in der HPA-Achsen-Reaktivität, als auch bezüglich der zerebralen Insulinsuppression festgestellt werden. Außerdem wiesen die adipöse Probanden veränderte Insulinspiegel auf und unterschieden sich von den normalgewichtigen Probanden in der Nahrungsmittelauswahl vom reichhaltigen Buffet nach der Stressbelastung.

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 3 ist die Charakterisierung der adipösen Probanden im Vergleich zur normalgewichtigen Studienpopulation aufgeführt. Adipöse Männer waren im Durchschnitt 4 Jahre älter und hatten einen höheren BMI als die Normalgewichtigen. Außerdem zeigten sie im Vergleich zu den Normalgewichtigen eine deutliche Hyperinsulinämie bei normwertigen Blutglukosespiegeln. Im Durchschnitt wiesen deutlich mehr adipöse als normalgewichtige Probanden einen niedrigen sozio-ökonomischen Status auf. Zusätzlich zeigten die adipösen Probanden durchschnittlich mehr Symptome einer Depression im *Beck Depression Inventory* (LUSTMAN et al., 1997 [60]) und verspürten mehr sozialen Druck und verminderte soziale Akzeptanz im *Trier Inventory for Chronic Stress* (SCHULZ et al., 2004 [91]) als Normalgewichtige. Im *Fragebogen zum Essverhalten (FEV)* (PUDEL und WESTENHÖFER, 1989 [83]) zeigten sie ein gestörtes Essverhalten und eine erhöhte kognitive Kontrolle ihres Essverhaltens.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation

	Adipöse Männer (n=20)	**Normalgewichtige Männer (n=20)**	**P-Wert**[1]
Alter [Jahre]	26,6 ± 1,2	22,7 ± 0,6	0,008
Körpergewicht [kg]	120,4 ± 4,3	72,5 ± 2,0	<0,001
Körpergröße [m]	1,73 ± 0,09	1,78 ± 0,02	0,572
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	35,8 ± 1,0	22,7 ± 0,4	<0,001
Basale Blut-Glukose [$\frac{mmol}{L}$][2]	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,2	0,435
Basales Serum-Insulin [$\frac{pmol}{L}$][2]	221,2 ± 34,7	78,3 ± 7,8	<0,001
Niedriger sozio-ökonomischer Status [%]	55,0	17,6	0,020
Sozialer Druck[3]	10,1 ± 1,1	5,1 ± 1,1	0,004
Verminderte soziale Akzeptanz[3]	6,6 ± 0,8	3,4 ± 0,5	0,002
"social overload"[3]	11,4 ± 1,3	6,5 ± 1,0	0,005
Depressionsindex[4]	7,3 ± 1,4	3,3 ± 0,7	0,015
Auffälligkeiten im Essverhalten[5]	6,7 ± 0,6	4,3 ± 0,5	0,005
Kognitive Kontrolle des Essverhaltens[5]	5,5 ± 0,9	4,0 ± 0,6	0,162

Werte als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF)

[1] *P-Werte zeigen Unterschiede zwischen Normalgewicht und Adipositas, mittels unabhängigem t-Test oder χ^2-Test.*

[2] *Basalwerte von 15:00 Uhr Nicht-Stress-Kontrollbedingung*

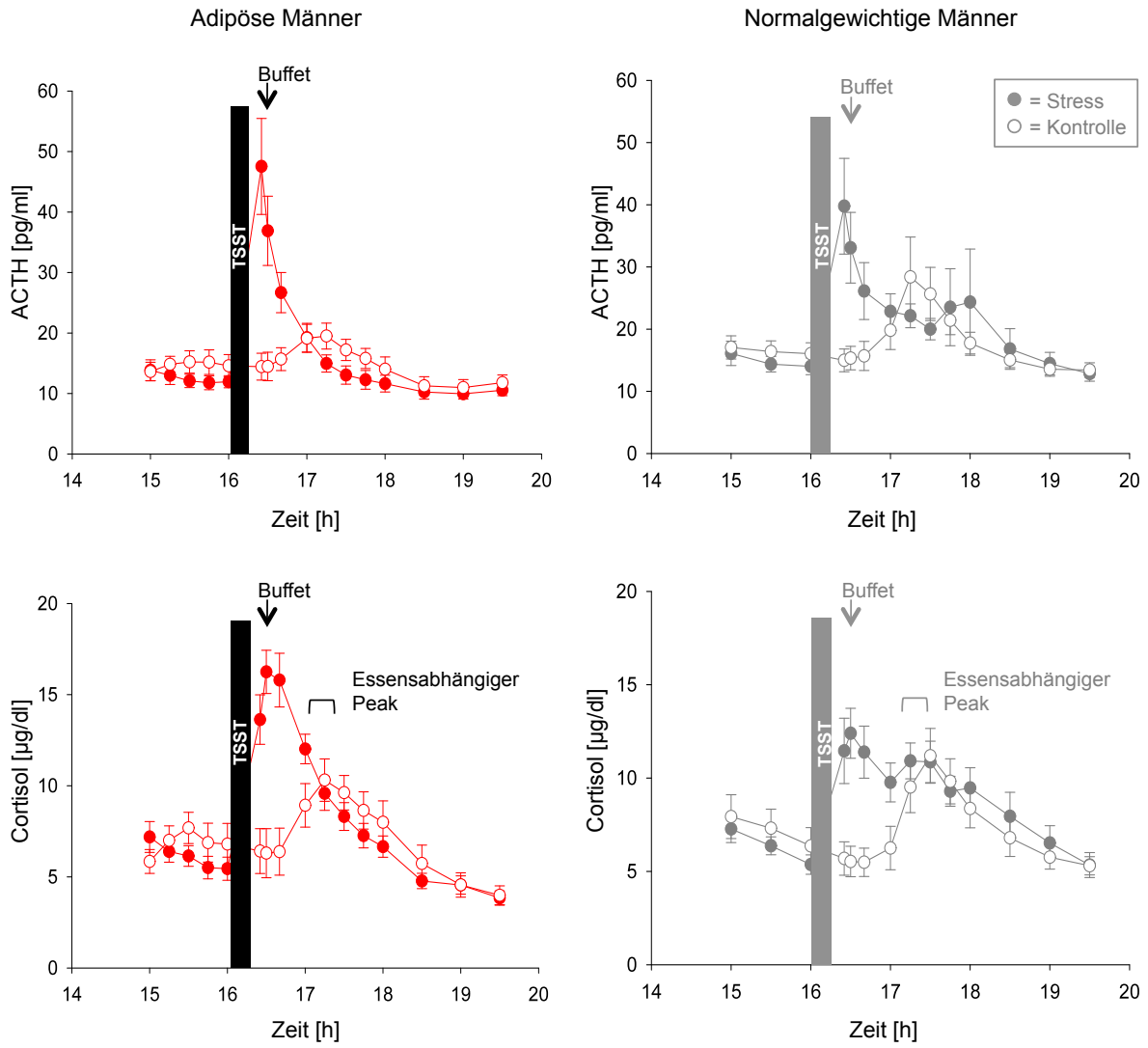
[3] *nach Trier Inventory for Chronic Stress (*Schulz *et al., 2004 [91])*

[4] *nach Beck-Depression-Inventory (*Lustman *et al., 1997 [60])*

[5] *nach Fragenbogen zum Essverhalten (*Pudel *und* Westenhöfer*, 1989 [83])*

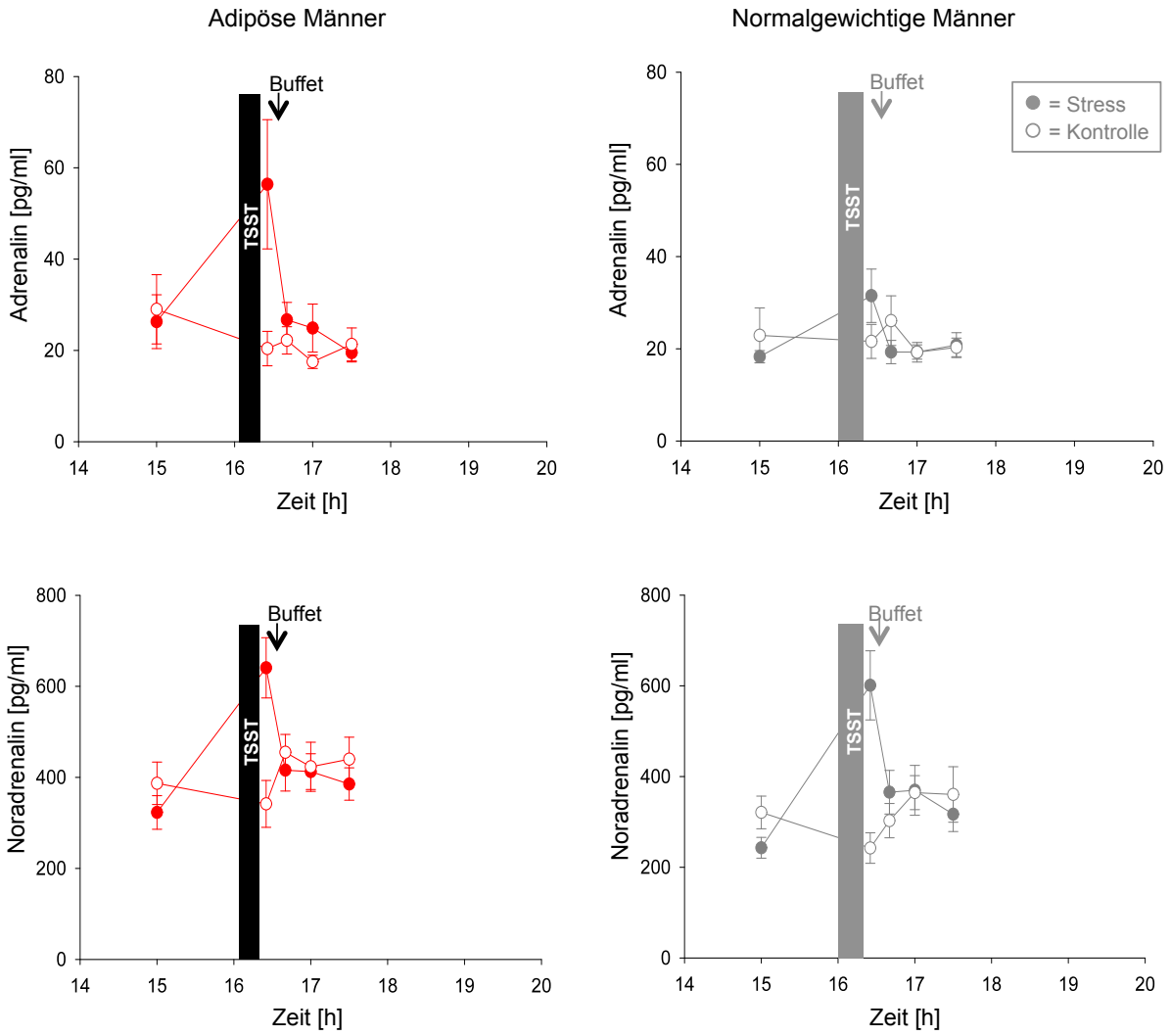
3.2. Niedrige HPA-Reaktivität bei adipösen Probanden

Als erstes habe ich untersucht, wie psychosozialer Stress das Stresssystem aktiviert. Die Abbildungen 3, 4 und 5 zeigen die Reaktionen der Stresshormone ACTH, Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin, sowie die Aktivierung des autonomen Nervensystems. Normalgewichtige Probanden reagierten auf den Trier Social Stress Test (TSST) und die nachfolgende Nahrungsaufnahme sowohl mit einer Erhöhung der Stresshormone, als auch einer Aktivierung des autonomen Nervensystems (HITZE et al., 2010 [43]). Adipöse Probanden zeigten als Reaktion auf den TSST ebenfalls eine Aktivierung der HPA-Achse sowie des sympathischen und autonomen Nervensystems, d.h. es gab in dieser Hinsicht keinen Unterschied zu normalgewichtigen Probanden *[alle $P > 0{,}05$]*. Allerdings blieb die bei den normalgewichtigen Probanden beobachtete Stressantwort auf die folgende Nahrungsaufnahme in Form eines ACTH- und Cortisolanstiegs bei den adipösen Probanden aus. Während bei den Normalgewichtigen die Cortisolkonzentration als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme um 23,5 ± 18,9% anstieg, sank sie bei adipösen Probanden um 31,9 ± 2,6% ab *[$P < 0{,}01$]*. Normalgewichtige Probanden wiesen im Gegensatz zu adipösen demnach einen deutlichen zusätzlichen essensabhängigen Cortisol-Peak auf (siehe Abbildung 3) *[Interaktion Zeit (17:00-17:30) $*$ Gewichtsgruppe $F = 10{,}0$, $P = 0{,}005$; Haupteffekt Zeit $F = 0{,}2$, $P = 0{,}682$; Haupteffekt Gewichtsgruppe $F = 0{,}4$, $P = 0{,}570$; Effekt der Kovariate Alter $F = 0{,}2$, $P = 0{,}629$]*. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Stresssystem bei Adipösen niedrig-reaktiv ist.



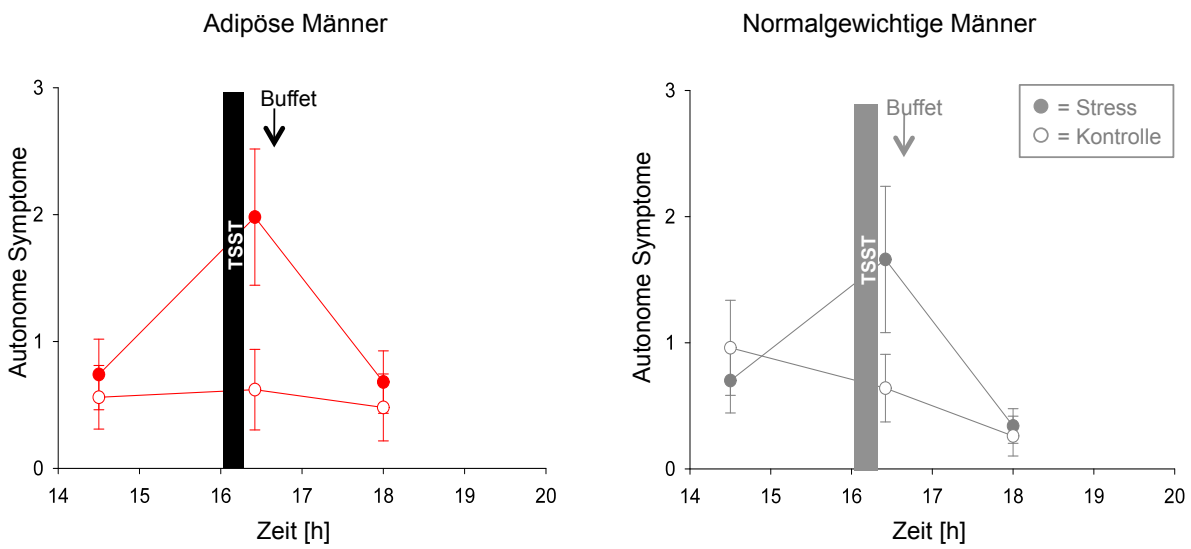
Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten *(siehe Pfeil)*. Der nahrungsabhängige Cortisol-Peak nach dem TSST blieb bei den adipösen Probanden im Vergleich zu den normalgewichtigen Probanden aus.
Werte als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF); rot = adipöse Männer; grau = normalgewichtige Männer; geschlossene Symbole = Stressintervention; offene Symbole = Kontrollbedingung; Daten der normalgewichtigen Probanden aus HITZE *et al., 2010*

Abbildung 3: ACTH- und Cortisolreaktionen unter Stressbelastung und Nicht-Stress-Kontrollbedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern



Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten *(siehe Pfeil).*
Werte als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF); rot = adipöse Männer; grau = normalgewichtige Männer; geschlossene Symbole = Stressintervention; offene Symbole = Kontrollbedingung; Daten der normalgewichtigen Probanden aus HITZE *et al., 2010*

Abbildung 4: Konzentrationen der Katecholamine unter Stressbelastung und Nicht-Stress-Kontrollbedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern



Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten *(siehe Pfeil).*
Werte als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF); rot = adipöse Männer; grau = normalgewichtige Männer; geschlossene Symbole = Stressintervention; offene Symbole = Kontrollbedingung; Daten der normalgewichtigen Probanden aus HITZE *et al., 2010*

Abbildung 5: Reaktion des autonomen Nervensystems unter Stress- und Nicht-Stress-Kontroll-Bedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern

3.3. Fehlende zerebrale Insulinsuppression (CIS) bei adipösen Probanden

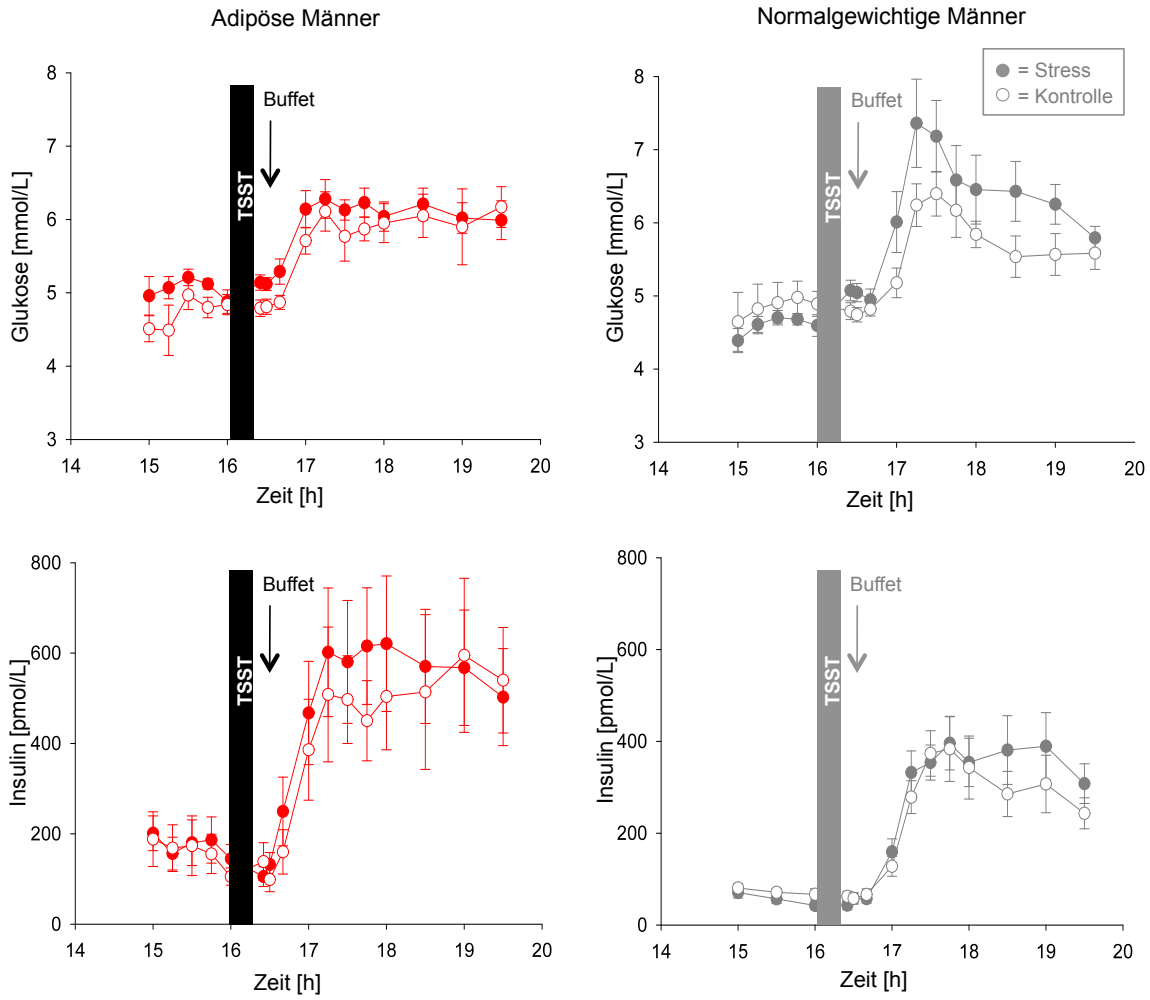
Um zu testen, ob psychosozialer Stress eine zerebrale Insulinsuppression (CIS) bewirkt, verglich ich die Stress-Bedingung und die Nicht-Stress-Kontrollbedingung miteinander. Normalgewichtige Männer konnten nach der Stressbelastung durch zerebrale Insulinsuppression vermehrt Glukose dem Gehirn zuführen (HITZE et al., 2010 [43]). Dies zeigte sich dadurch, dass die Blutglukosewerte anstiegen, während ein korrespondierender Anstieg des Seruminsulins ausblieb. Es ist bekannt, dass ein Cortisolanstieg im Blut mit der Suppression der Insulinsekretion durch das Pankreas assoziiert ist (BILLAUDEL und SUTTER, 1982 [5]). Darum testete ich in einem hierarchischen linearen Modell (HLM), ob der essensabhängige Cortisol-Peak der normalgewichtigen Männer in Zusammenhang mit der zerebralen Insulinsuppression stand. Hierbei zeigte sich, dass ein steilerer essensabhängiger Cortisolanstieg (Zeit: 17:00 Uhr bis 17:30 Uhr) mit einer höhergradigen

Supprimierung der Insulinkonzentration nach der Stressbelastung (16:00 Uhr und 16:40 Uhr bis 17:30 Uhr) einherging *[Koeffizient für die Interaktion zwischen Zeit Anstieg Insulin und essensabhängigem Cortisolanstieg = -0,131246, SF = 0,035799, P = 0,001, nur für die Stressintervention; HLM].* Gleichzeitig war der essensabhängige Cortisolanstieg (Zeit: 17:00 Uhr bis 17:30 Uhr) nicht mit der Glukosekonzentration nach der Stressbelastung (16:00 Uhr und 16:40 Uhr bis 17:30 Uhr) assoziiert *[Koeffizient = -0,001658, SF = 0,002909, P = 0,571, nur für die Stressintervention; HLM].* Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass normalgewichtige Männer mittels CIS ihrem Gehirn mehr Energie zur Verfügung stellen können.

Bei adipösen Probanden führte die Stressbelastung hingegen nicht zu einem nennenswerten Anstieg der Blutglukosekonzentration nach der Stressbelastung (siehe Abbildung 6) *[Interaktion Zeit (16:00 Uhr und 16:40 Uhr bis 17:30 Uhr) ∗ Stress F = 0,6, P = 0,554, Haupteffekt Zeit F = 16,2, P = 0,001; Haupteffekt Stress F = 6,1, P = 0,035].* Ebenso konnte kein signifikanter Anstieg der Insulinkonzentration nach der Stressbelastung festgestellt werden (siehe Abbildung 6) *[Interaktion Zeit (16:00 Uhr und 16:40 Uhr bis 17:30 Uhr) ∗ Stress F = 0,4, P = 0,771; Haupteffekt Zeit F = 9,7, P = 0,001; Haupteffekt Stress F = 3,2, P = 0,111].* Daraus ergibt sich, dass die zerebrale Insulinsuppression bei adipösen Probanden ausblieb.

Für die ausbleibende zerebrale Insulinsuppression bei adipösen Probanden könnte der fehlende nahrungsabhängige Cortisolanstieg verantwortlich sein, da bei normalgewichtigen Probanden die Insulinsuppression umso größer war, je höher der essensabhängige Cortisolanstieg nach der Stressbelastung war.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass adipöse Männer auf eine Stressbelastung und anschließende Nahrungsaufnahme nicht in gleichem Maße wie normalgewichtige Männer mit einem Cortisolanstieg reagieren und somit die Insulinsekretion nicht supprimiert wird.



Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten (siehe Pfeil). Während normalgewichtige Männer mit einer zerebralen Insulinsuppression auf die Stressbelastung reagierten (d.h. die Blutglukosekonzentration stieg an, während ein korrespondierender Seruminsulinanstieg ausblieb), wurden bei adipösen Männern keine Unterschiede in den Glukose- und Insulinkonzentrationen zwischen der Stressintervention und der Nicht-Stress-Kontrollbedingung festgestellt.
Werte als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF); rot = adipöse Männer; grau = normalgewichtige Männer; geschlossene Symbole = Stressintervention; offene Symbole = Kontrollbedingung; Daten der normalgewichtigen Probanden aus HITZE et al., 2010

Abbildung 6: Glukose- und Insulinkonzentrationen während Stress- und Nicht-Stress-Kontroll-Bedingung bei adipösen und normalgewichtigen Männern

3.4. Hyperinsulinämie ohne ursächliche erhöhte Blutglukosewerte

Im Vergleich zu normalgewichtigen Männern zeigten die adipösen Probanden deutlich höhere Insulinwerte nach der Stressbelastung *[Haupteffekt Gewichtsgruppe $F = 7{,}0$, $P = 0{,}016$; Haupteffekt Zeit (16:25 Uhr bis 17:15 Uhr) $F = 21{,}9$, $P < 0{,}001$; Interaktion Zeit $*$ Gewichtsgruppe $F = 2{,}4$, $P = 0{,}103$]* (siehe Abbildung 6). Im Gegensatz dazu waren die Blutglukose-Profile nach der Stressbelastung bei beiden Gewichtsgruppen gleich *[Haupteffekt Gewichtsgruppe $F = 0{,}1$, $P = 0{,}740$; Haupteffekt Zeit $F = 25{,}2$, $P < 0{,}001$; Interaktion Zeit (16:25 Uhr bis 17:15 Uhr) $*$ Gewichtsgruppe $F = 3{,}3$, $P = 0{,}065$]*. Demnach ist es unwahrscheinlich, dass Unterschiede in der Glukosekonzentration zwischen normalgewichtigen und adipösen Männern die hyperinsulinämische Stoffwechsellage der adipösen Probanden erklären könnten. Die Konstellation aus hohen Insulinwerten bei normalen Blutglukosespiegeln konnte nicht nur in der Erholungsphase nach der Stressbelastung beobachtet werden, sondern war bereits bei den basalen Werten vor der Stressbelastung vorhanden (siehe Tabelle 3). Adipöse Probanden wiesen demnach vor und nach der Stressbelastung eine nennenswerte Hyperinsulinämie trotz Normoglykämie auf. Meine Ergebnisse zeigen, dass ein erhöhter Blutglukosespiegel bei Adipösen nicht die Ursache der Hyperinsulinämie darstellen kann, sondern dass die Männer trotz normaler Blutglukosewerte eine Hyperinsulinämie aufweisen.

3.5. Unterschiede in der Makronährstoffauswahl zur Erholung von der Stressbelastung

Schließlich testete ich die Hypothese, Stress verändere die Essenspräferenzen. In der absoluten Energieaufnahme sowohl unter der Stress- als auch unter der Kontrollbedingung unterschieden sich die beiden Gewichtsgruppen nicht (siehe Abbildung 7). Allerdings gab es Unterschiede in der Nährstoffauswahl. Normalgewichtige Probanden steigerten nach der Stressbelastung insbesondere die Kohlenhydrataufnahme um 34g und nahmen insgesamt deutlich mehr Kohlenhydrate zu sich als die adipösen Probanden (183,3 ± 15,6g vs. 120,5 ± 23,5g; $P = 0{,}039$). Im Gegensatz dazu erhöhten die adipö-

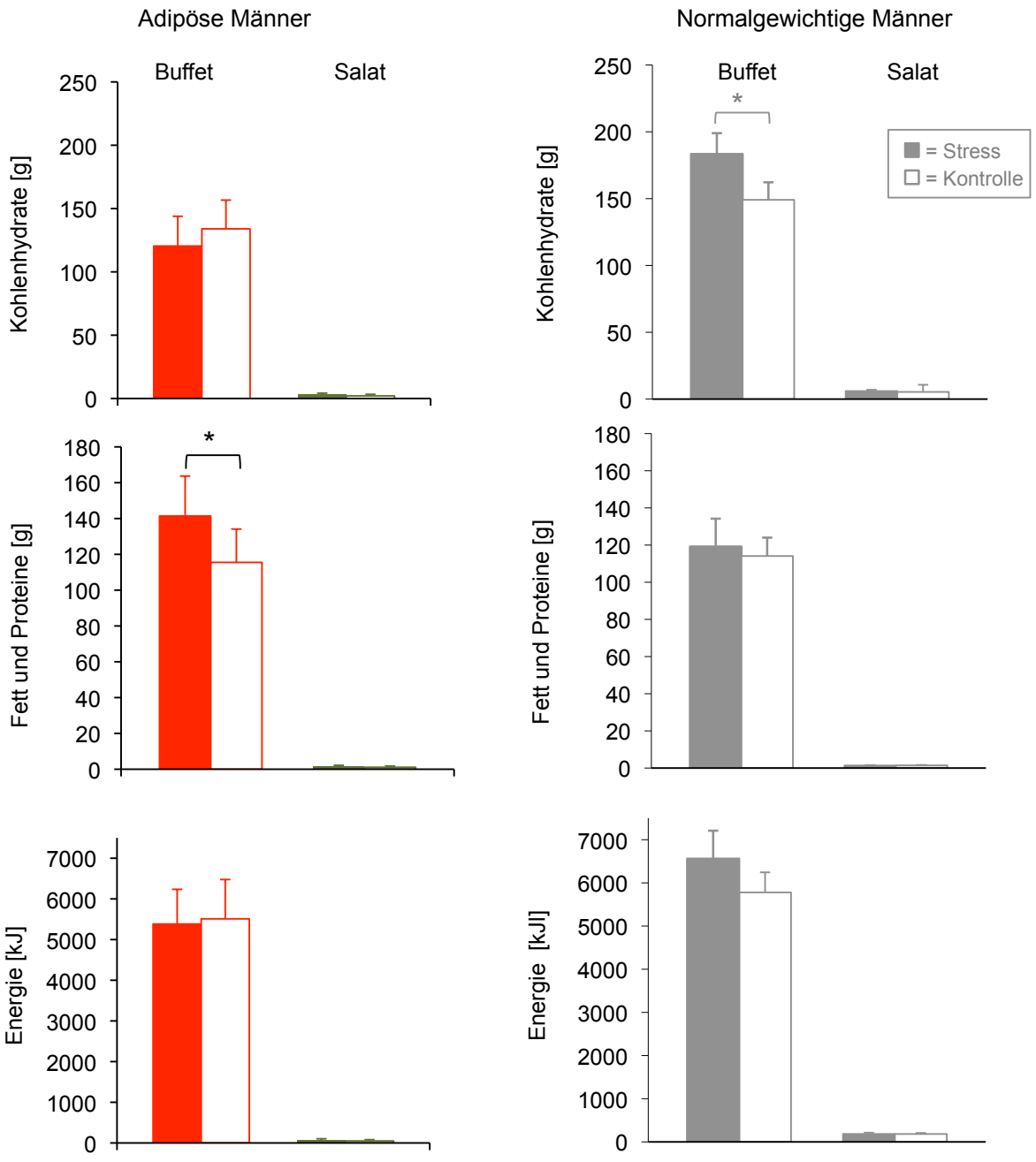
sen Probanden nach der Stressbelastung vor allem ihre Fett- und Proteinaufnahme um insgesamt 26g (Fett: + 11g; Proteine: + 15g) (siehe Abbildung 7). In einer detaillierten Analyse der einzelnen zu sich genommenen Bestandteile des Buffets konnten keine Unterschiede in der Nahrungsmittelauswahl zwischen der Stress- und der Nicht-Stress-Kontrollbedingung gefunden werden, d.h. die Probanden aßen an beiden Versuchstagen die gleichen Lebensmittel in gleichen Mengen (siehe Tabelle 4). Es unterschieden sich hingegen die Makronährstoffe.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die Präferenzen in Bezug auf die Nahrungsaufnahme nach einer Stressbelastung unterscheiden. Während Normalgewichtige insbesondere mehr Kohlenhydrate zu sich nehmen, essen Adipöse vermehrt fetthaltige und proteinreiche Nahrungsmittel.

Tabelle 4: Mengen der verzehrten Lebensmittel unter Stress- und Nicht-Stress-Kontrollbedingung

Lebensmittel	**Stress-Bedingung (n=10)**	**Nicht-Stress-Kontrolle (n=10)**	**P-Wert**
Salami	11,80 ± 3,58	16,50 ± 4,88	0,393
Chips	0,20 ± 0,20	0,40 ± 0,40	0,343
Erdnüsse	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000
Schokolade	7,40 ± 5,08	2,30 ± 2,30	0,284
Muffins	49,30 ± 25,69	72,50 ± 33,15	0,457
Gummibärchen	5,10 ± 4,29	9,10 ± 5,58	0,165
Vanillepudding	44,80 ± 22,90	28,90 ± 19,27	0,277
Körnerbrötchen	8,00 ± 8,00	24,50 ± 12,48	0,159
Weißbrötchen	117,20 ± 23,59	101,70 ± 20,29	0,250
Schwarzbrot	4,50 ± 4,50	3,70 ± 3,70	0,343
Babybel	30,00 ± 10,00	18,00 ± 10,09	0,239
Lachs	26,50 ± 12,09	25,20 ± 9,39	0,795
Fleischsalat	9,60 ± 6,42	25,00 ± 10,84	0,091
Frischkäse	12,60 ± 6,57	3,30 ± 2,20	0,203
Butter	10,40 ± 3,90	18,10 ± 6,64	0,263
Nutella	3,70 ± 2,47	1,60 ± 1,60	0,295
Frikadelle	53,70 ± 15,10	39,40 ± 13,59	0,432
Fanta	17,90 ± 17,90	0,00 ± 0,00	0,343
Kakao	132,90 ± 90,17	154,40 ± 77,04	0,802
Orangensaft	236,50 ± 103,03	103,70 ± 42,18	0,153
Kondensmilch	5,00 ± 2,26	5,10 ± 2,27	0,726

Werte in [g] als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF); abhängiger t-Test



Normalgewichtige Männer steigerten die Kohlenhydrataufnahme, während adipöse Männer mehr Fett und Proteine zu sich nahmen.
Werte als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF); rot = adipöse Männer; grau = normalgewichtige Männer; geschlossene Balken = Stressintervention; offene Balken = Kontrollbedingung;
Daten der normalgewichtigen Probanden aus HITZE et al., 2010; ∗ P<0,05, signifikanter Unterschied zur Nicht-Stress-Kontrollbedingung, abhängiger t-Test.

Abbildung 7: Makronährstoff- und Energieaufnahme nach Stressbelastung und unter Nicht-Stress-Kontrollbedingung von adipösen und normalgewichtigen Männern mit reichhaltigem Buffet oder kalorienarmem Salat

4. Diskussion

In meiner Dissertation konnte ich zeigen, dass adipöse Männer eine niedrige HPA-Reaktivität auf eine Stressbelastung aufweisen. Das Prinzip der zerebralen Insulinsuppression (CIS), das bei normalgewichtigen Männern in Stresssituationen den Energiefluss zum Gehirn richtet, ist bei adipösen Männern nicht nachweisbar. Zusätzlich weisen die adipösen Männer in dieser Studie eine merkliche Hyperinsulinämie trotz Normoglykämie sowohl nüchtern als auch unter Stress auf. Außerdem steigern adipöse Männer nach einer Stressbelastung insbesondere ihre Protein- und Fettaufnahme, d.h. sie wählen Brennstoff für den Körper, während normalgewichtige Männer vermehrt kohlenhydratreiche Lebensmittel und somit in erster Linie Brennstoff für ihr Gehirn zu sich nehmen.

4.1. Niedrige HPA-Reaktivität führt zu Übergewicht und Diabetes mellitus

An den Versuchstagen wiesen die adipösen Männer insgesamt eine deutlich niedrigere HPA-Reaktivität während der Erholungsphase nach dem Trier Social Stress Test (TSST) auf, als normalgewichtige Männer. Während sie auf die psychosoziale Belastung des TSST mit einer vergleichbar hohen sympathoadrenergen Aktivierung reagierten, zeigten sie auf das nachfolgende Essen, d.h. die kalorische Belastung, keinen zweiten Peak in der Cortisolkonzentration, wie er bei den Normalgewichtigen zu beobachten war (siehe Abbildungen 3, 4 und 5). Daraus lässt sich schließen, dass die Reaktivität des Stresssystems bei adipösen Männern niedrig ist. Dieses Ergebnis untermauern mehrere Studien, die sich mit der Reaktivität des Stresssystems bei Übergewicht beschäftigen. So konnten Flaa et al. belegen, dass ein niedrig-reaktives Stresssystem einer Gewichtszunahme vorausgeht (Flaa et al., 2008 [28]). Sie setzten Probanden einer psychosozialen Stresssituation in Form eines Rechentests und einer Kälteexposition aus, maßen die HPA-Reaktivität und beobachteten die Teilnehmer über einen Zeitraum von 18 Jahren. Mit dieser longitudinalen Studie konnten sie belegen, dass ein hoch-reaktives Stresssystem über die Jahre nicht mit einer Gewichtszunahme einhergeht, wohingegen Probanden mit niedriger HPA-Reaktivität

Übergewicht entwickeln. Weitere Studien konnten zeigen, dass adipöse Probanden oder Tiere auf verschiedene Stimuli wie Kälte (Nielsen et al., 1993 [72]), eine orale Glukosebelastung (Spraul et al., 1994 [99]) oder Hypoglykämie (Vea et al., 1994 [106]) eine niedrig-reaktive Stressantwort aufweisen. Levin et al. verglichen die Cortisolspiegel übergewichtiger und normalgewichtiger Ratten nach einer Stressbelastung und kamen zu dem Ergebnis, dass die Stressantwort übergewichtiger Ratten niedriger ausfällt (Levin et al., 2000 [58]), was durch Tkacs et al. fundiert werden konnte. In deren Studie wurden übergewichtige Ratten einer insulin-induzierten Hypoglykämie ausgesetzt und dabei im Vergleich zu normalgewichtigen Ratten niedrigere Plasma-Noradrenalin-Konzentrationen gemessen (Tkacs et al., 2004 [103]). Wird bei normalgewichtigen und adipösen Frauen während eines Dauerlaufs auf einem Laufband die Cortisolkonzentration im Speichel gemessen, fällt diese bei schlanken Frauen höher aus als bei adipösen. Es lässt sich also sagen, dass adipöse Frauen auf eine körperlich anstrengende Betätigung im Vergleich zu normalgewichtigen eine niedrigere Stressantwort aufweisen (Azarbayjani et al., 2011 [3]). Eine Studie von Eliakim et al. zeigte, dass adipöse Jugendliche auf eine sportliche Betätigung mit einem geringeren Katecholaminanstieg reagieren als die normalgewichtige Kontrollgruppe (Eliakim et al., 2006 [25]). Darüber hinaus ist die Herzfrequenzvariabilität, ein Maß für die Reaktivität des autonomen und viszeromotorischen Systems und damit ein Indikator für die Reaktivität des Stresssystems, bei übergewichtigen Probanden erniedrigt (Felber et al., 2006 [27]). Gleichzeitig geht eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einher, Hyperglykämien zu entwickeln und an Diabetes mellitus zu erkranken (Carnethon et al., 2003 [15]; Hemingway et al., 2005 [41]). All diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung, die eine verminderte Reaktivität des Stresssystems auf die Entwicklung und Progression von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 darstellt. Eine britische Studie zur Stressforschung konnte 2012 Ergebnisse veröffentlichen, die sich mit denen meiner Studie decken. Jones et al. untersuchten darin die Fragestellung nach dem Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiovaskulärer sowie neuroendokriner Stressresponsivität auf eine akute mentale Stressbelastung. Sie setzten Probanden mit großer Streubreite im BMI einer Stressbelastung in Form des Montreal Imaging Stress Task (MIST) aus und maßen Herzfrequenz, Blutdruck, Schlagvolumen

und Ejektionsfraktion, totalen peripheren Widerstand und Compliance der Gefäße als kardiovaskuläre Parameter, sowie Cortisol im Speichel zur Beurteilung der neuroendokrinen Stressantwort. Mittels MRT wurde zudem der viszerale Fettanteil ermittelt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein hoher BMI mit einer niedrigeren Cortisol-Response und einer abgeschwächten kardiovaskulären Reaktivität assoziiert ist. Zudem besteht eine negative Assoziation zwischen einem hohen viszeralen Fettanteil und der neuroendokrinen und kardiovaskluären Antwort auf die mentale Stressbelastung (Jones et al., 2012 [44]).

Eine Einschränkung für meine Studie ergibt sich daraus, dass die psychosoziale Belastung, der die adipösen Probanden während des TSST ausgesetzt waren, nicht zwangsläufig gleichwertig mit der war, die die normalgewichtigen Probanden der Vorgängerstudie erfahren hatten. Es ist bekannt, dass Übergewichtige unter der Diskriminierung, die ihnen aufgrund ihres Gewichts zuteil wird, leiden (Puhl und Heuer, 2009 [84]). Auch in dieser Studie zeigten die adipösen Probanden im Vergleich zu den normalgewichtigen Männern mehr Zeichen des sozialen Drucks, Gefühle, in der Gesellschaft nicht akzeptiert zu sein, Zeichen der sozialen Überlastung, sowie ein höheres Maß an depressiven Symptomen (siehe Tabelle 3). Zusätzlich hatten die adipösen Probanden einen niedrigeren sozioökonomischen Status, was nicht nur mit erhöhtem psychosozialen Stress assoziiert ist, sondern auch einen starken Prädiktor für eine Gewichtszunahme darstellt (Martikainen und Marmot, 1999 [65]). Es ist möglich, dass die normalgewichtige TSST-Jury im Versuch von den adipösen Probanden als strenger und herablassender wahrgenommen wurde und somit mehr psychosozialen Stress ausgeübt hat, als bei den normalgewichtigen Probanden der Vorgängerstudie. Da nicht auszuschließen ist, dass für adipöse Probanden der TSST eine größere Stressbelastung darstellte, als für schlanke Probanden, muss das Ergebnis der vermeintlich gleichwertigen Stresshormon-Antwort auf die psychosoziale Belastung des TSST mit Vorsicht interpretiert werden.

4.2. Fehlende zerebrale Insulinsuppression bei adipösen Probanden

Bei adipösen Probanden konnte keine zerebrale Supprimierung der Insulinsekretion durch das Stresssystem beobachtet werden (siehe Abbildung 6). Dies bedeutet, dass die Brain-Pull-Funktion, d.h. die Funktion, aktiv Energie für das Gehirn anzufordern, bei adipösen Männern nicht hoch-reaktiv war, obwohl sie durch die Stressbelastung einen erhöhten Bedarf hatten. Während normalgewichtige Männer ihren Brain Pull aktivieren und die Insulinsekretion hemmen, um den Energiefluss während der Erholungsphase nach der Stressbelastung primär dem Gehirn zuzuleiten (Hitze et al., 2010 [43]), konnten die adipösen Männer ihren Brain Pull nicht aktivieren. Die ausbleibende Hemmung der Insulinsekretion lässt darauf schließen, dass die aufgenommene Energie vermehrt in die peripheren Speicher des Fett- und Muskelgewebes geleitet wurde. Den Grund für die Abwesenheit von CIS bei den adipösen Probanden stellt wahrscheinlich die niedrig-reaktive Antwort ihres Stresssystems dar. Im Blut zeigte sich diese niedrige Reaktivität in einem ausbleibenden essensabhängigen Cortisol-Peak (siehe Abbildung 3).

Die Reaktivität des Stresssystems wurde in dieser und der Vorgängerstudie durch Messung der Aktivität der HPA-Achse ermittelt. Im HLM-Modell konnte gezeigt werden, dass bei Normalgewichtigen eine höhere Reaktivität des Stresssystems mit einer höheren zerebralen Insulinsuppression einhergeht (Hitze et al., 2010 [43]). Im Gegensatz dazu zeigten die Adipösen weder einen essensabhängigen Cortisol-Peak, noch CIS während des Essens. Der Zusammehang zwischen der Stress-Reaktivität und CIS konnte auch in der ARIC[5]-Studie nachgewiesen werden. Hierbei wurde die Reaktivität des Stresssystems durch Messung der Herzfrequenzvariabilität bestimmt. Bei Probanden mit niedriger Herzfrequenzvariabilität fand dabei unabhängig von den Blutglukosewerten keine Insulinsuppression statt (Schroeder et al., 2005 [90]). Daraus lässt sich schließen, dass eine niedrige Stress-Reaktivität mit einer verminderten zerebralen Insulinsuppression einhergeht. Die in der "Selfish Brain"- Theorie formulierte These, ein niedrig-reaktiver Brain

[5] Artherosclerosis Risk in Communities

Pull sei die zugrunde liegende Ursache von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (Peters und Langemann, 2009 [78]), kann somit durch meine Ergebnisse, sowie die der ARIC-Studie weiter gestützt werden.

In der medizinischen Literatur sind viele Gründe für einen niedrig-reaktiven Brain Pull und damit die Entstehung von Übergewicht beschrieben worden, unter anderem chronischer Stress, Appetit-Konditionierung, perinatale Programmierung, psychotrope und metabotrope Drogen oder Medikamente, Gehirntumoren, sowie genetische und epigenetische Abnormalitäten (Peters und Langemann, 2009 [78]). Chronischer Stress ist bei Erwachsenen jedoch mit Abstand die häufigste Ursache für einen niedrig-reaktiven Brain Pull. In einer 2009 veröffentlichten Studie untersuchten Block et al. über einen neunjärigen Zeitraum bei insgesamt 1355 US-Amerikanern die Gründe für eine Gewichtszunahme. Bei männlichen Teilnehmern war eine Gewichtszunahme demnach meist mit psychosozialem Stress in Form von hohen Arbeitsanforderungen, mangelnder Authorität und Problemen, Rechnungen bezahlen zu können, assoziiert. Frauen, die in diesem Zeitraum Übergewicht entwickelten, litten ebenfalls unter zu hohen Arbeitsanforderungen und Geldsorgen, sowie psychosozialem Stress im Familienumfeld (Block et al., 2009 [6]). Brunner et al. konnten zeigen, dass insbesondere eine hohe Arbeitsbelastung im Job in Kombination mit mangelnder sozialer Anerkennung einen wichtigen Faktor in der Entwicklung von Übergewicht darstellt (Brunner et al., 2006 [10]). In Familien mit niedrigem Einkommen, einem der wichtigsten chronischen Stressoren, weisen bereits Kinder Übergewicht auf (Singh et al., 2010 [95]). Miller et al. konnten belegen, dass adipöse Kinder im Vorschulalter aus Familien mit geringem Einkommen nach einer Stressbelastung eine geringere HPA-Achsenreaktivitität (gemessen durch Cortisolwerte im Speichel) zeigen (Miller et al., 2013 [70]), woraus sich schließen lässt, das das Stresssystem bereits in jungen Jahren auf chronische Stressbelastungen mit einer Herabregulierung des Brain Pull reagiert.

4.3. Niedrige CIS-Reaktivität als Ursache der Hyperinsulinämie

Verursacht eine niedrige CIS-Reaktivität erhöhte Seruminsulinkonzentrationen? Die bei adipösen Männern festgestellte Hyperinsulinämie ist nicht mit erhöhten Blutglukosewerten assoziiert (siehe Abbildung 6). Es ist bekannt, dass die Insulinkonzentration im Blut sowohl durch den Glukosespiegel, als auch durch andere Faktoren, so zum Beispiel durch das autonome Nervensystem oder auch durch neuroendokrine Einflüsse auf die β-Zelle, reguliert werden kann (Ahren, 2000 [1]). Gängige Lehrmeinung ist auch, dass pathologische Blutglukosewerte mit einer "Insulinresistenz", d.h. einer schlechten Insulinempfindlichkeit der Gewebe, einhergehen. Tierexperimente zeigen, dass sich durch eine gezielte Ausschaltung der GLUT-4-Transporter in Muskelzellen sowohl eine "Insulinresistenz", als auch pathologische Blutglukosewerte und eine Hyperinsulinämie entwickeln (Zisman et al., 2000 [114]).

Interessanterweise geht beim Menschen die Entstehung von abnormalen Glukosespiegeln[6] der Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2[7] um mindestens 13 Jahre voraus. Im Gegensatz dazu ist die Hyperinsulinämie bereits zu einem früheren Zeitpunkt während der Entstehung der Stoffwechselerkrankung messbar (Tabak et al., 2009 [100]). Die weit verbreitete Annahme, "Insulinresistenz" und Hyperinsulinämie entwickelten sich, um die veränderten Blutglukosekonzentrationen zu kompensieren, kann nur gültig sein, wenn die Blutglukosespiegel initial tatsächlich erhöht sind. Die Validität dieser Annahme ist jedoch aus folgendem Grund eingeschränkt: In einem geschlossenen Regelkreissystem mit einer unabhängigen Variablen (x) und einer abhängigen Variablen (y), wobei (y) ein Feedback an (x) gibt, können Veränderungen der einen Variable (z.B. Insulin) nicht ohne Veränderungen der anderen (z.B. Glukose) einhergehen, außer es gibt andere externe Einflussfaktoren (z.B. das autonome Nervensystem). Demnach müssten Veränderungen der Insulinspiegel immer auf Veränderungen der Blutglukosespiegel beruhen (DiStefano et al., 1967 [24]). Bei den adipösen Probanden in dieser Studie wurden jedoch keine abnormalen Glukosewerte gemessen, was bedeutet, dass die Hyperinsulinämie nicht durch

[6] definiert als Nüchtern-Plasma-Glukosewerte $\geq 100\frac{mg}{dl}$ und $\leq 125\frac{mg}{dl}$ (Usadel und Wahl, 2009 [105])
[7] definiert als Nüchtern-Plasma-Glukosewerte $\geq 126\frac{mg}{dl}$ (Usadel und Wahl, 2009 [105])

einen erhöhten Glukosespiegel verursacht gewesen sein kann. Da die Übergewichtigen die Insulinsekretion nicht durch Aktivierung ihres Stresssystems supprimieren konnten, lässt sich schlussfolgern, dass die niedrige CIS-Aktivität den Grund für ihre Hyperinsulinämie darstellt und nicht ein erhöhter Glukosespiegel.

4.4. Nährstoffauswahl nach Stressbelastung

Durch die von mir durchgeführten Versuche konnte ich zeigen, dass Adipöse vermehrt fett- und proteinreiche Nahrungsmittel nach dem TSST zu sich nehmen, während Normalgewichtige vor allem Kohlenhydrate bevorzugen, um sich von der Stressbelastung zu erholen (siehe Abbildung 7). Demnach scheint es so, als würden Adipöse in erster Linie Brennstoff für ihren Körper wählen, während Normalgewichtige Brennstoff für ihr Gehirn bevorzugen. In mehreren Studien wurde belegt, dass eine mentale Herausforderung bei normalgewichtigen Probanden die Kohlenhydrataufnahme steigert (Wardle et al., 2000 [110] ; Rutters et al., 2009 [87]). Das Essen bewirkt eine Wiederauffüllung der Speicher des Fett- und Muskelgewebes, von denen das Gehirn während einer Stressbelastung die Energie gezogen hat. Stress und Essverhalten hängen somit eng zusammen (Peters et al., 2011b [77]). Viele neuroendokrine Mechanismen, wie das Gehirn seine Energiereserven und die des Körpers wieder füllt, sind bereits erforscht worden. So reagieren zum Beispiel Neurone des lateralen Hypothalamus auf Veränderungen der extrazellulären Glukosekonzentration, indem sie ihre Tandemporen-Domänen-Kaliumkanäle modulieren (Burdakov et al., 2006 [12]; Gonzalez et al., 2008 [34]). Wenn der extrazelluläre Glukosespiegel sinkt, depolarisieren diese Nervenzellen. Die auf diese Weise aktivierten Neurone des lateralen Hypothalamus regen das Essverhalten an, um die Glukosekonzentration im Blut zu erhöhen und die peripheren Speicher aufzufüllen. Bei den normalgewichtigen Probanden resultierte der psychosoziale Stress in einer vermehrten Kohlenhydrataufnahme vom reichhaltigen Buffet. Da sie CIS aktivierten, lässt sich vermuten, dass die zusätzlich aufgenommene Glukose direkt dem Gehirn zugeführt wurde, um die entstandene Neuroglukopenie zu kompensieren und den vermehrten Energiebedarf des Gehirns während der Stressbelastung zu decken. Dies erklärt, warum die normalgewichtigen Probanden besonders kohlenhydrathaltige Nahrung nach dem TSST wählten. Im Gegensatz dazu

erhöhten adipöse Probanden ihre Fett- und Proteinaufnahme nach der Stressbelastung (siehe Abbildung 7). Da sie CIS nicht aktivierten, floss die zusätzliche Energie in die geöffneten Körperspeicher des Fett- und Muskelgewebes. Aus diesem Grund könnten die Adipösen sich nach dem TSST für fett- und proteinreiche Lebensmittel, also in erster Linie Brennstoff für den Körper, entschieden haben.

4.5. Das Gewichtsparadoxon

Es bleibt die Frage, wie die Veränderung der Reaktivität des Stresssystems der adipösen Probanden interpretiert werden sollte. Generell wird Adipositas in unserem Gesundheitssystem als therapiebedürftige und mit einer erhöhten Mortalität einhergehende Krankheit aufgefasst. Übergewicht gilt als eigenständiger Risikofaktor für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Stoffwechsels (Gohlke et al., 2003 [32]) und auch diverse Tumorerkrankungen haben eine erhöhte Prävalenz unter Übergewichtigen (Calle et al., 2003 [13]). In diesem Sinne wäre auch die niedrige Stressreaktivität der adipösen Probanden als "ungenügend" und ihr Brain Pull als "inkompetent" zu bezeichnen. Allerdings könnte man - aus einer evolutionsbiologischen Sichtweise heraus - eine hohe und eine niedrige Stressreaktivität auch als phänotypische Merkmale eines Individuums betrachten. Sowohl ein hoher als auch ein niedriger Brain Pull könnten für den Einzelnen von Vorteil oder von Nachteil sein - je nachdem, welchen Umgebungsbedingungen er ausgesetzt ist.

Immer mehr Autoren weisen auf ein Phänomen hin, das als "Gewichtsparadoxon" bezeichnet wird (Peters und McEwen, 2012 [79]; Lainscak et al., 2012 [57]).
In der allgemeinen Bevölkerung ist ein erhöhtes Körpergewicht, z.B. ein BMI von $30\frac{kg}{m^2}$, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Whitlock et al., 2009 [111]). Paradoxerweise konnte jedoch in mehreren Studien belegt werden, dass Übergewicht bei schwerwiegenden Krankheitsbildern, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen, einen Überlebensvorteil darstellt (Garrouste-Orgeas et al., 2004 [31]). So wird ein erhöhter BMI beispielsweise bei Patienten mit Myokardinfarkt (Büttner et al., 2007

[11]), nach intrazerebraler Blutung (Kim et al., 2011 [46]) oder ischämischem Infarkt bzw. transitorischer ischämischer Attacke (TIA) (Vemmos et al., 2011 [107] ; Döhner et al., 2012 [23]), schwerer COPD (Hallin et al., 2007 [36]) oder Nierenerkrankungen (Elsayed et al., 2008 [26]) und bei Dialysepatienten (Kopple et al., 1999 [50]) als protektiver Faktor angesehen. Die Überlebensraten der übergewichtigen Patienten sind jeweils höher als die der normalgewichtigen Patienten. Döhner et al. untersuchten eine Gruppe von Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 und einer kardiovaskulären Komorbidität erkrankt waren. Sie konnten zeigen, dass ein erhöhter BMI von 30 - 35$\frac{kg}{m^2}$ mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist und dass die Mortalität ansteigt, sobald die Patienten an Gewicht verlieren (Döhner et al., 2011 [22]). Diese Studien machen deutlich, dass ein höheres Körpergewicht in Krisenzeiten des Körpers einen Überlebensvorteil darstellt. Mittlerweile konnten mehrere epidemiologische Studien zeigen, dass ein höherer BMI unabhängig vom Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit einer niedrigeren Gesamtmortalität einhergeht. Hamer und Stamatakis identifizierten innerhalb der Normalbevölkerung einen stoffwechselgesunden Adipösen, der sich durch normotensive Blutdruckwerte[8], fehlende Glukose-[9] und Lipidstoffwechselabnormalitäten[10], sowie durch Abwesenheit subklinisch erhöhter Entzündungswerte[11] auszeichnet. Im Vergleich zu stoffwechselgesunden Normalgewichtigen zeigte dieser Typus keine erhöhte Mortalität. Hingegen wiesen Personen mit pathologischen Stoffwechselparametern beider Gewichtsgruppen eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität auf (Hamer und Stamatakis, 2012 [37]). Eine Metaanalyse zum Thema BMI und Mortalität von Flegal et al. kam zu dem Schluss, dass moderates Übergewicht mit BMI-Werten zwischen 25 und 30$\frac{kg}{m^2}$ einen Überlebensvorteil darstellt und auch Adipositas Grad I[12] das relative Risiko, zu versterben, nicht erhöht (Flegal et al., 2013 [29]).

[8] definiert als Blutdruck $<$ 130/85 mmHg, keine antihypertensive Medikation oder arterielle Hypertension als Diagnose (Hamer und Stamatakis, 2012 [37])

[9] definiert als kein ärztlich diagnostizierter manifester Diabetes mellitus Typ 2 (Hamer und Stamatakis, 2012 [37])

[10] definiert als HDL $>$1,03 mmol/l bei Männern und $>$1,30 mmol/l bei Frauen (Hamer und Stamatakis, 2012 [37])

[11] definiert als CRP $<$ 3mg/dl (Hamer und Stamatakis, 2012 [37])

[12] definiert als BMI 30-35$\frac{kg}{m^2}$ (Flegal, 2013 [29])

Die meisten Studien zu Übergewicht bedienen sich zur Quantifizierung der Adipositas der BMI-Werte. Zunehmend wird als exakteres Maß jedoch der Taillenumfang im Bezug zum Hüftumfang, die sogenannte waist-to-hip-ratio[13], gewählt, um Aussagen über das viszerale Fett treffen zu können, dem negative Auwirkungen auf Metabolismus und kardiovaskuläres System zugeschrieben werden (Despréś et al., 2010 [21]). Neuere Studien konnten zeigen, dass ein hoher Taillenumfang und somit hoher Anteil an viszeralem Fett stärker mit dem Risko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulären Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, wohingegen zwischen BMI und Mortalität eine inverse Korrelation besteht (Berentzen et al., 2010 [4]). Der Taillenumfang sollte hierbei um den Hüftumfang korrigiert werden, um den gluteofemoralen und damit subcutanen Fettanteil, dem widerum protektive Eigenschaften zugesprochen werden (Manolopoulos et al., 2010 [62]), zu berücksichtigen. Durch die Ergänzung dieses Korrekturfaktors kann der Taillenumfang als Maß für den viszeralen Fettanteil als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor mit hohem prädiktiven Wert angesehen werden (Cameron et al., 2012 [14]). Da viszerale Fettzellen unter dem Einfluss von Cortisol proliferieren (siehe Abschnitt 1.2.2), weisen insbesondere Menschen mit einem dauerhaft erhöhten Cortisolspiegel ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil auf.

Das Gewichtsparadoxon lässt sich mit Hilfe der Reaktivität des Stesssystems, d.h. der Stärke des Brain Pull, erklären. Einerseits ist die Reaktivität des Stresssystems positiv mit der Mortalität korreliert. Andererseits besteht ein inverser Zusammenhang mit dem Körpergewicht. Je niedriger die Reaktivität des Stresssystems ist, umso niedriger ist auch die Cortisolkonzentration bei Menschen, die chronischem psychosozialen Stress oder auch einer chronischen Krankheit ausgesetzt sind (McEwen, 1998 [66]). Gleichzeitig sind niedrige Cortisolkonzentrationen im Blut mit einer erniedrigten Gesamt-Mortalität assoziiert (Schoorlemmer et al., 2009 [89]; Vogelzangs et al., 2010 [109]; Kumari et al., 2011 [54]). Je niedriger die Reaktivität des Stresssystems, desto höher ist das Körpergewicht, insofern genügend Essen zur Verfügung steht (Peters und Langemann,

[13]engl. für Taille-Hüft-Verhältnis

2009 [78]). Dies bedeutet, dass Menschen, die sich in ihrer Stressantwort anpassen, wenn sie einem persistierenden Stressfaktor ausgesetzt sind, einerseits eine erniedrigte Mortalität aufweisen, andererseits aber ein erhöhtes Körpergewicht haben, was eine verminderte Beweglichkeit mit sich bringt und ein erhöhtes Risiko beispielsweise für Gelenkerkrankungen birgt. Menschen, die sich nicht an chronischen Stress anpassen und hoch-reaktiv bleiben, leiden hingegen an den Folgen eines dauerhaft erhöhten Cortisolspiegels: Muskelschwund, Osteoporose, Atherosklerose, Koronare Herzkrankheit, gestörtes Wachstum und Fertilitätsprobleme, Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer typischen Depressionen und eine erhöhte Gesamtmortalität. Die Habituation an den persistierenden Stressfaktor stellt eine metabolische Bewältigungsstrategie des Gehirns dar. Durch die Herabregulierung der HPA-Achsen-Aktivität wird der Cortisolspiegel niedrig gehalten, was einer Art Schutzmechanismus gleich kommt.
Es lässt sich also sagen, dass die phänotypische Plastizität des Stresssystems von Menschen mit chronischem Stress den Organismus in ein neues Gleichgewicht mit erhöhtem Körpergewicht bringt, was die Überlebenschancen verbessert. Vor diesem Hintergrund muss Übergewicht im Zusammenhang mit unserem Verständnis von Gesundheit und Krankheit neu überdacht und die dichotome Denkweise im Hinblick auf Adipositas aufgegeben werden. Es scheint sinnvoll zu sein, Übergewicht nicht als Krankheit zu betrachten, sondern stattdessen lieber von einer Gewichtsvielfalt in der Bevölkerung mit unterschiedlichen Merkmalsträgern zu sprechen. Dies bedeutet auch, dass ein hohes Körpergewicht zunächst keine behandlungsbedürftige Krankheit darstellt, sondern vielmehr als Adaptation an chronischen Stress verstanden werden muss. Entsprechend ist es nicht sinnvoll, Übergewicht mit Diäten behandeln zu wollen. Studien konnten zeigen, dass eine Kalorienreduktionsdiät kombiniert mit erhöhter körperlicher Aktivität die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von adipösen und übergewichtigen Typ-2-Diabetikern nicht senken kann (Look AHEAD Research Group, 2013 [59]). Zwar wies die Interventionsgruppe der Look AHEAD Studie nach einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum einen Gewichtsverlust, einen verminderten Bauchumfang, eine bessere Fitness und niedrigere HbA1c-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, einen signifikanten Unterschied bezüglich der Sterblichkeit oder schwerer kardiovaskulärer Folgeerkrankungen erzielte sie

jedoch nicht. Hingegen zeigen zwei schwedische Studien, dass für kardiovaskulär erkrankte Patienten eine Stressreduktion einen Überlebensvorteil darstellt. Im "Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease" (SWITCHD) wurden Frauen nach einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung über ein Jahr lang in 20 Gruppensitzungen betreut und hinsichtlich Entspannungsübungen, Selbstwahrnehmung, Umgang mit Stress in Familie und Job und individuellen Risikofaktoren geschult und konnten so einen fast dreifachen protektiven Effekt im Vergleich zu Frauen ohne diese Gruppensitzungen erzielen (Orth-Gomér et al., 2009 [73]). Auch Gulliksson et al. konnten den positiven Effekt einer kognitiv-behavioralen Therapie bei Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis bezüglich Rehospitalisierungsraten und Reinfarkten zeigen (Gulliksson et al., 2011 [35]). Diese Studien machen deutlich, dass psychosozialer Stress als eigenständiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unterschätzt wird. Es liegt nahe, dass der Behandlungsschwerpunkt sowohl in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse, als auch im Bezug auf die Therapie der Adipositas in unserer Gesellschaft auf dem Abbau chronischer Stressbelastungen liegen sollte.

5. Zusammenfassung

Während einer psychosozialen Stressbelastung fordert das Gehirn zur Deckung des erhöhten Bedarfs zusätzliche Energie aus den Körperspeichern. Dazu bedient es sich eines Mechanismus, der als "zerebrale Insulinsuppression" (CIS) bezeichnet wird: Über Aktivierung des Stresssystems wird die Insulinsekretion supprimiert, Glukose wird, anstatt insulinabhängig in Muskel- und Fettgewebe zu gelangen, durch insulinunabhänige Transporter ins Gehirn aufgenommen.

Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, wie das Gehirn Adipöser im Vergleich zu Normalgewichtigen seine Energieversorgung unter einer psychosozialen Stresssituation gewährleistet. 20 adipösen Männern wurde an zwei Versuchstagen (Stress- und Nicht-Stress-Bedingung) entweder ein reichhaltiges Buffet oder ein kalorienarmer Salat angeboten und die ACTH-, Cortisol-, Katecholamin-, Insulin- und Glukosespiegel im Blut, sowie autonome Symptome bestimmt. Dabei konnte belegt werden, dass adipöse Probanden ein niedrig reaktives Stresssystem aufweisen. Zwar zeigten sie, ebenso wie Normalgewichtige, direkt auf die Stressbelastung eine Aktivierung der HPA-Achse, allerdings blieb ein Cortisolpeak auf das nachfolgende Essen vom Buffet aus. Adipöse wiesen keine CIS als Reaktion auf psychosozialen Stress auf: Die Insulinkonzentration vor und nach Stress zeigte keine Unterschiede zur Nicht-Stress-Kontrolle, was auf den fehlenden essensabhängigen Cortisolpeak zurückzuführen ist. Zudem fiel eine deutliche Hyperinsulinämie bei Normoglykämie auf. Diese steht in Zusammenhang mit der fehlenden CIS-Ausübung unter Stress. Adipöse nahmen am Buffet protein- und fettreiche Nahrungsmittel und damit Brennstoff für den Körper, zu sich, während Normalgewichtige kohlenhydrathaltige Lebensmittel bevorzugten, um sich von der Stressbelastung zu erholen.

Die im Vergleich zu Normalgewichtigen niedrigere HPA-Achsen-Reaktivität schützt Adipöse vor Folgen eines dauerhaft erhöhten Cortisolspiegels. Ein höheres Körpergewicht kann daher als Adaptation an psychosozialen Stress verstanden werden, die die Mortalität senkt. Entsprechend sollten bisherige Therapiekonzepte der Adipositas in Frage gestellt und insbesondere dem Abbau chronischer Stressbelastungen in der Bevölkerung mehr Aufmerksamkeit entgegengebracht werden.

6. Literatur

[1] Ahrén B. Autonomic regulation of islet hormone secretion - implications for health and disease. *Diabetologia*, 43:393–410, 2000.

[2] Allison SP, Hinton P, Chamberlain MJ. Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients. *Lancet*, 2:1113–1116, 1968.

[3] Azarbayjani MA, Vaezepor F, Rasaee MJ, Tojaril F, Pournemati P, Jourkesh M, Ostojic SM, Stannard SR. Daily timing of salivary cortisol responses and aerobic performance in lean and obese active females. *Bratisl Lek Listy*, 112(4):213–217, 2011.

[4] Berentzen TL, Jakobsen MU, Halkjaer J, Tjonneland A, Overvad K, and Sorensen TI. Changes in waist circumference and mortality in middle-aged men and women. *PLoS ONE*, 5(9):e13097. doi: 10.1371/ journal.pone.0013097, 2010.

[5] Billaudel B, Sutter BC. Immediate in-vivo effect of corticosterone on glucose-induced insulin secretion in the rat. *J. Endocrinol.*, 95:315–320, 1982.

[6] Block JP, He Y, Zaslavsky AM, Ding L, Ayanian JZ. Psychosocial stress and change in weight among US adults. *Am. J. Epidemiol.*, 170:181–192, 2009.

[7] Blodgett DM, De Zutter JK, Levine KB, Karim P, Carruthers A. Structural basis of GLUT-1 inhibition by cytoplasmic ATP. *J. Gen. Physiol.*, 130:157–168, 2007.

[8] Bosy-Westphal A, Kossel E, Goele K, Later W, Hitze B, Settler U, Heller M, Glüer CC, Heymsfield SB, Müller MJ. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 90:993–1001, 2009.

[9] Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, Nagy RJ, Comstock E, Hoffman C. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J. Clin. Invest.*, 93:529–535, 1994.

[10] Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am. J. Epi*, 165:828–837, 2007.

[11] Büttner HJ, Müller C, Gick M, Ferenc M, Allgeier J, Comberg T, Werner KD, Schindler C, Neumann FJ. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28:1694–1701, 2007.

[12] Burdakov D, Jensen LT, Alexopoulos H, Williams RH, Fearon, IM, O'Kelly I, Gerasimenko O, Fugger L, Verkhratsky A. Tandem-pore K+ channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose. *Neuron*, 50:711–722, 2006.

[13] Calle EE, Rodriquez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*, 348;17:1625–1638, 2003.

[14] Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, Tuomilehto J, Barr ELM, Pauvaday VK, Kowlessur S, Söderberg S. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int. J. Epidemiol.*, 41:484–494, 2012.

[15] Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: The Artherosclerosis Risk In Communities Study, 1987-1998. *Circulation*, 107:2190–2195, 2003.

[16] Cerchio GM, Moss GS, Popovich PA, Butler E, Siegel, DC. Serum insulin and growth hormone response to hemorrhagic shock. *Endocrinology*, 88:138–143, 1971.

[17] Chan O, Lawson M, Zhu W, Beverly JL, Sherwin RS. ATP- sensitive K(+) channels regulate the release of GABA in the ventromedial hypothalamus during hypoglycemia. *Diabetes*, 56:1120–1126, 2007.

[18] Chen XQ, Dong J, Niu CY, Fan JM, Du JZ. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat. *Endocrinology*, 148:3271–3278, 2007.

[19] Cornford EM, Hyman S. Localization of brain endothelial luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *NeuroRx*, 2:27–43, 2005.

[20] Davis SN, Tate D. Effects of morning hypoglycemia on neuroendocrine and metabolic responses to subsequent afternoon hypoglycemia in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86:2043–2050, 2001.

[21] Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*, 322:716–720, 2001.

[22] Döhner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: An analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol.*, 162:20–26, 2012.

[23] Döhner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J*, 34:268–277, 2013.

[24] DiStefano JJ, Stubberud AR, Williams IJ. *Theory and Problems of Feedback and Control Systems.* New York, NY: McGraw-Hill, 1967.

[25] Eliakim A, Nemet D, Zaldivar F, McMurray RG, Culler FL, Galassetti P, Cooper DM. Reduced exercise-associated response of the GH-IGF-I axis and catecholamines in obese children and adolescents. *J. Appl. Physiol.*, 100:1630–1637, 2006.

[26] Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, Levey AS, Weiner DE. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*, 52:29–38, 2008.

[27] Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy JC, Tschopp JM, Roche F, von Eckardstein A, Brändli O, Leuenberger P, Gold DR, Gaspoz JM, Ackermann-Liebrich U. Heart rate variability in an ageing population and its association with

lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace*, 8:521–529, 2006.

[28] Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Eide IK, Rostrup M. Does sympathoadrenal activity predict changes in body fat? An 18-y follow-up study. *American Journal Of Clinical Nutrition*, 87:1596–1601, 2008.

[29] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309:71–82, 2013.

[30] Franssen FME, Sauerwein HP, Ackermans MT, Rutten EPA, Wouters EFM, Schols AMWJ. Increased postabsorptive and exercise-induced whole-body glucose production in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism*, 60:957–964, 2011.

[31] Garrouste-Orgeas M, Troché G, Azoulay E, Caubel A, de Lassence A, Cheval C, Montesino L, Thuong M, Vincent F, Cohen Y, Timsit JF. Body mass index. An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med.*, 30:437–443, 2004.

[32] Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan, DB, Sauer G. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol*, 92:522–524, 2003.

[33] Gong QY, Roberts N, Garden AS, Whitehouse GH. Fetal and fetal brain volume estimation in the third trimester of human pregnancy using gradient echo MR imaging. *Magn. Reson. Imaging*, 16:235–240, 1998.

[34] González JA, Jensen LT, Fugger L, Burdakov D. Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. *Diabetes*, 57:2569–2576, 2008.

[35] Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svaerdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary

prevention in Uppsala Primary Health Care Project SUPRIM. *Arch Intern Med*, 171(2):134–140, 2011.

[36] Hallin R, Gudmundsson G, Suppli UC, Nieminen MM, Gislason T, Lindberg E, Brondum E, Aine T, Bakke P, Janson C. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*, 101:1954–1960, 2007.

[37] Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97:2482–2488, 2012.

[38] Harada S, Fujita W, Shichi K, Tokuyama S. The development of glucose intolerance after focal cerebral ischemia participates in subsequent neuronal damage. *Brain Research*, 1279:174–181, 2009.

[39] Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Brain metabolism during short-term starvation in humans. *J. C*, 14:125–131, 1994.

[40] Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am. J. Physiol.*, 268:E1161–E1166, 1995.

[41] Hemingway H, Shipley M, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II Study. *Circulation*, 111:3071–3077, 2005.

[42] Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B, Shrestha L, Lee TTY, Gray JM, Hillard CJ, Gorzalka BB, Viau V. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107:9406–9411, 2010.

[43] Hitze B, Hubold C, van Dyken R, Schlichting K, Lehnert H, Entringer S, Peters A. How the Selfish Brain organizes its supply and demand. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2:7 doi: 10.3389/fnene.2010.00007, 2010.

[44] Jones A, McMillan MR, Jones RW, Kowalik GT, Steeden JA, Deanfield JE, Pruessner JC, Taylor AM, Muthurangu V. Adiposity is associated with blunted cardiovascular, neuroendocrine and cognitive responses to acute mental stress. *PLoS ONE*, 7:e39143. doi: 10.1371/journal.pone.0039143, 2012.

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

[46] Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, Kim CK, Lee, J, Yoon BW. Paradoxical longevity in obese patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 76:567–573, 2011.

[47] Kind KL, Roberts CT, Sohlstrom AI, Katsman A, Clifton PM, Robinson JS, Owens JA. Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 288:R119–R126, 2005.

[48] Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' - A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28:76–81, 1993.

[49] Kirschbaum C, Pruessner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med*, 57:468–474, 1995.

[50] Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 56:1136–1148, 1999.

[51] Krieger M. Über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition. *Zeitschrift für angewandte Anatomie und Konstitutionslehre*, 7:87–134, 1921.

[52] Kruyt ND, Musters A, Biessels GJ, DeVries JH, Coert BA, Vergouwen MDI, Horn J, Roos YB. Beta-cell dysfunction and insulin resistance after subarachnoid haemorrhage. *Neuroendocrinology*, 93:126–132, 2011.

[53] Kubera B, Hubold C, Otte S, Lindenberg AS, Zeiß I, Krause R, Steinkamp M, Klement J, Entringer S, Pellerin L, Peters A. Rise in plasma lactate concentrations with psychosocial stress: A possible sign of cerebral energy demand. *Obes. Facts*, 5:384–392, 2012.

[54] Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96:1478–1485, 2011.

[55] Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD, Lee EW, Burnett MS, Fricke ST, Kvetnansky R, Herzog H, Zukowska Z. Neuropeptide y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat. Med.*, 13:803–811, 2007.

[56] Kurpad AV, Khan K, Calder AG, Elia M. Muscle and whole body metabolism after norepinephrine. *Am. J. Physiol.*, 266:E877–E884, 1994.

[57] Lainscak M, von Haehling S, Döhner W, Anker, SD. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 3:1–4 DOI 10.1007/s13539–012–0059–5, 2012.

[58] Levin BE, Richard D, Michel C, Servatius R. Differential stress responsivity in diet-induced obese and resistant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 279:R1357–R1364, 2000.

[59] Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 369:145–154, 2013.

[60] Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland, KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosomatic Medicine*, 59:24–31, 1997.

[61] Madsen PL, Hasselbalch SG, Hagemann LP, Olsen KS, Bülow J, Holm S, Wildschiodtz G, Paulson OB, Lassen NA. Persistent resetting of the cerebral oxy-

gen/glucose uptake ratio by brain activation: evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 15:485–491, 1995.

[62] Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int. J. Obes.*, 34:949–959, 2010.

[63] Mansell PI, Macdonald IA. Underfeeding and the physiological responses to infused epinephrine in lean women. *Am. J. Physiol.*, 256:R583–R589, 1989.

[64] Marker JC, Clutter WE, Cryer PE. Reduced epinephrine clearance and glycemic sensitivity to epinephrine in older individuals. *Am. J. Physiol.*, 275:E770–E776, 1998.

[65] Martikainen PT, Marmot MG. Socioeconomic differences in weight gain and determinants and consequences of coronary risk factors. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69:719–726, 1999.

[66] McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *Am. J. Clin. Nutr.*, 338:171–179, 1998.

[67] McPherson RJ, Mascher-Denen M, Juul SE. Postnatal stress produces hyperglycemia in adult rats exposed to hypoxia-ischemia. *Pediatr. Res.*, 66:278–282, 2009.

[68] Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, Backmund H, Gerlinghoff M, Lommer P, Schnebel A, Wohlschläger AM, Zimmer C, Nunnemann S. Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry*, 164:1850–1857, 2007.

[69] Miki T, Liss B, Minami K, Shiuchi T, Saraya A, Kashima Y, Horiuchi M, Ashcroft F, Minokoshi Y, Roeper J, Seino S. ATP-sensitive k+ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nature Neuroscience*, 4:507–512, 2001.

[70] Miller AL, Clifford C, Sturza J, Rosenblum K, Vazquez DM, Kaciroti N, Lumeng JC. Blunted cortisol response to stress is associated with higher body mass index

in low-income preschool-aged children. *Psychoneuroendocrinology*, 38:2611–2617, 2013.

[71] Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FCGJ, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 289:E627–E633, 2005.

[72] Nielsen B, Astrup A, Samuelsen P, Wengholt H, Christensen NJ. Effect of physical training on thermogenic responses to cold and ephedrine in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 17:383–390, 1993.

[73] Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang H, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease : The stockholm women's intervention trial for coronary heart disease (switchd). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2:25–32, 2009.

[74] Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake stimulates Na+, K+-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. *J. Neurochem.*, 69:2132–2137, 1997.

[75] Peters A. Das egoistische Gehirn - Wie die menschliche Gewichtsvielfalt entsteht. *Ernährungs Umschau*, 4:DOI: 10.4455/eu.2012.981, 2012.

[76] Peters A, Bosy-Westphal A, Kubera B, Langemann D, Goele K, Later W, Heller M, Hubold C, Müller MJ. Why doesn't the brain lose weight, when obese people diet? *Obes. Facts*, 4:151–157, 2011a.

[77] Peters A, Kubera B, Hubold C, Langemann D. The selfish brain: stress and eating behavior. *Front. Neurosci.*, 5:74 doi:10.3389/fnins.2011.00074, 2011b.

[78] Peters A, Langemann D. Build-ups in the supply chain of the brain: on the neuroenergetic cause of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front. Neuroenergetics*, 1:2 doi: 10.3389/neuro.14.002.2009, 2009.

[79] Peters A, McEwen BS. Editorial introduction to the allostatic load special issue. *Physiol. Behav.*, 106:1–4, 2012.

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

[81] Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 38:247–289, 2001.

[82] Pierre K, Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. *J. Neur*, 94:1–14, 2005.

[83] Pudel V, Westenhöfer J. *Fragebogen zum Essverhalten (FEV) - Handanweisung.* Göttingen: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, 1989.

[84] Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity*, 17:941–964, 2009.

[85] Raudenbush SW, Bryk AS. *Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2002.

[86] Reinmuth OM, Scheinberg P, Bourne B. Total cerebral blood flow and metabolism. *Arch. Neurol.*, 12:49–66, 1965.

[87] Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Lemmens SG, Born JM, Westerterp-Plantenga MS. Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Obesity (Silver Spring)*, 17:72–77, 2009.

[88] Schade DS, Eaton RP, Peake GT. The ketotic effects of glucocorticoid and growth hormone in man. *Acta Diabetol. Lat.*, 17:161–169, 1980.

[89] Schoorlemmer RMM, Peeters GM, van Schoor NM, Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons. *Clinical Endocrinology*, 71:779–786, 2009.

[90] Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, 28:668–674, 2005.

[91] Schulz P, Schlotz W, Becker P. *Trier Inventar zum chronischen Stress (TICS)*. Göttingen: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, 2004.

[92] Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport / metabolism in humans. *Diabetes*, 50:2203–2209, 2001.

[93] Shin AC, Mohan Kumar SMJ, Sirivelu MP, Claycombe KJ, Haywood JR, Fink GD, Mohan Kumar PS. Chronic exposure to a high-fat diet affects stress axis function differentially in diet-induced obese and diet-resistant rats. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 37:1218–1226, 2010.

[94] Singer JD, Willett JB. *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurence*. New York, NY: Oxford University Press, 2003.

[95] Singh GK, Siahpush M, Kogan MD. Rising social inequalities in US childhood obesity, 2003-2007. *Annals of epidemiology*, 20:40–52, 2010.

[96] Slack N, Chambers S, Johnston R. *Operations Management*. Harlow, FT Prentice Hall, 2004.

[97] Smith D, Pernet A, Hallett WA, Bingham E, Marsden PK, Amiel SA. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 23:658–664, 2003.

[98] Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354:1435–1439, 1999.

[99] Spraul M, Anderson EA, Bogardus C, Ravussin E. Muscle sympathetic nerve activity in response to glucose ingestion. Impact of plasma insulin and body fat. *Diabetes*, 43:191–196, 1994.

[100] Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*, 373:2215–2221, 2009.

[101] Tamaki T, Node Y, Teramoto A. Changes of the plasma ketone body level and arterial ketone body ratio at the onset of mild aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 30:898–902, 2008.

[102] Taylor SH, Saxton C, Majid PA, Dykes JR, Ghosh P, Stoker JB. Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. *Lancet*, 2:1373–1378, 1969.

[103] Tkacs NC, Levin BE. Obesity-prone rats have preexisting defects in their counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 287:R1110–R1115, 2004.

[104] Tong Q, Ye CP, McCrimmon RJ, Dhillon H, Choi B, Kramer MD, Yu J, Yang Z, Christiansen LM, Lee CE, Choi CS, Zigman JM, Shulman GI, Sherwin RS, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. *Cell Metab.*, 5:383–393, 2007.

[105] Usadel, K.-H-, Wahl, P. *Duale Reihe Innere Medizin.* Georg Thieme Verlag, 2. Auflage, 2009.

[106] Vea H, Jorde R, Sager G, Vaaler S, Sundsfjord J. Glycemic thresholds for hypoglycemic responses in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 18:111–116, 1994.

[107] Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, Manios E, Georgiopoulos G, Alevizaki M. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke*, 42:30–36, 2011.

[108] Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer PE, Gerich J. Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counter regulato-

ry hormone responses during hypoglycemia in normal humans. *Diab*, 43:1311–1317, 1994.

[109] Vogelzangs N, Beekman ATF, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BWJH. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95:4959–4964., 2010.

[110] Wardle J, Steptoe A, Oliver G, Lipsey Z. Stress, dietary restraint and food intake. *J. Psychosom. Res.*, 48:195–202, 2000.

[111] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373:1083–1096, 2009.

[112] Woods SC, Porte DJr. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol. Rev.*, 54:596–619, 1974.

[113] Zhou L, Podolsky N, Sang Z, Ding Y, Fan X, Tong Q, Levin BE, McCrimmon RJ. The medial amygdalar nucleus: a novel glucose-sensing region that modulates the counterregulatory response to hypoglycemia. *Diabetes*, 59:2646–2652, 2010.

[114] Zisman A, Peroni OD, Abel ED, Michael MD, Mauvais-Jarvis F, Lowell BB, Wojtaszewski JF, Hirshman MF, Virkamaki A, Goodyear LJ, Kahn CR, Kahn BB. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nat. Med.*, 6:924–928, 2000.

A. Anhang

A.1. Aushang

Männer gesucht!

SELFISH BRAIN

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- / Milchsäure- oder Kochsalzlösung verabreicht. Während des Versuches werden Ihnen Fragebögen zur Beantwortung gereicht.
Insgesamt gibt es eine

Aufwandsentschädigung von: 150 Euro

Voraussetzungen für die Teilnahme:
- Männliches Geschlecht
- Alter von 18 bis 35 Jahre
- **Adipositas:** Body Mass Index (BMI) ≥ **30** [Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m^2)]
- 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

stresstest@web.de

Stresstest
stresstest@web.de
S. Zug 0177/3120744

Abbildung 8: Aushang

A.2. Ethik-Votum

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. Hohagen (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. Schrader (Plastische Chirurgie)
☒ Herr Dr. Schultz (Pädiatrie)
Herr D. Stojan (Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

A.3. Probandeninformation

UK
SH

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Anschrift

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein
Campus Lübeck

Klinische Forschergruppe „Selfish-Brain“,
Haus 32
Prof. Dr. med. A. Peters
Medizinische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

Ansprechpartner
Dr. B. Hitze, K. Nordhausen
Tel: 0451 / 500-6407 oder -3675
Fax: 0451 / 500-4807
E-Mail: britta.hitze@uk-sh.de
kirstin.nordhausen@uk-sh.de
Internet: www.uk-sh.de
www.selfish-brain.org
Datum:

Probandeninformation und Einverständniserklärung

Die Rolle einer Energiezufuhr für die Reaktion auf Stressbelastungen

Sehr geehrter Proband,

zunächst danken wir Ihnen für das Interesse an unserer Studie. Nachfolgend können sie im ersten Teil dieser Probandeninformation lesen, welchen Hintergrund und welche Ziele die geplante Studie hat. Im zweiten Teil erläutern wir den Ablauf der Studie und was für Sie zu beachten ist. Im dritten Teil klären wir Sie über die möglichen Risiken der Studie auf und im vierten Teil über den Datenschutz. Bitte lesen Sie diese Probandeninformation sorgfältig durch. Wir werden mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie uns, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Hintergrund der Studie

Der menschliche Körper reagiert auf körperliche und psychische Stressbelastungen, indem er bestimmte Nervenbahnen aktiviert und Stresshormone ausschüttet. Sowohl die aktivierten Nervenbahnen als auch die Stresshormone mobilisieren Energie aus den Speichergeweben. Diese Energiemobilisierung zielt darauf ab, die Energieversorgung des Gehirns zu sichern. Wenn die Aktivierung von Nerven und Stresshormonen zu schwach ist, besteht die Gefahr, dass das Gehirn im Stress nicht ausreichend versorgt wird. Der Körper bedient sich bei einer solchen Schwäche in der Energiemobilisierung einer anderen Strategie. Er erhöht die Nahrungsaufnahme und deckt den Energiebedarf mit der aufgenommenen Energie von außen. Diese Strategie, den Energiebedarf bei einer Stressbelastung mit erhöhter Nahrungsaufnahme zu erfüllen, trägt vermutlich zur Entstehung von Übergewicht bei.

Passend zu dieser Theorie fanden Stressforscher aus San Francisco, dass eine Nahrungsaufnahme die Auswirkungen von Stress mildern kann. Eine Energiezufuhr durch Nahrung (Zucker und Fett) vermindert die stressbedingte Aktivierung von Nerven und Hormonen in der Untersuchung an Tieren. Diese Ergebnisse aus Tieruntersuchungen stimmen mit klinischen Beobachtungen beim Menschen überein. Einige Menschen berichten, dass sie in Stresssituationen einen Heißhunger auf hochkalorische Nahrungsmittel verspüren (z.B. Schokolade) und dass die Aufnahme dieser Nahrungsmittel ihnen subjektiv „gut tut“. Eine wissenschaftliche Überprüfung dieser Befunde und Theorien am Menschen ist bisher noch nicht ausreichend vorgenommen worden. Mit unserer Studie wollen wir nun die offenen Fragen beim Menschen beantworten, indem wir untersuchen wie sich eine Energiezufuhr von außen auf die Regulation des Stresssystems auswirkt.

Studienablauf

Die Studie findet an zwei Versuchstagen statt.
Um die Rolle einer Energiezufuhr für die Stressregulation zu untersuchen, setzen wir Sie an einem Versuchstag einer kurzen Prüfungssituation aus, welche etwa 15 Minuten andauern wird. Im Folgenden beschreiben wir kurz die Voraussetzungen und den üblichen Ablauf dieses Versuchstages.

Als Voraussetzung für den Versuch gilt, dass Sie ab 10:00 Uhr vormittags keine Nahrung und keine zuckerhaltigen (z.B. Fruchtsaft) oder koffeinhaltigen Getränke mehr einnehmen. Die Einnahme von Wasser oder ungesüßtem Frucht- oder Kräutertee ist jedoch weiterhin möglich. Vor dem Versuchstag sollten keine außergewöhnlichen Belastungen oder Störungen im Nachtschlaf (Nachtdienste, Feiern) vorliegen. Sollte unvorhergesehen ein solcher Zustand aufgetreten sein, erwarten wir eine diesbezügliche Information und würden einen neuen Termin mit Ihnen vereinbaren. Abweichungen in den Studienvoraussetzungen können unsere Ergebnisse empfindlich beeinflussen und können bei bewusster Fehlinformation zu Sanktionen bis zum Ausschluss von der Studie führen.

Am Versuchstag erwarten wir Sie um 12:30 Uhr in unserem Untersuchungsraum im Haus 32. Die gesamte Untersuchung an diesem Versuchstag wird etwa 7 Stunden dauern, so dass die Untersuchung gegen 19:30 Uhr beendet sein wird. Vor dem eigentlichen Versuch führen wir eine Voruntersuchung mit Bestimmung des Blutbildes und Erhebung Ihrer Krankengeschichte durch, um zu überprüfen, ob evtl. gesundheitliche Bedenken einer Studienteilnahme entgegenstehen.
Am Beginn des Versuchstages erhalten Sie bei uns ein standardisiertes Mittagessen (Vegetarier erhalten entsprechend ein Gericht ohne Fleisch – bitte vorher angeben!). Anschließend wird kurz eine körperliche Routineuntersuchung sowie die Befragung Ihres Befindens durchgeführt. Nach Ihrem Eintreffen im Untersuchungsraum punktieren wir je eine Unterarmvene im rechten und linken Arm und legen dabei jeweils eine Venenverweilkanüle (Braunüle). Über eine Venenverweilkanüle wird dann während des Versuchstages Blut abgenommen, während über die andere Venenverweilkanüle eine Infusion (Tropf) zugeführt wird. Bis zum Zeitpunkt 16:00 Uhr werden 5 Blutentnahmen und ein kurzer Gedächtnis- und Konzentrationstest zur Bestimmung der Ruhewerte durchgeführt.
Die Infusion (Tropf) entspricht einer der folgenden drei Lösungen:
1.) Glukose (Zucker), 2.) Laktat (Milchsäure) oder 3.) eine isotonische Elektrolytlösung (d.h. die Bestandteile entsprechen den normalen Blutsalzen). Die Art der Lösung wird zufällig ausgewählt und Ihnen wird nicht bekannt gegeben, um welche Lösung es sich bei der Infusion handelt. Die Lösungen variieren in ihrem Energiegehalt und sollen daher im Vergleich die Beantwortung unserer Fragen ermöglichen. Parallel zur Infusion beginnt um 16:00 Uhr auch die Prüfungssituation, die ggf. als psychischer Stress empfunden werden kann. Die Prüfungssituation wird etwa um 16:15 und die Infusion um 16:40 Uhr beendet. Nach der Prüfungssituation haben Sie Zugang zu einem Buffet, das entweder einer hochkalorischen oder einer niedrigkalorischen Mahlzeit entspricht. Sie sollten an diesem Buffet nach Belieben essen. Wir messen währenddessen kontinuierlich Ihre Herzkreislaufparameter, und die Veränderungen im Blut.
Es schließt sich eine Ruhephase bis 19:30 an, in der erneut kurze Gedächtnis- und Konzentrationstests und regelmäßige Blutentnahmen stattfinden. Um 19:30 Uhr beenden wir den Versuch. Die insgesamt abgenommene Menge Blut beträgt ca. 340 ml und ist damit geringer als bei einer Blutspende (ca. 500 ml).

Der andere Versuchstag hat denselben Ablauf wie der bereits beschriebene. Hier entfällt jedoch die Prüfungssituation. Diese Kontrollsituation dient dem wissenschaftlichen Vergleich der Ergebnisse.

Ablauf in Kurzform

- Ab 10:00Uhr nüchtern, keine Zucker-, Koffeinhaltigen Getränke, Wasser weiter erlaubt
- Keine außergewöhnlichen Belastungen, keine Schlafstörungen im Vorfeld
- Versuchsbeginn: 12:30 Uhr, Venenverweilkanüle + Blutentnahme, standardisiertes Mittagessen

- Voruntersuchung zu Beginn des Versuchs: Körperliche Untersuchung, Fragebogen, Blutentnahme
- 15:00 – 19:30 Uhr insgesamt 16 Blutentnahmen über die liegende Kanüle in 5- bis 30-minütlichen Intervallen (gesamt ca. 340 ml) + Gedächtnis/ Konzentrationstests
- 16:00-16:15 Uhr Prüfungssituation.
- 16:00-16:40 Uhr Infusion von entweder Glukose-, Laktat- oder Elektrolytlösung
- 16:25 Uhr Mahlzeit
- weitere Gedächtnistests und Fragebögen
- 19:30 Uhr Ende

Nutzen und Risiken der Studie

Bei der Venenpunktion zum Legen der Venenverweilkanüle (Braunüle) kann es zu einer lokalen Verletzung von Blutgefäßen, Nerven oder des umgebenden Gewebe kommen. Bei einer solchen Verletzung können vorübergehend Schmerzen oder Blutergüsse auftreten. Längerfristige Schädigungen sind bei sachgerechter Durchführung jedoch äußerst selten. Das Risiko ist mit dem einer Routineblutentnahme vergleichbar. Im Bereich der venösen Zugänge kann das Risiko einer lokalen Entzündungsreaktion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei der relativ kurzen Liegedauer ist dieses Risiko jedoch sehr gering.
Die intravenöse Infusion (Tropf) der verschiedenen Lösungen, Glucose, Laktat und Elektrolyte, ist mit keinem ernsten Risiko verbunden. Bei der Glukose- und der Laktatinfusion kann es unter Umständen zu leichten Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen (Blutsalze) und des Säure-Basen-Status im Blut kommen. Diese Verschiebungen werden von uns während des Versuches überwacht, so dass bei unerwarteten Abweichungen außerhalb des normalen Bereiches gegenreguliert werden kann. Im Rahmen dieser Verschiebungen können in seltenen Fällen lokale Muskelkrämpfe oder Kopfschmerzen auftreten. Bei Patienten mit Panikstörung oder Fibromyalgie wurde darüber hinaus beschrieben, dass Laktatinfusionen Panikattacken auslösen können. Das Risiko für eine Panikattacke wird bei gesunden Probanden nach vorliegender Literatur jedoch als gering eingeschätzt. Es ist anzumerken, dass die für diese Studie genutzte Natriumlaktat-Infusion durch die Apotheke des UK-SH zubereitet wurde und ausschließlich im Rahmen dieser Studie genutzt wird. Die Lösung enthält 0,4mol/l Natriumlaktat, ist steril und pyrogenfrei und entspricht somit den Bedingungen einer intravenösen Infusion.

Insgesamt werden pro Versuchstag ca. 340 ml Blut abgenommen, was von der Menge weniger ist als bei einer Blutspende (500 ml). Um eine Blutarmut zu vermeiden, wird vor jedem Versuchstag eine Kontrolle des Blutbildes durchgeführt.
Da Sie als Teilnehmer der Studie gesund sein sollten und die von uns in der Studie gewählte Prüfungssituation durchaus auch im Alltag vorkommt, schätzen wir das damit verbundene Risiko als sehr gering ein.

Als Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie erhalten Sie pro Versuchstag einen Betrag von 75 €. Darüber hinaus können Sie auf Wunsch die Resultate der Routineblutuntersuchung erhalten (z.B. Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nierenwerte). Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden unwiderruflich anonymisiert. d.h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert werden.
Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmer durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH. Eine gesonderte Versicherung wurde nicht abgeschlossen.

Datenschutzrechtliche Informationen

Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist der Studienleiter Prof. Dr. med. A. Peters, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels/Forschungsvorhabens. Folgende Daten werden innerhalb der Studie erhoben: Geburtsdatum, Adresse, medizinische Befunde, inkl. Vorerkrankungen, körperlicher Untersuchungsbefund, Medikamenteneinnahme. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.
Die personenbezogenen Daten werden am Ende des Forschungsvorhabens, spätestens jedoch nach 10 Jahren anonymisiert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Die gewonnenen Blutproben werden nach Bestimmung der Zielparameter (Stresshormone, Peptide), spätestens jedoch nach 10 Jahren vernichtet. Bis zu diesem Zeitpunkt werden die Proben in abschließbaren Gefrierschränken innerhalb des Universitätsklinikums gelagert.

Voraussetzungen für die Studienteilnahme
(Bei Unklarheiten bitten wir um Rücksprache)

- BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m²]) ≥ 30
- am Versuchstag: Keine Nahrung, Keine zucker- oder koffeinhaltigen Getränke ab 10:00 Uhr
- Keine bekannten Erkrankungen aus den Fachgebieten Innere Medizin, Nervenheilkunde, Psychiatrie
- Keine Einnahme von Medikamenten oder Drogen
- Kein regelmäßiger Konsum von Zigaretten/ Zigarillos etc. oder alkoholischen Getränken
- Keine Blutspende oder anderweitige Studienteilnahme im letzten Monat
- Keine Nachtdienste oder nächtliches Durchfeiern in den letzten 2 Wochen

- Keine außergewöhnliche Stresssituation
- Kein Leistungssport
- Alter 18-35 Jahre
- gute Beherrschung der deutschen Sprache
- abgeschlossene Schulausbildung

UK
SH

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Anschrift

Campus Lübeck
Klinische Forschergruppe „ Selfish-Brain“, Haus 32
Prof. Dr. med. A Peters
Medizinische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert
Ansprechpartner: Dr. B. Hitze / K. Nordhausen
Tel: 0451 / 500-6407 oder -3675
Fax: 0451 / 500-4807
E-Mail: britta.hitze@uk-sh.de
kirstin.nordhausen@uk-sh.de
Internet: www.uk-sh.de
www.selfish-brain.org
Datum:

Einwilligungserklärung

Die Rolle einer Energiezufuhr für die Reaktion auf Stressbelastungen

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme durch den Studienarzt (siehe unten) aufgeklärt. Ich hatte Gelegenheit alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich bestätige, dass ich die geforderten Voraussetzungen für die Studienteilnahme nach bestem Wissen erfülle und dass ich alle meine Angaben zu eigenen Vorerkrankungen und gesundheitlichen Risiken wahrheitsgemäß vorgenommen habe.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.

Datum	**Unterschrift Proband** Vorname + Name (Druckbuchstaben) Geburtsdatum	**Unterschrift Studienarzt** Vorname + Name (Druckbuchstaben)

A.4. Randomisierung der Versuchsbedingungen

Tabelle 5: Randomisierung der Versuchsbedingungen

Proband	**Essensauswahl**	**1. Termin**	**2. Termin**
1	Salat	Stress	Nicht-Stress
2	Buffet	Nicht-Stress	Stress
3	Salat	Stress	Nicht-Stress
4	Buffet	Nicht-Stress	Stress
5	Salat	Nicht-Stress	Stress
6	Buffet	Stress	Nicht-Stress
7	Buffet	Stress	Nicht-Stress
8	Salat	Nicht-Stress	Stress
9	Salat	Stress	Nicht-Stress
10	Buffet	Nicht-Stress	Stress
11	Buffet	Nicht-Stress	Stress
12	Buffet	Stress	Nicht-Stress
13	Salat	Nicht-Stress	Stress
14	Buffet	Stress	Nicht-Stress
15	Salat	Stress	Nicht-Stress
16	Salat	Nicht-Stress	Stress
17	Buffet	Nicht-Stress	Stress
18	Salat	Stress	Nicht-Stress
19	Salat	Nicbt-Stress	Stress
20	Buffet	Stress	Nicht-Stress

A.5. Standardfragen des Bewerbungsgesprächs des TSST

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 dennspeziell 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?

B. Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Achim Peters für die Bereitstellung meines Dissertationsthemas, die hervorragende und herzliche Betreuung und die Möglichkeit, bei der Selfish Brain Conference in Lübeck, sowie am Wissenschaftssommer 2011 in Mainz teilzunehmen. Bei Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I am Universtiätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, bedanke ich mich für die Gelegenheit, in seiner Klinik zu promovieren sowie für die guten Arbeitsbedingungen in der Klinisch Experimentellen Forschung. Mein besonderer Dank gilt Dr. Britta Kubera für ihre wertvollen Anregungen und Empfehlungen und ihr offenes Ohr. Dr. med. Christian Hubold danke ich für die hilfreiche Betreuung während der Versuche. Bei Jutta Schwanbom und den Mitarbeitern im Zentrallabor der Universitätsklinik bedanke ich mich für die Analyse der Blutproben und bei Kirstin Nordhausen für die Einarbeitung in der KEF und für die Unterstützung während der Versuchstage. Vielen Dank an Sabine Wittnebel für ihre Hilfsbereitschaft und organisatorische Arbeit. Ein großer Dank geht an Hannah Wischnath für die gute Zusammenarbeit während der Versuche und unsere schöne Freundschaft. Zusätzlich möchte ich auch Ann-Sophie Lindenberg, Kristin Schlichting, Irena Zeiß und Saskia Otte für ihre Arbeit an der Vorgängerstudie danken, ohne die der Vergleich zwischen adipösen und normalgewichtigen Probanden nicht möglich gewesen wäre. Auch bei den Probanden bedanke ich mich herzlich für ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Für ihre Unterstützung und Geduld in den letzten Zügen danke ich meinen Eltern und Stefan Sixel.

C. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sophia Zug
Geburtsdatum	18.12.1986
Geburtsort	Tübingen

Ausbildung und Hochschulstudium

05/2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2013 - 01/2014	Praktisches Jahr - Chirurgie, Hospital Univ. del Caribe, Cartagena, Kolumbien - Wahltertial Neurologie an der Schön Klinik Neustadt - Innere Medizin am Krankenhaus Itzehoe
09/2009	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2007 - 05/2014	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
09/2006 - 07/2007	Studium der spanischen Literaturwissenschaften und spanischen Geschichte an der Universidad de Salamanca, Spanien
09/1997 - 06/2006	Eugen-Bolz-Gymnasium, Rottenburg a. N. Schuljahr 03/04: Willits High School, Kalifornien

Wissenschaftliche Mitarbeit

10/2012 - 01/2013	HiWi im Studentenunterricht der Klinik für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Lübeck
10/2011 - 01/2013	HiWi Schulprojekt 'Selfish Brain' an Lübecker Schulen
09/2011	Betreuung des Standes der 'Selfish Brain' Forschungsgruppe beim Wissenschaftssommer 2011 in Mainz
05/2010	Teilnahme an der International 'Selfish Brain' Conference 'New Research On the Neurobiology of Ingestive Behavior' am 27. und 28. Mai 2010 in Lübeck

Zeitraum der Dissertation

10/2009 - 12/2009	Beginn Literaturrecherche, Einarbeitung in die Klinisch-experimentelle Forschung
12/2009 - 01/2011	Durchführung der Versuche
08/2012 - 08/2014	Ausarbeitung der Promotionsarbeit

Publikationen

03/2014	Kubera B, Hubold C, Wischnath H, Zug S, Peters A (2014) Rise of ketone bodies with psychosocial stress in normal weight men. Psychoendocrinology 45, 43-48
02/2012	Kubera B, Hubold C, Zug S, Wischnath H, Wilhelm I, Hallschmid M, Entringer S, Langemann D, Peters A (2012) The brain's supply and demand in obesity. Front. Neuroenergetics 4:4, doi:10.3389/fnene.2012.00004