

Aus der Sektion für Psychoneurobiologie
der Universität zu Lübeck
Leitung: Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. Kerstin M. Oltmanns

Auswirkungen von psychosozialem Stress auf den Hirnenergiegehalt beim Menschen

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

vorgelegt von
Jakob Richard Götsch
aus Göttingen

Lübeck 2021

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lutz Götzmann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.6.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.6.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

1 EINLEITUNG	6
1.1 Übergewicht und Adipositas	7
1.2 Der Hirnenergiestoffwechsel und die Hochenergiephosphate	9
1.3 Zerebrale Hochenergiephosphate und die Nahrungsaufnahme	11
1.4 Stress, die Stressachsen und deren Einfluss auf die Appetitregulation	13
1.5 Einfluss von psychosozialem Stress auf die Nahrungsaufnahme	15
1.6 Einfluss von psychosozialem Stress auf den Hirnenergiestoffwechsel	17
1.7 Fragestellung	20
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Probanden	22
2.2 Studiendesign	22
2.3 Versuchsablauf	23
2.4 Trier Social Stress Test	24
2.5 ³¹ Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie	25
2.6 Messung der Blutglukosekonzentration	27
2.7 Labormethoden	27
2.8 Statistische Auswertungen	28
3 ERGEBNISSE	29
3.1 HHN-Achse	29
3.1.1 Cortisol	29
3.1.2 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	30
3.2 Katecholamine	31
3.2.1 Noradrenalin	31

3.2.2 Adrenalin	32
3.3 Glukosestoffwechsel	33
3.3.1 Blutglukose	33
3.3.2 Insulin	34
3.4 Zerebrale Hochenergiephosphate	35
3.4.1 Adenosintri-phosphat (ATP)	35
3.4.2 Phosphocreatin (PCr)	36
3.5 Nicotinamidadenindinukleotid (NADH)	38
3.6 Subgruppenanalyse der Cortisolresponder	39
3.7 Korrelationen zwischen HHN-Achse und Hochenergiephosphaten	39
3.8 Korrelationen zwischen Katecholaminen und Hochenergiephosphaten	41
4 DISKUSSION	42
4.1 Zerebrale Hochenergiephosphate	42
4.2 Zerebrale Hochenergiephosphate und Stresshormone	46
4.3 Glukosestoffwechsel	49
4.4 Limitationen	51
4.5 Ausblick	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	53
6 LITERATURVERZEICHNIS	55
7 ANHANG	64
8 DANKSAGUNGEN	65
9 LEBENSLAUF	66

Abkürzungsverzeichnis

^1H -MRS	Proton-Magnetresonanzspektroskopie
^{31}P -MRS	^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie
^{31}P	Phosphorisotop mit der Massenzahl 31
$^{133}\text{Xenon}$	Xenonisotop mit der Massenzahl 133
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ARC	Nucleus arcuatus
ASL	Perfusionsbildung mit arterieller Spinmarkierung
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (englisch: area under the curve)
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	blood oxygenation level dependent
Cr	Creatin
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
H^+	Proton
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
K_{ATP} -Kanäle	ATP-sensitive Kaliumkanäle
MRT	Magnetresonanztomographie
MZ	Messzeitpunkt
NAD^+	Nicotinamidadenindinukleotid
NADH	Reduzierte Form vom Nicotinamidadenindinukleotid
PCr	Phosphocreatin
P_i	anorganisches Phosphat
POMC	Proopiomelanocortin
ppm	parts per million
PVN	Nucleus paraventricularis
TSST	Trier Social Stress Test
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Übergewicht und Adipositas sind große Herausforderungen für das Gesundheitswesen. Zum einen ist bekannt, dass Adipositas mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht [Roth et al., 2004; Flegal et al., 2013]. Zum anderen hat deren Prävalenz in den vergangenen Jahrzehnten weltweit so sehr zugenommen, dass einige Autoren von einer globalen Pandemie der Adipositas sprechen [Swinburn et al., 2011]. Die Regulation des Körpergewichtes ist ein komplexes Zusammenspiel zahlreicher Einflussfaktoren. Dazu zählen u. a.: Umgebungsreize, Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, Krankheiten, Medikamente, genetische und soziale Faktoren [Rennie & Jebb, 2005; Christakis & Fowler, 2007]. Ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht ist psychosozialer Stress [Chandola et al., 2006; Serlachius et al., 2007; Block et al., 2009]. Zahlreiche Studien belegen eine erhöhte Kalorienaufnahme nach psychischem Stress [Rutters et al., 2009; Tomiyama et al., 2011], der eine zunehmende und häufige Belastung für Menschen in urbanen Gesellschaften ist [Lederbogen et al., 2011; Abbott, 2012]. Trotz intensiver Forschung sind die zugrundeliegenden Mechanismen, wie psychische Belastungen zur Entwicklung von Übergewicht und Adipositas beitragen, nicht vollständig verstanden.

Es wird zunehmend deutlich, dass unser Gehirn eine zentrale Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes einnimmt [Berthoud et al., 2017]. So konnte gezeigt werden, dass der Hirnenergiegehalt invers mit dem Körpergewicht korreliert [Schmoller et al., 2010]. Weiterhin geht ein niedriger Hirnenergiegehalt mit einer höheren Nahrungsaufnahme einher und umgekehrt [Jauch-Chara et al., 2012].

Ziel unserer Studie ist es, die Auswirkungen von psychosozialem Stress auf den menschlichen Hirnenergiestoffwechsel zu untersuchen. Die Hypothese ist, dass Stress zu erniedrigten zerebralen Hochenergiephosphaten führt, wodurch die Nahrungsaufnahme und die Entstehung von Übergewicht gefördert werden könnten [Jauch-Chara & Oltmanns, 2014]. Der Stress wird durch eine modifizierte Version des Trier Social Stress Tests (TSST) bei gesunden Probanden ausgelöst. Mit der ³¹P-Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie (³¹P-MRS) wird der Hirnenergiegehalt beim Menschen gemessen.

1.1 Übergewicht und Adipositas

Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein Maß für das Verhältnis vom Körpergewicht zur Körpergröße eines Menschen. Der BMI wird berechnet nach der Formel:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in Metern})^2}$$

Übergewicht liegt nach der Definition der World Health Organization (WHO) ab einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ vor und beschreibt ein erhöhtes Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße. Ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ wird als Adipositas bezeichnet und in drei Schweregrade eingeteilt:

Tabelle 1: Körpergewichtskategorien nach der WHO

Kategorie	BMI in kg/m^2
Untergewicht	$< 18,5$
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25-29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Seit 1970 kam es in den Industrienationen zu einer Prävalenzzunahme von Übergewicht und Adipositas, die zunehmend auch in vielen Entwicklungs- und Schwellenländern zu beobachten ist [Finucane et al., 2011]. 2008 waren weltweit 1,46 Milliarden Menschen übergewichtig, wovon 502 Millionen das Kriterium der Adipositas erfüllen [Finucane et al., 2011]. Die Tendenz ist steigend: 2015 waren weltweit bereits 1,9 Milliarden übergewichtig und 609 Millionen Menschen adipös [Chooi et al., 2019]. In Deutschland sind ca. zwei Drittel der Männer und jede zweite Frau übergewichtig [Mensink et al., 2013]. Etwa ein Viertel der deutschen Erwachsenen sind adipös [Mensink et al., 2013].

Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und verschiedene Karzinome [Flegal et al., 2007; Ogden et al., 2007]. Darüber hinaus erhöht Adipositas im mittleren Lebensalter das Risiko, an einer Demenz zu erkranken [Loef & Walach, 2013]. Eine Metaanalyse, die mehr als

2,88 Millionen Menschen eingeschlossen hat, konnte zeigen, dass ein BMI ≥ 35 kg/m² mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [Flegal et al., 2013]. Je höher der BMI von übergewichtigen Menschen ist, desto häufiger erfahren sie Diskriminierung aufgrund ihres Körpergewichtes [Sikorski et al., 2016]. Die empfundene Diskriminierung ist wiederum ein Risikofaktor für eine weitere Gewichtszunahme und geht mit einer erhöhten Mortalität einher [Sutin et al., 2015; Tomiyama et al., 2018]. Zudem stellen Übergewicht und Adipositas eine hohe sozioökonomische Belastung für das deutsche Gesundheitssystem dar, mit geschätzten 8,65 Milliarden Euro direkten und 8,15 Milliarden Euro indirekten Gesundheitskosten [Lehnert et al., 2015].

Als Therapieoptionen stehen neben der Lebensstilintervention und begleitenden medikamentösen Therapien chirurgische Verfahren zur Verfügung [Shaw et al., 2006; Rucker et al., 2007; Inge et al., 2016]. Doch trotz intensiver Forschung ist es bislang nicht gelungen, die Prävalenz der Adipositas nachhaltig zu reduzieren [Swinburn et al., 2011]. So führen Diäten und zugelassene medikamentöse Therapien häufig zu einer geringfügigen Gewichtsreduktion für den Zeitraum der Intervention [Rucker et al., 2007]. Oft kommt es anschließend zu einer erneuten Gewichtszunahme [Coutinho et al., 2018]. In fortgeschrittenen Fällen der Adipositas scheint die chirurgische Therapie eine Chance zur Gewichtsreduktion zu sein, wobei zunehmend die Bedeutung der Patientenselektion deutlich wird [Seysse et al., 2018]. Zwar scheinen gastrale Bypassoperationen langfristig effektiv in Hinsicht auf die Gewichtsreduktion zu sein [Adams et al., 2007]. Doch Studien konnten ein erhöhtes Risiko für Suizide nach gastralen Bypassoperationen beobachten [Adams et al., 2007], sodass aufgrund der hohen Kosten und Nebenwirkungen die chirurgischen Verfahren nur für einen Teil der Patienten sinnvoll sind und gegenwärtig keine Routinemethode zur Behandlung der Adipositas weltweit darstellen [Jauch-Chara & Oltmanns, 2014].

Aufgrund der gravierenden gesundheitlichen und sozioökonomischen Folgen von Übergewicht und Adipositas sind deren Ursachen zentraler Forschungsgegenstand. Die Entstehung der Adipositas ist multifaktoriell bedingt. Neben den Ernährungsgewohnheiten, der körperlicher Aktivität, sozialen, genetischen und endokrinen Faktoren konnte ein Einfluss des Hirnenergiestoffwechsels auf die

Regulation des Körpergewichts festgestellt werden [Ogden et al., 2007; Schmoller et al., 2010].

1.2 Der Hirnenergiestoffwechsel und die Hochenergiephosphate

Der Gehirnstoffwechsel verbraucht unter Ruhebedingungen etwa 15 % des vom Körper aufgenommenen Sauerstoffs [Rassow, 2008c]. Im Vergleich zum mit ca. 2 % geringen Anteil des Gehirns am Gesamtkörpergewicht ist der zerebrale Sauerstoffverbrauch damit überproportional hoch [Rassow, 2008c]. Dies belegt einen hohen Energieumsatz des Gehirns. Denn der eingeatmete Sauerstoff wird in den lebenden Zellen des Körpers vor allem für die Aufrechterhaltung der Atmungskette und die Energiegewinnung in den Mitochondrien benötigt. Somit ist molekularer Sauerstoff eine Grundvoraussetzung für die Energieversorgung der Neuronen und Gliazellen. Neben einer konstanten Sauerstoffzufuhr ist das Gehirn auf eine stetige Aufnahme von Energiesubstraten angewiesen. Denn die neuronalen Aktionspotenziale im gesunden menschlichen Gehirn, welche nie vollständig sistieren, sind ausgesprochen energieverbrauchende Prozesse [Harris et al., 2012]. Darüber hinaus sind die zerebralen Speicherkapazitäten für Energiesubstrate wie beispielsweise Glykogen im Vergleich zu anderen Organen gering [Falkowska et al., 2015].

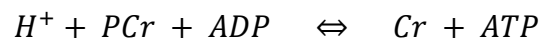
Seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass das wichtigste und obligatorische Energiesubstrat im Gehirn die Glukose ist [Grayson et al., 2013]. Bereits eine kurzzeitige Unterversorgung des Gehirns mit Glukose kann zur Bewusstlosigkeit führen. Unter bestimmten Bedingungen wie beispielsweise dem Fasten kann das Gehirn andere Energiesubstrate wie z. B. Ketonkörper verwerten und den Glukoseverbrauch reduzieren [Rassow, 2008c].

Letztlich dient die Aufnahme von Energiesubstraten den Gliazellen und Neuronen der Synthese des Hochenergiephosphats Adenosintriphosphat (ATP). Die Glukose wird bei der Glykolyse im Zytosol abgebaut, wobei in den verschiedenen Reaktionsschritten einerseits ATP durch die Substratkettenphosphorylierung von Adenosindiphosphat (ADP) gebildet wird und andererseits Nicotinamidadenindinukleotid (NAD^+) ein Hydrid-Ion ($\text{H}^+ + 2\text{e}^-$) aufnimmt und zu NADH reduziert wird [Rassow, 2008a]. NADH ist unerlässlich für die weitere ATP-Synthese in den Mitochondrien von der ATP-Synthase: An der Atmungskette wird

NADH zu NAD⁺ oxidiert, wobei dessen Elektronen auf den mit der Atemluft aufgenommenen Sauerstoff übertragen werden [Rassow, 2008b]. Dadurch wird der für die Funktion der ATP-Synthase notwendige Protonengradient an der inneren Mitochondrienmembran aufrechterhalten [Rassow, 2008b].

ATP ist das grundlegende Energiesubstrat, das die Funktion und das Überleben von Körperzellen ermöglicht. Jeder Mensch produziert und verbraucht täglich mehrere Kilogramm ATP annähernd äquivalent zu seinem Körpergewicht [Törnrot^h-Horsefield & Neutze, 2008]. Für die graue Gehirns substanz schätzen Harris et al., dass ATP zu 75 % für die Ausschüttung von Neurotransmittern und die Generierung von Aktionspotenzialen und zu 25 % für intrazelluläre Prozesse verbraucht wird [Harris et al., 2012]. Die hierfür erforderliche Energie liefert die Hydrolyse von ATP zu ADP und anorganischem Phosphat.

Bei einem akuten Energiebedarf verfügen die Gehirnzellen genauso wie die quergestreiften Muskelzellen über einen weiteren Stoffwechselweg. Durch ein schnell verfügbares Reservoir, das Hochenergiephosphat Phosphocreatin (PCr), wird die Bildung von ATP ermöglicht. Über die Gleichgewichtsreaktion mit PCr kann die Resynthese von ATP aus ADP erfolgen, wobei beide Seiten im molaren Verhältnis von 1:1 stehen [Xu & Shen, 2009].



Die Reaktion wird durch die Creatinkinase katalysiert und ihr chemisches Gleichgewicht begünstigt unter physiologischen Bedingungen die Bildung von ATP [Erecińska & Silver, 1989]. Bei einem kurzfristig erhöhten intrazellulären ATP-Bedarf kann die Creatinkinase die Phosphatgruppe von PCr auf ADP übertragen, wodurch ATP und Creatin entstehen [Xu & Shen, 2009]. Sobald ausreichend ATP zur Verfügung steht, wird PCr unter Verbrauch von ATP und Cr synthetisiert. Durch diese Gleichgewichtsreaktion stellen die Hochenergiephosphate ATP und PCr die fundamentalen Energiesubstrate für den Stoffwechsel des Gehirns dar [Du et al., 2007]. Daher kann durch die Messung der Level von ATP und PCr auf den zerebralen Energiegehalt geschlossen werden [Erecińska & Silver, 1989; Iosifescu & Renshaw, 2003]. Im Gehirn entspricht ein hoher Level der Hochenergiephosphate einem hohen Energiegehalt und umgekehrt [Schmoller et al., 2010].

1.3 Zerebrale Hochenergiephosphate und die Nahrungsaufnahme

Zum ersten Mal konnten Schmoller et al. eine enge Verknüpfung des Hirnenergiestoffwechsels mit der Regulation der Nahrungsaufnahme bzw. des Körpergewichtes nachweisen [Schmoller et al., 2010]. Sie belegten mit der ^{31}P -MRS bei 45 Männern mit einem BMI zwischen 17 und 44 kg/m^2 eine inverse Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem Level der zerebralen Hochenergiephosphate [Schmoller et al., 2010]. Der ATP- und PCr-Level im Gehirn war erhöht bei untergewichtigen Männern und umgekehrt waren der ATP- und PCr-Level erniedrigt bei adipösen Männern, jeweils im Vergleich zu normalgewichtigen Männern [Schmoller et al., 2010]. Dieser Zusammenhang konnte in nachfolgenden Studien mehrfach repliziert werden [Jauch-Chara et al., 2012, 2015]. Zudem korrelierte der niedrigere ATP-Level mit einer Hirnvolumenminderung in der rechten Inselregion bei Männern mit Adipositas, im Verhältnis zu Normalgewichtigen [Jauch-Chara et al., 2015].

Zahlreiche Untersuchungen konnten mit verschiedenen Methoden die Hirnenergiehomöostase beeinflussen. Eine ^{31}P -MRS-Studie bei 15 gesunden Männern zeigte, dass die intranasale Gabe von Insulin die zerebralen Hochenergiephosphate erhöht und die Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Kontrollbedingung reduziert [Jauch-Chara et al., 2012]. Zwar sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt, dennoch vermuten Jauch-Chara et al., dass zerebral wirksames Insulin zu einem Anstieg des ATP-Levels im Gehirn führen könnte [Jauch-Chara et al., 2012]. Diese Annahme steht im Einklang mit einer in vitro Untersuchungen an Neuronen von Ratten, bei denen unter Verfügbarkeit von Glukose infolge einer Insulingabe die mitochondriale ATP-Synthese gesteigert und folglich der intrazelluläre ATP-Gehalt erhöht war [Huang et al., 2005]. Es ist bekannt, dass in den Appetitzentren des Hypothalamus ATP-sensitive Kaliumkanäle (K_{ATP} -Kanäle) die elektrische Aktivität der Neuronen an die intrazelluläre ATP-Konzentration koppeln [McTaggart et al., 2010]. Ist die intrazelluläre ATP-Konzentration hoch, so schließen die K_{ATP} -Kanäle, die Zelle depolarisiert und Hormone oder Neurotransmitter werden ausgeschüttet [McTaggart et al., 2010]. So könnte einerseits ein erhöhter intrazellulärer ATP-Gehalt in spezifischen Neuronen im Appetitzentrum des Hypothalamus zu einer Hemmung der K_{ATP} -Kanäle führen und das Hungergefühl dämpfen. Andererseits ist

in zahlreichen tierexperimentellen Studien nachgewiesen worden, dass Insulin direkt die Aktivität der K_{ATP} -Kanäle in Neuronen des Hypothalamus beeinflusst [Spanswick et al., 2000] und auf diese Weise die hepatische Glukoneogenese und die Nahrungsaufnahme hemmt [Pocai et al., 2005; McTaggart et al., 2010].

Auch für eine Gehirnstimulation konnte in mehreren Humanstudien Auswirkungen auf die Hirnenergiehomöostase nachgewiesen werden. So führte bei normalgewichtigen Männern eine nicht-invasive elektrische Gehirnstimulation nach einem kurzfristigen Abfall zu einem erhöhten Level der zerebralen Hochenergiephosphate [Binkofski et al., 2011]. Zudem verursachte eine täglich wiederholte nicht-invasive elektrische Gehirnstimulation für acht Tage bei gesunden Männern eine Appetitreduktion und geringere Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Placebo-Stimulation [Jauch-Chara et al., 2014]. Interessanterweise wurde gezeigt, dass sich im Gegensatz zum kurzfristigen Abfall und nachfolgendem Anstieg vom zerebralen Energiegehalt bei normalgewichtigen Männern der Hirnenergiegehalt von Männern mit Adipositas infolge einer nicht-invasiven elektrischen Gehirnstimulation nicht verändert [Jauch-Chara et al., 2015]. Zum einen belegen diese Studien, dass die Regulation der Nahrungsaufnahme an den ATP-Level im Gehirn gekoppelt ist. Zum anderen könnten die Ergebnisse auf eine, im Verhältnis zu gesunden Menschen, eingeschränkte Energieversorgung des Gehirns bei Menschen mit Adipositas hinweisen [Jauch-Chara et al., 2015].

In Anbetracht der Tatsache, dass trotz intensiver Forschung die Mechanismen, die zur Entwicklung von Adipositas beitragen, nicht vollständig verstanden sind, ist es interessant, wie sich Lebensstilfaktoren wie beispielsweise das soziale Umfeld auf den Hirnenergiestoffwechsel auswirken. Denn der Lebensstil scheint in den Industrienationen die Ursache zahlreicher Krankheiten zu sein. Hierbei ist insbesondere psychosozialer Stress ein häufiges und zunehmendes Gesundheitsrisiko [Lederbogen et al., 2011; Abbott, 2012]. Eine Vielzahl von Studien deuten an, dass psychosozialer Stress zur Entwicklung von Adipositas beiträgt [Chandola et al., 2006; Serlachius et al., 2007; Block et al., 2009].

Es scheint, dass psychosoziale Faktoren eine größere Auswirkung auf die Gewichtszunahme ausüben als beispielsweise genetische Faktoren [Rennie & Jebb, 2005; Christakis & Fowler, 2007]. Insofern könnte durch den Lebensstil

induzierter psychosozialer Stress ein maßgeblicher Risikofaktor sein, der zur globalen Pandemie der Adipositas beiträgt [Jauch-Chara & Oltmanns, 2014]. Vor diesem Hintergrund ist es besonders interessant, wie sich Stress auf den Hirnenergiestoffwechsel auswirkt. Stress könnte, um die Belastung zu bewältigen, den zerebralen Energieverbrauch erhöhen. Aufgrund des gesteigerten Umsatzes von Energiesubstraten im Gehirn wird möglicherweise das Hungergefühl verstärkt. Diese Hypothese, deren Grundlagen im Folgenden näher erläutert werden, wäre eine denkbare Erklärung, warum lang anhaltender psychischer Stress die Entstehung von Adipositas fördert.

1.4 Stress, die Stressachsen und deren Einfluss auf die Appetitregulation

Stress wurde erstmals definiert als eine Anpassung des Körpers auf Belastungen [Selye, 1936, 1950]. In der aktuellen Forschung wird von Stressoren gesprochen als Reize, die von einem Individuum als Bedrohung empfunden werden und zur Auslösung einer Stressreaktion führen. So bezeichnet Stress eine im Gehirn wahrgenommene Herausforderung physischer oder psychischer Art, die zu einem Anpassungsprozess des Körpers mit einhergehenden Veränderungen von Sollwerten, wie beispielsweise der Herzfrequenz und dem Blutdruck führt [McEwen, 1998, 2015]. Es wird unterschieden zwischen einem physiologischen Anpassungsprozess, durch den ein Organismus einen Stressor bewältigt, von einem fehlregulierten Anpassungsprozess des Körpers auf multiple, repetitive oder als besonders stark wahrgenommene Stressoren, die sich negativ auf die Gesundheit eines Individuums auswirken [McEwen, 1998, 2015]. Die Stressreaktion gliedert sich im Wesentlichen in zwei Stressachsen: die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems fördert die Sekretion der Katecholamine, zu denen die Hormone Adrenalin und Noradrenalin gehören. Beide Hormone werden im Nebennierenmark gebildet und ermöglichen dem Körper durch einen erhöhten Blutdruck, eine erhöhte Herzfrequenz und erweiterte Pupillen eine schnelle „Kampf-oder-Flucht“-Reaktion. Zudem aktivieren die Katecholamine Stoffwechselwege, die dem Körper Energie bereitstellen: Adrenalin fördert die Glykogenolyse und die Glukoneogenese in der Leber. Darüber hinaus steigern die Katecholamine die Lipolyse.

Noradrenalin ist neben seiner Funktion als ein Hormon ein wichtiger Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Die Noradrenalin-ausschüttenden Neuronen im Locus coeruleus haben zahlreiche Verbindungen zum Hypothalamus und wirken orexigen [Schwartz et al., 2000]. So konnte bei Nagetieren gezeigt werden, dass die Injektion von Noradrenalin in den Nucleus paraventricularis (PVN) den Appetit steigert und wiederholte Gaben zu einer Gewichtszunahme führen können [Schwartz et al., 2000]. Zudem hemmen die Katecholamine die Ausschüttung von Insulin, was zu einer Aktivierung von orexigenen Signalwegen und Inhibition von anorexigenen Signalwegen im Hypothalamus führt [Schwartz et al., 2000]. So verstärkt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems das Hungergefühl.

Der zweite Teil der Stressreaktion ist die HHN-Achse. Die Aktivierung der HHN-Achse wird ausgelöst, wenn ein Reiz als Stressor interpretiert oder antizipiert wird und führt in den neurosekretorischen Zellen des PVN zu einer erhöhten Sekretion des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH). CRH stimuliert in der Adenohypophyse die Bildung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Vorstufe Proopiomelanocortin (POMC) und im Nucleus arcuatus (ARC) durch Ausschüttung des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons appetithemmende Signalwege [Kyrou et al., 2006].

ACTH löst in der Nebennierenrinde die Sekretion vom Glukokortikoid Cortisol aus. Ein Cortisolanstieg im Blut ist ein definierendes Kriterium für hervorgerufenen Stress in einem Individuum [Kirschbaum et al., 1995]. Akuter Stress ist zeitlich begrenzt (< 24h) und hat eine kurze Aktivierung der HHN-Achse zur Folge. Die Bindung von Cortisol an den Glukokortikoidrezeptor im Hippocampus begünstigt die Terminierung der Stressreaktion [de Kloet et al., 2005]. So wirkt Cortisol als ein negatives Feedbacksignal auf die Sekretion von CRH und ACTH. Zusätzlich zur Inhibition von CRH aktiviert Cortisol im ARC Neuronen, die das Neuropeptid-Y ausschütten und verstärkt so in besonderem Maße orexigene Signalwege [Schwartz et al., 2000; Kyrou et al., 2006]. Paradoxerweise wirkt Cortisol daher in Bezug auf die Appetitregulation gegensätzlich zum appetithemmenden CRH.

Zusätzlich zur orexigenen Wirkung stimuliert Cortisol Schlüsselenzyme der hepatischen Glukoneogenese und fördert die Proteolyse. Insofern erhöht Cortisol

im Rahmen der Stressreaktion in Synergie mit den Katecholaminen die Blutglukosekonzentration. Klinisch bekannt ist die „Stress-Hyperglykämie“: ein transienter Anstieg der Blutglukosekonzentration bei einer plötzlichen schweren Erkrankung oder nach einer Operation [Dungan et al., 2009]. So führt die Stressreaktion zur Aktivierung der HHN-Achse und des sympathischen Nervensystems, wobei die beiden Stressachsen eng miteinander verknüpft sind. Die Aktivierung von einer Stressachse führt zur Aktivierung der anderen: Beispielsweise steigert Noradrenalin die CRH-Sekretion, andersrum steigert CRH die Ausschüttung von Noradrenalin im Locus coeruleus und Cortisol fördert die Katecholaminsynthese im Nebennierenmark [Chrousos & Gold, 1992].

1.5 Einfluss von psychosozialen Stress auf die Nahrungsaufnahme

Es ist bekannt, dass chronisch erhöhte Cortisolkonzentrationen im Blut (z. B. beim Cushing-Syndrom) die Entstehung von Adipositas begünstigen [Orth, 1995]. Zum einen ist bekannt, dass Glukokortikoide die Nahrungsaufnahme bei Menschen erhöhen. So führte beispielsweise die Gabe des Glukokortikoids Methylprednisolon bei 20 Männern zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme verglichen mit der Placebogabe [Tataranni et al., 1996]. Zum anderen belegen zahlreiche Studien ein verstärktes Hungergefühl durch die Wirkung der Glukokortikoide im Gehirn [Epel et al., 2001; Dallman et al., 2005].

In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen weisen experimentelle Studien an Menschen nach akutem Stress eine Zunahme der konsumierten Kalorien nach [Epel et al., 2001; Hitze et al., 2010]. Eine Untersuchung an 59 Frauen zeigte, dass nach akutem psychosozialen Stress, der durch den Trier Social Stress Test (TSST) ausgelöst wurde, die Nahrungsaufnahme am Tag der Stressexposition direkt mit der Höhe der Cortisolausschüttung korrelierte, d. h. diejenigen mit einer höheren Cortisolausschüttung nahmen mehr Kalorien zu sich als diejenigen mit einer geringeren Cortisolausschüttung [Epel et al., 2001]. Zudem konnte eine Studie an 40 gesunden Männern belegen, dass es nach dem TSST zu einer signifikanten Zunahme der verzehrten Kohlenhydrate kommt [Hitze et al., 2010]. Mehrere Studien an Nagetieren und Menschen beobachteten bei psychosozialen Stress einen verstärkten Verzehr von Fetten und Kohlenhydraten [Dallman et al., 2003, 2005; Peters et al., 2007]. Überdies nahm bei 129 gesunden Männern und Frauen die konsumierte Gesamtkalorienmenge im Anschluss an psychosozialen Stress,

ausgelöst durch Rechenaufgaben, gegenüber der Kontrollbedingung zu [Rutters et al., 2009].

Studierende, die über ihr Essensverhalten unter psychosozialem Stress berichteten, spalteten sich in drei Gruppen: die „Stress – Esser“, die Gewicht zunehmen, die „Stress – Nichtesser“, die Gewicht verlieren und in die mit einem konstanten Gewicht [Oliver & Wardle, 1999]. Spätere Untersuchungen zeigten, dass die größte Gruppe mit 51 % von den „Stress – Essern“ gebildet wurde und nur 12 % Gewicht verloren haben [Serlachius et al., 2007]. 37 % veränderten ihr Nahrungsaufnahmeverhalten unter Stress nicht [Serlachius et al., 2007]. Weitere Studien bestätigen die unterschiedlichen Veränderungen des Essverhaltens nach psychosozialem Stress bei Menschen, wobei der Anteil der Personen mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme nach Stress bis zu 70 % beträgt [Zellner et al., 2006; Adam & Epel, 2007].

Interessanterweise führte eine erhöhte Nahrungsaufnahme sowohl bei Nagetieren, als auch bei Menschen zu einer Reduktion dieser neurohumoralen Stressreaktion [Tomiya et al., 2011]. Dallman et al. formulierten aufbauend auf Studien an Nagetieren die Hypothese vom „Comfort Food“ (dt.: „Nervennahrung/Trostessen“) [Dallman et al., 2003, 2005]. Diese Hypothese basiert auf den Beobachtungen, dass bei Ratten der Konsum von Fett und Zucker, während sie chronischem Stress (> 24h) ausgesetzt waren, die Ausschüttung von CRH und ACTH reduzierte [Dallman et al., 2003, 2005]. Eine prospektive Studie, die 99 gesunde normalgewichtige Männer über 18 Jahre nachbeobachtete, konnte zeigen, dass eine geringere Ausschüttung von Noradrenalin als Folge auf einen Kälte-Expositions-Test ein Prädiktor für die Entwicklung von Übergewicht war [Flaa et al., 2008]. In Einklang mit diesen Erkenntnissen konnte gezeigt werden, dass Frauen, die dauerhaft einen hohen Stresslevel empfinden, einen höheren BMI und eine gedämpfte Cortisolausschüttung infolge eines akuten psychosozialen Stressors aufweisen im Vergleich zu Frauen, die einen niedrigen Stresslevel empfinden [Tomiya et al., 2011]. Demnach könnte eine durch kalorienreiche Nahrungsmittel unterdrückte neurohumorale Stressreaktion die Entstehung von Übergewicht und Adipositas fördern [Dallman et al., 2003, 2005].

1.6 Einfluss von psychosozialen Stress auf den Hirnenergiestoffwechsel

Das veränderte Essverhalten bei psychosozialen Stress könnte auf Veränderungen im Hirnenergiestoffwechsel zurückzuführen sein [Jauch-Chara & Oltmanns, 2014]. Der Hypothalamus ist die Schnittstelle für die Regulation der Nahrungsaufnahme und der Stressreaktion [Ramnani & Owen, 2004; Myers & Olson, 2012]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Menschen mit Adipositas diejenigen Reize, die eine Nahrungsaufnahme begünstigen, mit Stressreizen im Hypothalamus verknüpft sind [Jastreboff et al., 2013].

Akuter Stress führt in erster Linie zu einer erhöhten neuronalen Aktivität im Gehirn als dem Ort, an dem ein Stressor eingeordnet und die Stressreaktion reguliert wird [Popoli et al., 2012]. An Nagetieren wurde gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden, in ähnlicher Weise wie akuter psychosozialer Stress, eine erhöhte Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat in mehreren Gehirnregionen (u. a. im präfrontalen Kortex, dem Hippocampus und der Amygdala) bewirkt [Popoli et al., 2012].

Die Ausschüttung von Neurotransmittern und die Generierung von Aktionspotentialen sind energieverbrauchende, d. h. ATP-verbrauchende, Prozesse. Allgemein hat ein ansteigender Energiebedarf der Neuronen eine erhöhte zerebrale Energiezufuhr als Konsequenz [Magistretti et al., 1999]. Die Zunahme des Blutflusses durch eine erhöhte neuronale Aktivität in einem Gehirnareal wird als „neurovaskuläre Kopplung“ bezeichnet und ist die Grundlage von bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Wang et al. konnten bei 32 Probanden durch Messungen mit der fMRT und Perfusionsbildgebung mit arterieller Spinmarkierung (ASL) zeigen, dass akuter psychosozialer Stress zu einem erhöhten Blutfluss in mehreren Gehirnarealen (u. a. rechter präfrontaler Kortex, sowie Insula und Putamen links) im Vergleich zur Kontrollbedingung führte [Wang et al., 2005].

In Einklang mit diesen Studien stehen die Ergebnisse von Madsen et al., die mit der Kety-Schmidt-Technik bei gesunden Männern und Frauen durch Messung der arterio-venösen Konzentrationsdifferenz von $^{133}\text{Xenon}$, nach vorangegangener Aufsättigung mit $^{133}\text{Xenon}$, den zerebralen Blutfluss und durch Erfassung der arterio-venösen Konzentrationsdifferenz von Glukose im Blutplasma den zerebralen

Glukoseverbrauch berechneten [Madsen et al., 1995]. Sie zeigten, dass psychosozialer Stress, der durch das Sortieren von Karten (Wisconsin-Card-Sorting-Test) mit psychischer Schikane zur Beschleunigung des Tests ausgelöst wurde, neben einem Anstieg der Herzfrequenz um 29 % zu einem um 12 % erhöhten Blutfluss und Glukoseverbrauch im Gehirn führt [Madsen et al., 1995]. Eine Begründung auf zellulärer Ebene ist, dass der Glukoseverbrauch in den Astrozyten, eine Unterform der Gliazellen, an die neuronale Aktivität gekoppelt ist. Interessanterweise stimuliert die Ausschüttung von Glutamat, einem wichtigen Neurotransmitter der Neuronen, die Glykolyse in den Astrozyten [Pellerin & Magistretti, 1994]. Ein großer Teil der Energie aus der aufgenommenen Glukose stellen die Astrozyten den Neuronen in Form von Laktat zur Verfügung: dem sogenannten „Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle“ [Magistretti & Pellerin, 1996; Pellerin & Magistretti, 2012]. So erhalten die Neuronen im Gehirn in gewisser Weise die „Energie bei Bedarf“ (engl.: „Energy on demand“) [Magistretti et al., 1999].

Nichtsdestotrotz verursachte psychosozialer Stress in Studien bei gesunden Männern eine Zunahme von neuroglykopenen Symptomen wie Verwirrtheit, Konzentrations- und Sehstörungen, die auf eine Glukoseunterversorgung des Gehirns hindeuten [Hitze et al., 2010]. Die Zunahme der neuroglykopenen Symptome wurde bei normwertigen Blutglukosekonzentrationen beobachtet und durch anschließende Nahrungsaufnahme reduziert [Hitze et al., 2010]. Auch Kubera et al. beobachteten bei gesunden Männern nach psychosozialem Stress eine Zunahme von neuroglykopenen Symptomen [Kubera et al., 2012b]. Die wiederholt gezeigten Zeichen eines Energiemangels im Gehirn bei psychosozialem Stress könnten Ausdruck eines über die Energiezufuhr hinausgehenden Energiebedarfs des Gehirns sein.

An Nagetieren ist in Studien belegt worden, dass psychosozialer Stress mit einem reduzierten zerebralen Energiegehalt einhergeht. So kam es bei Ratten nach sechs Stunden Stress durch Immobilisation zu einem Abfall des zerebralen ATP-Levels im Kortex [De Cristóbal et al., 2002]. Dazu im Widerspruch stehen die Ergebnisse einer weiteren Studie an Nagetieren, die zeigten, dass sowohl akuter als auch chronischer Stress im Hippocampus einen signifikanten Anstieg von ATP auslöst [Orellana et al., 2015]. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass bei Nagetieren akuter psychosozialer Stress zu einer erhöhten extrazellulären Konzentrationen von

ATP im Hippocampus führt [Iwata et al., 2016]. Andererseits stellten Madrigal et al. bei Nagetieren nicht fest, dass chronischer Stress einen veränderten Level der zerebralen Hochenergiephosphate im Kortex vom gesamten Gehirn bewirkt [Madrigal et al., 2001].

Bisher wurden die Auswirkungen von psychosozialem Stress auf den zerebralen Energiegehalt bei Menschen nicht untersucht. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse vermuten einige Autoren, dass bei Menschen psychosozialer Stress mit einem erniedrigten Hirnenergiegehalt einhergehen könnte [Jauch-Chara & Oltmanns, 2014]. Interessanterweise konnte eine inverse Korrelation zwischen dem BMI und den zerebralen Hochenergiephosphaten festgestellt werden [Schmoller et al., 2010]. In diesem Kontext sind Studien, welche die Auswirkungen von psychosozialem Stress auf die zerebralen Hochenergiephosphate untersuchen, notwendig, um die Pathogenese der Adipositas besser zu verstehen. Ein besseres Verständnis dessen, wie psychosozialer Stress die Nahrungsaufnahme beeinflusst, könnte zur Entwicklung präventiver Maßnahmen und neuer Therapieansätze der Adipositas beitragen.

1.7 Fragestellung

Es ist bekannt, dass psychosozialer Stress bei einem Großteil der Menschen zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme führt. Die Gründe sind unklar. Der Hypothalamus ist eine Schnittstelle zwischen der Stressachsen- und der Nahrungsaufnahmeregulation. So wäre es denkbar, dass eine Ursache für die stressinduzierte Nahrungsaufnahme im Gehirn bzw. im Hypothalamus zu finden ist. Grundsätzlich ist die Regulation der Nahrungsaufnahme im Gehirn an den Energielevel, d. h. an verfügbares ATP gekoppelt. So ist belegt, dass ein erniedrigter Hirnenergiegehalt beim Menschen mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme assoziiert ist und umgekehrt. ATP wird von den Neuronen und Gliazellen bei der Ausschüttung von Neurotransmittern verbraucht, sodass eine erhöhte neuronale Aktivität mit einem erhöhten Energieverbrauch im Gehirn einhergeht. Aus fMRT-Studien ist bekannt, dass psychosozialer Stress zu einer erhöhten neuronalen Aktivität im menschlichen Gehirn führt. Bei Nagetieren konnte bereits gezeigt werden, dass psychosozialer Stress den ATP-Level im Gehirn senkt. Insofern könnte psychosozialer Stress durch einen erhöhten neuronalen Energieverbrauch den ATP-Level im Gehirn senken, was wiederum das Hungergefühl verstärken und letztlich eine erhöhte Nahrungsaufnahme bewirken könnte. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen ergeben sich für uns folgende Hypothesen:

1. Hypothese: Psychosozialer Stress erniedrigt den zerebralen Level von ATP und PCr beim Menschen.

Begründung: In gleicher Weise wie bei Nagetieren könnte psychosozialer Stress bei Menschen eine Reduzierung des Energielevels im Gehirn auslösen, was eine Ursache für das beobachtete Phänomen der stressinduzierten Nahrungsaufnahme sein könnte.

2. Hypothese: Die Stresshormone ACTH und Cortisol korrelieren negativ mit den zerebralen Hochenergiephosphaten ATP und PCr.

Begründung: Nach psychosozialem Stress könnte durch den Abfall der zerebralen Hochenergiephosphate ein Energiemangel im Hypothalamus wahrgenommen werden, der zur Aktivierung der HHN-Achse führt.

3. Hypothese: Psychosozialer Stress senkt die Serum-Insulinkonzentration und erhöht die Blutglukosekonzentration.

Begründung: Die Aktivierung vom sympathischen Nervensystem und der HHN-Achse im Rahmen der Stressreaktion führt zur Suppression der Insulinausschüttung und zur Stimulation der hepatischen Glukoneogenese. Infolgedessen kommt es zu einem Anstieg der Blutglukosekonzentration.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 14 gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 21 und 27 Jahren untersucht ($24,8 \pm 0,58$ Jahre). Sie hatten einen BMI im Bereich von 20 bis 25 kg/m² ($22,65 \pm 0,34$ kg/m²). Die Probanden waren Nichtraucher und haben keine Medikamente eingenommen.

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren: akute oder chronische internistische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie Leistungssport und regelmäßiger Tabakkonsum. Die Probanden durften vier Wochen vorher und parallel zu den Versuchen nicht an anderen Studien teilnehmen und kein Blut spenden. Zwei Nächte vor dem Versuchstag hatten die Probanden keine Nachtschicht oder Schichtarbeit und haben mindestens 8 Stunden geschlafen. Die Muttersprache der Probanden war Deutsch. Jeder Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung.

Die Probanden wurden über den Versuchsablauf und die damit verbundenen Risiken informiert und haben die Einwilligungserklärung gelesen und unterschrieben. Die Studie fand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (2013) statt und wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck, Aktenzeichen 11-152, genehmigt.

2.2 Studiendesign

Das Studiendesign entsprach einem balancierten Cross-over-Design. Die Probanden waren ihre eigene Referenz, um den Einfluss der interindividuellen Unterschiede zu dezimieren. Es gab zwei unterschiedlichen Bedingungen: die Stress- und die Kontrollbedingung. Die 14 Probanden durchliefen beide Bedingungen an zwei unterschiedlichen Versuchstagen, welche mindestens im Abstand von sieben Tagen und im maximalen Abstand von vierzehn Tagen stattfanden. So konnte einerseits ein ausreichend kurzer Abstand zwischen den Versuchstagen gewährleistet werden, ohne dass sich der BMI oder die allgemeine psychosoziale Belastung der Probanden unterschied. Andererseits ermöglichte der ausreichend lange zeitliche Abstand, dass die Stressachsen-Auslenkung durch den TSST die andere Bedingung nicht beeinflusste. Welche Versuchsbedingung die Probanden an welchem der beiden Versuchstage durchliefen, war den Probanden

unbekannt. Am zweiten Versuchstag folgte die noch fehlende Bedingung. Die Reihenfolge der Bedingungen wurde randomisiert.

2.3 Versuchsablauf

Die Voruntersuchung erfolgte mindestens 72 Stunden vor dem Versuch. In einem Anamnesebogen wurden Angaben zu Gewicht, Körpergröße und Erkrankungen erfasst. Es folgte eine körperliche Untersuchung. Zudem wurden ein kleines Blutbild, Blutgerinnungswerte und die Konzentration der Schilddrüsenhormone in einer venösen Vollblutentnahme bestimmt. Die Analyse erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Lagen die Werte des Probanden außerhalb des Referenzbereiches, führte dies zum Studienausschluss.

Mindestens fünf Stunden vor Versuchsbeginn durften die Probanden bis auf kalorienfreie Getränke, keine Nahrung oder Getränke zu sich nehmen. Am Versuchstag erschien der Proband mindestens 30 Minuten vor Beginn; d. h. bis spätestens 16:45 Uhr. Der Proband wurde gewogen und nach der Einhaltung der Nüchternheit und ausreichendem Nachtschlaf befragt. Es wurde kontrolliert, ob der Blutdruck und der Puls im Normbereich lagen.

Waren diese Voraussetzungen erfüllt, wurde dem Probanden eine periphere Venenverweilkanüle (Braunüle® 18 Gauge, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) in eine oberflächliche Vene am rechten Arm gelegt. Der Proband wurde über den Versuchsverlauf informiert. Im Magnetresonanztomographen (Achieva 3T, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) bekam der Proband eine $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -Kopfspule (Advanced Imaging Research, Cleveland, Ohio) aufgesetzt. Am ersten Versuchstag wurde vor dem Versuchsbeginn für 10 Minuten eine anatomische Referenzmessung durchgeführt (3D turbo field echo-Sequenz mit 170 sagittalen Schichten mit 1 mm Dicke; repetition time 8 ms, echo time 3,8 ms, inversion delay 1020 ms, field of view 240 x 240 mm³, flip angle 8 °). So konnte ein einheitlicher Zielbereich für die Messungen an beiden Untersuchungstagen festgelegt und morphologische Anomalien ausgeschlossen werden. Um 17:15 Uhr wurden die Baselinemessungen der ^{31}P -MRS durchgeführt. Im Anschluss wurde der Proband mithilfe des Untersuchungstisches aus dem Scanner gefahren und unter der Kopfspule wurde eine Videobrille (VisuaStim, Resonance Technology Inc., Kalifornien, USA) befestigt. Auf dieser speziellen Videobrille wurden die

Rechenaufgaben des Trier Social Stress Test (TSST) angezeigt. Aus drei angezeigten Möglichkeiten wurde der Proband aufgefordert, die richtige Lösung über eine Tastatur (4-Button Curve Left Fiber Optic Response Pad HHSC-1x4-CL, Current Designs, Inc., Philadelphia, USA) auszuwählen. Die Tastatur erhielt der Proband in die dominante Hand abhängig davon, ob der Proband Rechts- oder Linkshänder war. Während des TSST wurde die zweite ³¹P-MRS-Sequenz gemessen. Anschließend wurde, bis 35 Minuten nach dem TSST, alle fünf Minuten die ³¹P-MRS durchgeführt. Zur Bestimmung der Konzentrationen von Insulin, ACTH, Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin wurde über eine Infusomat®-Leitung (Typ Standard 250 cm, B. Braun Melsungen, Deutschland) aus der Venenverweilkanüle alle fünf Minuten venöses Vollblut während der ³¹P-MRS entnommen. Bei jeder Blutentnahme wurden ein ClinRep®-System (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, München; Volumen 5 ml) sowie zwei S-Monovetten® (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht: EDTA, Volumen 4,9 ml; Serum-Gel, Volumen 4,9 ml) gefüllt. Nach jeder Entnahme von venösem Vollblut wurde zum Erhalt der Durchlässigkeit wenige Milliliter isotone 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung (Infusionslösung 100ml, Berlin-Chemie AG, Deutschland) in die Venenverweilkanüle infundiert. Am zweiten Versuchstag erfolgten keine Voruntersuchung und keine anatomische Referenzmessung.

2.4 Trier Social Stress Test

Der von Kirschbaum et al. entwickelte Trier Social Stress Test (TSST) ist ein etabliertes Verfahren, um eine vergleichbare, reproduzierbare Stressreaktion bei Menschen auszulösen [Kirschbaum et al., 1993]. In vielen Studien wird der TSST zur Untersuchung der Auswirkungen von psychosozialen Stress auf den Menschen genutzt [Tomiya et al., 2011; Allen et al., 2014]. Üblicherweise besteht der Test aus einer freien Rede und aus dem Lösen arithmetischer Aufgaben vor Publikum [Foley & Kirschbaum, 2010]. Aufgrund der liegenden Position der Probanden im MRT war eine vollständige Durchführung des TSST, d. h. mit einer freien Rede vor Publikum nicht möglich. Wang et al. entwickelten eine adaptierte Version vom TSST speziell für Messungen mit der funktionellen Magnetresonanztomografie [Wang et al., 2005]. Bisherige Studien zeigten bei Abwandlungen des TSST, im Vergleich zum Standardprotokoll zwar eine etwas geringere Erhöhung der Cortisolwerte in der Stressbedingung [Foley & Kirschbaum, 2010]. Trotzdem konnte Wang et al. einen

signifikanten Anstieg der Serum-Cortisolkonzentration in der Stressbedingung beobachten [Wang et al., 2005]. Es wurde gezeigt, dass dabei die MRT-Untersuchung selbst keinen messbaren Einfluss auf die Stressreaktion hat [Wang et al., 2005].

Diese adaptierte Version vom TSST beinhaltet mathematische Rechenaufgaben und dauert an jedem Versuchstag jeweils fünf Minuten. So wurden die Probanden in der Stressbedingung aufgefordert, ausgehend von 1022 wiederholt 13 zu subtrahieren. Bei einem falschen Ergebnis wurden die Probanden abrupt vom Versuchsleiter über ein Mikrofon aufgefordert, schneller zu rechnen und auf ihren Fehler hingewiesen. Anschließend mussten die Probanden in der Stressbedingung erneut ausgehend von 1022 jeweils 13 subtrahieren. In der Kontrollbedingung sollten die Probanden ausgehend von 1022 immer 1 subtrahieren und wurden bei Fehlern nicht unterbrochen oder korrigiert. In der Kontrollbedingung mussten die Probanden nach einem Fehler nicht wieder bei 1022 anfangen.

2.5 ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie

Die Voraussetzung für die Magnetresonanztomographie (MRS) ist der Kernspin. Der Kernspin ist eine Eigenschaft bestimmter Atomkerne wie dem Phosphorisotop mit einer ungeraden Massenzahl von 31 (³¹P), die es ermöglicht, in starken Magnetfeldern Energie in Form elektromagnetischer Wellen aufzunehmen und abzugeben. Durch einen breitbandigen Hochfrequenzimpuls mit der Larmorfrequenz der ³¹P-Atomkerne werden diese Atomkerne im Magnetfeld ausgelenkt und eine Magnetisierung wird erreicht. Diese Magnetisierung kann von Detektorspulen gemessen werden.

Die Atomkerne liegen im menschlichen Körper nicht in ihrer Reinform vor, sondern sind in Molekülen gebunden. Die Elektronen der Moleküle schirmen das Magnetfeld am Ort des Atomkerns ab. Da die unterschiedlichen Moleküle, in denen das ³¹P-Isotop gebunden ist (beispielsweise ATP und PCr) unterschiedliche Elektronenhüllen besitzen, weicht das magnetische Feld der Atomkerne in den unterschiedlichen Molekülen voneinander ab [Riehemann et al.; 2000]. Daher variiert die Resonanzfrequenz des ³¹P-Isotops in unterschiedlichen Molekülen. Die Abweichung der Resonanz der Moleküle zur Resonanz des ³¹P-Isotops in Reinform

wird in parts per million (ppm) angegeben [Wobrock et al., 2005]. Dies ermöglicht die Darstellung eines Spektrums aller ^{31}P -Resonanzen in einem Zielvolumen.

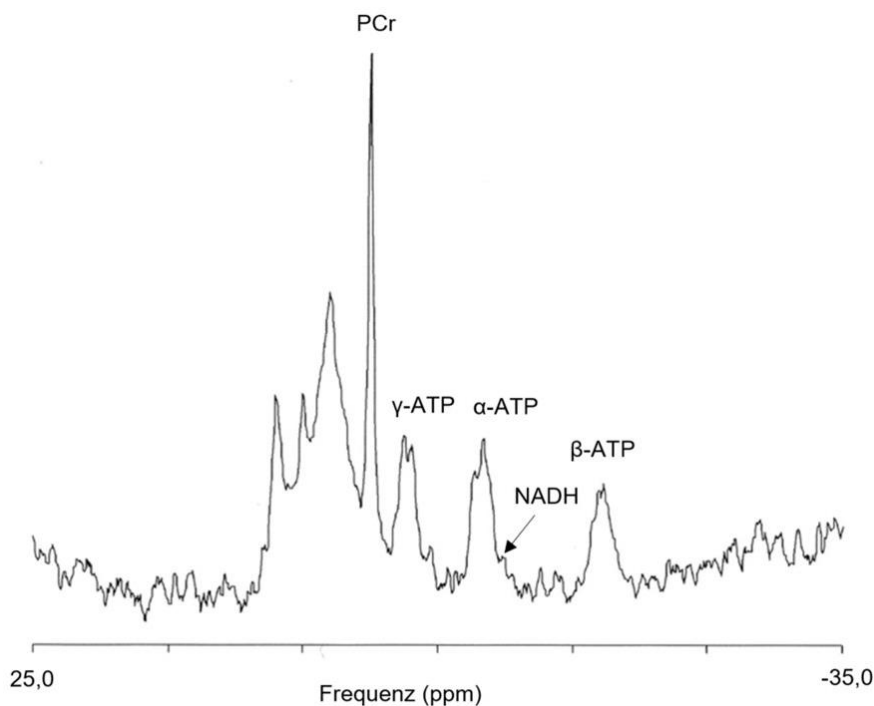


Abbildung 1: Modifiziert nach Holdcroft et al. [Holdcroft et al., 2005]: Beispiel für ein Resonanzspektrum der ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie im Gehirn. α -ATP = Alpha-Adenosintriphosphat, β -ATP = Beta-Adenosintriphosphat, γ -ATP = Gamma-Adenosintriphosphat, NADH = reduzierte Form vom Nicotinamidadenindinukleotid, PCr = Phosphocreatin, ppm = parts per million.

In den Resonanzspektren ist eine Zuordnung von Resonanzlinien bestimmter Frequenz zu spezifischen Molekülen möglich. Zudem ist es möglich, anhand der Berechnung der Flächen unter den Kurven nicht-invasiv relative Konzentrationen von Molekülen, die das Phosphorisotop ^{31}P beinhalten, in vivo zu bestimmen [Ren et al., 2015]. So können in der ^{31}P -MRS relative Veränderung von den Alpha, Beta- und Gamma-Phosphaten von ATP sowie von Phosphocreatin (PCr) gemessen werden [Ren et al., 2015]. Aus der Summe der Flächen unter dem Alpha, Beta- und Gamma-Phosphaten von ATP kann der ATP-Level berechnet werden, der ebenso wie der Level vom PCr und NADH keine Einheit hat [Binkofski et al., 2011].

Die ^{31}P -MRS vom Cortex wurde in einem 3 Tesla-Magnetresonanztomographen (Achieva 3T, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt. Zur

Messung der Spektren wurde eine zweifachresonante $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -Kopfspule (Advanced Imaging Research, Cleveland, Ohio) verwendet. Um eine ausreichende Relaxation der Phosphormetabolite zu erreichen, wurde eine Repetitionszeit von 4500 Millisekunden mit einer dreidimensionalen „chemical shift imaging“-Sequenz (6 x 6 x 3 Voxel, Volume of Interest 24 x 24 x 12 cm³, 6 kHz Bandbreite, 1024 Datenpunkte, 5:00 Minuten Messzeit) eingestellt [Binkofski et al., 2011]. Für eine bessere Differenzierbarkeit der Resonanzlinien wurde eine ^1H -Entkoppelung während der Anregungsphase, der Kern-Overhauser-Effekt [Bachert-Baumann et al., 1990] und eine ^1H -Entkoppelung während der Auslesephase (Wideband Alternating-Phase Technique for Zero-Residual Splitting) [Barker et al., 2001] mithilfe des zweiten auf die ^1H -Resonanzfrequenz abgestimmten Kanals der Kopfspule angewandt [Binkofski et al., 2011]. Zur Auswertung der Daten wurde das Java-based graphical user interface for magnetic resonance spectroscopy (jMRUI) verwendet [Naressi et al.; 2001]. Es wurde ein Zerofilling auf 4096 Datenpunkt und eine Glättung mit einem 10 Herz Lorentz-Filter angewandt [Binkofski et al., 2011]. Die Auswertung der erhaltenen Spektrallinien und der relativen Verhältnisse der einzelnen Komponenten erfolgte mit dem AMARES-Algorithmus (Advanced Method für Accurate Robust and Efficient Spectral fitting) [Vanhamme et al., 1997].

2.6 Messung der Blutglukosekonzentration

Die Messung der Blutglukosekonzentrationen erfolgte mit einem HemoCue® (B-Glucose-Data-Management, HemoCue GmbH, Grossostheim, Deutschland) alle fünf Minuten während der Messungen der ^{31}P -MRS. Hierfür wurden etwa 0,5 ml venösem Vollblut in Mikroküvetten gefüllt, woraus mit dem HemoCue® die Blutglukosekonzentration analysiert wurde. Die auf dem Display des HemoCue® angezeigten Werte der Blutglukosekonzentration wurden abgelesen und handschriftlich notiert.

2.7 Labormethoden

Das entnommene venöse Vollblut im ClinRep®-System und in den S-Monovetten® wurde nach Beendigung der Spektrenmessungen gemeinsam mit 2500 Umdrehungen/min für 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert (Heraeus® Megafuge®, Thermo Fisher Scientific Inc., USA). Die Überstände wurden in beschriftete Mikroreaktionsgefäße (Eppendorf Safe-Lock Tubes, Volumen 1,5 ml; Eppendorf AG, Hamburg) pipettiert und bis zur gemeinsamen Analyse bei -85 °C eingefroren.

Die Serumkonzentrationen von Insulin, Cortisol und die Plasmakonzentration von ACTH wurden mit einem Immunoassay bestimmt (Immulite, DPC, Los Angeles, USA; Insulin: Interassay-Variationskoeffizient (CV) < 6.1%, Intraassay-CV < 5.2%; Cortisol: Interassay CV < 6.3%, Intraassay CV < 5.8%; ACTH: Interassay CV < 9.4%, Intraassay CV < 6.1%). Noradrenalin und Adrenalin wurden mithilfe des HPLC ECD gemessen (Chromaster, VWR-Hitachi, Merck, Tokio, Japan; Noradrenalin: Interassay CV < 12.1%, Intraassay CV < 3.2%; Adrenalin Interassay CV < 9.9%, Intraassay CV < 1.8%).

2.8 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Superior Performing Software System Version 25.0 (SPSS Inc., Illinois, USA). Die statistische Analyse basierte auf der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA: Analysis of Variance) mit den Faktoren „treatment“ (Stress- vs. Kontrollbedingung), „time“ (die Messzeitpunkte) und deren Interaktion in der zweifaktorieller Varianzanalyse für Messwiederholungen „treatment*time“ (Messzeitpunkte in der Stressbedingung oder Kontrollbedingung im zeitlichen Verlauf). Wenn notwendig, wurden Korrekturen nach der Greenhouse-Geisser-Methode durchgeführt. Zur Prüfung von Unterschieden der Mittelwerte einzelner Zeitpunkte in beiden Bedingungen wurde der zweiseitige t-Test verwendet. Der gepaarte t-Test wurde auch für den Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte innerhalb einer Bedingung verwendet. Die relative Höhe der Phosphormetabolite ist dimensionslos und wird ohne Einheit angegeben. Um Veränderungen zum Ausgangslevel darstellen zu können, wurde der aus den ersten beiden Messzeitpunkten gebildete Mittelwert als Baseline definiert und als erster Messzeitpunkt zusammengefasst. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrunde gelegt. Sofern $p \geq 0,05$ und $< 0,10$ war, wurde dies als Trend bezeichnet. In beiden Bedingungen ist $n = 14$. Aufgrund von Fehlern bei der Blutentnahme konnten die Analysen des Insulins, Cortisols und ACTHs bei zwei Probanden und für Adrenalin und Noradrenalin bei einem Probanden nicht durchgeführt werden, sodass für diese Parameter $n = 12$ (Insulin, Cortisol, ACTH) bzw. $n = 13$ (Adrenalin und Noradrenalin) zugrunde gelegt wurde. Zudem wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen Flächeninhalten unter den Kurven berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 HHN-Achse

3.1.1 Cortisol

In den Bedingungen waren vor der Intervention die Serumkonzentrationen von Cortisol ähnlich hoch ($p = 0,687$; t-Test). Die Stressintervention führte zu einem signifikanten Anstieg von Cortisol in der Stressbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung ($p = 0,003$; Interaktionseffekt, Abbildung 2). Auch im direkten Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte konnte festgestellt werden, dass in der Stressbedingung das Serumcortisol 10 Minuten nach der Stressintervention (Messzeitpunkt 5) bis zum Ende der Messzeit (35 Minuten nach der Stressintervention) im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikant erhöht war ($p < 0,015$ für alle t-Tests der letzten sechs Messzeitpunkte entsprechend Abbildung 2).

Im Gegensatz zu den neun anderen Probanden reagierten drei Probanden in der Stressbedingung ohne einen Anstieg der Cortisolkonzentration auf den TSST, d. h. es handelte sich um sogenannte „non-responder“. Ihre Cortisolwerte waren in der Stressbedingung zu jedem Messzeitpunkt verglichen zum vorherigen

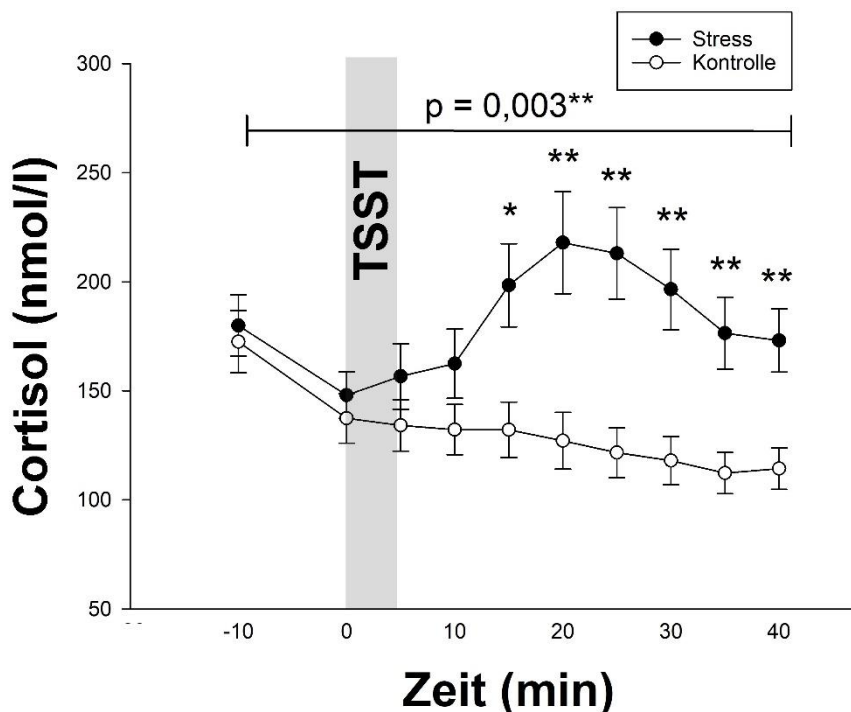


Abbildung 2: Serumkonzentrationen des Cortisols in nmol/l im Versuchsverlauf der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Zeitraum des TSST (grauer Balken). Dargestellt werden die Mittelwerte \pm Standardfehler. Der Interaktionseffekt wird über der Klammer angegeben. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Messzeitpunkt niedriger, d. h. die Cortisolwerte fielen bei den drei Probanden kontinuierlich über die gesamte Messzeit ab. Die Ergebnisse der Datenanalyse der Subgruppe der Cortisolresponder ohne die drei „non-responder“ sind unter 3.6 beschrieben.

3.1.2 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Zu Untersuchungsbeginn lag kein signifikanter Unterschied der Plasmakonzentrationen von ACTH zwischen beiden Bedingungen vor ($p = 0,467$; t-Test). Die Intervention führte zu erhöhten Konzentrationen von ACTH in der Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung ($p = 0,022$; Interaktionseffekt, Abbildung 3). Die Mittelwerte einzelner Messzeitpunkte waren zwischen der Stress- und der Kontrollbedingung nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,1$ für alle t-Tests, z. B.: MZ 4: $p = 0,271$, MZ 5: $p = 0,185$, t-Test, Abbildung 3).

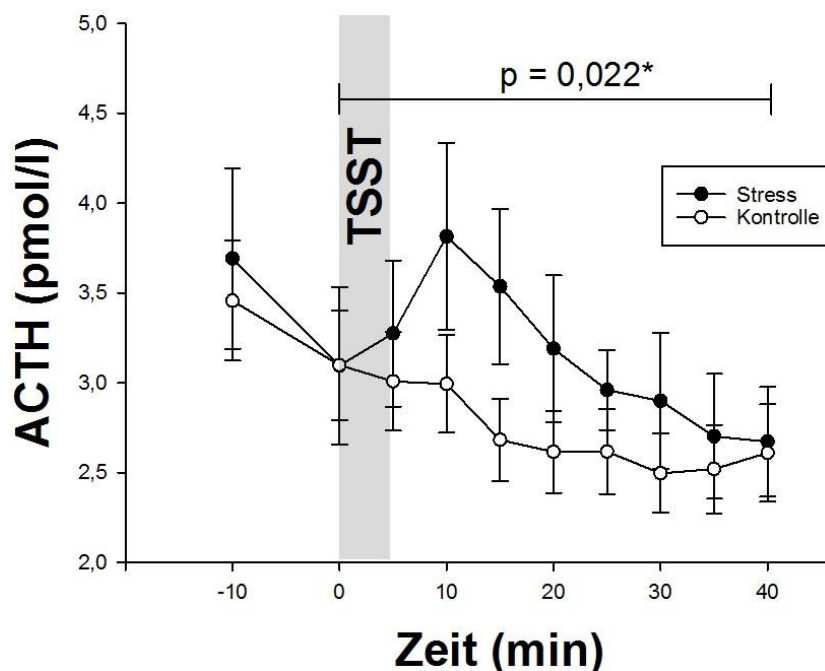


Abbildung 3: Mittelwerte \pm Standardfehler der Plasmakonzentrationen von ACTH in pmol/l im Versuchsverlauf der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Zeitraum des TSST (grauer Balken). Der Interaktionseffekt ist über der Klammer angegeben. * $p < 0,05$.

3.2 Katecholamine

3.2.1 Noradrenalin

In der Baselinemessung wurden für die Serumkonzentrationen von Noradrenalin keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stress- und der Kontrollbedingung festgestellt ($p = 0,918$, t-Test). Es konnte ein hochsignifikanter Abfall der NoradrenalinKonzentration von der Baseline bis zum Start des TSST in der Stress- ($p = 0,004$, t-Test) und in der Kontrollbedingung ($p = 0,007$, t-Test) festgestellt werden. Im gleichen Zeitraum war der Interaktionseffekt nicht signifikant ($p = 0,274$, Interaktionseffekt Baseline bis MZ 2), sodass von gleichen Ausgangsbedingungen vor den Interventionen ausgegangen werden kann. Nach der Intervention war weder der Treatment-, noch der Interaktionseffekt für die Serumkonzentration von Noradrenalin signifikant ($p = 0,555$, Treatment-Effekt; $p = 0,615$, Interaktionseffekt). Die Mittelwerte von Noradrenalin der einzelnen Messzeitpunkte waren nach der Stressintervention ähnlich zur Kontrollbedingung ($p > 0,1$ für alle t-Tests, Abbildung 4).

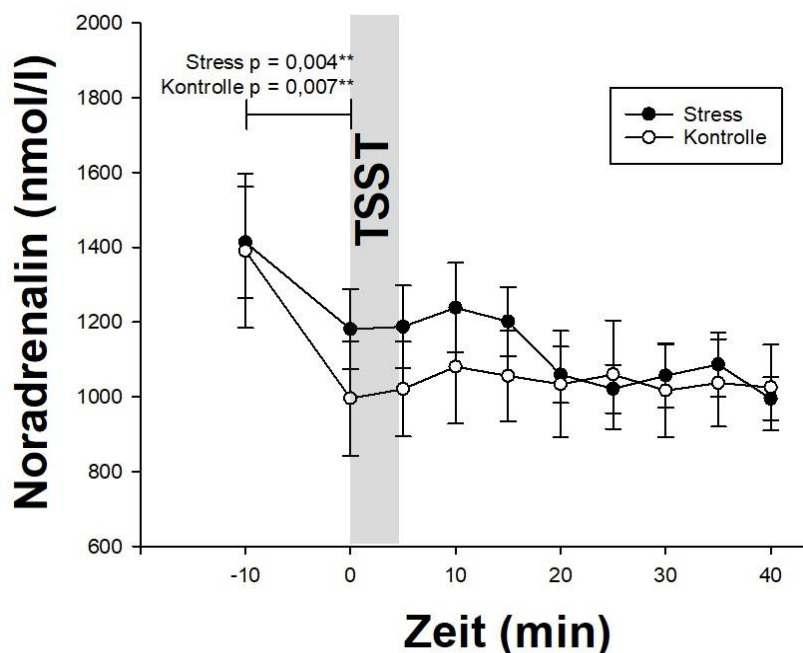


Abbildung 4: Mittelwerte \pm Standardfehler der Serumkonzentrationen von Noradrenalin in nmol/l in der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Zeitraum des TSST (grauer Balken). Signifikante t-Tests in der Stress- und Kontrollbedingung werden über der Klammer angegeben. ** $p < 0,01$.

3.2.2 Adrenalin

Die Serumkonzentrationen von Adrenalin waren zum Untersuchungsbeginn in beiden Bedingungen vergleichbar ($p = 0,698$, t-Test). In den Analysen aller Messzeitpunkte wurden keine signifikanten Veränderungen der Adrenalinkonzentration in der Stress- gegenüber der Kontrollbedingung festgestellt ($p = 0,765$, Treatment-Effekt; $p = 0,175$, Interaktionseffekt).

Allerdings kam es zu einem kurzzeitigen signifikanten Anstieg der Serumkonzentration von Adrenalin von der Baseline bis fünf Minuten nach der Stressintervention in der Stressbedingung ($p = 0,030$, Time-Effekt, Abbildung 5). Dahingegen lag im gleichen Zeitraum kein signifikanter Anstieg in der Kontrollbedingung vor ($p = 0,159$, Time-Effekt, Abbildung 5). Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen von Adrenalin der einzelnen Messzeitpunkte waren in beiden Bedingungen ähnlich ($p > 0,1$ für alle t-Tests, Abbildung 5).

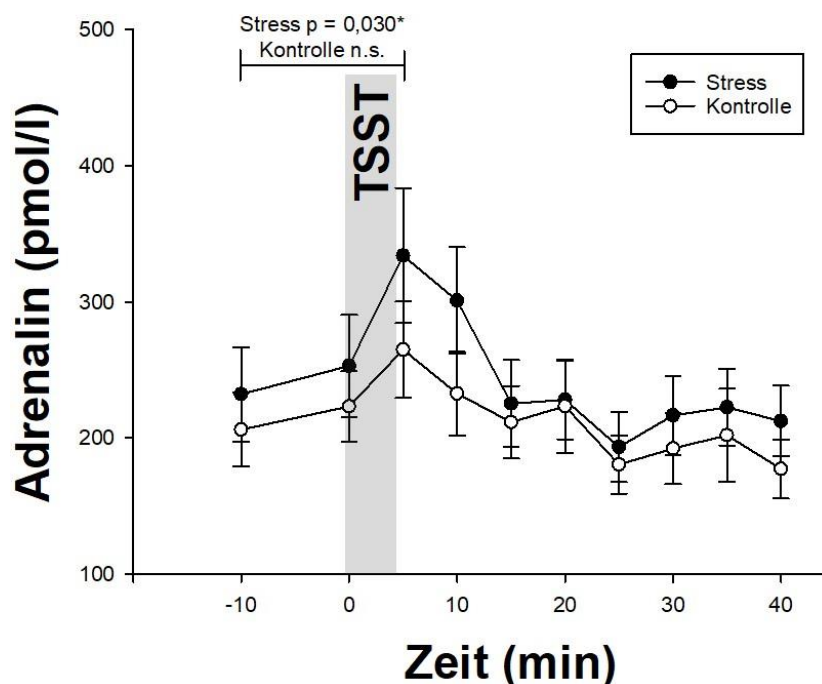


Abbildung 5: Serumkonzentrationen von Adrenalin in pmol/l im Versuchsverlauf der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Zeitraum des TSST (grauer Balken). Dargestellt werden die Mittelwerte \pm Standardfehler. Über der Klammer werden die Time-Effekte in der Stress- bzw. der Kontrollbedingung angegeben. * $p < 0,05$. n. s. = nicht signifikant.

3.3 Glukosestoffwechsel

3.3.1 Blutglukose

Die venösen Blutglukosekonzentrationen waren vor der Intervention in der Stressbedingung im Trend höher als in der Kontrollbedingung ($p = 0,068$; t-Test). Ebenso war die Blutglukose in der Stressbedingung zum Messzeitpunkt 2 im Trend ($p = 0,061$; t-Test, Abbildung 6) und zum Messzeitpunkt 7 signifikant höher ($p = 0,048$; t-Test, Abbildung 6) als in der Kontrollbedingung.

Jedoch zeigten sich in der Gesamtanalyse aller Messzeitpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen den venösen Blutglukosewerten der Stress- und Kontrollbedingung ($p = 0,153$; Interaktionseffekt; $p = 0,275$; Treatment-Effekt).

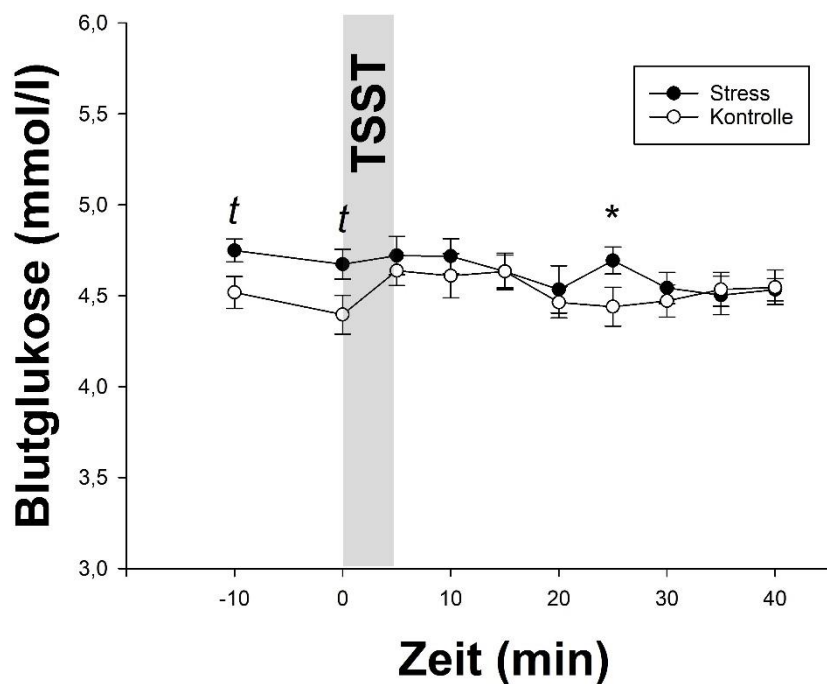


Abbildung 6: Blutglukosekonzentrationen in mmol/l in der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß) als Mittelwerte \pm Standardfehler. * $p < 0,05$, $^t p < 0,1$.

3.3.2 Insulin

Für die Insulin-Konzentrationen im Serum wurde kein signifikanter Baseline-Unterschied zwischen den Bedingungen beobachtet ($p = 0,390$; t-Test). Unter Berücksichtigung aller Messzeitpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede der Insulinwerte zwischen den Bedingungen gezeigt werden ($p = 0,318$; Interaktionseffekt; $p = 0,723$; Treatment-Effekt).

Nach dem TSST kam es zu einem kurzzeitigen signifikanten Anstieg des Insulins in beiden Bedingungen ($p < 0,001$; Time-Effekt zwischen MZ 3 – MZ 5): zwischen 10 min und 15 min in der Stressbedingung ($p = 0,014$, t-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen MZ 4 und 5, Abbildung 7) und zwischen 5 min und 10 min in der Kontrollbedingung ($p = 0,046$, t-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen MZ 3 und 4). Zudem kam es zwischen den beiden Messzeitpunkten 20 min bzw. 25 min nach dem TSST zu einem signifikanten Abfall des Insulins in der Stressbedingung ($p < 0,001$, t-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen MZ 7 und 8, Abbildung 7), der in der Kontrollbedingung nicht zu beobachten war ($p = 0,534$, t-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen MZ 7 und 8).

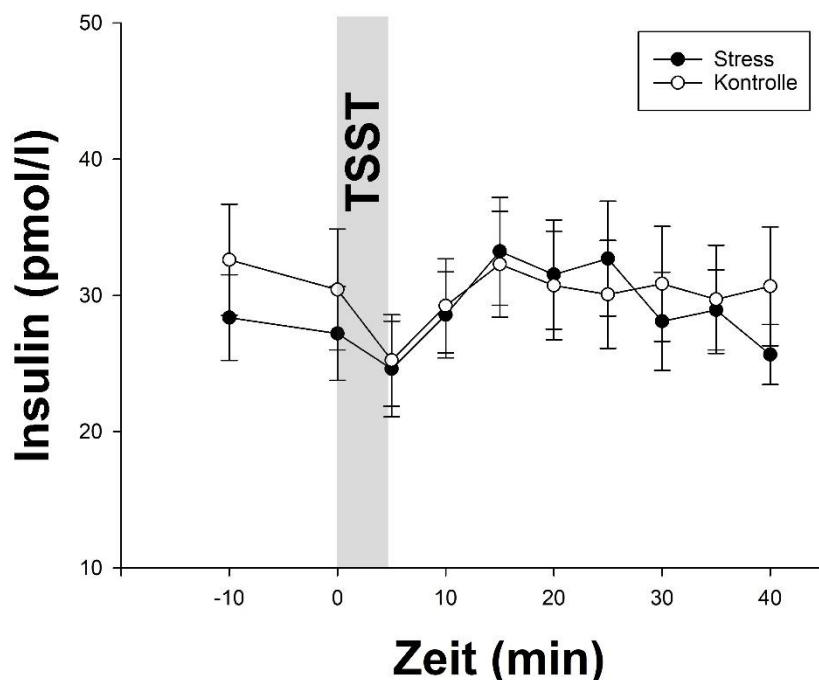


Abbildung 7: Serumkonzentration des Insulins in pmol/L im Versuchsverlauf der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Zeitraum des TSST (grauer Balken). Dargestellt werden die Mittelwerte \pm Standardfehler.

3.4 Zerebrale Hochenergiephosphate

3.4.1 Adenosintriphosphat (ATP)

Zur Baseline lag ein vergleichbarer ATP-Level in beiden Bedingungen vor ($p = 0,151$, t-Test). Im gesamten Untersuchungszeitraum zeigten sich in der Stressbedingung signifikant höhere ATP-Werte im Vergleich zur Kontrollbedingung ($p = 0,037$ Treatment-Effekt, Abbildung 8). Infolge der Intervention gab es einen Trend zu einem höheren ATP-Level in der Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung im Zeitraum zwischen der Baseline und nach dem TSST-Start (zwischen MZ 1 und MZ 2, $p = 0,089$, Interaktionseffekt, Abbildung 8). Die Analyse einzelner Messzeitpunkte ergab, dass der ATP-Gehalt während der Stressbedingung zum Messzeitpunkt 2 mit starkem Trend höher ausfiel als in der Kontrollbedingung zum Messzeitpunkt 2 mit starkem Trend höher ausfiel als in der Kontrollbedingung ($p = 0,058$; t-Test, Abbildung 8). In ähnlicher Weise konnte zum Messzeitpunkt 8 ein Trend zu einem höheren ATP-Level ($p = 0,087$; t-Test, Abbildung 8) in der Stress- im Vergleich mit der Kontrollbedingung festgestellt werden.

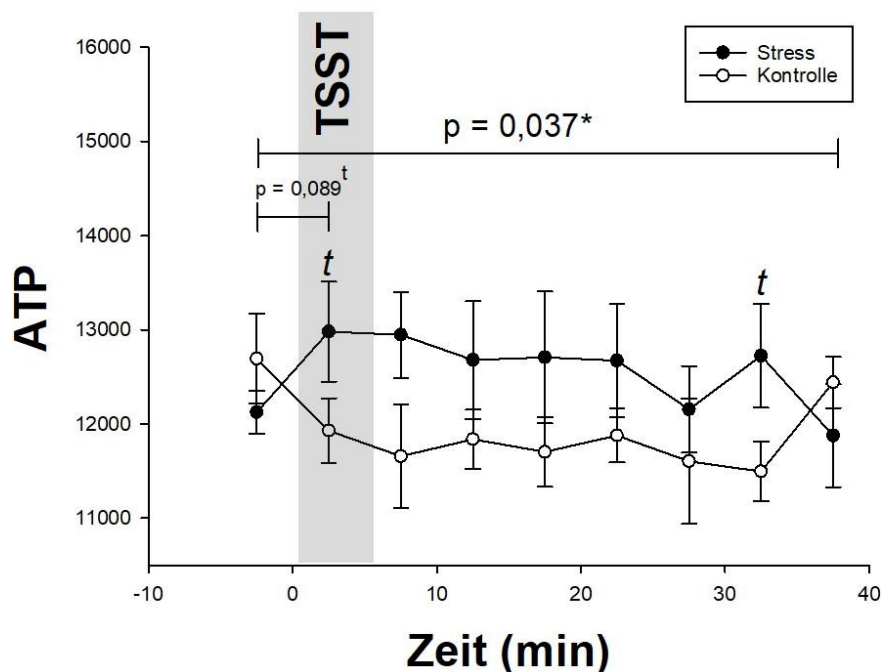


Abbildung 8: Adenosintriphosphat(ATP)-Level im Versuchsverlauf der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Die Darstellung erfolgt als Mittelwerte \pm Standardfehler. Zeitraum des TSST (grauer Balken). Signifikante Haupteffekte werden oberhalb der Klammern angegeben (Treatment-Effekt über Klammer groß; Interaktionseffekt über Klammer klein). ^t $p < 0,1$; * $p < 0,05$.

Im Vergleich der Mittelwerte aller Messungen nach Interventionsbeginn, d. h. MZ 2-9, waren die ATP-Werte in der Stressbedingung signifikant höher ($p = 0,015$; t-Test, Abbildung 9). Der Interventionseffekt inklusive Baseline war für den ATP-Level nicht signifikant ($p = 0,471$; Interaktionseffekt).

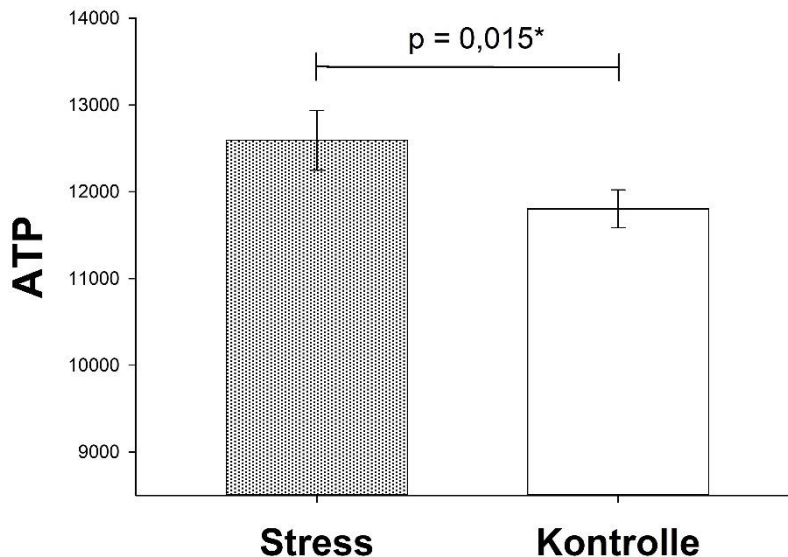


Abbildung 9: Balkendiagramm der Mittelwerte \pm Standardfehler der ATP-Level aller Messzeitpunkte nach dem Beginn des TSST. Vergleich der Versuchsbedingungen über der Klammer (t-test). * $p < 0,05$.

3.4.2 Phosphocreatin (PCr)

Es lagen keine Baselineunterschiede für den PCr-Gehalt vor ($p = 0,532$; t-Test). Im Vergleich aller Messzeitpunkte nach der Stressintervention konnte ein starker Trend für einen erhöhten PCr-Level in der Stressbedingung verglichen mit der Kontrollbedingung gezeigt werden ($p = 0,055$; Treatment-Effekt, Abbildung 10). Dies ist hauptsächlich auf die signifikant höheren Mittelwerte von PCr in den letzten beiden gemessenen Spektren in der Stressbedingung gegenüber der Kontrollbedingung zurückzuführen ($p = 0,044$ für MZ 8 und $p = 0,048$ für MZ 9, t-Tests, Abbildung 10). Daher scheint ein verzögerter Effekt der Stressintervention vorzuliegen. Weiterführende Analysen konnten belegen, dass ab dem Messzeitpunkt 4 bis zum Ende der Untersuchungszeit der PCr-Gehalt in der Stressbedingung signifikant höher ausfiel als in der Kontrollbedingung ($p = 0,037$; Treatment-Effekt). Im Vergleich aller Mittelwerte nach Interventionsbeginn, d. h. MZ 2-9, war die PCr-Werte in der Stressbedingung im Trend höher als in der

Kontrollbedingung ($p = 0,055$; t-Test, Abbildung 11). Dennoch war der Interventionseffekt für den PCr-Level für alle Messzeitpunkte inklusive Baseline nicht signifikant ($p = 0,485$; Interaktionseffekt).

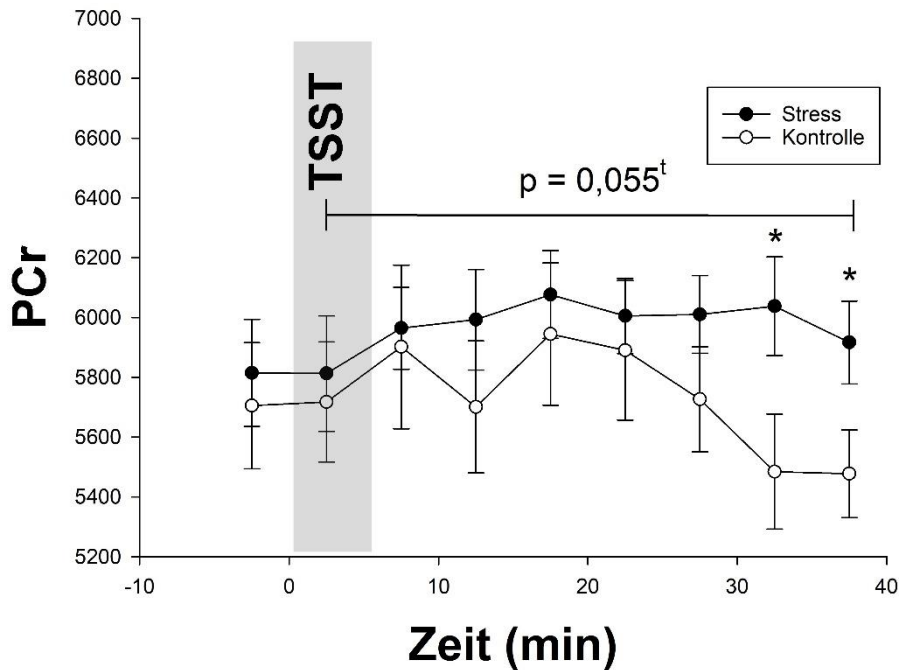


Abbildung 10: Phosphocreatin(PCr)-Level im Versuchsverlauf in der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Zeitraum des TSST (grauer Balken). Dargestellt werden die Mittelwerte \pm Standardfehler. Haupteffekte (Treatment-Effekt) werden über der Klammer angegeben. ^t $p < 0,1$; * $p < 0,05$.

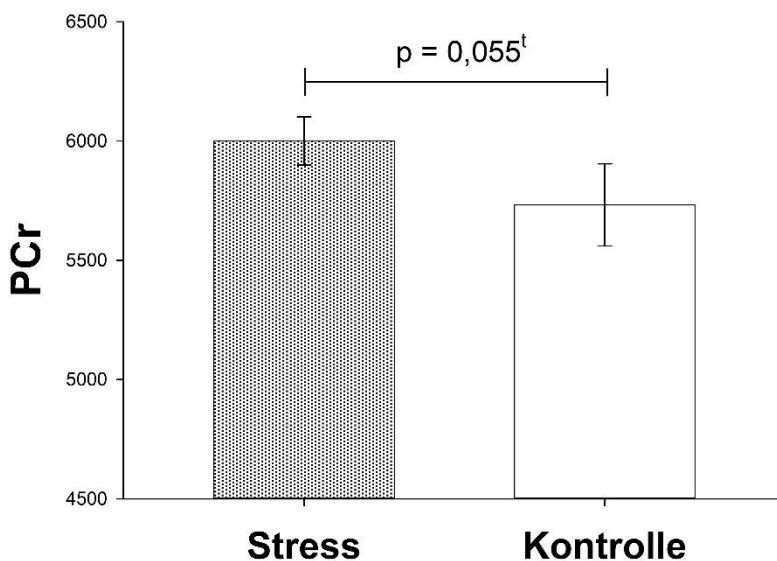


Abbildung 11: Balkendiagramm der Mittelwerte \pm Standardfehler der PCr-Level aller Messzeitpunkte nach dem Beginn des TSST. Vergleich der Versuchsbedingungen über der Klammer (t-test). ^t $p < 0,1$.

3.5 Nicotinamidadenindinukleotid (NADH)

Zum Untersuchungsbeginn war der NADH-Gehalt in beiden Bedingungen ähnlich hoch ($p = 0,108$, t-Test). Die Intervention führte zu einem sofortigen signifikanten Abfall vom NADH-Level in der Stressbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung ($p = 0,037$; Interaktionseffekt, Abbildung 12). Zum ersten Messzeitpunkt während der Intervention waren die NADH-Werte in der Stressbedingung hochsignifikant niedriger als in der Kontrollbedingung (MZ 2: $p = 0,001$, t-Test, Abbildung 12). Dieser Effekt blieb nach der Intervention bestehen: Zum Messzeitpunkt 3, d. h. 2,5 min nach dem TSST, konnte ein im Trend niedrigerer (MZ 3: $p = 0,059$, t-Test, Abbildung 12) und zu den Messzeitpunkten 4 und 5, d. h. 7,5 min bzw. 12,5 min nach dem TSST (MZ 4: $p = 0,026$, MZ 5: $p = 0,021$, t-Test, Abbildung 12), wieder ein signifikant niedrigerer NADH-Level in der Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung nachgewiesen werden. Anschließend glich sich der NADH-Level in beiden Bedingungen wieder an, sodass für alle Messzeitpunkte ab 20 min nach dem Beginn des TSST keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen mehr vorlagen (MZ 6: $p = 0,887$, MZ 7: $p = 0,829$, MZ 8: $p = 0,480$, MZ 9: $p = 0,452$, t-Test, Abbildung 12). Insgesamt waren die Mittelwerte von NADH aller Messungen nach Interventionsbeginn, d. h. MZ 2-9, in beiden Bedingungen vergleichbar ($p = 0,257$; t-Test, Abbildung 13).

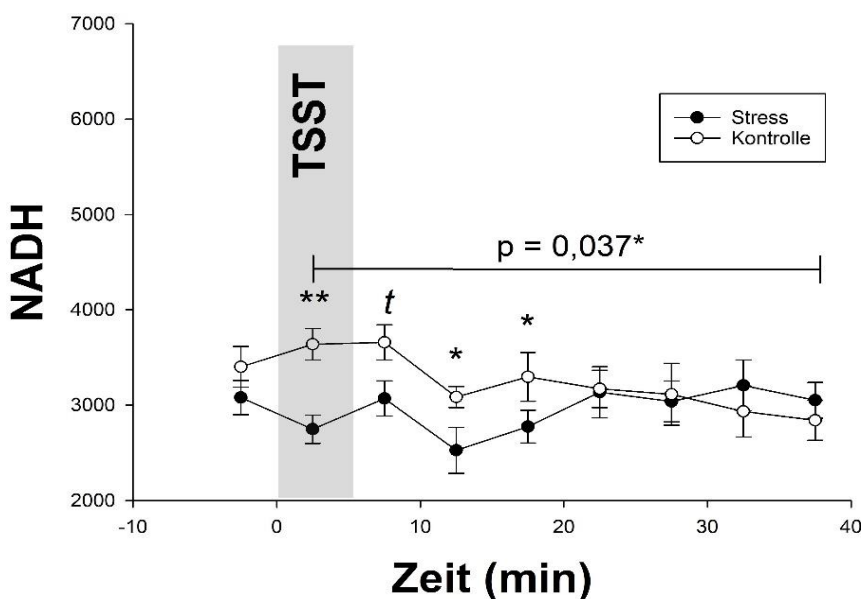


Abbildung 12: Mittelwerte \pm Standardfehler der NADH-Level im Versuchsverlauf in der Stress- (schwarz) und Kontrollbedingung (weiß). Der Interaktionseffekt ist über der Klammer angegeben. t $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

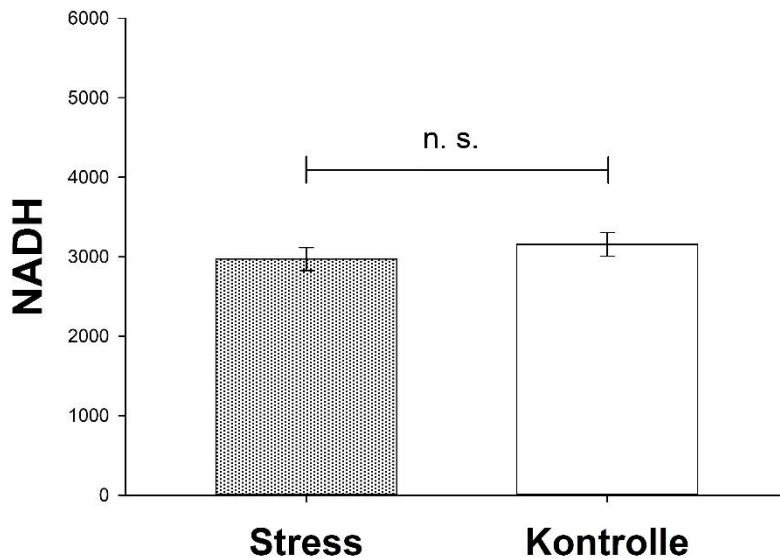


Abbildung 13: Balkendiagramm der Mittelwerte \pm Standardfehler der NADH-Level nach dem Beginn des TSST. Vergleich der Versuchsbedingungen über der Klammer (*t*-test). n. s. = nicht signifikant.

3.6 Subgruppenanalyse der Cortisolresponder

Drei Probanden reagierten nicht mit einem Anstieg der Cortisolkonzentration auf den TSST (siehe 3.1.1). Die Subgruppenanalyse der Cortisolresponder ($n = 11$) ohne die drei „non-responder“ ergab, wie in der gesamten Versuchsgruppe, signifikant höhere ATP-Werte ($p < 0,001$; Treatment-Effekt) in der Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung. Ebenso wie in der Gesamtgruppe folgte auf den TSST ein signifikanter Abfall des NADH-Levels ($p = 0,023$; Interaktionseffekt) in der Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung bei den Cortisolrespondern ($n = 11$). Hingegen konnten in dieser Subgruppe ($n = 11$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen für den PCr-Gehalt beobachtet werden ($p = 0,101$; Treatment-Effekt und $p = 0,484$; Interaktionseffekt), im Unterschied zu den Ergebnissen bei Einschluss aller zwölf Probanden (s. 3.4.2). Im Vergleich der Untersuchungsbedingungen wurden bei den Cortisolrespondern, wie bei der Gesamtgruppe, für Veränderungen der Insulin- ($n = 9$; $p = 0,968$; Treatment-Effekt und $p = 0,447$; Interaktionseffekt) und Glukosekonzentration ($n = 11$; $p = 0,312$; Treatment-Effekt und $p = 0,237$; Interaktionseffekt) keine signifikanten Effekte nachgewiesen.

3.7 Korrelationen zwischen HHN-Achse und Hochenergiephosphaten

Die Korrelationsanalysen zwischen den Flächen unter den Kurven der Hochenergiephosphate und der HHN-Achse zeigten für mehrere Messzeitpunkte

eine signifikant negative Korrelation in beiden Bedingungen, d. h. unabhängig von der Stressintervention (s. Tabelle 2). So konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen den Flächen unter den Kurven von ATP und Cortisol bereits vor und während dem TSST in der Stressbedingung zu zwei Messzeitpunkten gezeigt werden (s. Tabelle 2). In ähnlicher Weise war eine signifikant negative Korrelation der Fläche unter der Kurve von ATP und ACTH zu zwei Messzeitpunkte nach der Intervention in der Stressbedingung und zu einem Messzeitpunkt in der Kontrollbedingung zu beobachten (s. Tabelle 2). Zudem wurde zwischen der Fläche unter der Kurve zu allen Messzeitpunkten zwischen PCr und ACTH eine signifikante negative Korrelation in der Kontrollbedingung festgestellt ($p = 0.018$). Auch die Korrelation zwischen ACTH und PCr war in der Stressbedingung im gesamten Versuchsverlauf im Trend negativ ($p = 0.087$). Ebenso wurde zu insgesamt vier einzelnen Messzeitpunkten der Kontroll- und Stressbedingung eine signifikante negative Korrelation von PCr und ACTH beobachtet (s. Tabelle 2).

*Tabelle 2: Korrelationsanalysen zwischen den Flächen unter den Kurven der Hochenergiephosphate und der HHN-Achse in der Stress- und Kontrollbedingung. AUC = Fläche unter der Kurve. Einzel-AUC: AUC zwischen zwei Messzeitpunkten. Gesamt-AUC: AUC zu allen Messzeitpunkten in der Untersuchungszeit. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson. Nur Ergebnisse mit $p < 0,1$ sind dargestellt. ^t $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.*

AUC Parameter	Spektrum der Analysen	Zeitpunkte in Minuten	Bedingung	n	r	p-Wert
ATP Cortisol	Einzel-AUC	- 10 - 0	Stress	12	- 0.723	0.008**
		0 - 5	Stress	12	- 0.773	0.003**
ATP ACTH	Einzel-AUC	5 - 10	Stress	12	- 0.624	0.030*
		10 - 15	Stress	12	- 0.551	0.046*
		15 - 20	Kontrolle	12	- 0.611	0.035*
PCr ACTH	Einzel-AUC	0 - 5	Kontrolle	12	- 0.639	0.025*
		5 - 10	Kontrolle	12	- 0.609	0.036*
		15 - 20	Stress	12	- 0.661	0.019*
		20 - 25	Kontrolle	12	- 0.677	0.015*
	Gesamt-AUC	- 10 - 40	Stress	12	- 0.515	0.087 ^t
		- 10 - 40	Kontrolle	12	- 0.665	0.018*

3.8 Korrelationen zwischen Katecholaminen und Hochenergiephosphaten

Die Korrelationsanalysen zwischen den Flächen unter den Kurven der Hochenergiephosphate und der Katecholamine zeigten weder für Adrenalin noch für Noradrenalin eine signifikante Korrelation, weder in der Stress- noch in der Kontrollbedingung ($p > 0,1$ für alle). Dies gilt sowohl für die Korrelationsanalysen zu einzelnen Messezeitpunkten (Einzel-AUC), als auch für die Flächen unter den Kurven über die gesamte Untersuchungszeit (Gesamt-AUC).

4 Diskussion

Als zentrales Ergebnis unserer Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass psychosozialer Stress bei normalgewichtigen Männern zu einem Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate führt. Sowohl in der Stressbedingung, als auch in der Kontrollbedingung, d. h. unabhängig von der Intervention, wurde eine negative Korrelation zwischen den Hormonen der HHN-Achse und den zerebralen Hochenergiephosphaten festgestellt.

4.1 Zerebrale Hochenergiephosphate

Nach dem TSST war der ATP-Level in der Stressbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikant höher. Der PCr-Gehalt war 15 min nach der Stressintervention bis zum Untersuchungsende in der Stressbedingung signifikant höher als in der Kontrollbedingung. Aus dem gezeigten Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate kann auf einen insgesamt erhöhten zerebralen Energiegehalt in der Stressbedingung verglichen mit der Kontrollbedingung geschlossen werden. Dies entspricht nicht unseren Erwartungen. Wir hatten einen reduzierten Hirnenergiegehalt infolge von psychosozialen Stress vermutet.

Anlass zu unserer Hypothese hatten uns Untersuchungen an Nagetieren gegeben. In einer Studie an Ratten führte sechs Stunden Stress durch Immobilisation in einem Zentrifugenröhrchen zu einer kortikalen Reduktion des ATP-Gehalts [De Cristóbal et al., 2002]. Die gegensätzlichen Ergebnisse unserer Studie verglichen mit der Tierstudie könnten folgendermaßen erklärt werden: Erstens wurde bei den Nagetieren der Stress durch eine starke Bewegungseinschränkung ausgelöst, die zu einer Todesangst geführt haben könnte. Dahingegen beinhaltete die Stressintervention bei unseren Probanden arithmetische Aufgaben, wobei kein vergleichbar hohes Ausmaß der Stressbelastung erreicht worden sein dürfte. Zweitens war die Stressexposition bei den Nagetieren deutlich länger als in unserer Studie. Während die adaptierte Version des TSST in unserer Studie auf einen Zeitraum von fünf Minuten begrenzt war, wurden die Nagetiere für mehrere Stunden fixiert. Möglicherweise war die Dauer der Stressintervention in unserer Studie zu kurz, um einen Abfall der zerebralen Hochenergiephosphate zu bewirken. Drittens erfolgte im Gegensatz zu unseren Messungen *in vivo* die Bestimmung der Hochenergiephosphate bei den Nagetieren im Labor *ex vivo* [De Cristóbal et al., 2002]. Daher könnten die divergenten Auswirkungen von Stress zum Teil auf eine

unterschiedliche Messung der Hochenergiephosphate zurückzuführen sein. Es wäre denkbar, dass infolge der Unfähigkeit zur ATP-Synthese nach dem Tod, der ATP-Gehalt im präparierten Hirngewebe geringer sein könnte, als im lebenden Organismus.

Der in unserer Studie erhöhte Hirnenergiegehalt nach psychosozialen Stress beim Menschen ist mittels eines humanexperimentellen Ansatzes nicht erklärbar. Es könnten aber folgende Mechanismen zugrunde liegen:

Nach einer Studie von Wang et al. [Wang et al., 2005] kann von einer erhöhten neuronalen Aktivität in unserer Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung ausgegangen werden. Diese Studie zeigte bei 32 Probanden durch Messungen mit der fMRT mit Perfusionsbildgebung mit arterieller Spinmarkierung (arterial spin labeling, ASL) nach dem gleichen adaptierten TSST wie in unserer Studie einen erhöhten Blutfluss in mehreren Gehirnarealen in der Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung [Wang et al., 2005]. Die Höhe der Zunahme des Blutflusses korrelierte dabei direkt mit dem subjektiv empfundenen Stresslevel der Probanden und ist, basierend auf dem umfassend beschriebenen neurobiologischen Prinzip der „neurovaskulären Kopplung“, ein Beleg für eine erhöhte neuronale Aktivität in diesen Gehirnarealen. Aus in Studien an Nagetieren erhobenen Daten geht hervor, dass mehr als 75 % des gesamten ATP-Umsatzes in der grauen Hirnsubstanz auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und die Generierung von Aktionspotenzialen, d. h. auf die neuronale Aktivität zurückzuführen sind [Attwell & Laughlin; 2001]. Es erscheint daher plausibel, dass psychosozialer Stress zu einem erhöhten Energieumsatz im Gehirn führt. Interessanterweise kam es in unserer Studie nach psychosozialen Stress zu keinem Abfall der zerebralen Hochenergiephosphate, was wir aufgrund des gesteigerten Energiebedarfs bei erhöhter neuronaler Aktivität angenommen hatten. Daher stellt sich die Frage, warum es trotz einer Zunahme des Energieverbrauches bei psychosozialen Stress zu einem konsekutiven und für uns unerwarteten Anstieg des Hirnenergiegehaltes kommt. Ein Erklärungsansatz könnte im NADH zu finden sein:

NADH ist unerlässlich für die Funktion der Atmungskette: NADH wird zu NAD^+ oxidiert und dessen Elektronen auf molekularen Sauerstoff übertragen, wodurch der für die ATP-Synthese notwendige Protonengradient an der inneren Mitochondrien-

Membran aufrechterhalten wird [Rassow, 2008b]. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass im menschlichen Gehirn der NADH-Gehalt nach psychosozialen Stress sinkt. Doch bereits 20 Minuten nach der Stressintervention bis zum Untersuchungsende waren die NADH-Werte in beiden Versuchsbedingungen wieder vergleichbar hoch. Demnach scheint das gesunde menschliche Gehirn in der Lage zu sein, einen kurzfristigen Abfall vom NADH-Gehalt nach psychosozialen Stress innerhalb von wenigen Minuten zu kompensieren. Möglicherweise ist der von uns gezeigte kurzfristige Abfall von NADH darauf zurückzuführen, dass NADH während des TSST zur ATP-Synthese in den Mitochondrien verbraucht wurde. Aufgrund dieser Beobachtungen ist es denkbar, dass der beobachtete Anstieg des ATP-Levels nach psychosozialen Stress auf eine Zunahme der ATP-Synthese im Gehirn zurückzuführen sein könnte. Diese Beobachtung ist für das menschliche Gehirn bislang nicht beschrieben.

Unterstützend für diese Annahme sind die Ergebnisse einer Humanstudie, welche die Auswirkungen von erhöhter neuronaler Aktivität auf die zerebralen Hochenergiephosphate indirekt untersucht hat. Durch eine Kombination der fMRT und der ^1H -MRS an 12 gesunden Versuchspersonen und den gemessenen Veränderungen des zerebralen Blutflusses, Blutvolumens, BOLD („blood oxygenation level dependent“)-Kontrastes und der Laktatkonzentration im visuellen Kortex konnte der Sauerstoffumsatz und die Laktatproduktion beim Menschen gemessen werden, woraus durch stöchiometrische Berechnungen auf die ATP-Produktion geschlossen wurde [Lin et al., 2010]. Infolge erhöhter neuronaler Aktivität nach visueller Stimulation durch Anzeige eines radiären Schachbrettmusters mit wechselndem Kontrast berechneten die Autoren einen Anstieg der ATP-Produktion um 12 - 17 % [Lin et al., 2010].

Zwar sind die Ergebnisse bei erhöhter neuronaler Aktivität eingeschränkt mit den Auswirkungen von psychosozialen Stress vergleichbar. Doch ist eine erhöhte neuronale Aktivität in unserer Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung anzunehmen [Wang et al., 2005], was in ähnlicher Weise zu einem Anstieg der ATP-Synthese geführt haben könnte. Um diese Vermutung verifizieren zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen, welche mit der ^{31}P -MRS die Veränderungen der ATP-Synthese nach psychosozialen Stress messen. Gleichwohl könnte der gezeigte

signifikante Anstieg von ATP und PCr als Folge von psychosozialen Stress auf eine Art Überkompensation des zerebralen Energiebedarfs hinweisen.

Es ist bekannt, dass sich das Gehirn mit Energiesubstraten aus der Körperperipherie in Abhängigkeit vom eigenen ATP-Bedarf versorgen kann [Magistretti et al., 1999]. In einer Humanstudie konnte nachgewiesen werden, dass die Versorgung des Gehirns mit Hochenergiephosphaten bei Blutzuckerschwankungen gegenüber peripheren Organsystemen bevorzugt wird: Infolge einer durch einen Insulinbolus hervorgerufenen Hypoglykämie konnte bei 17 gesunden Männern signifikant divergente Veränderungen für den PCr-Gehalt zwischen dem Gehirn- und dem Muskelgewebe festgestellt werden: während das Verhältnis von PCr/P_i im Gehirn signifikant anstieg, war es in der Muskulatur unverändert [Oltmanns et al., 2008]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass unser Gehirn intrinsisch Allokation betreibt, d. h. begrenzte Energiesubstrate aus der Körperperipherie bei Bedarf anfordert. Diese Hypothese steht in Einklang mit mehreren Studien, die belegen, dass eine direkte Stimulation des Energieverbrauchs im Gehirn die zerebrale Energieabforderung initiiert. So konnten zwei Studien an gesunden Männern zeigen, dass eine durch nicht-invasive elektrische Gehirnstimulation induzierte erhöhte neuronale Aktivität bei konstant gehaltener Blutglukosekonzentration (Euglykämisch-hyperinsulinämischer Clamp) nach einem initialen Abfall zu einem Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate führt [Binkofski et al., 2011; Wardzinski et al., 2019]. In ähnlicher Weise bewirkte in unserer Studie eine direkte neuronale Aktivierung durch induzierten psychosozialen Stress einen Anstieg des Hirnenergiegehaltes, was auf eine zerebrale Energieallokation zurückzuführen sein könnte.

Passend zu dieser Annahme waren in unserer Studie sowohl der ATP-, als auch der PCr-Gehalt in der Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung erhöht. Somit ist der erhöhte ATP-Gehalt in unserer Studie nicht ausschließlich auf die Creatinkinase-vermittelte Gleichgewichtsreaktion mit PCr zurückzuführen. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Speicherkapazitäten des Gehirns für Energiesubstrate wie beispielsweise Glykogen im Vergleich zu anderen Organen gering sind. Überdies erfolgte in unserer Studie der Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate in der Stress- im Vergleich zu der Kontrollbedingung ohne eine Nahrungsaufnahme oder Zufuhr von externen Energiesubstraten.

Zusammenfassend ließe sich der Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate nach psychosozialen Stress durch eine Zunahme der ATP-Synthese aufgrund eines gesteigerten Energiebedarfs bei einer erhöhten neuronalen Aktivität im Gehirn erklären. Daher könnten unsere Ergebnisse auf eine gesteigerte Zufuhr von Energiesubstraten aus der Körperperipherie zum Gehirn infolge von psychosozialen Stress hindeuten, d. h. psychosozialer Stress führt möglicherweise zu einer Allokation von Energieträgern aus der Körperperipherie zum Gehirn hin. Es bleibt jedoch die Frage, wie die zerebrale Energieallokation erfolgt, d. h. durch welche Energiesubstrate das Gehirn den erhöhten Energiebedarf nach psychosozialen Stress deckt. Ein naheliegender neurophysiologischer Mechanismus wäre eine Suppression der Insulinsekretion durch das sympathische Nervensystem mit einer konsekutiv gesteigerten hepatischen Glukoneogenese. Allerdings waren entgegen dieser Hypothese in unserer Studie die Blutglukose- und die Insulinkonzentration in beiden Bedingungen vergleichbar. Daher sind vermutlich weitere Energiesubstrate wie beispielsweise Laktat an der Energieversorgung des Gehirns infolge von psychosozialen Stress beteiligt. Auf mögliche Mechanismen der zerebralen Energieallokation soll im Folgenden bei der Diskussion unserer Ergebnisse auf systemischer Ebene näher eingegangen werden.

4.2 Zerebrale Hochenergiephosphate und Stresshormone

Wie in unserer zweiten Hypothese formuliert, konnten wir eine negative Korrelation zwischen den zerebralen Hochenergiephosphaten (ATP und PCr) und den Hormonen der HHN-Achse (ACTH und Cortisol) zeigen. Wir konnten die negative Korrelation bereits zum Zeitpunkt der Baseline, sowie während der Stress- und der Kontrollbedingung beobachten, was auf einen, von der Intervention unabhängigen Mechanismus hindeutet. Daher handelt es sich bei der negativen Korrelation von den zerebralen Hochenergiephosphaten und den Hormonen der HHN-Achse wahrscheinlich um einen grundlegenden physiologischen Zusammenhang. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit Untersuchungen, welche die Auswirkungen einer neuronalen Aktivierung auf den Hirnenergiegehalt und die Hormone der HHN-Achse untersucht haben. Eine transkranielle Gleichstromstimulation führte bei gesunden Männern zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate, begleitet von einem signifikanten Abfall der

Cortisolkonzentration im Serum, verglichen mit der Placebo-Stimulation [Binkofski et al., 2011; Wardzinski et al., 2019].

Im Kontrast dazu waren in unserer Studie in der Stressbedingung sowohl die Hochenergiephosphate als auch die Hormone der HHN-Achse verglichen mit der Kontrollbedingung signifikant erhöht. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen widersprechen in gewisser Weise diametral unseren Ergebnissen eines erhöhten zerebralen Energiegehaltes nach psychosozialen Stress. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass psychosozialer Stress die negative Korrelation zwischen Cortisol bzw. ACTH und den zerebralen Hochenergiephosphaten nach einer gewissen Zeit aufhebt.

In diesem Zusammenhang sind bisherige Ergebnisse von Untersuchungen der ATP-sensitiven Kaliumkanäle (K_{ATP}) im Hypothalamus erwähnenswert, welche die Aktivität von Neuronen und die Ausschüttung von Hormonen an die intrazelluläre ATP-Konzentration koppeln [Chan et al., 2007]. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass durch die Aktivierung/Deaktivierung der K_{ATP} -Kanäle in der Adenohypophyse die Ausschüttung von Hormonen beeinflusst wird. Grundsätzlich ist deren Wirkweise in Neuronen ähnlich wie in den β -Zellen des Pankreas: Ist die intrazelluläre ATP-Konzentration hoch, so schließen sich die K_{ATP} -Kanäle, die Zelle depolarisiert und Hormone oder Neurotransmitter werden ausgeschüttet [Bernardi et al. 1993]. Und umgekehrt: Ist die intrazelluläre ATP-Konzentration gering, bleiben die K_{ATP} -Kanäle geöffnet und die Zelle hyperpolarisiert [Bernardi et al. 1993]. An der Adenohypophyse von Ratten belegten Bernardi et al., dass eine medikamentöse Öffnung der K_{ATP} -Kanäle durch Diazoxid, einem selektiven Kaliumkanalöffner, die Ausschüttung von Somatotropin dämpft [Bernardi et al. 1993].

Zwar ist eine durch K_{ATP} -Kanäle vermittelte Sekretion von CRH im Hypothalamus oder von ACTH in der Adenohypophyse bislang nicht bekannt. Doch Studien an Nagetieren zeigen, dass durch die Wirkung von Medikamenten, welche an die K_{ATP} -Kanäle binden, die Aktivität der HHN-Achse moduliert werden kann. So wurde bei Ratten nach intracerebroventrikulärer Gabe von neurotoxischem Beta-Amyloid ($A\beta_{25-35}$), wodurch die Aktivität der HHN-Achse erhöht war, gezeigt, dass die vorherige medikamentöse Blockade der K_{ATP} -Kanäle durch Glibenclamid, ein Kaliumkanalblocker vorrangig in den β -Zellen des Pankreas, in einer

Vergleichsgruppe die Aktivität der HHN-Achse normalisierte [Esmaeili et al., 2018]. Dies könnte dafür sprechen, dass bei zunehmend geöffneten K_{ATP} -Kanälen im Gehirn CRH und ACTH vermehrt ausgeschüttet werden.

In Anbetracht dessen wäre eine mögliche Erklärung für die Korrelationen der Hormone der HHN-Achse und der zerebralen Hochenergiephosphate, dass es sich um zeitabhängige Effekte handelt. Unabhängig vom psychosozialen Stress, d. h. in unserer Kontrollbedingung bzw. zum Zeitpunkt der Baseline ist die Korrelation negativ. Jedoch wäre es denkbar, dass psychosozialer Stress mit einer Latenzzeit diese Korrelation aufhebt, was im Folgenden skizziert werden soll:

Der TSST könnte bei unseren Probanden möglicherweise zunächst zu einem kurzfristig erniedrigten intrazellulären ATP-Level in den Neuronen aufgrund der starken neuronalen Aktivierung geführt haben. Vor dem Hintergrund, dass die K_{ATP} -Kanäle bei einem niedrigen intrazellulären ATP-Gehalt geöffnet sind, könnten die vermehrt geöffneten K_{ATP} -Kanäle in den Neuronen die Ausschüttung von ACTH und schließlich von Cortisol gefördert haben. Im Einklang mit diesen Vermutungen war die erhöhte Konzentration der Hormone der HHN-Achse in unserer Studie zeitlich dem erhöhten PCr-Level, der vor allem auf die signifikanten höheren Mittelwerte zum Ende des Beobachtungszeitraumes in der Stressbedingung verglichen mit der Kontrollbedingung vorgeschaltet. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass bereits zu Untersuchungsbeginn ein Trend zu einem höheren ATP-Level in der Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung beobachtet wurde. Daher ist ein intrazellulärer ATP-Abfall in den Neuronen nach psychosozialem Stress wenig wahrscheinlich, wenngleich wir dies anhand unserer Daten nur eingeschränkt beurteilen können.

Zusammenfassend bleibt bislang unklar, ob abhängig vom Level der zerebralen Hochenergiephosphate die Ausschüttung der Stresshormone gefördert bzw. unterdrückt wird, oder ob umgekehrt die Hormone der HHN-Achse ursächlich für Veränderungen des Hirnenergiegehaltes sind. Weiterführende Studien an Neuronen des Hypothalamus und der Adenohypophyse von Nagetieren, welche die Auswirkungen der K_{ATP} -Kanäle auf die Ausschüttung von CRH bzw. ACTH untersuchen, könnten helfen, die Mechanismen hinter den Korrelationen zwischen den zerebralen Hochenergiephosphaten und den Hormonen der HHN-Achse weiter

aufzuschlüsseln. Nichtsdestotrotz sind unsere Ergebnisse ein Beleg für die enge Verknüpfung der HHN-Achse mit dem Hirnenergiestoffwechsel. Im Gegensatz zu den wenigen Studien, welche diesen Zusammenhang bislang untersucht haben, sind die Auswirkungen der HHN-Achse auf den Glukosestoffwechsel umfassend belegt und sollen nachfolgend anhand unserer Ergebnisse näher betrachtet werden.

4.3 Glukosestoffwechsel

In unserer dritten Hypothese hatten wir vermutet, dass die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der HHN-Achse im Rahmen der Stressreaktion zur Stimulation der hepatischen Glukoneogenese und infolgedessen zu einer gesteigerten Blutglukosekonzentration führen würde. Entgegen unserer Hypothese konnten wir keinen Anstieg der Blutglukose- und keinen Abfall der Serumkonzentration von Insulin infolge der Stressintervention beobachten. Insbesondere angesichts des signifikanten Anstiegs des Serumcortisols durch unsere Stressintervention sind diese Beobachtungen überraschend. Allerdings kamen DiPietro et al. in ihrer Studie an 17 Versuchspersonen, die über 60 Jahre alt waren, zu ähnlichen Ergebnissen. Ihre Stressintervention bestand aus einem computergestützten Test der Fahrtauglichkeit und dauerte 30 Minuten. Sie beobachteten trotz einer signifikant erhöhten Cortisolkonzentration keine signifikanten Unterschiede der Blutkonzentrationen von Glukose und Insulin in der Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung [DiPietro et al., 2012]. Dies belegt, dass selbst eine 25 Minuten längere Stressintervention als unsere nicht zu einem Anstieg der Blutglukosekonzentration führen muss. Der Cortisolanstieg in unserer Studie könnte nicht hoch genug oder zu kurz gewesen sein, um signifikante Veränderungen im Glukosestoffwechsel hervorzurufen.

Darüber hinaus ist es wenig wahrscheinlich, dass eine gesteigerte zerebrale Glukoseaufnahme und Glykolyse in Neuronen und Astrozyten zeitgleich mit einer Zunahme der hepatischen Glukoneogenese erfolgt ist, sodass keine Veränderungen der Blutglukosekonzentration in unserer Studie beobachtet wurden. Wiederum besteht die Möglichkeit, dass nach psychosozialen Stress neben Glukose andere Energiesubstrate vermehrt vom Gehirn aufgenommen werden. Zwar ist die Glukose das wichtigste Energiesubstrat für das menschliche Gehirn, dennoch können bei Energiemangelzuständen wie dem Fasten alternative

Energiesubstrate wie Ketonkörper und Laktat zur Aufrechterhaltung der Energieversorgung des Gehirns beitragen [Pan et al., 2000].

Zwei Studien an gesunden Männern belegen, dass die Blutkonzentrationen von Laktat und Ketonkörpern nach dem TSST ansteigen [Kubera et al., 2012a, 2014]. Kubera et al. konnten zudem signifikant erhöhte Konzentrationen von ACTH und Adrenalin nach dem TSST im Vergleich zur Kontrollbedingung nachweisen, weshalb sie vermuten, dass die Stressachsen die Laktatproduktion in der Skelettmuskulatur stimulieren [Kubera et al., 2012a]. Zudem konnten Oltmanns et al. in ihrer Studie neben erhöhten zerebralen Hochenergiephosphaten einen Anstieg der Blutkonzentration von Laktat während einer Insulin-induzierten Hypoglykämie nachweisen [Oltmanns et al., 2008]. Eine aktuellere Studie an gesunden Männern demonstrierte, dass eine Laktatinfusion bei euglykämischer Stoffwechsellage zu erhöhten zerebralen Hochenergiephosphaten führt [Richter et al., 2019]. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit in vivo Studien an Raten, die belegen konnten, dass Laktat das primäre Energiesubstrat für Neuronen sein kann [Wyss et al., 2011]. Durch Monocarboxylasetransporter ist die Laktataufnahme sowohl an der Bluthirnschranke als auch in die Neuronen möglich. Laktat ist ein Energiesubstrat, das von den Neuronen durch die Lactatdehydrogenase abgebaut werden kann [Rassow, 2008a]. Das dabei entstehende Pyruvat kann zur ATP-Synthese in den Mitochondrien genutzt werden [Rassow, 2008a]. Daher könnte die neuronale Metabolisierung von aus dem Blut aufgenommenen Laktat den erhöhten zerebralen Energiegehalt in der Stress- im Vergleich zur Kontrollbedingung bei unveränderten Blutglukosekonzentrationen erklären. Zudem wäre dies aufgrund der oben beschriebenen Energiegewinnung aus Laktat in den Neuronen eine mögliche Erklärung für die von uns vermutete Zunahme der ATP-Synthese in den Mitochondrien nach psychosozialen Stress (siehe 4.1). Es wäre interessant, den Verbrauch von Glukose, Laktat und Ketonkörpern nach psychosozialen Stress im menschlichen Gehirn mit einer Kombination der ^{31}P -MRS und der ^1H -MRS in zukünftigen Studien zu untersuchen. Dies könnte helfen, die molekularen Mechanismen, die zu einem erhöhten Hirnenergiegehalt nach psychosozialen Stress führen, besser zu verstehen. Aufgrund unseres Studiendesigns können wir über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen nur spekulieren.

4.4 Limitationen

Es gibt naturgemäß wie in jeder Studie eine Reihe von Faktoren, welche die Interpretation der Daten einschränken. Unser Studienkollektiv war z. B. mit einer Probandenzahl von 14 relativ klein. Ferner wurde nach Anwendungen des TSST festgestellt, dass ein Teil der Versuchspersonen nicht mit einer erhöhten Cortisolausschüttung reagierten, d. h. sogenannte „non-responder“ waren [Kirschbaum et al., 1995]. In unserer Studie zeigten drei der insgesamt zwölf Probanden keinen Anstieg der Cortisolkonzentration im Beobachtungszeitraum infolge der adaptierten Version vom TSST. Diese „non-responder“ schränken die Power und damit ggf. die Aussagekraft unserer Studie ein. Die Analyse der Subgruppe ohne die „non-responder“, d. h. nur der Cortisolresponder, ergab gleichwohl keine unterschiedlichen Ergebnisse bzgl. der Veränderungen von ATP, NADH, Glukose und Insulin im Vergleich zur Gesamtgruppe, was gegen einen Bias durch die drei „non-responder“ auf unsere Erkenntnisse spricht. Trotzdem wäre eine separate Studie ausschließlich mit „non-respondern“ sicher interessant, um zwischen beiden Gruppen zu vergleichen.

Zudem zeigte eine fMRT-Studie eine geschlechtsabhängig unterschiedliche Aktivierung von Gehirnarealen bei 16 Männern (rechter präfrontaler Kortex) und 16 Frauen (ventrales Striatum, Putamen und Insula) nach der gleichen adaptierten Version vom TSST wie in unserer Studie [Wang et al., 2007]. Obwohl es unwahrscheinlich erscheint, dass die Regulation des Energiegehaltes im gesamten Gehirn nach Stress bei Männern grundlegend anders ist als bei Frauen, sollte dies in zukünftigen Studien mit einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis überprüft werden.

Des Weiteren beinhaltet der vollständige TSST zusätzlich zu den Rechenaufgaben ein simuliertes Bewerbungsgespräch und eine freie Rede vor Publikum. Beides konnte in unserer Studie aufgrund des Settings in einem Magnetresonanztomographen mit angelegter Kopfspule zur Messung der Resonanzspektren der ³¹P-MRS nicht äquivalent durchgeführt werden. Möglicherweise hat unsere Abwandlung des TSST eine geringere Auswirkung auf die Sekretion der Katecholamine als der vollständige TSST, da deren Konzentrationen in beiden Bedingungen unserer Untersuchung ähnlich hoch waren.

Der vollständige TSST bewirkte bei gesunden Männern in mehreren Studien einen Anstieg der Katecholamine [Hitze et al., 2010; Kubera et al., 2014]. Auf der anderen Seite war unsere Abwandlung des TSST im Einklang mit den Ergebnissen von Wang et al. [Wang et al., 2007] sehr effektiv in Bezug auf die Aktivierung der HHN-Achse.

4.5 Ausblick

Unsere Ergebnisse sind ein weiterer Schritt zum besseren Verständnis der Auswirkungen von psychosozialen Stress auf den Hirnenergiestoffwechsel. Erstmals wurden in unserer Studie die zerebralen Hochenergiephosphate nach psychosozialen Stress am menschlichen Gehirn in vivo in einem Volumen von mehreren Kubikzentimetern bestimmt. Aufgrund der beschränkten Ortsauflösung ist es gegenwärtig nicht möglich, die Veränderungen der Hochenergiephosphate in einzelnen Neuronengruppen des Hypothalamus mit der ^{31}P -MRS zu beurteilen. Gleichwohl wäre es in Hinblick auf den Zusammenhang von Stress und Adipositas hilfreich, die Veränderungen der Hochenergiephosphate in den Appetitzentren des Hypothalamus an Nagetieren in histopathologischen Studien nach psychosozialen Stress zu untersuchen, um mögliche Auswirkungen u. a. auf das Essverhalten besser nachvollziehen zu können.

Zudem wäre es interessant, den Verbrauch von Glukose, Laktat und Ketonkörpern nach psychosozialen Stress im menschlichen Gehirn mit einer Kombination der ^{31}P -MRS und der ^1H -MRS in zukünftigen Studien zu untersuchen. Dies könnte helfen, die neurophysiologischen Mechanismen der zerebralen Energieabforderung infolge von psychosozialen Stress weiter zu differenzieren. Ein besseres Verständnis dessen, wie psychosozialer Stress den Hirnenergiestoffwechsel beeinflusst, könnte vor dem Hintergrund der übergeordneten Rolle des Gehirns bzw. des Hypothalamus in der Regulation der Nahrungsaufnahme zur Entwicklung präventiver Maßnahmen und neuer Therapieansätze der Adipositas beitragen.

5 Zusammenfassung

Weltweit nimmt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in den letzten Jahrzehnten zu, was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen einhergeht. Als ein Risikofaktor für deren Entstehung gilt psychosozialer Stress, der bei vielen Menschen zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme führt. An Nagetieren wurde gezeigt, dass psychosozialer Stress den zerebralen Adenosintriphosphat(ATP)-Level reduziert. Bei Menschen konnte nachgewiesen werden, dass ein erniedrigter Hirnenergiegehalt mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme einhergeht. Die Hypothese unserer Studie lautet daher, dass psychosozialer Stress zu einem erniedrigten zerebralen Energiegehalt führt.

Untersucht wurden 14 Männer im Cross-over-Design mit normwertigen BMI ($22,65 \pm 0,34 \text{ kg/m}^2$) in der Stress- und der Kontrollbedingung. Der psychosoziale Stress wurde durch eine etablierte Modifikation vom Trier Social Stress Test (TSST) ausgelöst. Mit der ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie wurden die Veränderungen der Hochenergiephosphate Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphocreatin (PCr), sowie von der reduzierten Form vom Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) im Gehirn gemessen. Zudem wurden die Konzentrationen des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), Cortisols, Insulins, Adrenalins und Noradrenalins, sowie der Glukose im Blut bestimmt.

Die Stressintervention führte zu signifikant erhöhten ACTH- ($p = 0,022$) und Cortisolkonzentrationen ($p = 0,003$) in der Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung. In der Stressbedingung konnte ein höherer ATP- ($p = 0,037$) und ein im Trend höherer PCr-Level ($p = 0,055$) im Vergleich zur Kontrollbedingung gezeigt werden. Zudem führte der TSST zu einem Abfall von NADH ($p = 0,037$) in der Stress- verglichen mit der Kontrollbedingung. Die Konzentrationen von Insulin und Glukose waren unverändert.

Unsere Ergebnisse sind ein weiterer Beleg für die enge Verknüpfung der HHN-Achse mit dem Hirnenergiegehalt. Der nicht-hypothesenkonforme Anstieg des zerebralen Energiegehalts unter psychosozialem Stress könnte auf eine zerebrale Energieabforderung aus der Körperperipherie hinweisen. Zugleich deutet dies an,

dass dem Phänomen der stressinduzierten Nahrungsaufnahme bei Normalgewichtigen nicht ein erniedrigter Hirnenergiegehalt per se zugrunde liegt.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott, A. (2012) Stress and the city: Urban decay. *Nature*, 490,162-164
- Adam, T. C, Epel, E. S. (2007) Stress, eating and the reward system. *Physiology & Behavior*, 91, 449-458.
- Adams, T. D., Gress, R. E., Smith, S. C., Halverson, R. C., Simper, S. C., Rosamond, W. D., Lamonte, M. J., Stroup, A. M., Hunt, S. C. (2007) Long-term mortality after gastric bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 357, 753-761.
- Allen, A.P., Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G. (2014) Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 94–124.
- Attwell, D., Laughlin, S. B. (2001) An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21, 1133–1145.
- Bachert-Baumann, P., Ermark, F., Zabel, H.J., Sauter, R., Semmler, W., Lorenz, W.J. (1990) In vivo nuclear Overhauser effect in ³¹P-(1H) double-resonance experiments in a 1.5-T whole-body MR system. *Magnetic Resonance in Medicine*, 15, 165–172.
- Barker, P.B., Golay, X., Artemov, D., Ouwkerk, R., Smith, M.A., Shaka, A.J. (2001) Broadband proton decoupling for in vivo brain spectroscopy in humans. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45, 226–232.
- Bernardi, H., De Weille, J.R., Epelbaum, J., Mourre, C., Amoroso, S., Slama, A., Fosset, M., Lazdunski, M. (1993) ATP-modulated K⁺ channels sensitive to antidiabetic sulfonylureas are present in adenohypophysis and are involved in growth hormone release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 1340–1344.
- Berthoud, H.-R., Münzberg, H., Morrison, C.D. (2017) Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology* 152, 1728–1738.
- Binkofski, F., Loebig, M., Jauch-Chara, K., Bergmann, S., Melchert, U.H., Scholand-Engler, H.G., Schweiger, U., Pellerin, L., Oltmanns, K.M. (2011) Brain energy consumption induced by electrical stimulation promotes systemic glucose uptake. *Biological Psychiatry*, 70, 690–695.
- Block, J.P., He, Y., Zaslavsky, A.M., Ding, L., Ayanian, J.Z. (2009) Psychosocial stress and change in weight among US adults. *American Journal of Epidemiology*, 170, 181–192.
- Chan, O., Lawson, M., Zhu, W., Beverly, J.L., Sherwin, R.S. (2007) ATP-sensitive K(+) channels regulate the release of GABA in the ventromedial hypothalamus during hypoglycemia. *Diabetes*, 56, 1120–1126.
- Chandola, T., Brunner, E., Marmot, M. (2006) Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *British Medical Journal*, 332, 521–525.
- Chooi Y.C., Ding C, Magkos F. (2019) The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10.
- Christakis, N.A. & Fowler, J.H. (2007) The spread of obesity in a large social network over 32 years. *New England Journal of Medicine*, 357, 370–379.

- Chrousos, G.P. & Gold, P.W. (1992) The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267, 1244–1252.
- Coutinho, S., Rehfeld, J., Holst, J., Kulseng, B., Martins, C. (2018) Impact of weight loss achieved through a multidisciplinary intervention on appetite in patients with severe obesity. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 315, E91-E98.
- Dallman, M.F., Pecoraro, N., Akana, S.F., La Fleur, S.E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M.E., Bhatnagar, S., Laugero, K.D., Manalo, S. (2003) Chronic stress and obesity: a new view of 'comfort food'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 11696–11701.
- Dallman, M.F., Pecoraro, N.C., la Fleur, S.E. (2005) Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19, 275–280.
- De Cristóbal, J., Madrigal, J.L.M., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Leza, J.C., Moro, M.A. (2002) Aspirin inhibits stress-induced increase in plasma glutamate, brain oxidative damage and ATP fall in rats. *Neuroreport*, 13, 217–221.
- de Kloet, E.R., Joëls, M., Holsboer, F. (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 463–475.
- DiPietro, L., Yeckel, C.W., Gribok, A. (2012) Response to acute psychophysical stress and 24-hour glycemic control in healthy older people. *Journal of Aging Research*, 2012, 803864.
- Du, F., Zhu, X., Qiao, H., Zhang, X., Chen, W. (2007) Efficient In Vivo ³¹P Magnetization Transfer Approach for Noninvasively Determining Multiple Kinetic Parameters and Metabolic Fluxes of ATP Metabolism in the Human Brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 114, 103–114.
- Dungan, K., Braithwaite, S., Preiser J. (2009) Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 373, 1798-1807
- Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., Brownell, K. (2001) Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 37–49.
- Erecińska, M. & Silver, I. A. (1989) ATP and brain function. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9, 2–19.
- Esmaeili, M.H., Bahari, B., Salari, A.A. (2018) ATP-sensitive potassium-channel inhibitor glibenclamide attenuates HPA axis hyperactivity, depression- and anxiety-related symptoms in a rat model of Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 137, 265–276.
- Falkowska, A., Gutowska, I., Goschorska, M., Nowacki, P., Chlubek, D., Baranowska-Bosiacka, I. (2015) Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 25959–25981.
- Finucane, M.M., Stevens, G.A., Cowan, M.J., Danaei, G., Lin, J.K., Paciorek, C.J., Singh, G.M., Gutierrez, H.R., Lu, Y., Bahalim, A.N., Farzadfar, F., Riley, L.M., Ezzati, M., Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (2011) National, regional, and global trends in body-mass

index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. *Lancet*, 377, 557–567.

- Flaa, A., Aksnes, T.A., Kjeldsen, S.E., Eide, I., Rostrup, M. (2008) Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism*, 57, 1422–1427.
- Flegal, K.M., Graubard, B.I., Williamson, D.F., Gail, M.H. (2007) Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 298, 2028–2037
- Flegal, K.M., Kit, B.K., Orpana, H., Graubard, B.I. (2013) 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.
- Foley, P. & Kirschbaum, C. (2010) Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 91–96.
- Gordon, G.R.J., Choi, H.B., Rungta, R.L., Ellis-Davies, G.C.R., MacVicar, B.A. (2008) Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*, 456, 745–749.
- Grayson, B.E., Seeley, R.J., Sandoval, D.A. (2013) Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 24–37.
- Harris, J.J., Jolivet, R., Attwell, D. (2012) Synaptic energy use and supply. *Neuron*, 75, 762–777.
- Hitze, B., Hubold, C., van Dyken, R., Schlichting, K., Lehnert, H., Entringer, S., Peters, A. (2010) How the selfish brain organizes its supply and demand. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2, 7.
- Holdcroft, A., Hall, L., Hamilton, G., Counsell, S., Bydder, G., Bell, J. (2005) Phosphorus-31 Brain MR Spectroscopy in Women During and After Pregnancy Compared with Nonpregnant Control Subjects. *American Journal of Neuroradiology*, 26, 352-356.
- Huang, T.J., Verkhatsky, A., Fernyhough, P. (2005) Insulin enhances mitochondrial inner membrane potential and increases ATP levels through phosphoinositide 3-kinase in adult sensory neurons. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 28, 42–54.
- Inge, T.H., Courcoulas, A.P., Jenkins, T.M., Michalsky, M.P., Helmrath, M.A., Brandt, M.L., Harmon, C.M., Zeller, M.H., Chen, M.K., Xanthakos, S.A., Horlick, M., Buncher, C.R., Teen-LABS Consortium (2016) Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 374, 113–123.
- Iosifescu, D.V. & Renshaw, P.E. (2003) 31P-magnetic resonance spectroscopy and thyroid hormones in major depressive disorder: toward a bioenergetic mechanism in depression. *Harvard Review of Psychiatry*, 11, 51–63.
- Iwata, M., Ota, K.T., Li, X.Y., Sakaue, F., Li, N., Dutheil, S., Banasr, M., Duric, V., Yamanashi, T., Kaneko, K., Rasmussen, K., Glasebrook, A., Koester, A., Song, D., Jones, K.A., Zorn, S., Smagin, G., Duman, R.S. (2016) Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and

- Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biological Psychiatry*, 80, 12-22.
- Jastreboff, A.M., Sinha, R., Lacadie, C., Small, D.M., Sherwin, R.S., Potenza, M.N. (2013) Neural correlates of stress- and food cue-induced food craving in obesity: Association with insulin levels. *Diabetes Care*, 36, 394–402.
- Jauch-Chara, K., Binkofski, F., Loebig, M., Reetz, K., Jahn, G., Melchert, U.H., Schweiger, U., Oltmanns, K.M. (2015) Blunted brain energy consumption relates to insula atrophy and impaired glucose tolerance in obesity. *Diabetes*, 64, 2082–2091.
- Jauch-Chara, K., Friedrich, A., Rezmer, M., Melchert, U.H., G Scholand-Engler, H., Hallschmid, M., Oltmanns, K.M. (2012) Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes*, 61, 2261–2268.
- Jauch-Chara, K., Kistenmacher, A., Herzog, N., Schwarz, M., Schweiger, U., Oltmanns, K.M. (2014) Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100, 1003–1009.
- Jauch-Chara, K. & Oltmanns, K.M. (2014) Obesity - A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Progress in Neurobiology*, 114C, 84–101.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. (1999) Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154–162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H. (1993) The 'Trier Social Stress Test'- a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76–81.
- Kirschbaum, C., Prüssner, J. C., Stone, A.A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N., Hellhammer, D.H. (1995) Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57, 468–474.
- Kubera, B., Hubold, C., Wischnath, H., Zug, S., Peters, A. (2014) Rise of ketone bodies with psychosocial stress in normal weight men. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 43–48.
- Kubera, B., Hubold, C., Otte, S., Lindenberg, A.S., Zeiss, I., Krause, R., Steinkamp, M., Klement, J., Entringer, S., Pellerin, L., Peters, A. (2012a) Rise in Plasma Lactate Concentrations with Psychosocial Stress: A Possible Sign of Cerebral Energy Demand. *Obesity Facts*, 5, 384-392.
- Kubera, B., Hubold, C., Zug, S., Wischnath, H., Wilhelm, I., Hallschmid, M., Entringer, S., Langemann, D., Peters, A. (2012b) The brain's supply and demand in obesity. *Frontiers in Neuroenergetics*, 4, 4.
- Kudielka, B.M., Hellhammer, D.H., Wüst, S. (2009) Why do we respond so differently Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 2-18.
- Kyrou, I., Chrousos, G.P., Tsigos, C. (2006) Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1083, 77–110.

- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., Wüst, S., Pruessner, J.C., Rietschel, M., Deuschle, M., Meyer-Lindenberg, A. (2011) City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474, 498–501.
- Lehnert, T., Streltchenia, P., Konnopka, A., Riedel-Heller, S.G., König, H.-H. (2015) Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *European Journal of Health Economics*, 16, 957–967.
- Lin, A.-L., Fox, P.T., Hardies, J., Duong, T.Q., Gao, J.-H. (2010) Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 8446–8451.
- Loef, M., Walach, H. (2013) Midlife obesity and dementia: Meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity*, 21, E51–E55 .
- Madrigal, J.L., Olivenza, R., Moro, M.A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Rodrigo, J., Leza, J.C. (2001) Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 24, 420-429.
- Madsen, P.L., Hasselbalch, S.G., Hagemann, L.P., Olsen, K.S., Bülow, J., Holm, S., Wildschjødzt, G., Paulson, O.B., Lassen, N.A. (1995) Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 15, 485–491.
- Magistretti P.J. & Pellerin L. (1996) Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: evidence for a prominent role of astrocytes. *Cerebral Cortex*, 6, 50–61.
- Magistretti, P.J., Pellerin, L., Rothman, D.L., Shulman, R.G. (1999) Energy on demand. *Science*, 283, 496–497.
- McEwen, B.S. (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338, 171–179.
- McEwen, B.S., Bowles, N.P., Gray, J.D., Hill, M.N., Hunter, R.G., Karatsoreos, I.N., Nasca, C. (2015) Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, 18, 1353–1363.
- McTaggart, J.S., Clark, R.H., Ashcroft, F.M. (2010) The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *The Journal of Physiology*, 588, 3201–3209.
- Mensink, G.B.M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., Scheidt-Nave, C. (2013) Übergewicht und Adipositas in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*, 56, 786–794.
- Miki, T., Liss, B., Minami, K., Shiuchi, T., Saraya, A., Kashima, Y., Horiuchi, M., Ashcroft, F., Minokoshi, Y., Roeper, J., Seino, S. (2001) ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nature Neuroscience*, 4, 507–512.
- Myers, M.G. & Olson, D.P. (2012) Central nervous system control of metabolism. *Nature*, 491, 357–363.

- Naressi, A., Couturier, C., Castang, I., de Beer, R., Graveron-Demilly, D. (2001) Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Computers in Biology and Medicine*, 31, 269–286.
- Ogden, C.L., Yanovski, S.Z., Carroll, M.D., Flegal, K.M. (2007) The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132, 2087–2102.
- Oliver, G. & Wardle, J. (1999) Perceived effects of stress on food choice. *Physiology & Behavior*, 66, 511–515.
- Oltmanns, K.M., Melchert, U.H., Scholand-Engler, H.G., Howitz, M.C., Schultes, B., Schweiger, U., Hohagen, F., Born, J., Peters, A., Pellerin, L. (2008) Differential energetic response of brain vs. skeletal muscle upon glycemic variations in healthy humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294, R12–R16.
- Orellana, J.A., Moraga-Amaro, R., Díaz-Galarce, R., Rojas, S., Maturana, C.J., Stehberg, J., Sáez, J.C. (2015) Restraint stress increases hemichannel activity in hippocampal glial cells and neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 102.
- Orth, D.N. (1995) Cushing's syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 332, 791–803.
- Pan, J.W., Rothman, T.L., Behar, K.L., Stein, D.T., Hetherington, H.P. (2000) Human brain beta-hydroxybutyrate and lactate increase in fasting-induced ketosis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 20, 1502–1507.
- Pellerin, L. & Magistretti, P.J. (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 10625–10629.
- Pellerin, L. & Magistretti, P.J. (2012) Sweet sixteen for ANLS. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32, 1152–1166.
- Petrakova, L., Doering, B.K., Vits, S., Engler, H., Rief, W., Schedlowski, M., Grigoleit, J.-S. (2015) Psychosocial stress increases salivary alpha-amylase activity independently from plasma noradrenaline levels. *PLoS One*, 10, e0134561.
- Peters, A., Pellerin, L., Dallman, M.F., Oltmanns, K.M., Schweiger, U., Born, J., Fehm, H.L. (2007) Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Progress in Neurobiology*, 81, 61–88.
- Pocai, A., Lam, T.K., Gutierrez-Juarez, R., Obici, S., Schwartz, G.J., Bryan, J., Aguilar-Bryan, L., Rossetti, L. (2005) Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature*, 434, 1026–1031.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B.S., Sanacora, G. (2012) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 22–37.
- Ramnani, N. & Owen, A.M. (2004) Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 184–194.

- Rassow, J. (2008a) Abbau der Kohlenhydrate zu Pyruvat bzw. Laktat. In: Rassow J., Hauser K., Netzker R., Deutzmann R.: Biochemie. 2. Auflage, 74-99, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Rassow, J. (2008b) ATP-Synthese durch oxidative Phosphorylierung. In: Rassow J., Hauser K., Netzker R., Deutzmann R.: Biochemie. 2. Auflage, 164-182, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Rassow, J. (2008c) Neurochemie. In: Rassow J., Hauser K., Netzker R., Deutzmann R.: Biochemie. 2. Auflage, 763, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Ren, J., Sherry, A.D., Malloy, C.R. (2015) (31) P-MRS of healthy human brain: ATP synthesis, metabolite concentrations, pH, and T1 relaxation times. *Nuclear Magnetic Resonance in Biomedicine*, 28, 1455–1462.
- Rennie, K.L., Jebb, S.A. (2005) Prevalence of obesity in Great Britain. *Obesity Reviews*, 6, 11–12.
- Richter, J., Rabe, D., Duysen, K., Melchert, U.H., Oltmanns, K.M. (2019) Lactate infusion increases brain energy content during euglycemia but not hypoglycemia in healthy men. *NMR in Biomedicine*, 32, e4167.
- Riehemann, S., Volz, H.P., Smesny, S., Hübner, G., Wenda, B., Rössger, G., Sauer, H. (2000) Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia research. *Nervenarzt*, 71, 354–363.
- Roth, J., Qiang, X., Marbán, S.L., Redelt, H., Lowell, B.C. (2004) The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obesity Research*, 12, 88S–101S.
- Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C., Lau, D. C. (2007) Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *British Medical Journal*, 335, 1194-1199.
- Rutters, F., Nieuwenhuizen, A.G., Lemmens, S.G.T., Born, J.M., Westerterp-Plantenga, M.S. (2009) Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Obesity*, 17, 72–77.
- Schmoller, A., Hass, T., Strugovshchikova, O., Melchert, U.H., Scholand-Engler, H.G., Peters, A., Schweiger, U., Hohagen, F., Oltmanns, K.M. (2010) Evidence for a relationship between body mass and energy metabolism in the human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30, 1403–1410.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Seeley, R.J., Baskin, D.G. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661–671.
- Selye, H. (1936) A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32.
- Selye, H. (1950) Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*, 1, 1383–1392.
- Serlachius, A., Hamer, M., Wardle, J. (2007) Stress and weight change in university students in the United Kingdom. *Physiology & Behavior*, 92, 548–553.
- Seyssel, K., Suter, M., Pattou, F., Caiazzo, R., Verkindt, H., Raverdy, V., Jolivet, M., Disse, E., Robert, M., Giusti, V. (2018) A Predictive Model of Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass up to 5 Years After Surgery: a Useful Tool to Select and Manage Candidates to Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, 28, 3393–3399.
- Shaw, K., Gennat, H., O'Rourke, P., Del Mar, C. (2006) Exercise for overweight or

- obesity. The Cochrane Database of Systematic Reviews, CD003817.
- Sikorski, C., Spahlholz, J., Hartlev, M., and Riedel-Heller, S.G. (2016) Weight-based discrimination: An ubiquitous phenomenon? *International Journal of Obesity*, 40, 333–337.
- Spanswick, D., Smith, M.A., Mirshamsi, S., Routh, V.H., Ashford, M.L. (2000) Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nature Neuroscience*, 3, 757–758.
- Sutin, A.R., Stephan, Y., Terracciano, A. (2015) Weight Discrimination and Risk of Mortality. *Psychological Science*, 26, 1803–1811.
- Swinburn, B.A., Sacks, G., Hall, K.D., McPherson, K., Finegood, D.T., Moodie, M.L., Gortmaker, S.L. (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*, 378, 804–814.
- Tataranni, P.A., Larson, D.E., Snitker, S., Young, J.B., Flatt, J.P., Ravussin, E. (1996) Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *The American Journal of Physiology*, 271, E317–E325.
- Törnroth-Horsefield, S. & Neutze, R. (2008) Opening and closing the metabolite gate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 19565–19566.
- Tomiya, A.J., Carr, D., Granberg, E.M., Major, B., Robinson, E., Sutin, A.R., Brewis, A. (2018) How and why weight stigma drives the obesity “epidemic” and harms health. *BMC Medicine*, 16, 123.
- Tomiya, A.J., Dallman, M.F., Epel, E.S. (2011) Comfort food is comforting to those most stressed: evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1513–1519.
- Vanhamme, L., van den Boogaart, A., Van Huffel, S. (1997) Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Journal of Magnetic Resonance*, 129, 35–43.
- Wang, J., Rao, H., Wetmore, G.S., Furlan, P.M., Korczykowski, M., Dinges, D.F., Detre, J.A. (2005) Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 17804–17809.
- Wang, J., Korczykowski, M., Rao, H., Fan, Y., Pluta, J., Gur, R.C., McEwen, B.S., Detre, J.A. (2007) Gender difference in neural response to psychological stress. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 227–239.
- Wardzinski, E.K., Friedrichsen, L., Dannenberger, S., Kistenmacher, A., Melchert, U.H., Jauch-Chara, K., Oltmanns, K.M. (2019) Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and systemic glucose tolerance in men. *Journal of Neuroendocrinology*, 31, e12688.
- Wobrock, T., Scherk, H., Falkai, P. (2005) Magnetresonanzspektroskopie bei Schizophrenie. *Möglichkeiten und Grenzen. Radiologe*, 45, 124–136.
- Wyss, M.T., Jolivet, R., Buck, A., Magistretti, P.J., Weber, B. (2011) In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *The Journal of Neuroscience*, 31, 7477–7485.
- Xu, S. & Shen, J. (2009) Studying Enzymes by In Vivo C Magnetic Resonance Spectroscopy. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 55,

266–283.

Zellner, D.A., Loaiza, S., Gonzalez, Z., Pita, J., Morales, J., Pecora, D., Wolf, A. (2006) Food selection changes under stress. *Physiology & Behavior*, 87, 789–793.

Zhao, X.J., Zhao, Z., Yang, D.D., Cao, L.L., Zhang, L., Ji, J., Gu, J., Huang, J.Y., Sun, X.L. (2017) Activation of ATP-sensitive potassium channel by iptakalim normalizes stress-induced HPA axis disorder and depressive behaviour by alleviating inflammation and oxidative stress in mouse hypothalamus. *Brain Research Bulletin*, 130, 146–155.

7 Anhang

Die Studie wurde von der Ehtikkommission der Universität zu Lübeck bewilligt
(Aktenzeichen der Ethikkommission: 11-152, 2011).

8 Danksagungen

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Kerstin M. Oltmanns für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die Bereitstellung der zur Durchführung der Studie erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten und die Korrektur meiner Dissertation.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. Kamila Jauch-Chara und Dorothee Ullmann für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Alina Kistenmacher für ihre Freundlichkeit und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Uwe Melchert für die Durchführung und Auswertung der ³¹P-MRS.

Ich bedanke mich bei allen Probanden für ihre Teilnahme an der Studie.

Besonders danke ich meinen Eltern für ihre liebevolle Erziehung, die mein Studium und diese Promotion erst ermöglicht hat.

Besonders danke ich meiner Frau Evamarie für ihre entscheidende Unterstützung und große Geduld.

9 Lebenslauf

Name Jakob Richard Götsch
Geburtsdatum 04.10.1990
Geburtsort Göttingen
Konfession evangelisch-lutherisch

Beruf
seit 07/2016 Assistenzarzt in der Klinik für Radiologie der
Sozialstiftung Bamberg

Studium
06/2016 2. Staatsexamen mündlicher Teil
11/2014 - 10/2015 Praktisches Jahr
10/2014 2. Staatsexamen schriftlicher Teil
09/2011 1. Staatsexamen
10/2009 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu
Lübeck

Zeitraum der Dissertation

2012 Durchführung des klinisch-experimentellen Teils
2014 - 10/2015 Unterbrechung der Arbeit an der Dissertation zur Vorbereitung auf
das schriftliche 2. Staatsexamen und zum praktischen Jahr
10/2015 - 2021 Fertigstellung der Dissertation

