

Aus der Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

**Neuroglykopenische und autonome Symptome unter Stress und
stressbezogener Energiesupplementation bei normalgewichtigen
jungen Männern**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Ann-Sophie Lindenberg

aus Celle

Lübeck 2010

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

2. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Jens Möller

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.04.2012

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	7
2.1 Studienpopulation.....	7
2.2 Studienprotokoll	7
2.3 Stresstest (TSST).....	12
2.4 Erfassung der Symptome.....	14
2.5 Labormethoden.....	14
2.6 Statistische Analyse.....	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Basale Charakterisierung der Studienpopulation	16
3.2 Einfluss von Stress auf die neuroglykopenischen Symptome.....	17
3.3 Einfluss von Energiezufuhr und Stress auf den Abfall der neuroglykopenischen Symptome	19
3.4 Einfluss von Stress auf die autonomen Symptome	21
3.5 Einfluss von Energiezufuhr und Stress auf den Abfall der autonomen Symptome	21
3.6 Einfluss von Stress und Energiezufuhr auf die Symptome Sättigkeit, Völlegefühl, Hunger und Appetit.....	23
3.7 Hormonelle Antwort auf die Stress-Intervention	25
4 Diskussion.....	27
5 Zusammenfassung	32
6 Literaturverzeichnis	33
7 Anhang	40
8 Danksagungen.....	59
9 Lebenslauf	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienprotokoll.....	10
Tabelle 2: Basale Charakterisierung der Studienpopulation.....	16
Tabelle 3: Ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen für die Symptome Sättigkeit, Völlegefühl, Hunger und Appetit.....	23
Tabelle 4: Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets.....	49
Tabelle 5: Menge verzehrter Nahrungsmitteln in der Stress- und in der Nicht-Stress- Intervention (hochkalorisches Buffet).....	54
Tabelle 6: Ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen für die Stresshormone.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Lieferkette des menschlichen Gehirns.....	3
Abbildung 2: Studiendesign.....	8
Abbildung 3: Blutglukosekonzentrationen in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	18
Abbildung 4: Neuroglykopenische Symptome in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	20
Abbildung 5: Autonome Symptome in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	22
Abbildung 6: Das Symptom „Satttheit“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	24
Abbildung 7: Adrenalin-, Noradrenalin-, ACTH- und Kortisol-Konzentrationen in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	26
Abbildung 8: Energie- und Makronährstoffaufnahme vom hochkalorischen Buffet in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	53
Abbildung 9: Das Symptom „Völlegefühl“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	55
Abbildung 10: Das Symptom „Hunger“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	56
Abbildung 11: Das Symptom „Appetit“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	57

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	= Analysis of variance
ATP	= Adenosintri-phosphat
BE	= Blutentnahme
BMI	= Body-Mass-Index
CIS	= <i>Cerebral insulin suppression</i>
FEV	= „Fragebogen zum Essverhalten“
GABA	= γ -Aminobuttersäure
GLUT	= Glukosetransporter
HHA-Achse	= Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
h.k.	= hochkalorisch
i.v.	= intravenös
K _{ATP} -Kanal	= ATP-sensitiver Kalium-Kanal
MW	= Mittelwert
n.k.	= niedrigkalorisch
SF	= Standardfehler
TICS	= “Trier Inventar zum chronischen Stress”
TSST	= <i>Trier Social Stress Test</i>
VMH	= Ventromedialer Hypothalamus

1 Einleitung

Das Gehirn nimmt eine Sonderstellung im Energiestoffwechsel ein. Bereits 1921 lieferte die Pathologin Marie Krieger erste Belege dafür, dass sich das Gehirn „selbstsüchtig“ (engl. „*selfish*“) verhält. Marie Krieger untersuchte die Organmassen bei Menschen, die an Abmagerung verstorben waren. Die Masse des Gehirns blieb konstant, während alle anderen Organe wie Herz, Leber, Nieren und Pankreas etwa 40% ihrer Masse verloren (Krieger, 1921). In jüngerer Zeit wurde diese Beobachtung auch mit modernsten Messmethoden sowohl in human- als auch in tierexperimentellen Studien bestätigt (Goodman et al., 1984; Gong et al., 1998; Miller et al., 2002; Kind et al., 2005; Muhlau et al., 2007; Bosy-Westphal et al., 2009). Bereits 1889 beobachtete Luigi Luciani fastende Menschen und spekulierte darüber, dass das Gehirn aktiv Energie aus dem Körper anfordern müsste, um eine zerebrale Energiehomöostase aufrechtzuerhalten (Luciani, 1889).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Energieverteilung innerhalb des Organismus nicht gleichmäßig erfolgt, sondern, dass zwischen dem Gehirn und den anderen Organen eine Konkurrenzsituation um Energieressourcen besteht. In dieser Konkurrenzsituation behandelt das Gehirn die Regulation seines eigenen Energiegehalts vorrangig, es verhält sich somit „selbstsüchtig“ (Peters et al., 2004).

Das Gehirn verbraucht täglich etwa 130g Glukose (Reinmuth et al., 1965). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen Glukoseaufnahme eines normalgroßen und normalgewichtigen Mannes von etwa 200g $\frac{2}{3}$ der zirkulierenden Glukose. Im Tiefschlaf nimmt das Gehirn 40% weniger Glukose auf (Boyle et al., 1994). In einer milden Stressbelastung steigt die Glukoseaufnahme des Gehirns um mehr als 10% über diesen Durchschnittsbedarf an (Madsen et al., 1995). Solch eine augenblickliche Erhöhung deutet auf die Existenz eines zugrundeliegenden zerebralen Anforderungsmechanismus hin. Des Weiteren steigt der zerebrale Glukoseverbrauch während fokaler physiologischer neuronaler Aktivität (Fox et al., 1988). In diesen zwei Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl bei mentalem Stress als auch bei erhöhter fokaler neuronaler Aktivität der gleichzeitige Anstieg des zerebralen Sauerstoffverbrauchs weitaus weniger ausgeprägt war.

Aufgrund dieser Beobachtung kann vermutet werden, dass die zusätzlich aufgenommene Glukose nicht sofort oxidiert wird (Fox et al., 1988; Madsen et al., 1995). In Tierstudien, die den zerebralen Metabolismus während zerebraler Aktivierung untersuchen, wurde gezeigt, dass intermediäre metabolische Produkte akkumulieren und anschließend oxidiert werden (Madsen et al., 1999). Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, ob der zerebrale Energiebedarf unter Stress wirklich ansteigt.

Bedarf, Angebot und Nachfrage sind Begriffe aus der Ökonomie und Logistik. In einer kürzlich erschienen Studie wurden die Prinzipien und Gesetze von Lieferketten verwendet, um den zentralen und peripheren Energiemetabolismus weiter zu charakterisieren (Peters et Langemann, 2009). Die Lieferkette des Gehirns beschreibt den Energiefluss von der entfernten zur näheren Umgebung, in den Körper und von dort zum Gehirn als Endverbraucher. Diese Lieferkette ist verzweigt, d.h. es ist möglich, dass Energie in die Seitenspeicher wie Muskel- und Fettgewebe fließt. In derartigen ökonomischen Lieferketten unterscheidet man zwei Prinzipien: das „*Push*-Prinzip“, bei dem der Energiefluss vom Anbieter bestimmt wird und das „*Pull*-Prinzip“, bei dem der Energiefluss vom Empfänger bestimmt wird (Slack et al., 2004). Anders gesagt sind die Flüsse durch Angebot und Nachfrage reguliert. Beträgt das Verhältnis von *Push*- und *Pull*-Komponenten beispielsweise 50:50, so wird die Hälfte des Flusses vom Anbieter und die andere Hälfte vom Empfänger bestimmt. Ist der Bedarf des Empfängers jedoch besonders hoch, ändert sich das Verhältnis von *Push*- und *Pull*-Komponenten, so dass beispielsweise 90% des Flusses vom Empfänger und nur 10% vom Anbieter bestimmt werden. In der Wirtschaft hat man herausgefunden, dass Lieferkettenprozesse, in denen *Pull*-Komponenten dominieren, besonders effizient und schnell ablaufen. Betrachtet man den menschlichen Energiestoffwechsel als Lieferkette, so dient der „*Brain-Pull*“ bei erhöhtem zerebralem Bedarf der aktiven Anforderung von Energie aus dem Körper. Nahrungsaufnahme dient als „*Body-Pull*“-Mechanismus der Wiederauffüllung der Speicher und der Erhöhung der Blutglukosekonzentration (Abbildung 1).

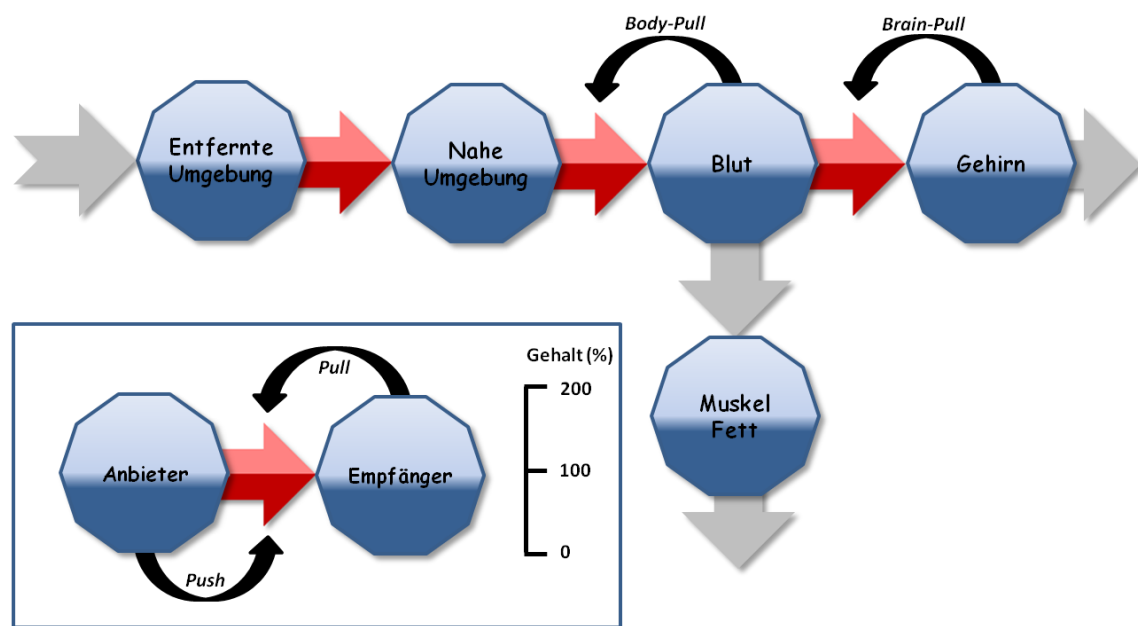


Abbildung 1: Die Lieferkette des menschlichen Gehirns.

Eingefügtes Schema: In ökonomischen Lieferketten unterscheidet man zwei Komponenten des Energieflusses. Der Anteil des Flusses, der durch den Anbieter bestimmt wird, heißt *Push*-Komponente (dunkler Anteil der Pfeile), der Anteil, der durch den Empfänger bestimmt wird (heller Anteil der Pfeile).

Quelle: Peters, A.: Stau in der Lieferkette. Die Ursache von Adipositas aus heutiger Sicht. *internist. prax.* 50:762 (2010).

Das Gehirn besitzt zwei synergistisch wirkende „*Brain-Pull*“-Mechanismen, einen direkten und einen allokativen. Der direkte „*Brain-Pull*“-Mechanismus wirkt über die Astrozyten, die Versorgungszellen der Neuronen. Über Ausläufer und Endfüßchen bilden sie Kontakte mit den Endothelzellen der Hirnkapillaren und können so Glukosemoleküle aus dem Blutkreislauf aufnehmen und ihrem benachbarten Neuron zur Verfügung stellen. Für den Transport von Glukose aus dem Blut in die Astrozyten sind Glukosetransporter-1- (GLUT1) Moleküle verantwortlich. Sind die GLUT1-Moleküle geöffnet, gelangt Glukose in die Astrozyten. Die GLUT1-Moleküle sind an ihrem intrazellulären Anteil mit Adenosintrisphosphat (ATP)-Bindungskassetten ausgestattet (Blodgett et al., 2007). Sobald diese Bindungsstellen kein ATP mehr binden, öffnet sich der Transportkanal des GLUT1-Moleküls durch eine Konformationsänderung. Glukose kann in die Zellen hineinfließen.

Dieser molekulare Mechanismus ist ein *Pull*-Mechanismus, denn der Energiefluss wird vom Füllstand des Empfängers, d.h. des Astrozyten bestimmt.

Über einen allokativen „*Brain-Pull*“-Mechanismus fordert das Gehirn auf systemischer Ebene Energie aus dem Körper an. Dieser Mechanismus beschränkt die periphere, über insulinabhängige Glukosetransporter-4- (GLUT4) vermittelte Energieaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe. Dadurch erhöht sich das Energieangebot für das Gehirn via insulinunabhängiger GLUT1 (Peters et al., 2007). Im ventromedialen Hypothalamus (VMH) gibt es Neuronen, die sensitiv auf die Veränderungen von intrazellulärem ATP reagieren. Bei einem Abfall der intrazellulären ATP-Konzentration, depolarisieren diese Neuronen (Miki et al., 2001). Über glutamaterge Mechanismen aktivieren sie das sympathoadrenale System (Tong et al., 2007) und hemmen so die Insulinsekretion und -wirkung (Woods et al., 1974, Ahren, 2000; Mulder et al., 2005). Bei mangelhafter Hirnversorgung inhibieren diese Nerven innerhalb von Minuten komplett die Insulinsekretion (Frühwald-Schultes et al., 2000). VMH-getriggerte sympathische Efferenzen projizieren ebenfalls zur Muskulatur und zum Fettgewebe. Dort inhibieren sie die insulinabhängige Wirkung des GLUT4. Die an Fettzellen freigesetzten Katecholamine interferieren auf molekularer Ebene mit dem „*trafficking*“ von GLUT4-Molekülen vom Zellinneren zur Zellmembran (Mulder et al., 2005). Auf diese Weise sind die VMH-Neuronen in der Lage, den Glukosefluss in die Speicher (Muskeln, Fett) zu limitieren. In zwei Tierversuchen, welche den Effekt zerebraler Ischämie untersuchten, wurde ein bei zerebraler Ischämie fehlender Insulinanstieg nach einer Glukosegabe beschrieben (Harada et al., 2009). Diese Beobachtung wurde durch Stress verstärkt (McPherson et al., 2009). Kürzlich wurde auch bei Menschen gezeigt, dass nach psychosozialen Stress mit sympathoadrenaler Stressantwort und anschließender Nahrungsaufnahme nur die Blutglukosekonzentration, nicht aber die Insulinkonzentration ansteigt. Dieser Mechanismus, der „*Brain-Pull*“-Funktionen erfüllt, wird „*cerebral insulin suppression*“ (CIS) genannt (Hitze et al., 2010).

Wann kommt es zu einem Missverhältnis von Energieangebot und -nachfrage? Addison Patienten, die einen Funktionsverlust ihres gesamten Stresssystems aufweisen,

haben nicht nur eine verminderte sympatho-adrenale Aktivität, sondern leiden auch an neuroglykopenischen Symptomen (Klement et al., 2010). „Neuroglykopenie“ (griechisch: neuron = Nerv, glykos = süß/ Zucker, -penie = Armut) entspricht einer Knappheit von Energie (Glukose) im Gehirn, bei der verschiedene Symptome auftreten, die als neuroglykopenische Symptome bezeichnet werden. Zu diesen Symptomen gehören: Kribbelgefühl, verschwommenes Sehen, Konzentrationsschwäche, Schwindel und Schwäche. Aus der Hypoglykämieforschung ist bekannt, dass neuroglykopenische Symptome typischerweise bei einer Blutglukosekonzentration unter 2,7 mmol/l auftreten. Seit mehr als 20 Jahren werden neuroglykopenische Symptome mit standardisierten Fragebögen erfasst (Mitrakou et al., 1991). Diese neuroglykopenischen Symptome sind bei Addison Patienten nicht nur unter Ruhebedingungen stärker ausgeprägt als bei Gesunden, sondern steigen auch durch Stress noch weiter an. Darüber hinaus treten diese Symptome bei Addison Patienten bei höheren Blutglukosekonzentrationen auf als bei Gesunden (Gittleson, 1996). Dieses zerebrale Energiedefizit kann teilweise durch Aufnahme hochkalorischer Lebensmittel gesenkt werden (Klement et al., 2010). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass das Gehirn bei einem Funktionsverlust des Stresssystems nicht genug Energie anfordern kann, um seinen Bedarf zu decken. Ein adäquater Anforderungsmechanismus, d.h. ein effizienter „Brain-Pull“, ist bei Addison Patienten nicht möglich, jedoch unverzichtbar für die Aufrechterhaltung der zerebralen Energiehomöostase.

Ein weiteres Missverhältnis von Bedarf und Angebot tritt bei Hypoglykämie auf. Dieses Missverhältnis entsteht aufgrund eines zu niedrigen Angebots für das Gehirn. Ist die Blutglukosekonzentration zu niedrig (z.B. aufgrund einer zu hohen Insulindosis bei Patienten mit Diabetes mellitus), ist der Bedarf des Gehirns größer als das Angebot. Es entwickelt sich ein neuroglykopenischer Zustand, der ein zerebrales Energiedefizit anzeigt. Das Gehirn aktiviert über den beschriebenen allokativen „Brain-Pull“-Mechanismus (CIS) das Stress-System, d.h. das sympathische Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHA-Achse), um Energie aus dem Körper anzufordern. Das sympathische Nervensystem gehört wie auch das parasympathische und das enterische Nervensystem zum autonomen Nervensystem. Geprägt wurde der Begriff des autonomen

Nervensystems vom Physiologen John Newport Langley (1852 – 1925). Es wird als „autonom“ bezeichnet, da es - im Gegensatz zu den willkürlichen Reaktionen des somatischen Nervensystems - vom Menschen nicht willentlich beeinflussbare Regulationsvorgänge vermittelt. Autonome Symptome sind Empfindungsstörungen, die diesem autonomen Nervensystem zugeordnet werden: Ängstlichkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen und Nervosität. Zurzeit gibt es jedoch noch keine Studien, die das Auftreten dieser Symptome unter psychosozialen Stress untersucht haben.

Ist Stress ebenfalls durch ein zerebrales Missverhältnis von Angebot und Nachfrage gekennzeichnet? Entsteht ein solches Missverhältnis aufgrund eines veränderten zerebralen Bedarfs? Falls dies so ist, müssten sich bei einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der HHA-Achse ein neuroglykopenischer Zustand unter Normoglykämie und autonome Symptome entwickeln, so wie es bei einer Hypoglykämie auftritt. Steigt die Nahrungsaufnahme zur Normalisierung des neuroglykopenischen Zustandes nach dem Stress an?

Ziel der Studie

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen untersucht:

1. Führt psychosozialer Stress zu einer Entwicklung neuroglykopenischer Symptome unter Normoglykämie?
2. Führt psychosozialer Stress zu einem Anstieg autonomer Symptome?

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Studienteilnehmer wurden in Lübeck mittels öffentlicher Aushänge rekrutiert (Anhang I). Folgende Einschlusskriterien mussten dabei erfüllt werden: normale körperliche Untersuchung, keine körperlichen oder psychischen Erkrankungen, kein Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus, keine Nachtarbeit, keine Schlafstörungen oder außergewöhnlicher Stress während der letzten zwei Wochen und keine Blutspende in den letzten vier Wochen vor Teilnahme an der Studie. Ebenso war ein unauffälliges Routinelabor¹ zur Teilnahme an der Studie erforderlich. Abweichungen des Essverhaltens und chronischer Stress wurden mittels „Fragebogen zum Essverhalten“ (FEV) (Pudel et Westenhöfer, 1989) und „Trier Inventar zum chronischen Stress“ (TICS) (Schulz et al., 2004) ausgeschlossen.

Nach Ausschluss von 13 Probanden nahmen 40 gesunde männliche Probanden im Alter von 18 bis 33 Jahren ($22,2 \pm 0,5$ Jahre) an der vorliegenden Studie teil. Ihr Body Mass-Index (BMI) lag im Normalbereich (19,8 bis 25,2 ($22,6 \pm 0,3$) kg/m²).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (Antragsnummer: 06-050; genehmigt am 30.08.2006). Jeder Proband wurde über die Fragestellung, den Ablauf und die möglichen Risiken des Versuchs aufgeklärt und willigte schriftlich ein (Anhang II).

2.2 Studienprotokoll

Die 40 Probanden wurden randomisiert in vier Gruppen eingeteilt, die sich in der Art der Energiezufuhr unterschieden [Gruppe 1: hochkalorisches Buffet und Ringer-Infusion [intravenöse (i.v.) Kontrolle, Placebo], Gruppe 2: niedrigkalorischer Salat (orale Kontrolle) und i.v. Kontrolle, Gruppe 3: Dextrose-Infusion und orale Kontrolle, Gruppe 4: Laktat-

¹ bestehend aus:

kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten), Gerinnung (Quick, INR und PTT), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium und Bikarbonat), Metabolite (Glukose, Laktat, Harnstoff, HDL und LDL-Cholesterin und Triglyceride) und Enzyme (GOT, GPT, GT und CK), sowie Albumin und TSH

Infusion und orale Kontrolle]. Jeder Proband nahm an zwei Sitzungen (Stress- und Nicht-Stress-Intervention) mit einem Mindestabstand von zwei bis vier Wochen zwischen beiden Sitzungen teil. Die Reihenfolge dieser beiden Sitzungen wurde balanciert (Abbildung 2).

Gruppe 1: h.k. Buffet + i.v. Kontrolle (Ringer-Infusion) (n= 10)

Basal	Stress	+ h.k. Buffet	+ i.v. Kontrolle
Basal	Nicht-Stress	+ h.k. Buffet	+ i.v. Kontrolle
15:00	16:00	17:00	18:00
			19:00

Gruppe 2: n.k. Salat + i.v. Kontrolle (Ringer-Infusion) (n= 10)

Basal	Stress	+ n.k. Salat	+ i.v. Kontrolle
Basal	Nicht-Stress	+ n.k. Salat	+ i.v. Kontrolle
15:00	16:00	17:00	18:00
			19:00

Gruppe 3: Dextrose-Infusion + orale Kontrolle (n.k. Salat) (n= 10)

Basal	Stress	+ Dextrose-Infusion	+ orale Kontrolle
Basal	Nicht-Stress	+ Dextrose-Infusion	+ orale Kontrolle
15:00	16:00	17:00	18:00
			19:00

Gruppe 4: Laktat-Infusion + orale Kontrolle (n.k. Salat) (n= 10)

Basal	Stress	+ Laktat-Infusion	+ orale Kontrolle
Basal	Nicht-Stress	+ Laktat-Infusion	+ orale Kontrolle
15:00	16:00	17:00	18:00
			19:00

Abbildung 2: Studiendesign

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

Der Versuch wurde einfach blind durchgeführt, d.h. ich konnte die Probanden den Gruppen zuordnen, die Probanden wussten jedoch nicht, welche Infusion sie erhielten. Um dies sicherzustellen, wurden die Infusionen in Aluminiumfolie gehüllt.

Da diese Studie Teil eines größeren Projektes ist, habe ich in der Versuchsdurchführung mit drei weiteren Doktorandinnen, die jeweils eine andere Fragestellung bearbeitet haben, zusammengearbeitet: Saskia Otte, Kristin Schlichting und Irena Zeiß. Sie haben thematisch abgetrennte Hypothesen bearbeitet. Durch die Komplexität des Studienprotokolls und den großen Umfang war es nötig, die Versuche gemeinsam durchzuführen. In Tabelle 1 sind die für meine Dissertation wichtigen Tätigkeiten dargestellt.

Tabelle 1: Studienprotokoll

Uhrzeit	BE	Fragebögen	Sonstiges
12:30	Routine-labor	„Fragebogen zum Essverhalten“ und „Trier Inventar zum chronischen Stress“	Aufklärung, Anamnese, körperliche Untersuchung, Legen der zwei Venenverweilkanülen, standardisiertes Essen
14:30		autonome und neuroglykopenische Symptome (Fragebogen)	
15:00	BE 1		250ml Ringer-Infusion
15:15	BE 2		
15:30	BE 3		
15:45	BE 4		
16:00	BE 5		Ringer-Infusion Stopp, experimentelle Infusion Start ⁺ , Vorbereitung zum TSST
16:10			Beginn TSST
16:25	BE 6	autonome und neuroglykopenische Symptome (Fragebogen)	Ende TSST
16:30	BE 7		Buffet/ Salat*
16:40	BE 8		experimentelle Infusion Stopp
17:00	BE 9		
17:15	BE 10		
17:30	BE 11		
17:45	BE 12		
18:00	BE 13	autonome und neuroglykopenische Symptome (Fragebogen)	
18:30	BE 14		
19:00	BE 15		
19:30	BE 16		

Abkürzungen: BE: Blutentnahme, TSST: Trier Social Stress Test

⁺ Gruppe 1 und 2: Ringer-Infusion; Gruppe 3: Dextrose-Infusion; Gruppe 4: Laktat-Infusion

* je nach Bedingung: hochkalorisches Buffet (Gruppe 1) oder niedrigkalorischer Salat (Gruppen 2-4)

Nach einer Nüchternperiode von 2 ½ Stunden erschienen die Probanden um 12:30 Uhr im Haus für Klinisch-Experimentelle Forschung der Universität zu Lübeck. Im Versuchsraum wurden zur Kommunikation und Beobachtung des Probanden ein Mikrofon und eine Videokamera installiert. Nach der Anamnese und einer körperlichen Untersuchung wurde den Probanden an beiden Armen jeweils retrograd eine Venenverweilkanüle (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in eine Vene am Unterarm gelegt. Nach Abnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des Routinelabors wurde durch die eine Kanüle die Infusion gegeben; die andere Kanüle diente den Blutentnahmen. Sie war mit einem langen, dünnen Schlauch verbunden, der durch ein Loch in der Wand in den Nebenraum führte, so dass die Probanden durch die Blutabnahmen nicht gestört wurden. Um die Kanüle offen zu halten, wurde nach jeder Blutentnahme über diesen Zugang eine isotonische Kochsalzlösung (0,9%; Berlin-Chemie AG Menarini, Berlin, Deutschland) infundiert.

Bei jeder Blutentnahme wurden drei S-Monovetten der Firma Sarstedt (Fluoridplasma, Füllmenge 2,6ml; Kalium EDTA, Füllmenge 4,9ml; Serum Gel, Füllmenge 4,9ml) und ein ClinRep-Entnahme-System zur anschließenden Bestimmung der Katecholamine (Roche, Füllmenge 5ml) gefüllt.

Das Körpergewicht wurde auf einer elektronischen Waage auf 0,5kg und die Körpergröße mit einem Stadiometer auf 1cm genau gemessen. Der BMI wurde als Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m²) berechnet. Anschließend wurde ein standardisiertes Mittagessen bestehend aus Kartoffeln, Kaiser-Gemüse, Butter, Hühnchenbrust, Margarine, Bratensoße, Tomaten und Joghurtdressing gereicht. Von 15:00 Uhr bis 16:00 Uhr erhielt jeder Proband 250ml Ringer-Infusion (isoosmolar; Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Wasser enthaltend; Berlin-Chemie AG Menarini, Berlin, Deutschland), um den Wasserhaushalt auszubalancieren und den nachfolgenden Blutverlust zu kompensieren.

Zwischen 15:00 und 16:00 Uhr fanden die Blutabnahmen in einem Intervall von 15 Minuten statt. Um 16 Uhr startete die experimentelle Infusion für 40 Minuten [entweder Placebo (d.h. Ringer, Gruppen 1 und 2) oder Energie (d.h. Dextrose oder Laktat, Gruppen 3 und 4)]. Die Ringer-Infusion wurde mit einer Infusionsflussrate von 7,5ml/h/kg Körpergewicht (KG) gegeben (Versuchsgruppen 1 und 2). In einem Vorversuch wurde die Dosierung von Dextrose und Laktat ermittelt, um eine effiziente und sichere Dosierung zu

definieren. Die Dextrose-Infusion (500ml Dextrose-Infusion, 0,25molar; DeltaSelect GmbH, Dreireich, Deutschland) wurde mit einer Infusionsflussrate von 5,4ml/h/kg KG gegeben (Versuchsgruppe 3). Die Laktat-Infusion (500ml Laktat-Infusion, 0,4 molar; Universitätsapotheke der Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland) wurde mit einer Infusionsflussrate von 7,5 ml/h/kg KG gegeben (Versuchsgruppe 4). Die Dextrose-Infusion zeigte einen deutlichen Anstieg der Blutglukosekonzentration auf 163% (Stress-Intervention) und auf 140% (Nicht-Stress-Intervention) und die Laktat-Infusion einen deutlichen Anstieg der Blutlaktatkonzentration auf 326% (Stress-Intervention) und auf 338% (Nicht-Stress-Intervention).

Um 16:00 Uhr begann der Trier Social Stress Test (TSST). Direkt nach dem Stresstest (um 16:25 Uhr und um 16:30 Uhr) fanden Blutabnahmen statt. Um 16:30 Uhr wurde entweder das hochkalorische Buffet (Gruppe 1) (zur Zusammensetzung des Buffets s. Anhang III) oder ein niedrigkalorischer Salat (Gruppen 2-4) gereicht. Das Buffet bzw. der Salat standen bis 17:30 Uhr zur Verfügung. Zuvor wurden die Lebensmittel gewogen, so dass durch ein erneutes Abwiegen nach 17:30 Uhr die Menge der konsumierten Lebensmittel errechnet werden konnte. Diese wurden hinsichtlich der Energie und der Makronährstoffe von einer Ernährungswissenschaftlerin analysiert. Durchschnittlich nahmen die Probanden der Versuchsgruppen 2-4 (niedrigkalorischer Salat) folgende Energie und Makronährstoffe auf: Energie: $43,6 \pm 2,9$ kcal, Kohlenhydrate: $11,1 \pm 2,7$ g, Fett: $0,2 \pm 0,0$ g und Eiweiß: $1,2 \pm 0,1$ g. Während und nach dem Essen wurden neun Blutentnahmen nach folgendem Schema durchgeführt: 16:40 Uhr; zwischen 17:00 Uhr und 18:00 Uhr alle 15 Minuten und zwischen 18:00 Uhr und 19:30 Uhr alle 30 Minuten.

Der Ablauf in der Kontrollsituation war identisch, außer dass der Stresstest nicht durchgeführt wurde.

2.3 Stresstest (TSST)

Der Trier Social Stress Test (TSST) ist ein standardisiertes Verfahren, um unter Studienbedingungen psychosozialen Stress zu erzeugen (Kirschbaum et al., 1993). Um 16:00 Uhr wurde der Proband in einen anderen Raum geführt, in dem bereits ein Komitee bestehend aus einem Mann und einer Frau an einem Tisch saß und ein Mikrofon sowie

eine Videokamera installiert waren. Das Komitee begrüßte den Probanden nicht und stellte ihm während des gesamten Stresstests nur standardisierte Fragen oder Anweisungen (Anhang IV). Der Versuchsleiter (einer der Doktorandinnen) erklärte dem Probanden, wie der Stresstest ablaufen würde. Der erste Teil des Tests bestand aus einem Bewerbungsgespräch (5 Minuten). Das Komitee wurde vom Versuchsleiter als das Gremium vorgestellt, das darüber entscheidet, ob der Proband die Anstellung bekommt oder nicht. Es sei geschult in Verhaltensbeobachtung und werde sich Notizen über das Vorstellungsgespräch machen und dabei insbesondere auf Gestik und Mimik achten. Das Gespräch werde auch von der Videokamera und dem Tonbandgerät aufgezeichnet, so dass spätere Analysen des Verhaltens und der Stimme gemacht werden könnten. Der Proband sollte das Gremium überzeugen, dass er sich aufgrund seiner persönlichen Charaktereigenschaften für diese Stelle besonders eigne.

Zunächst hatte der Proband eine kurze Vorbereitungszeit (3 Minuten), in der er sich zwar Notizen machen konnte, die aber während des Vorstellungsgesprächs nicht verwendet werden durften. Anschließend wurde der Proband gebeten, sich vor das Mikrophon und die Videokamera zu stellen und eine freie Rede zu halten (5 Minuten). War die Rededauer kürzer als 5 Minuten, wies das Komitee den Probanden auf die verbleibende Restzeit hin. Schweg der Proband erneut, fing das Komitee nach einer Pause von 20 Sekunden an, vorbereitete Fragen zu stellen (Anhang IV). Im Gegensatz zu einem üblichen Bewerbungsgespräch wurden keine aufmunternden Worte gesprochen und der Proband wurde nicht durch freundliche Gestik oder Mimik unterstützt.

Der zweite Teil des Stresstests (5 Minuten) bestand aus einer Rechenaufgabe. Das Komitee bat den Probanden von der Zahl 2023 in 17er-Schritten rückwärts zu zählen. Dabei sollte er so schnell und so fehlerfrei wie möglich rechnen. Wenn er sich verrechnete, wurde er darauf aufmerksam gemacht und musste wieder bei der Zahl 2023 beginnen.

Nach Ablauf des Tests führte der Versuchsleiter den Probanden in den Versuchsraum zurück, in dem er sofort wieder an das Blutentnahmesystem angeschlossen wurde. 5 Minuten nach dem Stresstest wurde dem Probanden entweder das hochkalorische Buffet (Gruppe 1) oder der niedrigkalorische Salat (Gruppen 2-4) gereicht.

2.4 Erfassung der Symptome

Mithilfe eines Fragebogens (Anhang V) wurden 27 verschiedene Symptome der Probanden zu Beginn (14:30 Uhr), direkt nach dem Stresstest (16:25 Uhr) und 1,5 Stunden nach dem hochkalorischen Buffet / niedrigkalorischen Salat, bzw. Stresstest (18:00 Uhr) erfasst (Tabelle 1). Sie bewerteten diese Symptome von 0 (überhaupt nicht) bis 9 (sehr). Als neuroglykopenische Symptome fasste ich für die Auswertung Kribbelgefühl, verschwommenes Sehen, Konzentrationsschwäche, Schwindel und Schwäche zusammen. Folgende Symptome wertete ich im Anschluss unter dem Oberbegriff „autonome Symptome“ aus: Ängstlichkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen und Nervosität.

Die Werte wurden jeweils für autonome und neuroglykopenische Symptome gemittelt.

Die Symptome Sättigkeit, Völlegefühl, Hunger und Appetit betrachtete ich getrennt.

2.5 Labormethoden

Die Kalium-EDTA-Plasmamonovetten und die Entnahmesysteme für Katecholamine zentrifugierte ich sofort nach der Blutentnahme 15 Minuten bei 1000 Umdrehungen / min und 4°C. Die Serummonovetten lagerte ich zunächst 20 Minuten nach der Blutentnahme stehend bei Raumtemperatur, ehe ich sie 10 Minuten bei 2500 Umdrehungen / min und 4°C zentrifugierte (jeweils mit Sigma Laborzentrifuge Typ 3-16 K, Osterode am Harz, Deutschland). Die Überstände wurden abpipetiert und bei – 60°C bis zur Analyse aufbewahrt.

Die im Folgenden beschriebenen Laboranalysen wurden von den MTAs der klinischen Forschergruppe KFO 126 übernommen: Die Plasmaglukosekonzentration wurde durch die Hexokinasereaktion gemessen (Abbott Clinical Chemistry, IL, USA, Intra-Assay and Inter-Assay CV: <5%). Mithilfe des Immulite 2000 System (Siemens, Los Angeles, USA) wurden die Plasma-ACTH-Konzentrationen und die Serumkortisolkonzentrationen durch immunometrische Proben bestimmt. (ACTH: Intra-Assay CV: 6,7-9,5%; Inter-Assay CV: 6,1-10,0%; Kortisol: Intra-Assay CV: 5,2-7,4%, Inter-Assay CV: 7,2-9,4%).

Die Plasmakatecholaminkonzentration wurden durch HPLC analysiert (Chromsystems Diagnostics by HPLC, München, Deutschland, Intra-Assay CV 1,7-11,4%, Inter-Assay CV 3,7- 12,7%).

2.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse der Daten habe ich die Statistiksoftware SPSS verwendet (SPSS 12.0, Inc., Chicago, USA). In der deskriptiven Statistik wurden die Daten als Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (SF) angegeben.

Durch gepaarte t-Tests wurden Unterschiede zwischen Stress- und Nicht-Stress-Bedingung bei einem Probanden berechnet. Um Unterschiede im Alter und BMI, sowie in den Ergebnissen des FEV und des TICS zwischen den Gruppen zu bestimmen, wurde eine Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) durchgeführt. Die weiteren Analysen basieren auf der Varianzanalyse ANOVA für wiederholte Messungen. Die ANOVA für wiederholte Messungen wurde angewendet, um zu untersuchen, ob es über die Zeit Unterschiede zwischen Stress- und Nicht-Stress-Intervention gab. Als „within-subject-factors“ wurden „Intervention“ (Stress-Intervention vs. Nicht-Stress-Intervention) und Zeit eingegeben und als „between-subject-factor“ wurde die „Versuchsgruppe“ eingegeben (Gruppe 1: hochkalorisches Buffet, Gruppe 2: niedrigkalorischer Salat, Gruppe 3: Dextrose-Infusion, Gruppe 4: Laktat-Infusion).

Als Signifikanzniveau wurde $P < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Basale Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 2 dargestellt. Hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index und der Ergebnisse des Fragebogens zum Essverhalten und des „Trier Inventar zum chronischen Stress“ ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen.

Tabelle 2: Basale Charakterisierung der Studienpopulation

	Gruppe 1 h.k. Buffet + Ringer (n = 10)	Gruppe 2 n.k. Salat + Ringer (n = 10)	Gruppe 3 Dextrose- Infusion + n.k. Salat (n = 10)	Gruppe 4 Laktat-Infusion + n.k. Salat (n = 10)
Alter (Jahre)	22,7 ± 3,4	22,6 ± 2,0	22,7 ± 4,7	20,7 ± 1,6
BMI (kg/m ²)	22,8 ± 1,8	22,5 ± 1,6	22,6 ± 1,7	22,5 ± 1,6
FEV Essverhalten	4,5 ± 0,8	4,0 ± 0,7	4,2 ± 0,6	4,5 ± 0,8
Kontrolle	3,9 ± 0,8	4,0 ± 0,8	4,4 ± 0,8	3,2 ± 0,7
TICS	3,2 ± 1,2	3,4 ± 1,0	3,3 ± 0,7	3,5 ± 1,0

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, BMI: Body Mass Index, FEV: „Fragebogen zum Essverhalten“, TICS: „Trier Inventar zum chronischen Stress“

ANOVA: kein signifikanter Unterschied

3.2 Einfluss von Stress auf die neuroglykopenischen Symptome

Zu jeder Zeit wurden in allen Versuchsgruppen eu- oder sogar hyperglykämische Blutglukosekonzentrationen² gemessen (Abbildung 3). Bedingt durch die Kohlenhydrataufnahme in den Gruppen 1 (hochkalorisches Buffet) und 3 (Dextrose-Infusion) stiegen die Blutglukosekonzentrationen in diesen Gruppen stark an. Gruppe 1: *Interaktion Zeit × Stress: $F = 3,8, P < 0.001$; Haupteffekt Zeit (16:00 und 16:40 bis 17:15): $F = 25,7, P < 0,001$; Haupteffekt Stress: $F = 3,4, n.s.$* Gruppe 3: *Interaktion Zeit × Stress: $F = 13,3, P < 0.001$; Haupteffekt Zeit (16:00 bis 16:40): $F = 157,6, P < 0,001$; Haupteffekt Stress: $F = 0,008, n.s.$*

² Definitionen: Euglykämie: 3,9-5,5mmol/l (Herold, Innere Medizin 2009)
Hyperglykämie: >5,6mmol/l (Herold, Innere Medizin 2009)

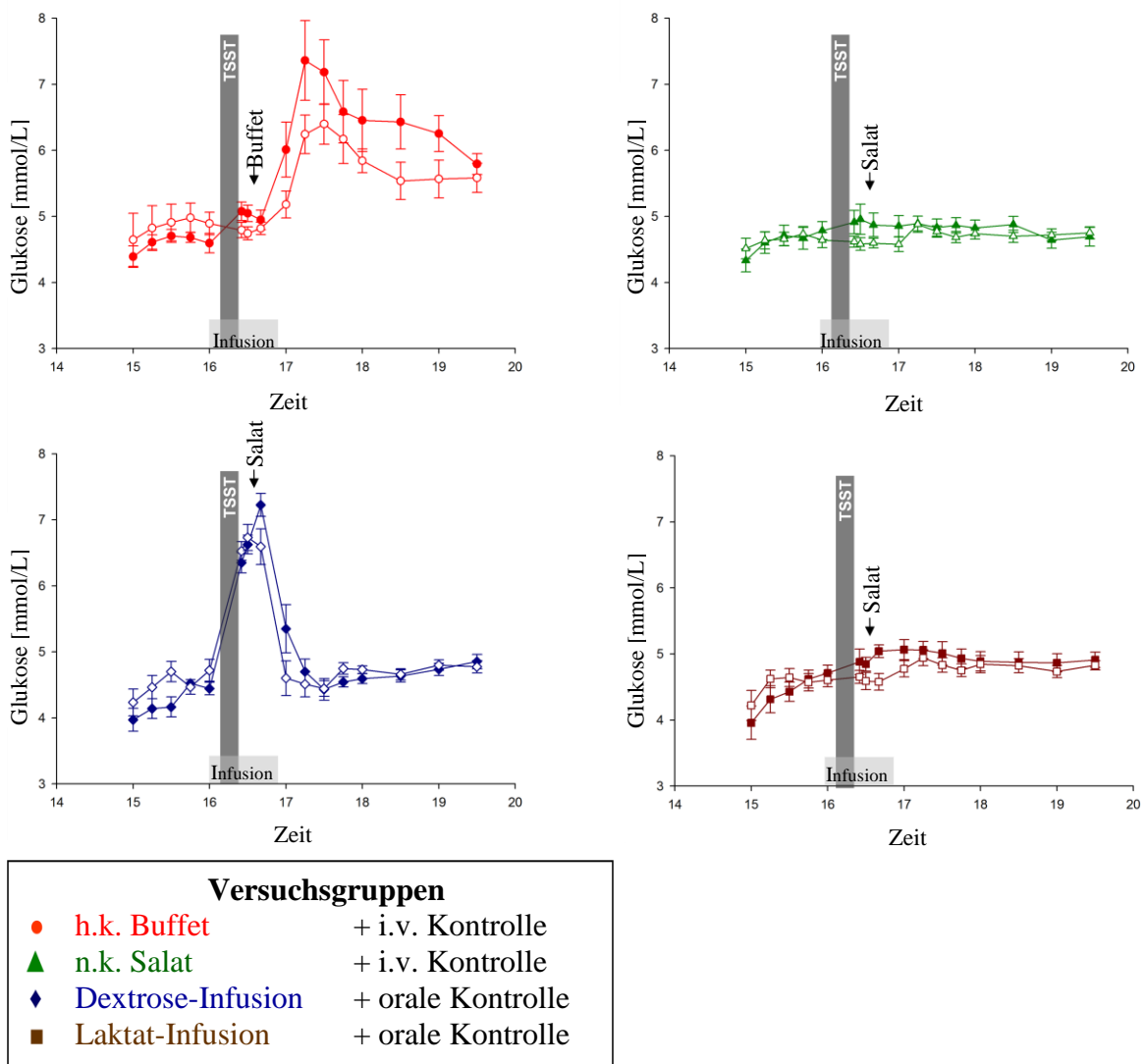


Abbildung 3: Blutglukosekonzentration in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole); Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler;

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

Nach dem Stresstest zeigten die Probanden aller Versuchsgruppen einen Anstieg neuroglykopenischer Symptome³ bei eu- bzw. hyperglykämischen Blutglukosekonzentrationen (Abbildung 3). Dieser Anstieg zeigte sich im Vergleich der Baselinemessung vor dem Stresstest mit der Messung unmittelbar nach dem Stresstest und betrug $69,9 \pm 8,7\%$ (Abbildung 4). Es lag kein Gruppenunterschied vor (*Haupteffekt Gruppe: $F=1,1$; n.s.*). Die intravenöse Energiezufuhr von Dextrose oder Laktat (Gruppen 3 und 4) während des Stresstests hatte also keinen Einfluss auf den Anstieg der neuroglykopenischen Symptome.

3.3 Einfluss von Energiezufuhr und Stress auf den Abfall der neuroglykopenischen Symptome

Unter Stress stieg die Kohlenhydrataufnahme vom hochkalorischen Buffet (Gruppe 1) um 34g an (*Haupteffekt Stress: $F=6,4$; $P<0,05$; effect of order of sessions: $F=0,0$; $P=0,987$*) (Anhang VI). Durch den Stress änderte sich jedoch nicht die Aufnahme von Proteinen (*Haupteffekt Stress: $F=0,0$; n.s.*), Fett (*Haupteffekt Stress: $F=0,4$; n.s.*) und die Energieaufnahme (*Haupteffekt Stress: $F=1,8$; n.s.*).

Die Probanden bevorzugten unter Stress keine bestimmten Lebensmittel des Buffets (Anhang VII). Insbesondere zeigten sich keine Unterschiede zwischen süßen und nicht-süßen Kohlenhydraten.

1 ½ Stunden nach dem Stresstest waren die neuroglykopenischen Symptome in den drei Gruppen mit hoher Energiezufuhr (Gruppen 1, 3 und 4, d.h. hochkalorisches Buffet, Dextrose-Infusion und Laktat-Infusion) auf dem Level der Nicht-Stress-Intervention (Abbildung 4). Die Dextrose- und Laktat-Infusion während des Stresstests hatten also einen verspäteten Effekt auf den Verlauf der neuroglykopenischen Symptome. Im Gegensatz dazu blieben die neuroglykopenischen Symptome nach dem Stresstest in der Gruppe mit niedriger Energiezufuhr (Gruppe 2, d.h. niedrigkalorischer Salat) 1 ½ Stunden nach dem Stresstest auf einem „hohen“ Level⁴.

³ Interaktion Zeit(14:30-16:25) \times Stress: $F=10,0$ $P<0,01$; Haupteffekt Zeit (14:30 vs. 16:25): $F=7,0$ $P=0,01$; Haupteffekt Stress: $F=5,1$ $P=0,03$

⁴ Interaktion Gruppe (Gruppe 2 vs. Gruppen 1, 3, 4) \times Stress: $F=5,3$ $P=0,03$; Haupteffekt Stress: $F=8,5$ $P<0,01$

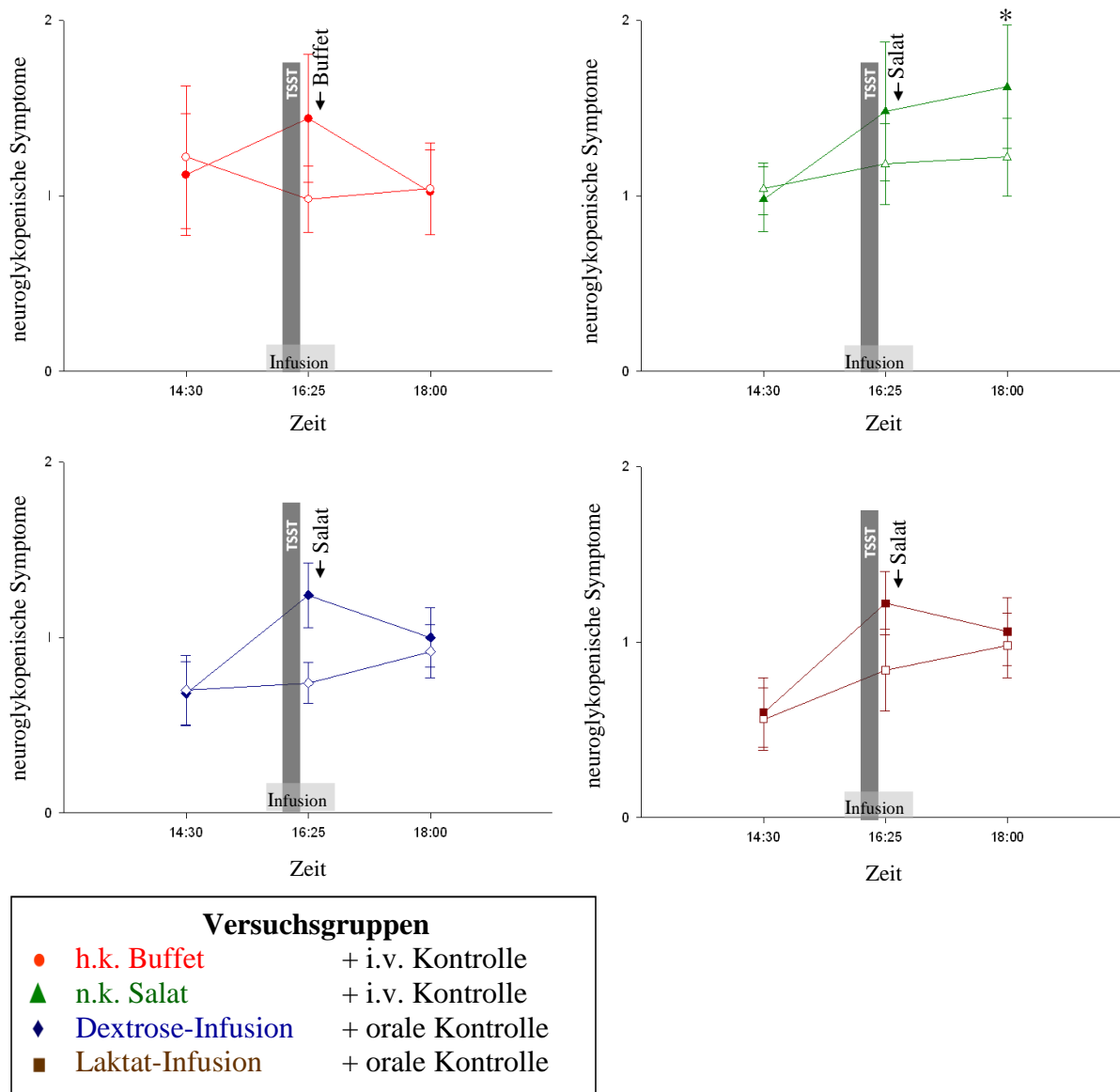


Abbildung 4: Neuroglykopenische Symptome in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole); Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler; * $P < 0,05$: Unterschied zwischen Stress- und Nicht-Stress-Intervention bei einem Probanden, gepaarte t-Tests;

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

3.4 Einfluss von Stress auf die autonomen Symptome

Die autonomen Symptome stiegen unmittelbar nach dem Stresstest im Vergleich zu den Baselinewerten in allen Versuchsgruppen (*Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress: $F=37,6$; $P<0,001$; Haupteffekt Zeit: $F=14,6$; $P<0,001$; Haupteffekt Stress: $F=15,2$; $P<0,001$*). Durchschnittlich stiegen die autonomen Symptome in allen Gruppen auf $229,6 \pm 33,4\%$ an (Abbildung 5). Der Anstieg autonomer Symptome war unabhängig von der i.v. Energiezufuhr während Stress (Dextrose- und Laktatinfusion vs Placeboinfusion)⁵.

3.5 Einfluss von Energiezufuhr und Stress auf den Abfall der autonomen Symptome

Die Energiezufuhr [hochkalorisches Buffet (Gruppe 1), Dextrose- oder Laktat-Infusion (Gruppen 3 und 4)] hatte 1 ½ Stunden nach dem Stresstest keinen Einfluss auf den Abfall der autonomen Symptome im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Gruppe 2) (*Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe $F=0,1$; n.s.*). Der Abfall der autonomen Symptome wurde weder durch die Aufnahme des hochkalorischen Buffets (h.k. Buffet vs. n.k. Salat)⁶ noch durch die intravenöse Energieaufnahme (n.k. Salat vs. Dextrose-/Laktatinfusion)⁷ beeinflusst.

⁵ *Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress: $F=39,1$; $P<0,001$*

Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress x Gruppe: $F=0,0$; n.s.

⁶ *Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe (h.k. Buffet vs. n.k. Salat): $F=0,1$; n.s.*

⁷ *Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe (n.k. Salat vs. Dextrose-/Laktatinfusion): $F=0,1$; n.s.*

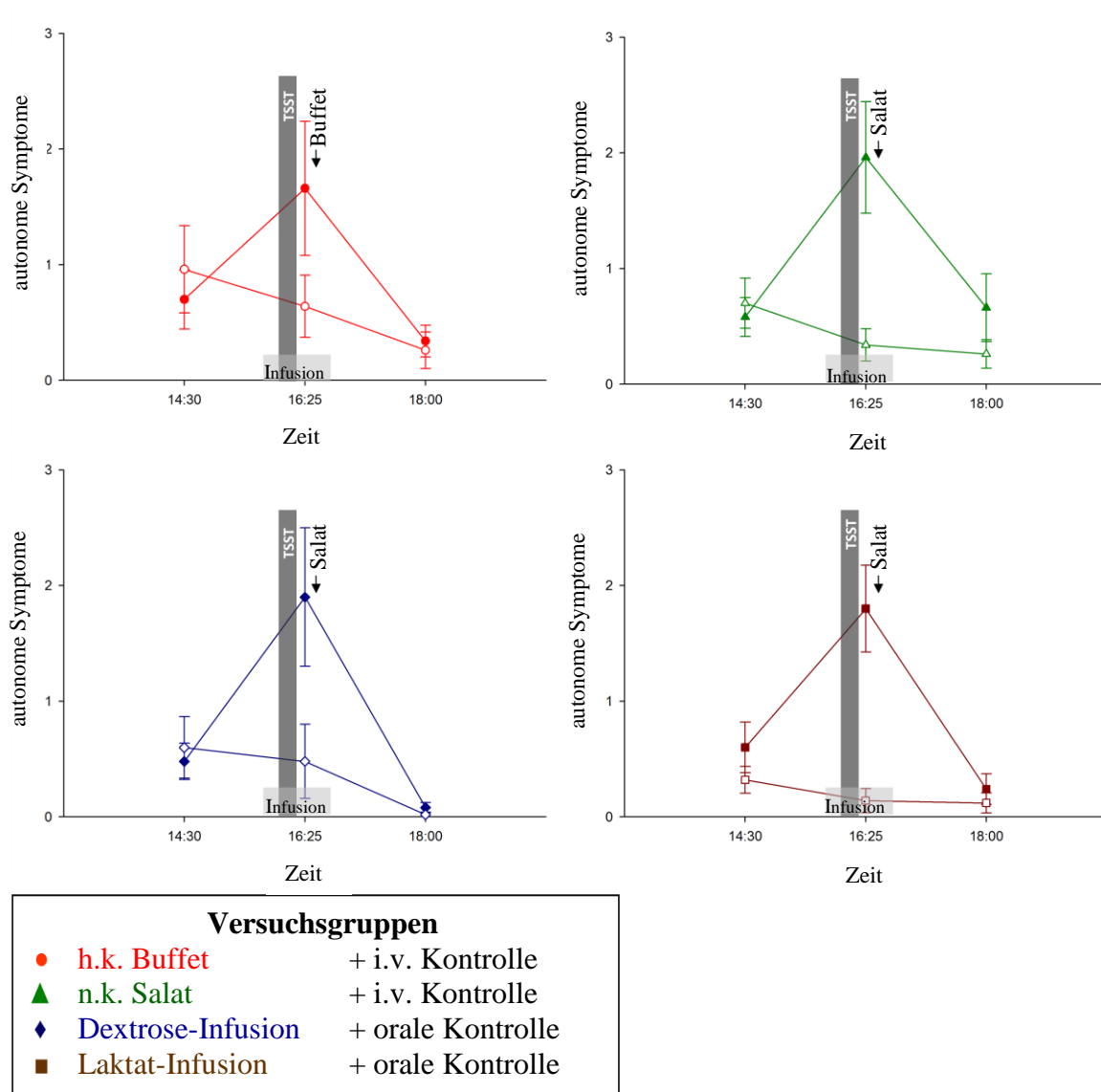


Abbildung 5: Autonome Symptome in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole); Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler;

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

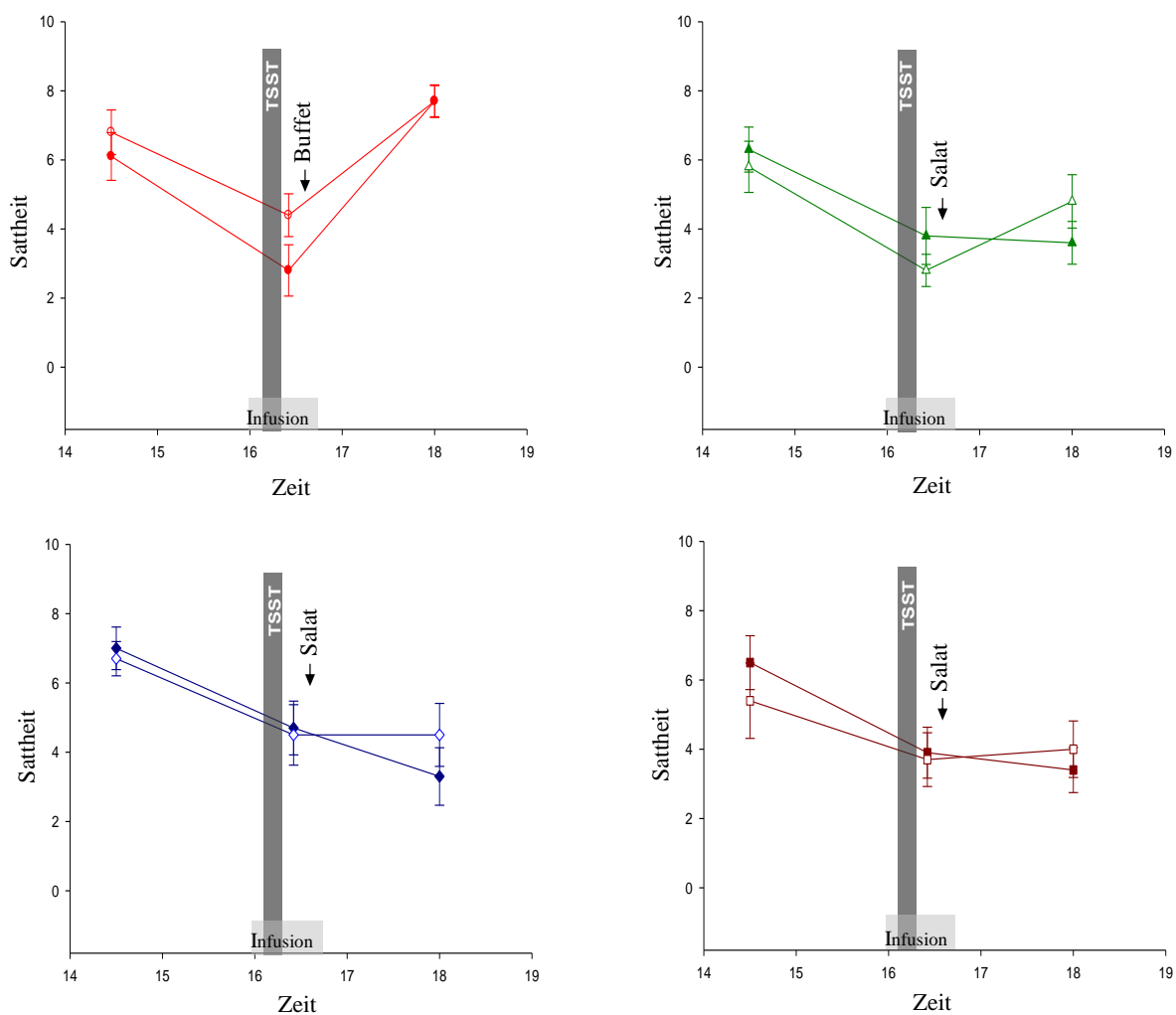
3.6 Einfluss von Stress und Energiezufuhr auf die Symptome Satttheit, Völlegefühl, Hunger und Appetit

Stress hatte keinen Einfluss auf die Symptome Satttheit, Völlegefühl, Hunger und Appetit (Abbildung 6, Anhang VIII, IX, X). Verglichen mit dem Baselinewerten zeigte sich direkt nach dem Stresstest kein signifikanter Unterschied. Es lag kein Gruppenunterschied vor (Tabelle 3, Zeile a).

Die unterschiedliche Energiezufuhr nach dem Stresstest hatte ausschließlich einen Einfluss auf das Symptom Satttheit. Diejenigen Probanden, die nur einen Salat gegessen haben (Gruppe 2, 3, 4), fühlten sich 1 ½ Stunden nach dem Stresstest im Vergleich zu der Gruppe mit dem hochkalorischen Buffet (Gruppen 1) weniger satt (*Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe: F=5,3; P=0,027*). Bei den anderen Symptomen (Völlegefühl, Hunger, Appetit) gab es weder einen Unterschied zwischen der Stress- und der Nicht-Stress-Intervention (Tabelle 3, Zeile b) noch zwischen den Gruppen mit der niedrigen und der hohen Energiezufuhr (Anhang VIII, IX, und X).

Tabelle 3: Ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen für die Symptome Satttheit, Völlegefühl, Hunger und Appetit

	Satttheit	Völlegefühl	Hunger	Appetit
a. Stress hatte in allen Gruppen keinen Einfluss auf die Symptome Satttheit, Völlegefühl, Hunger und Appetit	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress: F=0,49; P=0,489</i>	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress: F=1,0; P=0,315</i>	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress: F=0,38; P=0,540</i>	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress: F=0,901; P=0,349</i>
	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress x Gruppe: F=0,46; P=0,711</i>	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress x Gruppe: F=1,1; P=0,356</i>	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress x Gruppe: F=0,815; P=0,494</i>	<i>Interaktion Zeit (14:30-16:25) x Stress x Gruppe: F=2,1; P=0,122</i>
b. Unterschiedliche Energiezufuhr und Stress hatten keinen Einfluss auf die Symptome Völlegefühl, Hunger und Appetit	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress: F=1,4; P=0,242</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress: F=0,05; P=0,828</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress: F=1,9; P=0,173</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress: F=1,6; P=0,214</i>
	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe: F=5,3; P=0,027</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe: F=2,8; P=0,053</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe: F=0,52; P=0,670</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-18:00) x Stress x Gruppe: F=2,1; P=0,117;</i>



Versuchsgruppen	
● h.k. Buffet	+ i.v. Kontrolle
▲ n.k. Salat	+ i.v. Kontrolle
◆ Dextrose-Infusion	+ orale Kontrolle
■ Laktat-Infusion	+ orale Kontrolle

Abbildung 7: Das Symptom „Satttheit“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole); Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler;

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

3.7 Hormonelle Antwort auf die Stress-Intervention

Es zeigte sich in der Stress-Intervention ein deutlicher Anstieg der Stresshormone im Mittel in allen vier Versuchsgruppen. Die Katecholamin-, ACTH- und Kortisolkonzentrationen stiegen im Vergleich zu den Baselinewerten nach dem Stresstest signifikant an (Abbildung 7 und Anhang XI: Tabelle 6, Zeile a). Alle Gruppen zusammengenommen stieg im Stress die Adrenalin-Konzentration auf $176,4 \pm 14,7\%$, die Noradrenalin-Konzentration auf $224,2 \pm 14,7\%$, die ACTH-Konzentration auf $323,3 \pm 40,9\%$ und die Kortisol-Konzentration auf $246,1 \pm 17,3\%$. Der Anstieg der Stressantwort wurde von intravenöser Energiezufuhr während des Stresstests nicht beeinflusst (Dextrose- oder Laktat-Infusion vs. Placebo-Infusion) (Anhang XI: Tabelle 6, Zeile b).

Der Abfall der Stresshormone war unabhängig von exogener Energiezufuhr. Weder durch das hochkalorische Buffet (Gruppe 1 vs. Gruppen 2-4) (Anhang XI: Tabelle 6, Zeile c) noch durch intravenöse Energiezufuhr (Gruppen 3 und 4 vs. 1 und 2) (Anhang XI: Tabelle 6, Zeile d) konnten die Konzentrationen der Stresshormone schneller gesenkt werden als in der Placebo-Gruppe (Gruppe 2).

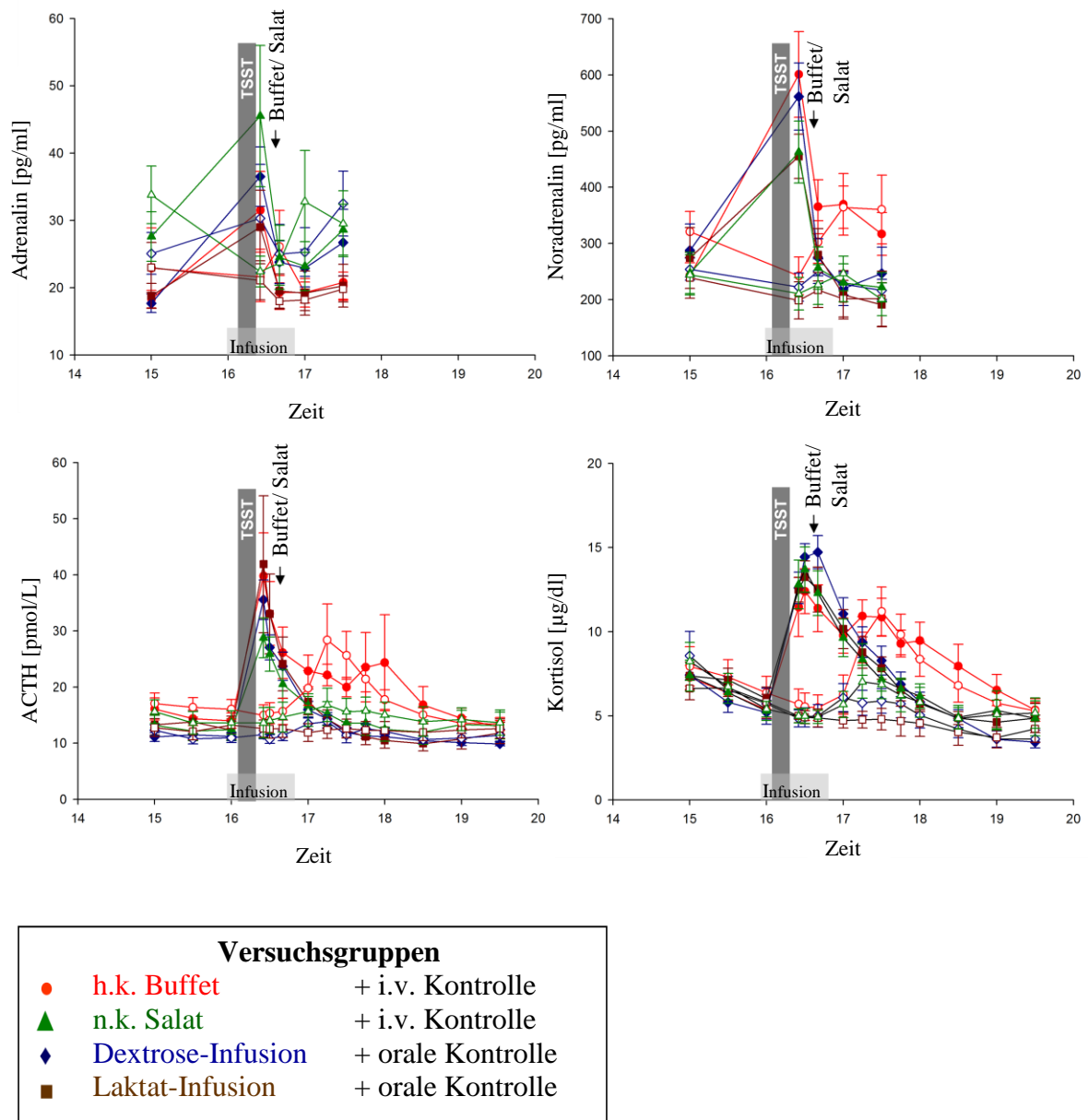


Abbildung 7: Adrenalin-, Noradrenalin-, ACTH- und Kortisol-Konzentrationen in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole); Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler; Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

4 Diskussion

Die Ergebnisse meiner Dissertation an 40 gesunden Männern zeigen, dass psychosozialer Stress den zerebralen Energiebedarf erhöht. Psychosozialer Stress führte zu einer Entwicklung neuroglykopenischer Symptome unter Normoglykämie (Abbildungen 3 und 4) und zu einem Anstieg autonomer Symptome (Abbildung 5). Exogene Energiezufuhr konnte den neuroglykopenischen Zustand auflösen (Abbildung 4).

Einfluss von Stress auf neuroglykopenische Symptome

Der Gehalt an zerebraler Energie fällt nur ab, wenn der Energiebedarf des Gehirns das Angebot übersteigt (Neuroglykopenie). Das Angebot des Gehirns (gemessen an der globalen zerebralen Glukoseaufnahme durch die invasive Kety-Schmidt Methode) steigt während mentalem Stress um 12% (Madsen et al., 1995). Ein neuroglykopenischer Zustand unter Stress spricht daher für einen vermehrten zerebralen Bedarf. Um diesen Zustand zu beheben, benötigt das Gehirn nach einem stressvollen Ereignis einen effizienten „Brain-Pull“. Während und unmittelbar nach einem stressvollen Ereignis aktiviert das Gehirn das sympathischen Nervensystems und die HHA-Achse, um über diesen „Brain-Pull“-Mechanismus (CIS) zusätzliche zerebrale Energie aus dem Körper anzufordern (Hitze et al., 2010).

Psychosozialer Stress führt zu einem deutlichen Anstieg der Kohlenhydrataufnahme (Anhang VI). Dadurch erhöht sich das Angebot für den Körper, um seine Speicher wiederaufzufüllen. Der stressbedingte Anstieg der Kohlenhydrataufnahme (Anhang VI) bestätigt frühere Studienergebnisse, die vermehrtes Essverhalten nach stressvollen Ereignissen beobachteten (Heatherton et al., 1991; Mitchell et Epstein, 1996; Oliver et al., 2000; Epel et al., 2001; Zellner et al., 2006; Torres et Nowson, 2007; Rutters et al., 2009). Nehmen wir an, dass die durchschnittliche tägliche Glukoseaufnahme eines Mannes 200g und die zerebrale Glukoseaufnahme 130g beträgt, scheint ein Anstieg von 34g Glukose zum Wiederauffüllen nach einer 10-minütigen Stressperiode bemerkenswert hoch zu sein. Da die Kohlenhydrataufnahme nach

psychosozialem Stress jedoch nur zu einem Anstieg der Blutglukosekonzentration und nicht der Insulinkonzentration führt (*cerebral insulin suppression= CIS*), führen die Glukoseflüsse innerhalb des Organismus hauptsächlich zum insulinunabhängig versorgten Gehirn (Hitze et al., 2010). Exogene Energiezufuhr diene dem Wiederauffüllen der Speicher und führte zu einem Abfall des neuroglykopenischen Zustands nach psychosozialem Stress (Abbildung 4). Doch welches sind die physiologischen Mechanismen, die zu dem klinischen Bild einer Neuroglykopenie führen?

ATP-sensitive Kalium-Kanäle (K_{ATP}) dienen der Neuroprotektion und der Aktivierung der „*Brain-Pull*“ Mechanismen. In den zerebralen Hemisphären und dem Hirnstamm haben die Neuronen in ihrer Zellmembran ATP-sensitive Kalium-Kanäle. Wenn die intraneuronale ATP-Konzentration sinkt, werden diese K_{ATP} -Kanäle geöffnet und das Neuron ist hyperpolarisiert. Dies führt zu einer Senkung der neuronalen Entladungsfrequenz. Im neuroglykopenischen Zustand führt die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle in den zerebralen Hemisphären zu neurologischen Defizitsymptomen, z.B. Kribbelgefühl, verschwommenes Sehen, Konzentrationsstörungen, etc.. Die klinischen Symptome sind vielfältig und zeigen zerebrale Funktionsverluste an. Auf diese Art und Weise kann das Gehirn bei zerebralem Energiedefizit in einen „Energiesparmodus“ wechseln, der Gehirnfunktionen runterfährt, um eine zerebrale Energiehomöostase konstant zu halten. Daher zeigen neuroglykopenische Symptome einen aktiven, der Neuroprotektion dienenden Prozess des Gehirns an. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass K_{ATP} -Kanäle an GABAergen (γ -Aminobuttersäure) Neuronen im VMH kleine und frühe Veränderungen der ATP-Konzentration wahrnehmen können und dann glutamaterge Mechanismen im VMH disinhibieren und dadurch das sympathische Nervensystem und die HHA-Achse stimulieren (Chan et al., 1991; Q. Tong et al., 2007). Demzufolge regulieren zerebrale K_{ATP} -Kanäle sowohl die Deaktivierung neuronaler Funktionen, um in einen „Energiesparmodus“ zu wechseln als auch die Aktivierung der „*Brain-Pull*“ Mechanismen, um Energie anzufordern.

In meiner Dissertation wurden standardisierte Fragebögen zur Erfassung zerebraler Energiedefizite zum ersten Mal bei Menschen unter psychosozialem Stress angewendet.

Fragebögen scheinen ein zerebrales Energiedefizit sensitiver zu erfassen als Phosphor Magnetresonanz-Spektroskopie. Bei Blutglukosekonzentrationen von 2,7 mmol/l konnte durch diese Methode kein Energiedefizit, d.h. eine Erniedrigung von hochenergetischen Phosphaten (z.B. ATP) nachgewiesen werden (Oltmanns et al., 2008). Ein ATP-Abfall tritt erst bei stärkeren Energiemangelzuständen, wie z.B. zerebraler Ischämie, auf. Vielleicht stellen neuroglykopenische Symptome eine frühe kompensatorische Antwort auf einen Energieabfall im Gehirn dar, die auftritt bevor der zerebrale Energiegehalt (ATP) tatsächlich abfällt. Neuroglykopenische Symptome treten auch bei anderen psychischen Zuständen, wie z.B. Ängstlichkeit oder Müdigkeit auf. Die Spezifität der neuroglykopenischen Symptome für ein Energiedefizit des Gehirns könnte daher fraglich erscheinen. Aufgrund der übereinstimmenden Ergebnisse aus der Hypoglykämieforschung und meiner Dissertation scheinen neuroglykopenische Symptome jedoch auf ein zerebrales Energiedefizit hinzuweisen. Darüber hinaus wäre es denkbar, dass das Auftreten dieser Symptome bei vielen anderen psychischen Zuständen (z.B. Ängstlichkeit und Müdigkeit) auch auf eine Neuroglykopenie zurückzuführen ist.

Einfluss von Stress auf autonome Symptome

Die Aktivierung des Stresssystems führte zu einem robusten (nicht durch Energie beeinflussbaren) Anstieg der autonomen Symptome und der Stresshormone (Abbildungen 5 und 7). Die Erfassung autonomer Symptome scheint diese Aktivierung des Stresssystems und somit den „Brain-Pull“ ebenso anzuzeigen wie die Stresshormone. Es ist bekannt, dass psychosozialer Stress zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt. Es gibt jedoch bisher keine Studie, die durch psychosozialen Stress verursachte autonome Symptome untersucht hat. Darüber hinaus ist die Definition autonomer Symptome nicht einheitlich: einige Forschergruppen messen lediglich den Puls der Probanden und bezeichnen diesen als autonomes Symptom. So zeigten beispielsweise Schommer et al. (2003) und Rimmelé et al. (2008) einen Anstieg der Herzfrequenz durch psychosozialen Stress. Im Gegensatz dazu wurden in meiner Dissertation die Symptome Ängstlichkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen und Nervosität als autonome Symptome gewertet. Trotz der unterschiedlichen Definition von autonomen Symptomen stimmen die Beobachtungen

meiner Dissertation mit den Studienergebnissen von Schommer et al. und Rimmele et al. darin überein, dass psychosozialer Stress zu einem Anstieg autonomer Symptome führt.

Einfluss von Stress auf Sättigkeit

Diejenigen Probanden, die nur einen Salat gegessen haben (Gruppen 2, 3, 4), fühlten sich 1 ½ Stunden nach dem Stresstest im Vergleich zu der Gruppe mit hoher Energiezufuhr (Gruppe 1) weniger satt. Andere Formen der Energiezufuhr, wie die Dextrose- und Laktat-Infusion hatten im Vergleich zur Placebo-Infusion keinen Effekt auf den Anstieg dieses Symptoms (Abbildung 6). Es scheint als sei die subjektive Bewertung dieses Symptoms nicht nur von der Energiezufuhr, sondern auch vom Bewusstsein über die Nahrungsaufnahme abhängig. Dieser Effekt weist darüber hinaus auf die Bedeutung von gastrointestinalen Afferenzen hin. Es wurde gezeigt, dass Afferenzen vom Darm zum Gehirn den Metabolismus des gesamten Körpers beeinflussen. Dies geschieht durch Interaktionen von hypothalamischen Neuropeptiden und gastrointestinalen Hormonen wie Ghrelin, Cholezystokinin und Peptid YY (Heijboer et al., 2006). Die hypothalamische Aktivität reduziert sich bei oral aufgenommener Glukose stärker als bei intravenöser Energieaufnahme (Smeets et al., 2007). Ebenso wurde gezeigt, dass die durch den Nervus Vagus regulierte Aktivität des Hippocampus die Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit von der Magendehnung reguliert (Wang et al., 2006). Nahrungsaufnahme über den Gastrointestinaltrakt und Energiezufuhr über einen intravenösen Zugang führen daher zu unterschiedlichen Empfindungen im Bezug auf das Symptom Sättigkeit.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse meiner Dissertation erweitern den Geltungsbereich der „*Selfish-Brain*“-Theorie, deren Grundlagen 1998 bis 2004 von Achim Peters formuliert wurden. Ihr Geltungsbereich wird durch meine Dissertation im Hinblick auf den gesteigerten zerebralen Energiebedarf während psychosozialem Stress bei Menschen erweitert. Somit tragen die Ergebnisse meiner Dissertation zu einem besseren Verständnis der führenden Position des Gehirns im Energiestoffwechsel bei, welche bereits durch frühere Forschergruppen beschrieben wurde (Schweiger et al., 2008; Woods et al., 1974; Mitrakou et al., 1991; Magistretti et al., 1999; Swanson, 2000; Morton et al., 2006; Mc

Ewen, 2007; Steinkamp et al., 2007; de Kloet et al., 2008; Rutters et al., 2009; Dallmann, 2010). Neuroglykopenische Symptome weisen auf einen erhöhten Bedarf des Gehirns unter psychosozialem Stress hin. Um den erhöhten Bedarf zu decken, fordert das Gehirn über „*Brain-Pull*“-Mechanismen aktiv Energie vom Körper an, indem es die Insulinsekretion hemmt (CIS) (Hitze et al., 2010). Dazu aktiviert es sein Stresssystem und die gestresste Person empfindet autonome Symptome. Durch Nahrungsaufnahme kann der Bedarf des Gehirns gedeckt und die Speicher des Körpers wieder aufgefüllt werden.

5 Zusammenfassung

Das Gehirn behandelt die Regulation des eigenen Energiehaushaltes vorrangig. Übersteigt der Energiebedarf des Gehirns das Angebot, treten neuroglykopenische Symptome auf. Das Gehirn aktiviert sein Stresssystem, um aktiv Energie anzufordern.

Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, ob psychosozialer Stress zur Entwicklung neuroglykopenischer und autonomer Symptome unter Normoglykämie führt. Dazu wurden jeweils zwei achtstündige Sitzungen (Stress- und Nicht-Stress-Intervention) mit 40 normalgewichtigen, gesunden Männern durchgeführt. Die Reihenfolge der beiden Sitzungen wurde balanciert. Die Probanden wurden randomisiert vier Versuchsgruppen zugeteilt: Gruppe 1: hochkalorisches Buffet und Ringer-Infusion, Gruppe 2: niedrigkalorischer (n.k.) Salat und Ringer-Infusion, Gruppe 3: Dextrose-Infusion und n.k. Salat, Gruppe 4: Laktat-Infusion und n.k. Salat. Am Versuchstag erfolgten 16 Blutentnahmen zur Bestimmung von Stresshormonen und Blutglukosekonzentration. Die neuroglykopenischen und autonomen Symptome wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst. Die Blutglukosekonzentrationen waren in allen Versuchsgruppen zu jeder Zeit eu- oder hyperglykämisch. Im Mittel zeigten alle Probanden nach dem Stresstest einen Anstieg neuroglykopenischer Symptome um durchschnittlich $69,9 \pm 8,7\%$. 1 ½ Stunden nach dem Stresstest waren die neuroglykopenischen Symptome in den drei Gruppen mit hoher Energiezufuhr auf dem Level der Nicht-Stress-Intervention. Die gestressten Probanden aßen 34g mehr Kohlenhydrate als in der Nicht-Stress-Intervention. Während des Stresstests stiegen die autonomen Symptome bei den Probanden aller Versuchsgruppen. Die Energiezufuhr zeigte keinen Einfluss auf den Abfall der autonomen Symptome nach Stress. Die Stresshormone stiegen bei den Probanden aller Versuchsgruppen in der Stress-Intervention deutlich an.

Schlussfolgernd zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass neuroglykopenische Symptome einen Energiebedarf des Gehirns unter Stress anzeigen und dass autonome Symptome unter Stress Zeichen einer Aktivierung des Stresssystems sein könnten. Diese Aktivierung dient der aktiven Anforderung von Energie aus dem Körper für das Gehirn.

6 Literaturverzeichnis

- Ahren, B., Autonomic regulation of islet hormone secretion – implications for health and disease. *Diabetologia* 43:393-410 (2000).
- Blodgett, D.M., De Zutter, J.K., Levine, K.B., Karim, P., Carruthers, A.D.M., Structural basis of GLUT1 inhibition by cytoplasmic ATP. *J Gen Physiol* 130:157-168 (2007).
- Boyle, P.J., Scott, J.C., Krentz, A.J., Nagy, R.J., Comstock, E., Hoffman, C., Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* 93:529-535 (1994)
- Bosy-Westphal, A., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Hitze, B., Settler, U., Heller, M., Glüer, C.C., Heymsfield, S.B., Müller, M.J., Contribution of individual organ mass loss to weight loss associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 90:993-1001 (2009).
- Chan, S.L., Dunne, M.J., Stillings, M.R., Morgan, N.G., The alpha 2-adrenoreceptor antagonist efaroxan modulates K⁺ATP channels in insulin-secreting cells. *Eur J Pharmacol* 204:41-48 (1991).
- Dallmann, M.F., Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 21:159-165 (2010).
- de Kloet, E.R., Karst, H., Joels, M., Corticosteroid hormones in the central stress response: quick and slow. *Front. Neuroendocrinol.* 29:268-272 (2008).
- Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., Brownell, K., Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating-behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26:37-49 (2001).

-
- Frühwald-Schultes, B., Kern, W., Born, J., Fehm, H.L., Peters, A., Comparison of the inhibitory effect of insulin and hypoglycemia on insulin secretion in humans. *Metabolism* 49:950-953 (2000).
- Gittleson, N.L., Addison's disease presenting in hypoglycaemic coma. *Br Med J* 1:608-610 (1996).
- Gong, Q.Y., Roberts, N., Garden, A.S., Whitehouse, G.H., Fetal and fetal brain volume estimation in the third trimester of human pregnancy using gradient echo MR imaging. *Magn Reson Imaging* 16:235-240 (1998).
- Goodman, M.N., Lowell, B., Belur, E., Ruderman, N.B., Sites of protein conservation and loss during starvation: influence of adiposity. *Am J Physiol* 246: E383-E390 (1984).
- Harada, S., Fujita, W.H., Shichi, K., Tokuyama, S., The development of glucose intolerance after focal cerebral ischemia participates in subsequent neuronal damage. *Brain Res.* 1279:174-181 (2009).
- Heatheron, T.F., Herman, C.P., Polivy, J., Effects of physical threat and ego threat on eating behavior. *J Pers Soc Psychol* 60:138-143 (1991).
- Heijboer, A.C., Pijl, H., van den Hoek, A.M., Havekes, L.M., Romijn, J.A., Corssmit, E.P., Gut-brain axis: regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol* 18:883-894 (2006).
- Hitze, B., Hubold, C., van Dyken, R., Schlichting, K., Lehnert, H., Entringer, S., Peters, A., How the selfish brain organizes its supply and demand. *Front neuroenergetics* doi: 10.3389/fnene.2010.00007 (2010).

- Kind, K.L., Roberts, C.T., Sohlstrom, A.I., Katsman, A., Clifton, P.M., Robinson, J.S., Owens, J.A., Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R119-R126 (2005).
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H., The "Trier Social Stress Test"- A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 28:76-81 (1993).
- Klement, J., Hubold, C., Cords, H, Oltmanns, K.M., Hallschmid, M., Born, J., Lehnert, H., Peters, A., High-calorie comfort food attenuates neuroglycopenic symptoms in patients with Addison's disease. *J Clin Endocr Metab* 95:522-528 (2010).
- Krieger, M., [On the atrophy of human organs in inanition] *Z. Angew. Anat. Konstitutionsl* 7:87-134 (1921).
- Luciani, L., [Fisiologia del digiuno: Studi sull'uomo] (Successori Le Monnier, Florence, 1889).
- Madsen P.L., Cruz, N.F., Sokoloff, L., Dienel, G.A., Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 15:485-491 (1995).
- Magistretti, P.J., Pellerin, L., Rothmann, D.L., Shulmann, R.G., Energy on demand. *Science* 283:496-497 (1999).
- McEwen, B.S., Physiology and neurobiology of stress and adaption: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87:873-904 (2007).
- McPherson, R.J., Mascher-Denen, M., Juul, S.E., Postnatal stress produces hypoglycemia in adult rats exposed to hypoxia-ischemia. *Paediatr. Res.* 66:278-282 (2009).

- Miki, T., Liss, B., Minami, K., Shiuchi, T., Saraya, A., Kashima, Y., Horiuchi, M., Ashcroft, F., Minokoshi, Y., Roeper, J., Seino, S., ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci* 4:507-512 (2001).
- Miller, S.L., Green, L.R., Peebles, D.M., Hanson, M.A., Blanco, C.E., Effects of chronic hypoxia and protein malnutrition on growth in the developing chick. *Am J Obstet Gynecol* 186:261-267 (2002).
- Mitchell, S.L., Epstein, L.H., Changes in taste and satiety in dietary-restrained women following stress. *Physiol Behav* 60:495-499 (1996).
- Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mokan, M., Jenssen, T., Kiss, I., Durrant, J., Cryer, P.E., Gerich, J., Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260: E67-E74 (1991).
- Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S., Schwartz, M.W., Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289-295 (2006).
- Mühlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M.H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschläger, A.M., Zimmer, C., Nunnemann, S., Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 164:1850-1857 (2007).
- Mulder, A.H., Tack, C.J., Olthaar, A.J., Smits, P., Sweep, F.C., Bosch, R.R., Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E627-E633 (2005).
- Oliver, G., Wardle, J., Gibson, E.L., Stress and food choice: a laboratory study. *Psychosom Med* 62:853-865 (2000).

- 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., Differential energetic response of brain vs. skeletal muscle upon glyceic variations in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R12-R16 (2008).
- Peters, A., Stau in der Lieferkette. Die Ursache von Adipositas aus heutiger Sicht. *internist. prax.* 50:762 (2010).
- Peters, A., Langemann, D., Build-ups in the supply chain of the brain: on the neuroenergetic cause of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Neuroenergetics* 1: 2; doi: 10.3389/ neuro. 14.002.2009 (2009).
- Peters, A., Hubold, C., Lehnert, H., Gehirn und metabolisches Syndrom. *Diabetologe* 3:189-195 (2008).
- Peters, A., Pellerin, L., Dallman, M.F., Oltmanns, K.M., Schweiger, U., Born, J., Fehm, H.L., Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 81:61-88 (2007).
- Peters, A., Schweiger, U., Pellerin, L., Hubold, C., Oltmanns, K.M., Conrad, M., Schultes, B., Born, J., Fehm, H.L., The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 28:143-180 (2004).
- Pudel, V., Westenshöfer, J., [Fragebogen zum Eßverhalten (FEV)- Handanweisung]. Göttingen: *Verlag für Psychologie*, Dr. C.J. Hogrefe (1989).
- Reinmuth, O.M., Scheinberg, P., Bourne, B., Total cerebral blood flow and metabolism. *Arch Neur* 12:49-66 (1965).

- Rimmele, U., Seiler, R., Marti, B., Wirts, P.H., Ehlert, U., Heinrichs, M., The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 34:190—198 (2009).
- Rutters, F., Nieuwenhuizen, A.G., Lemmens, S.G., Born, J.M., Westerterp-Plantenga, M.S., Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Obesity (Silver Spring)* 17:72-77 (2009).
- Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., Kirschbaum, C., Dissociation Between Reactivity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic-Adrenal-Medullary System to Repeated Psychosocial Stress. *Psychosom Med* 65:450–460 (2003).
- Schulz, P., Schlotz, W., Becker, P., [Trier Inventar zum chronischen Stress (TICS)]. Göttingen: *Verlag für Psychologie* Dr. C.J. Hogrefe (2004).
- Schweiger, U., Greggerson, W., Rudolf, S., Pusch, M., Menzel, T., Winn, S., Hassfurth, J., Fassbinder, E., Kahl, K.G., Oltmanns, K.M., Hohagen, F., Peters, A., Disturbed glucose disposal in patients with major depression application of the glucose clamp technique. *Psychosom. Med.*70:170-176 (2008).
- Slack, N., Chambers, S., Johnston, R., Operations management. *FT Prentice Hall, Harlow* (2004).
- Smeets, P.A., Vidarsdottir, S., de Graaf, C., Stafleu, A., van Osch, M.J., Viergever, M.A., Pijl, H., van der Grond, J., Oral glucose intake inhibits hypothalamic neuronal activity more effectively than glucose infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E754-E758 (2007).
- Steinkamp, M., Li, T., Fuellgraf, H., Moser, A., K_{ATP} -dependent neurotransmitter release in the neuronal network of the rat caudate nucleus. *Neurochem Int* 50:159-163 (2007).

-
- Swanson, L.W., Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res.* 886: 113-164 (2000).
- Tong, Q., Ye, C., McCrimmon, R.J., Dhillon, H., Choi, B., Kramer, M.D., Yu, J., Yang, Z., Christiansen, L.M., Lee, C.E., Choi, C.S., Zigmann, J.M., Shulmann, G.I., Sherwin, R.S., Elmquist, J.K., Lowell, B.B., Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. *Cell Metab* 5:383-393 (2007).
- Torres, S.J., Nowson, C.A., Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 23(11-12):887-94 (2007)
- Wang, G.J., Yang, J., Volkow, N.D., Telang, F., Ma, Y., Zhu, W., Wong, C.T., Tomasi, D., Thanos, P.K., Fowler, J.S., Gastric stimulation in obese subjects activates the hippocampus and other regions involved in the brain reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:15641-15645 (2006).
- Woods, S.C., Porte, D., Jr., Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev* 54:596-619 (1974).
- Zellner, D.A., Loaiza, S., Gonzales, Z., Pita, J., Morales, J., Pecora, D., Wolf, A., Food selection changes under stress. *Physiol Behav.* 87(4):789-93 (2006).

7 Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang I:	Probandenrekrutierung.....	41
Anhang II:	Probandeninformation.....	42
Anhang III:	Tabelle 4: Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets.....	49
Anhang IV:	Fragenkatalog für den TSST.....	50
Anhang V:	Symptom Rating Skala.....	52
Anhang VI:	Abbildung 8: Energie- und Makronährstoffaufnahme vom hochkalorischen Buffet in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention.....	53
Anhang VII:	Tabelle 5: Menge verzehrter Nahrungsmittel in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention (hochkalorisches Buffet).....	54
Anhang VIII:	Abbildung 9: Das Symptom „Völlegefühl“.....	55
Anhang IX:	Abbildung 10: Das Symptom „Hunger“.....	56
Anhang X:	Abbildung 11: Das Symptom „Appetit“.....	57
Anhang XI:	Tabelle 6: Ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen für die Stresshormone.....	58

Anhang II: Probandeninformation

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Anschrift

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

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

Ansprechpartner

C. Hubold, K. Nordhausen

Tel: 0451 / 500-3675

Fax: 0451 / 500-4807

E-Mail: studie@selfish-brain.org

Internet: www.uk-sh.de

www.selfish-brain.org

Datum:

Probandeninformation und Einverständniserklärung**Die Rolle einer Energiezufuhr für die Reaktion auf Stressbelastungen**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

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

Hintergrund der Studie

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

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

Studienablauf

Die Studie findet an zwei Versuchstagen statt.

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

Als Voraussetzung für den Versuch gilt, dass Sie ab 10:00 Uhr vormittags keine Nahrung und keine zuckerhaltigen (z.B. Fruchtsaft) oder koffeinhaltigen Getränke mehr einnehmen. Die Einnahme von Wasser oder ungesüßtem Frucht- oder Kräutertee ist jedoch weiterhin möglich. Vor dem Versuchstag sollten keine außergewöhnlichen Belastungen oder Störungen im Nachtschlaf

(Nachtdienste, Feiern) vorliegen. Sollte unvorhergesehen ein solcher Zustand aufgetreten sein, erwarten wir eine diesbezügliche Information und würden einen neuen Termin mit Ihnen vereinbaren. Abweichungen in den Studienvoraussetzungen können unsere Ergebnisse empfindlich beeinflussen und können bei bewusster Fehlinformation zu Sanktionen bis zum Ausschluss von der Studie führen.

Am Versuchstag erwarten wir Sie um 12:30 Uhr in unserem Untersuchungsraum im Haus 32. Die gesamte Untersuchung an diesem Versuchstag wird etwa 7 Stunden dauern, so dass die Untersuchung gegen 19:30 Uhr beendet sein wird. Vor dem eigentlichen Versuch führen wir eine Voruntersuchung mit Bestimmung des Blutbildes und Erhebung Ihrer Krankengeschichte durch, um zu überprüfen, ob evtl. gesundheitliche Bedenken einer Studienteilnahme entgegenstehen.

Am Beginn des Versuchstages erhalten Sie bei uns ein standardisiertes Mittagessen (Vegetarier erhalten entsprechend ein Gericht ohne Fleisch – bitte vorher angeben!). Anschließend wird kurz eine körperliche Routineuntersuchung sowie die Befragung Ihres Befindens durchgeführt. Nach Ihrem Eintreffen im Untersuchungsraum punktieren wir je eine Unterarmvene im rechten und linken Arm und legen dabei jeweils eine Venenverweilkanüle (Braunüle). Über eine Venenverweilkanüle wird dann während des Versuchstages Blut abgenommen, während über die andere Venenverweilkanüle eine Infusion (Tropf) zugeführt wird. Bis zum Zeitpunkt 16:00 Uhr werden 5 Blutentnahmen und ein kurzer Gedächtnis- und Konzentrationstest zur Bestimmung der Ruhewerte durchgeführt.

Die Infusion (Tropf) entspricht einer der folgenden drei Lösungen:

1.) Glukose (Zucker), 2.) Laktat (Milchsäure) oder 3.) eine isotonische Elektrolytlösung (d.h. die Bestandteile entsprechen den normalen Blutsalzen). Die Art der Lösung wird zufällig ausgewählt und Ihnen wird nicht bekannt gegeben, um welche Lösung es sich bei der Infusion handelt. Die Lösungen variieren in ihrem Energiegehalt und sollen daher im Vergleich die Beantwortung unserer Fragen ermöglichen. Parallel zur Infusion beginnt um 16:00 Uhr auch die Prüfungssituation, die ggf. als psychischer Stress empfunden werden kann. Die Prüfungssituation wird etwa um 16:15 und die Infusion um 16:40 Uhr beendet. Nach der Prüfungssituation haben Sie Zugang zu einem Buffet, das entweder der Bedingung „High-Comfort“ (=hochkalorische Mahlzeit) oder „Low-Comfort“ (=niedrigkalorische Mahlzeit) entspricht. Sie sollten an diesem Buffet nach Belieben essen. Wir messen währenddessen kontinuierlich Ihre Herzkreislaufparameter, und die Veränderungen im Blut.

Es schließt sich eine Ruhephase bis 19:30 an, in der erneut kurze Gedächtnis und Konzentrationstests und regelmäßige Blutentnahmen stattfinden. Um 19:30 Uhr beenden wir den Versuch nach weiteren Blutentnahmen. Die insgesamt abgenommene Menge Blut beträgt ca. 340 ml und ist damit wesentlich geringer als bei einer Blutspende (ca. 500 ml).

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

Ablauf in Kurzform

- Ab 10:00Uhr nüchtern, keine Zucker-, Koffeinhaltigen Getränke, Wasser weiter erlaubt
- Keine außergewöhnlichen Belastungen, keine Schlafstörungen im Vorfeld
- Versuchsbeginn: 12:30 Uhr, Venenverweilkanüle + Blutentnahme, standardisiertes Mittagessen
- Voruntersuchung zu Beginn des Versuchs: Körperliche Untersuchung, Fragebogen, Blutentnahme
- 15:00 – 19:30 Uhr insgesamt 16 Blutentnahmen über die liegende Kanüle in 5- bis 30-minütlichen Intervallen (gesamt ca. 340 ml) + Gedächtnis/ Konzentrationstests
- 16:00-16:15 Uhr Prüfungssituation.
- 16:00-16:40 Uhr Infusion von entweder Glukose-, Laktat- oder Elektrolytlösung
- 16:25 Uhr Mahlzeit
- weitere Gedächtnistests und Fragebögen
- 19:30 Uhr Ende

Nutzen und Risiken der Studie

Bei der Venenpunktion zum Legen der Venenverweilkanüle (Braunüle) kann es zu einer lokalen Verletzung von Blutgefäßen, Nerven oder des umgebenden Gewebe kommen. Bei einer solchen Verletzung können vorübergehend Schmerzen oder Blutergüsse auftreten. Längerfristige Schädigungen sind bei sachgerechter Durchführung jedoch äußerst selten. Das Risiko ist mit dem einer Routineblutentnahme vergleichbar. Im Bereich der venösen Zugänge kann das Risiko einer lokalen Entzündungsreaktion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei der relativ kurzen Liegedauer ist dieses Risiko jedoch sehr gering.

Die intravenöse Infusion (Tropf) der verschiedenen Lösungen, Glucose, Laktat und Elektrolyte, ist mit keinem ernstem Risiko verbunden. Bei der Glukose- und der Laktatinfusion kann es unter Umständen zu leichten Verschiebungen der Elektrolytekonzentrationen (Blutsalze) und des Säure-Basen-Status im Blut kommen. Diese Verschiebungen werden von uns während des Versuches überwacht, so dass bei unerwarteten Abweichungen außerhalb des normalen Bereiches gegenreguliert werden kann. Im Rahmen dieser Verschiebungen können in seltenen Fällen lokale Muskelkrämpfe oder Kopfschmerzen auftreten. Bei Patienten mit Panikstörung oder Fibromyalgie wurde darüber hinaus beschrieben, dass Laktatinfusionen Panikattacken auslösen können. Das

Risiko für eine Panikattacke wird bei gesunden Probanden nach vorliegender Literatur jedoch als gering eingeschätzt. Es ist anzumerken, dass die für diese Studie genutzte Natriumlaktat-Infusion durch die Apotheke des UK-SH zubereitet wurde und ausschließlich im Rahmen dieser Studie genutzt wird. Die Lösung enthält 0,4mol/l Natriumlaktat, ist steril und pyrogenfrei und entspricht somit den Bedingungen einer intravenösen Infusion.

Insgesamt werden pro Versuchstag ca. 340 ml Blut abgenommen, was von der Menge wesentlich weniger ist als eine Blutspende (500 ml). Um eine Blutarmut zu vermeiden, wird vor jedem Versuchstag eine Kontrolle des Blutbildes durchgeführt.

Da Sie als Teilnehmer der Studie gesund sein sollten und die von uns in der Studie gewählte Prüfungssituation durchaus auch im Alltag vorkommt, schätzen wir das damit verbundene Risiko als sehr gering ein.

Als Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie erhalten Sie pro Versuchstag einen Betrag von 75 €. Darüber hinaus können Sie auf Wunsch die Resultate der Routineblutuntersuchung erhalten (z.B. Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nierenwerte). Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden unwiderruflich anonymisiert, d.h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert werden.

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmer durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH. Eine gesonderte Versicherung wurde nicht abgeschlossen.

Datenschutzrechtliche Informationen

Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist der Studienleiter Prof. Dr. med. A. Peters, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels/Forschungsvorhabens. Folgende Daten werden innerhalb der Studie erhoben: Geburtsdatum, Adresse, medizinische Befunde, inkl. Vorerkrankungen, körperlicher Untersuchungsbefund, Medikamenteneinnahme. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

Die personenbezogenen Daten werden am Ende des Forschungsvorhabens, spätestens jedoch nach 10 Jahren anonymisiert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Die gewonnenen Blutproben werden nach Bestimmung der Zielparameter (Stresshormone, Peptide), spätestens jedoch nach 10 Jahren vernichtet. Bis zu diesem Zeitpunkt werden die Proben in abschließbaren Gefrierschränken innerhalb des Universitätsklinikums gelagert.

Voraussetzungen für die Studienteilnahme

(Bei Unklarheiten bitten wir um Rücksprache)

- Normalgewicht (BMI 19 – 25)
- am Versuchstag: Keine Nahrung, Keine zucker- oder koffeinhaltigen Getränke ab 10:00 Uhr
- Keine bekannten Erkrankungen aus den Fachgebieten Innere Medizin, Nervenheilkunde, Psychiatrie
- Keine Einnahme von Medikamenten oder Drogen
- Kein regelmäßiger Konsum von Zigaretten/ Zigarillos etc. oder alkoholischen Getränken
- Keine Blutspende oder anderweitige Studienteilnahme im letzten Monat
- Keine Nachtdienste oder nächtliches Durchfeiern in den letzten 2 Wochen
- Keine außergewöhnliche Stresssituation
- Kein Leistungssport
- Alter 18-35 Jahre
- gute Beherrschung der deutschen Sprache
- abgeschlossene Schulausbildung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Anschrift

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

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

Ansprechpartner: C. Hubold, K. Duysen

Tel: 0451 / 500-3675

Fax: 0451 / 500-4807

E-Mail: studie@selfish-brain.org

Internet: www.uk-sh.de

www.selfish-brain.org

Datum:

Einwilligungserklärung

Die Rolle einer Energiezufuhr für die Reaktion auf Stressbelastungen

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

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

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

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

Datum

Unterschrift Proband

Unterschrift Studienarzt

Vorname + Name
(Druckbuchstaben)

Vorname + Name
(Druckbuchstaben)

Geburtsdatum

Anhang III: Tabelle 4: Zusammensetzung des hochkalorischen Buffets

Nahrungsmittel	Gewicht (g)	Energie (kcal)	Kohlen- hydrate (g)	Fett (g)	Protein (g)
Kartoffelchips	200.0	1078.0	100.0	70.0	12.0
Erdnüsse	200.0	1192.0	28.0	98.0	50.0
Schokolade	100.0	530.0	58.5	29.5	6.6
Muffins	160.0	696.0	81.6	36.8	9.6
Gummibärchen	300.0	1029.0	234.0	0.0	18.6
Käse	60.0	181.2	0.01	14.4	12.9
Pudding (Vanille)	150.0	226.5	22.5	12.9	5.3
Brötchen (Vollkorn)	75.0	183.4	36.5	1.3	6.0
Brötchen (Weißmehl)	70.0	158.0	31.6	1.3	4.6
Vollkornbrot	165.0	321.8	64.4	2.3	10.1
Lachs	150.0	225.0	0.8	12.0	31.5
Fleischsalat	200.0	626.0	14.0	58.0	14.0
Haselnusscreme	40.0	205.6	21.6	12.0	2.8
Butter	30.0	226.2	0.2	25.0	0.2
Fleischbällchen	300.0	879.0	27.0	69.0	37.5
Salami	80.0	260.8	0.8	20.8	17.6
Frischkäse	70.0	203.0	2.2	19.6	4.6
Orangensaft	1000.0	430.0	90.0	10.0	90.0
Kondensmilch	100.0	111.0	10.8	4.0	7.5
Orangenlimonade	1000.0	410.0	100.0	1.0	1.0
Kakao	500.0	205.0	35.5	0.5	15.0
Wasser					
Kaffee (koffeinfrei)					
Tee					
Summe	4950.0	9377.5	960.0	498.4	357.4

Anhang IV: Fragenkatalog für den TSST

Versuchsperson-Nr.: _____

TSST

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

Fragen:

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

Warum halten Sie sich selber für geeigneter als andere Bewerber?

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

Was schätzen Sie an Freunden?

Was schätzen Sie an Kollegen?

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

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

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

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

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

Welche Stärken haben Sie?

Welche Schwächen haben Sie?

Welche Führungsqualitäten besitzen Sie?

Was halten Sie von Teamarbeit?

Wo sehen Sie Ihre Position in einem Team?

Was können Sie konstruktiv zu einem Team beitragen?

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

Was halten Sie von Bewerbungsgesprächen?

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

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

Was schätzen Ihre Vorgesetzten/ Professoren an Ihnen?

Wären Sie im Bedarfsfall bereit zu unentgeltlichen Überstunden?

Würden Sie in einem solchen Fall auch am Wochenende arbeiten?

Welche Führungsqualitäten erwarten Sie von Ihren Vorgesetzten?

Welche Eigenschaften erwarten Sie von Ihren Mitarbeitern?

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

Würden Sie, um einen Vorteil zu erhalten, lügen?

Anhang V: Symptom Rating Skala

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

Anhang VI: Abbildung 8: Energie- und Makronährstoffaufnahme vom hochkalorischen Buffet in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention

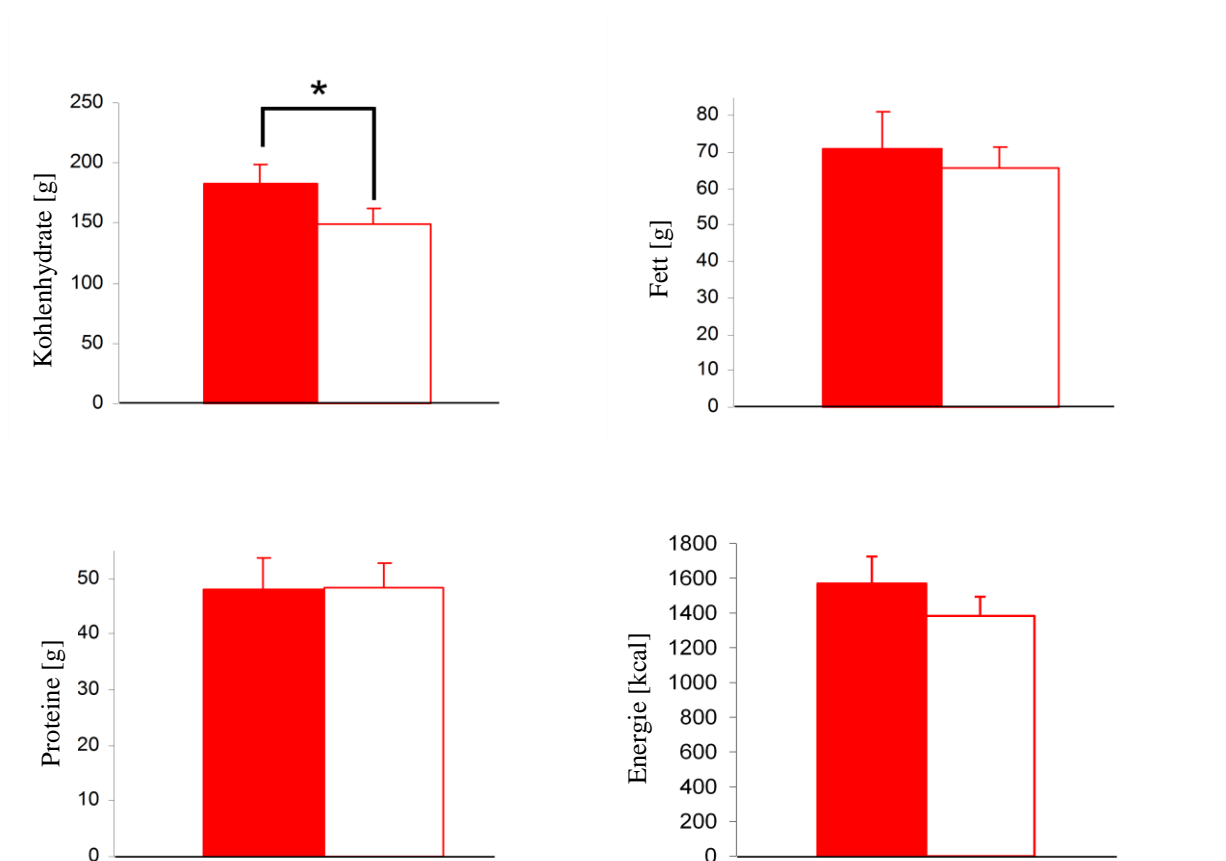


Abbildung 8: Energie- und Makronährstoffaufnahme vom hochkalorischen Buffet nach dem Stresstest (geschlossene Balken) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Balken); Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler; * $P < 0,05$: Unterschied zwischen Stress- und Nicht-Stress-Intervention, ANOVA für wiederholte Messungen

Anhang VII: Tabelle 5: Menge verzehrter Nahrungsmitteln in der Stress- und in der Nicht-Stress-Intervention (hochkalorisches Buffet)

Nahrungsmittel	Stress Intervention (n=10)	Nicht-Stress Intervention (n=10)	P-Wert
Kartoffelchips [g]	10.6±8.5	3.2±2.3	0.410
Erdnüsse [g]	10.6±5.2	4.6±2.2	0.270
Schokolade [g]	16.9±6.3	11.6±4.9	0.325
Muffins [g]	45.7±20.2	30.9±20.6	0.188
Gummibärchen [g]	50.4±12.6	29.8±5.5	0.080
Käse [g]	5.7±3.0	10.8±3.6	0.342
Pudding (Vanille) [g]	85.0±23.2	63.0±22.7	0.472
Brötchen (Vollkorn) [g]	28.5±11.8	47.5±10.6	0.251
Brötchen (Weißmehl) [g]	50.0±11.1	53.8±12.0	0.735
Vollkornbrot [g]	23.2±17.5	12.9±7.5	0.436
Lachs [g]	28.3±11.3	42.4±12.5	0.172
Fleischsalat [g]	10.0±7.0	12.1±8.6	0.850
Haselnusscreme [g]	7.8±5.2	3.1±3.1	0.268
Butter [g]	6.4±2.2	10.4±2.5	0.255
Fleischbällchen [g]	71.9±24.4	75.1±18.1	0.877
Salami [g]	13.0±4.1	14.6±4.8	0.624
Frischkäse [g]	8.6±4.0	7.0±3.2	0.433
Orangensaft [g]	110.0±48.5	166.8±62.0	0.440
Kondensmilch [g]	1.8±1.8	1.9±1.9	0.343
Orangenlimonade [g]	158.9±103.9	113.4±50.9	0.497
Kakao [g]	102.7±68.5	60.3±51.0	0.660
Süße Nahrung¹ [g]	577.4±81.4	478.9±64.7	0.104
Süße Getränke² [g]	371.6±102.0	340.5±68.2	0.675

¹Schokolade, Muffins, Gummibärchen, Pudding (Vanille), Haselnusscreme, Orangenlimonade, Orangensaft, Kakao

²Orangenlimonade, Orangensaft, Kakao

Werte sind Mittelwert ± SF; P-Werte für gepaarte t-Tests

Anhang VIII: Abbildung 9: Das Symptom „Völlegefühl“

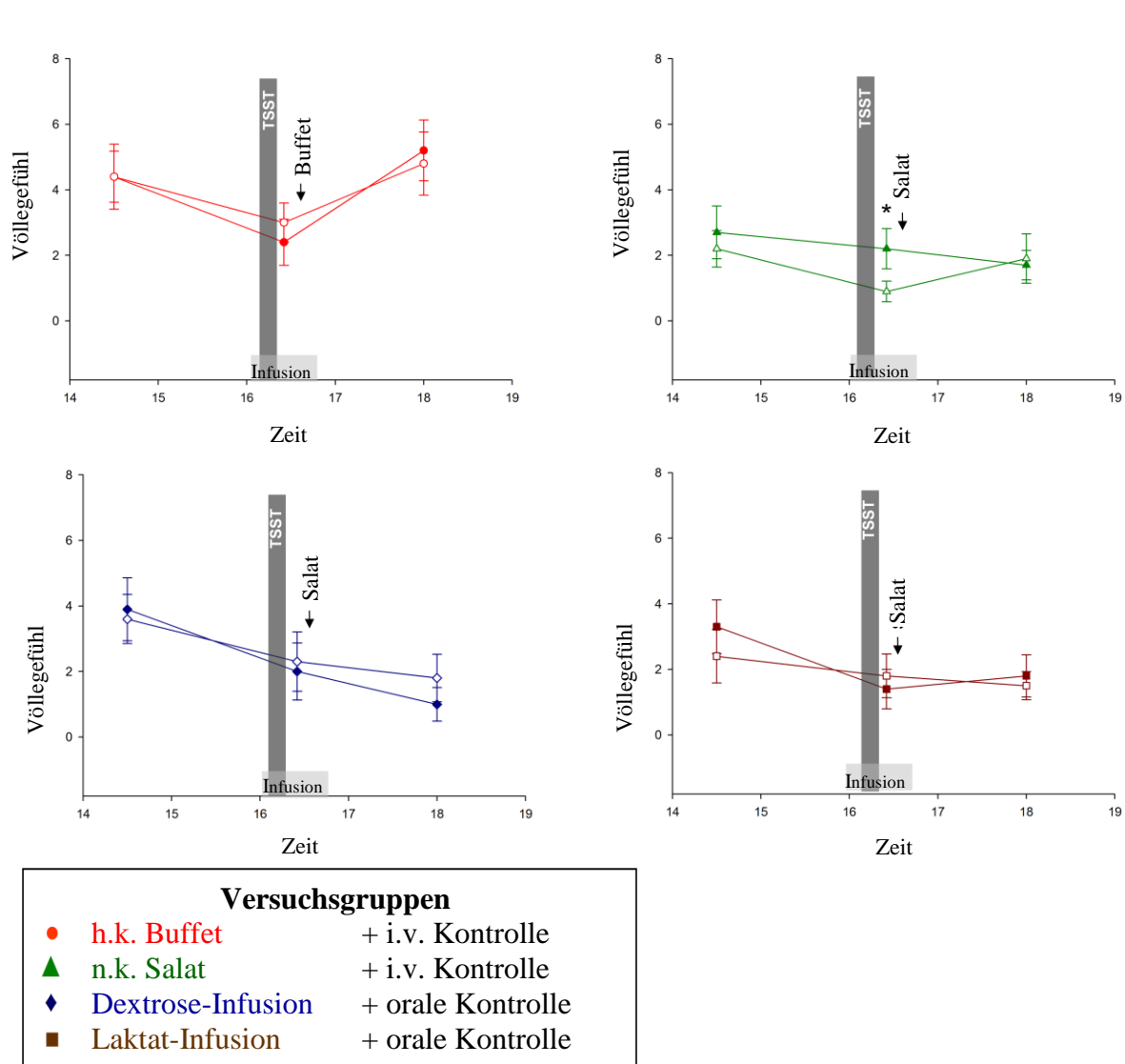


Abbildung 9: Das Symptom „Völlegefühl“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole).

Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler; * $P < 0,05$: gepaarte t-Tests;

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

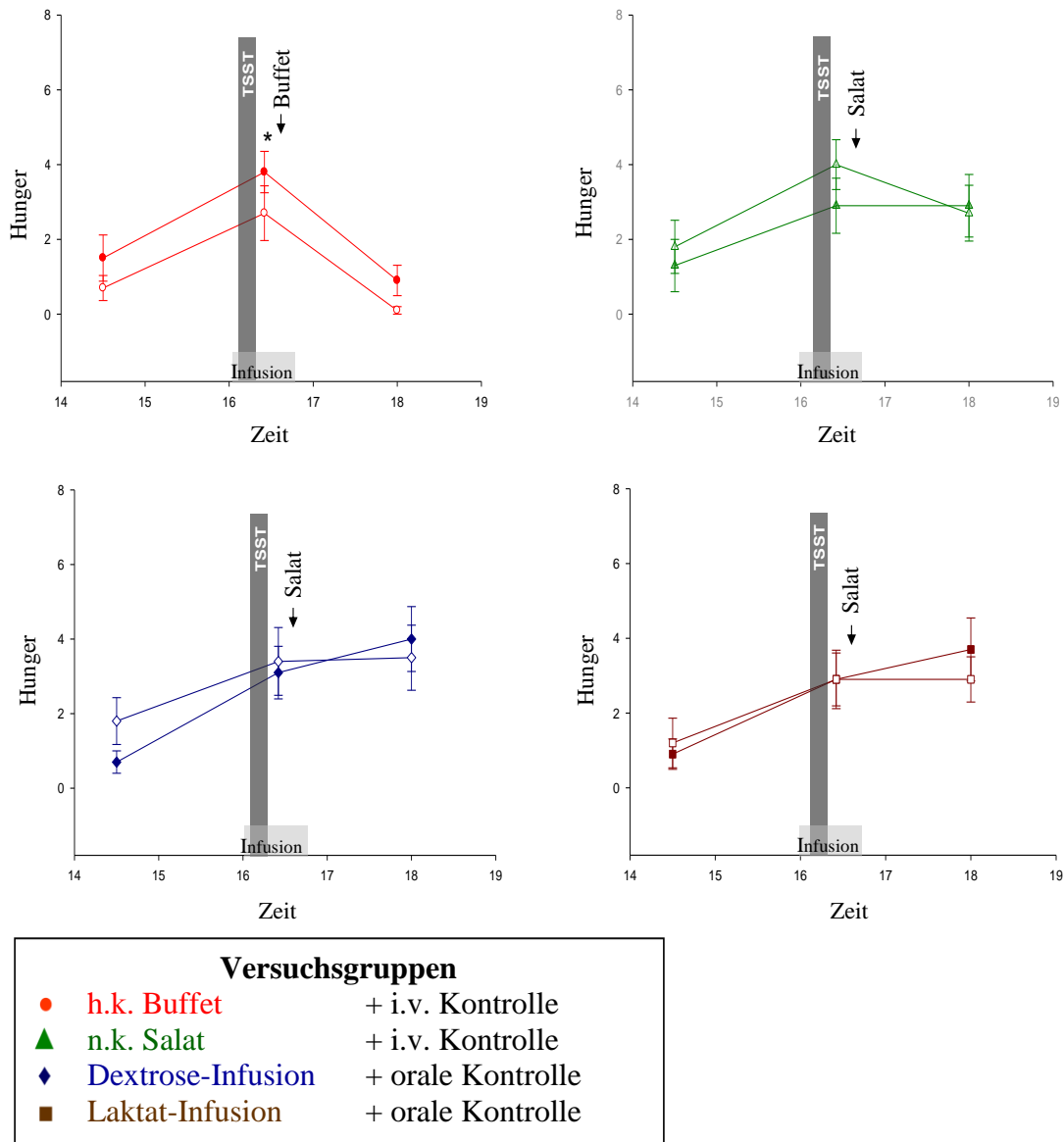
Anhang IX: Abbildung 10: Das Symptom „Hunger“


Abbildung 10: Das Symptom „Hunger“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole).

Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler; * $P < 0,05$: gepaarte t-Tests;

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

Anhang X: Abbildung 11: Das Symptom „Appetit“

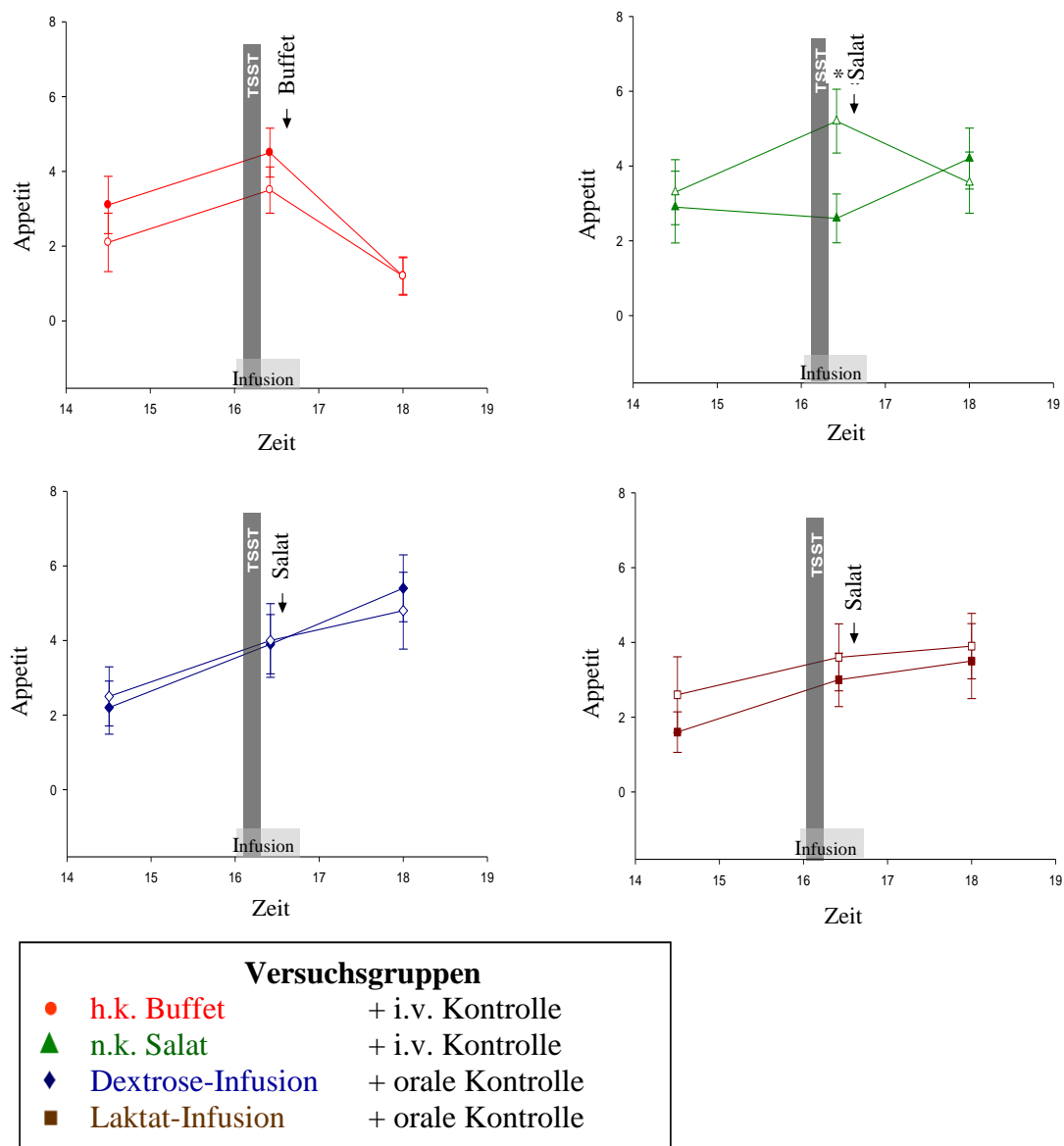


Abbildung 11: Das Symptom „Appetit“ in allen vier Versuchsgruppen in der Stress- (geschlossene Symbole) und in der Nicht-Stress-Intervention (offene Symbole).

Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardfehler; * $P < 0,05$: gepaarte t-Tests

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

Anhang XI: Tabelle 6: Ergänzende Ergebnisse der ANOVA für wiederholte Messungen für die Stresshormone

	Adrenalin	Noradrenalin	ACTH	Kortisol
a. Die Stressantwort war in allen Versuchsgruppen robust (h.k. Buffet, n.k. Salat, Dextrose-Infusion, Laktat-Infusion).	<i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress: F=16,6; P<0,001</i>	<i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress: F=146,2; P<0,001</i>	<i>Interaktion Zeit (16:00-16:25) x Stress: F=37,5; P<0,001</i>	<i>Interaktion Zeit (16:00-16:30) x Stress: F=144,0; P<0,001</i>
b. Der Anstieg der Stressantwort wurde von i.v. Energiezufuhr während des Stress-tests nicht beeinflusst (Dextrose- oder Laktat-Infusion vs. Placebo-Infusion).	<i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress: F=16,8; P<0,001</i> <i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress x Gruppe: F=1,1; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress: F=124,9; P<0,001</i> <i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress x Gruppe: F=2,1; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:00-16:25) x Stress: F=38,3; P<0,001</i> <i>Interaktion Zeit (16:00-16:25) x Stress x Gruppe: F=0,5; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:00-16:30) x Stress: F=190,1; P<0,001</i> <i>Interaktion Zeit (15:00-16:25) x Stress x Gruppe: F=0,4; n.s.</i>
c. Der Abfall der Stresshormone wurde nicht durch die Aufnahme eines h.k. Buffets beeinflusst (h.k. Buffet vs. n.k. Salat).	<i>Interaktion Zeit (16:40-17:30) x Stress x Gruppe: F=2,6; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:40-17:30) x Stress x Gruppe: F=1,8; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:40-17:00) x Stress x Gruppe: F=0,3; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:40-17:00) x Stress x Gruppe: F=0,6; n.s.</i>
d. Der Abfall der Stresshormone wurde nicht durch die i.v. Energieaufnahme beeinflusst (n.k. Salat vs. Dextrose-/Laktat-Infusion).	<i>Interaktion Zeit (16:25-16:40) x Stress x Gruppe: F=3,3; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-16:40) x Stress x Gruppe: F=0,3; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:25-16:40) x Stress x Gruppe: F=0,9; n.s.</i>	<i>Interaktion Zeit (16:30-16:40) x Stress x Gruppe: F=2,4; n.s.</i>

Abkürzungen: h.k.: hochkalorisch, n.k.: niedrigkalorisch, i.v.: intravenös

8 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Achim Peters für die Überlassung des Themas, die vielen Anregungen und Empfehlungen und die hervorragende Betreuung mit vielen Treffen mit der gesamten Forschergruppe und die Einladung zur 2. Selfish Brain Conference.

Herrn Professor Dr. med. Hendrik Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig Holstein Campus Lübeck, danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu promovieren und für die Bereitstellung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen in der Klinisch-Experimentellen Forschung.

Bei Dr. med. Christian Hubold bedanke ich mich für die Mithilfe beim Entwerfen des Studiendesigns und des Ethikantrags, sowie die nette Betreuung.

Bei Kai Duysen, Dr. Mirja Steinkamp und Dr. Johanna Klement bedanke ich mich für die hilfreiche Einarbeitung in der Klinisch-Experimentellen Forschung.

Regina van Dyken, Dr. Britta Kubera waren mir durch ihre Beratung eine wertvolle Hilfe beim Verfassen der Arbeit.

Bei Jutta Schwanbom und den anderen Medizinisch Technischen Assistenten bedanke ich mich für die Analyse der Blutparameter und bei Kirstin Nordhausen für die organisatorische Arbeit.

Ein ganz großer Dank geht an Kristin Schlichting, Saskia Otte und Irena Zeiß, ebenfalls Doktorrandinnen der Medizinischen Klinik I, die thematisch andere Themen behandelt, aber die Versuche mit mir gemeinsam durchgeführt haben. Alleine wäre die Durchführung der Versuche nicht möglich gewesen und noch dazu möchte ich die entstandenen Freundschaften nicht missen. Es war dank euch eine sehr schöne Zeit, vielen Dank!

Auch bei den Probanden bedanke ich mich sehr für die Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen.

Ohne die Unterstützung meiner Eltern und Geschwister, sowie meiner Freunde und vor allem meines Mannes Nils Lindenberg wäre mein Medizinstudium und meine Promotion sicher nicht so interessant und problemlos gelaufen. Ganz herzlichen Dank!

9 Lebenslauf



Persönliche Daten

Name	Ann-Sophie Lindenberg (geb.: Schmidt-Thrun)
Geburtsdatum	25. Dezember 1985
Geburtsort	Celle
Staatsangehörigkeit	Deutsch und Französisch
Familienstatus	verheiratet
Konfession	römisch- katholisch

Schulbildung

1992 – 1996	Grundschule Hehlentor, Celle
1996 – 1998	Orientierungsstufe Burgstraße, Celle
1998 – 2005	Gymnasium Ernestinum, Celle

Hochschulbildung

Seit 2005	Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
September 2007	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2011	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Promotion

März 2008	Beginn Literaturrecherche, Einarbeitung in der Klinisch Experimentellen Forschung
April 2008 - Mai 2009	Durchführung der Versuche
April 2010 - November 2010	Schreiben der Promotionsarbeit
Publikation	Obesity Facts: Rise in plasma lactate concentrations with psychosocial stress: a possible sign of cerebral energy demand

Praktisches Jahr

August 2010- Dezember 2010	Augenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein Campus Lübeck
Dezember 2010- März 2011	Allgemeinchirurgie, Hôpital St. Eloi in Montpellier, Frankreich
März 2011- Juli 2011	Innere Medizin, Krankenhaus Großhansdorf