

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und
Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Prof. Dr. med. Stefan Borgwardt
Sektion für Psychoneurobiologie, Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns
Universität zu Lübeck

Auswirkungen einer kalorienreduzierten Diät auf den zerebralen Energiemetabolismus bei Adipösen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –



vorgelegt von

Carolin Hyzy

aus Ludwigslust

Lübeck 2024

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Klaus Junghanns

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2024

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.10.2024

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	3
II	Abkürzungsverzeichnis	6
III	Abbildungsverzeichnis	8
IV	Tabellenverzeichnis	10
1	Einleitung	11
1.1	Adipositas	12
1.1.1	Begriffserklärung	12
1.1.2	Gesundheitliche und gesellschaftliche Folgen	12
1.1.3	Konventionelle Konzepte der Pathogenese	13
1.1.4	Therapeutisches Vorgehen	15
1.2	Der Energiestoffwechsel des menschlichen Organismus	18
1.2.1	Energie zum Leben	18
1.2.2	Die Sonderstellung des Gehirns	19
1.3	Mechanismen der zerebralen Energieanforderung	20
1.3.1	Glukosetransporter	21
1.3.2	Aktivierung der Stressachsen	21
1.3.3	„Energy on demand“ – Energie auf Abruf	22
1.3.4	ATP-sensitive Kaliumkanäle als Energiesensoren	23
1.3.5	Ingestives Verhalten – Auffüllen der Speicher	24
1.4	Zerebraler Energiemetabolismus und Körpergewichtsregulation	24
1.5	Messung der zerebralen Hochenergiephosphate durch ³¹ Phosphor- Magnetresonanz-Spektroskopie	26
1.5.1	Hochenergiephosphate	26
1.5.2	³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie	27
2	Fragestellung	29
3	Material und Methoden	31
3.1	Studienteilnehmer	31
3.2	Studiendesign	31

3.2.1	Allgemeines und Vorbereitung	32
3.2.2	Versuchsablauf	32
3.2.3	Instruktionen zur Gewichtsabnahme	33
3.2.4	Testmahlzeit	34
3.3	³¹ P-Magnetresonanz-Spektroskopie des Gehirns	35
3.4	Labormethoden	36
3.5	Statistische Auswertung	37
4	Ergebnisse	39
4.1	Körpergewicht und Body-Mass-Index	39
4.1.1	Körpergewicht	39
4.1.2	Body-Mass-Index	40
4.2	Parameter des Glukosestoffwechsels	41
4.2.1	Plasmaglukose	41
4.2.2	Insulin und C-Peptid	42
4.3	Hormone der Stressachsen-Aktivität	44
4.3.1	ACTH und Cortisol	44
4.3.2	Katecholamine	46
4.4	Hochenergiephosphate	48
4.5	Testmahlzeit	50
5	Diskussion	52
5.1	Hochenergiephosphate	52
5.2	Hormone der Stressachsen-Aktivität	58
5.3	Nahrungsaufnahme	61
5.4	Parameter des Glukosestoffwechsels	64
5.5	Limitationen der Studie	65
5.6	Fazit, klinische Bedeutung, Ausblick	66
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis	71
8	Anhang	85
8.1	Bewilligung durch die Ethikkommission	85

8.2	Diätplan	86
8.3	Verhaltensregeln.....	87
9	Danksagung.....	88
10	Lebenslauf	89

II Abkürzungsverzeichnis

ACTH *Adrenocorticotropes Hormon*

ADP *Adenosindiphosphat*

AMARES *Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting*

AMP *Adenosinmonophosphat*

ANLS *Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle*

ARC *Nucleus arcuatus*

ATP *Adenosintriphosphat*

BHS *Blut-Hirn-Schranke*

BMI *Body Mass Index*

BPDDS *Biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch*

Cr *Kreatin*

CRH *Corticotropin-Releasing-Hormon*

CSI *Chemical Shift Imaging*

DAG *Deutsche Adipositas Gesellschaft*

ECD *Electrochemical Detection*

ECLIA *Elektrochemilumineszenz-Immunoassay*

GABA *γ -Aminobuttersäure*

GLUT *Glukosetransporter*

HEP *Hochenergiephosphate*

HHN-Achse *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse*

HPLC *High Pressure Liquid Chromatography*

K_{ATP}-Kanäle *ATP-sensitive Kaliumkanäle*

LH *Lateraler Hypothalamus*

MRS *Magnetresonanz-Spektroskopie*

MRT *Magnetresonanztomographie*

MRUI *Magnetic Resonance User Interface*

MW *Mittelwert*

NAD *Nicotinamidadenindinukleotid*

PCr *Phosphokreatin*

PDE *Phosphodiester*

PET *Positronen-Emissions-Tomographie*

P_i *Anorganisches Phosphat*

PME *Phosphomonoester*

PVN *Nucleus paraventricularis*

RYGB *Roux-Y-Magenbypass*

SEM *Standardfehler*

SNS *Sympathisches Nervensystem*

SPSS *Superior Performance Software System*

tDCS *Transkranielle Gleichstromstimulation*

VK *Variationskoeffizient*

VMH *Ventromedialer Hypothalamus*

WHO *World Health Organization*

ZNS *Zentrales Nervensystem*

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Energiebereitstellung durch Hydrolyse und Neusynthese von ATP.	27
Abbildung 2: ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie einer 33-jährigen, gesunden Frau. ..	28
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.....	33
Abbildung 4: Körpergewicht der Probanden vor und nach Diät.	39
Abbildung 5: Körpergewicht der Probanden vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	39
Abbildung 6: BMI der Probanden vor und nach Diät.....	40
Abbildung 7: BMI der Probanden vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht....	40
Abbildung 8: Plasmaglukose-Konzentrationen vor und nach Diät.	41
Abbildung 9: Plasmaglukose-Konzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	41
Abbildung 10: Insulin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät.....	42
Abbildung 11: Insulin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	42
Abbildung 12: C-Peptid-Serumkonzentrationen vor und nach Diät.....	43
Abbildung 13: C-Peptid-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	43
Abbildung 14: ACTH-Plasmakonzentrationen vor und nach Diät.	44
Abbildung 15: ACTH-Plasmakonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	44
Abbildung 16: Cortisol-Serumkonzentrationen vor und nach Diät.	45
Abbildung 17: Cortisol-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	45
Abbildung 18: Noradrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät.....	46
Abbildung 19: Noradrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	46
Abbildung 20: Adrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät.	47
Abbildung 21: Adrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.	47
Abbildung 22: Zerebrales ATP/Pi-Verhältnis vor und nach Diät.....	48

Abbildung 23: Zerebrales ATP/Pi-Verhältnis vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht	48
Abbildung 24: Zerebrales PCr/Pi-Verhältnis vor und nach Diät.....	49
Abbildung 25: Zerebrales PCr/Pi-Verhältnis vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht	49

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation mit zugehörigen BMI-Werten	12
Tabelle 2: Angebotene Lebensmittel der Testmahlzeit mit Gewicht, Energiegehalt und Makronährstoff-Zusammensetzung	34
Tabelle 3: Untersuchte Blutparameter mit Analysemethoden, Variationskoeffizienten und Entnahmesystemen.....	36
Tabelle 4: Pearson-Korrelationen und Signifikanzwerte (zweiseitig) zwischen Gewicht, BMI sowie konsumierter Gesamtkalorien- bzw. Makronährstoffmenge	51

1 Einleitung

Der größte Teil der Weltbevölkerung lebt in Ländern, in denen Übergewicht und Adipositas mehr Menschen das Leben kostet als Untergewicht. Die Zahl der adipösen Menschen hat sich seit 1975 weltweit nahezu verdreifacht (1). Innerhalb Deutschlands sind die Zahlen nicht weniger alarmierend: Zwei Drittel der Männer (67 %) und die Hälfte der Frauen (53 %) sind übergewichtig, rund ein Viertel der Erwachsenen (23 % der Männer und 24 % der Frauen) adipös (2). Die World Health Organization (WHO) sieht in der steigenden Prävalenz der Adipositas eine globale Epidemie (3). Selbst Kinder und Jugendliche sind immer häufiger betroffen (4). Um dieser dramatischen Entwicklung entgegenzusteuern, bedarf es sowohl einer umfassenden Prävention als auch effizienter Behandlungsansätze. Bisher sind die Ergebnisse angewandter Therapien für Betroffene und behandelnde Ärzte gleichermaßen enttäuschend. Verfügbare Interventionen wie Diäten, Sport und Pharmazeutika sind zwar innerhalb ihres Behandlungsintervalls erfolgversprechend, auf lange Sicht jedoch wenig effektiv (5). Das Hauptproblem einer langfristigen Gewichtsreduktion liegt nicht in der Gewichtsabnahme selbst, sondern im Prozess der Gewichtserhaltung: Zahlreiche Veröffentlichungen zeigten nach Beendigung der Diätmaßnahmen eine erneute Zunahme des Gewichts in circa 80 % der Fälle (6). Derart unbefriedigende Langzeitergebnisse ließen Forscher die geltenden Konzepte der Übergewichts-Genese überdenken und ein neues Paradigma aufstellen. Fortan sollten nicht mehr nur genetische Faktoren und der ungesunde Lebensstil der modernen Gesellschaft als Ursachen von Übergewicht Anerkennung finden und Ansatzpunkte für mögliche Therapien darstellen (5). Das Gehirn, welches nicht nur die Kalorienzufuhr, sondern den gesamten Energiemetabolismus zu steuern vermag, rückte in den Fokus der Betrachtungen (7,8). Der zerebrale Energiegehalt wurde als entscheidender Faktor in der Regulation des Körpergewichts vermutet (9,10). Viele Studien konnten diese Annahme mittlerweile bestätigen und doch sind noch viele Fragen offen. Um diese zu beantworten und langfristig Lösungsansätze für das wachsende Übergewichts-Problem zu finden, trägt meine Studie einen wichtigen Teil zur Aufklärung bei.

1.1 Adipositas

1.1.1 Begriffserklärung

Der Begriff Adipositas (lateinisch *adepts* = das Fett) bezeichnet eine übermäßige Ansammlung von Körperfett, welche die Gesundheit beeinträchtigen kann (1). Zur Klassifikation bei Erwachsenen nutzt die WHO den Body Mass Index (BMI). Der BMI bewertet das Körpergewicht in Relation zur Körpergröße und berechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Ein BMI von 25,0 bis 29,9 kg/m² ist als Übergewicht definiert, ein BMI ab 30,0 kg/m² als Adipositas. Weitere Unterteilungen lassen sich Tabelle 1 entnehmen.

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation mit zugehörigen BMI-Werten

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m ²)
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 - 29,9
Adipositas Grad I	30,0 - 34,9
Adipositas Grad II	35,0 - 39,9
Adipositas Grad III (Adipositas permagna)	40 oder mehr

Nach Herold 2020 (11).

1.1.2 Gesundheitliche und gesellschaftliche Folgen

Mit der steigenden Prävalenz der Adipositas ist ein vermehrtes Aufkommen des Metabolischen Syndroms zu verzeichnen (12). Das Metabolische Syndrom – auch Syndrom X oder Reaven-Syndrom genannt (13) – ist ein Komplex aus metabolischen Erkrankungen, deren gemeinsamer Manifestationsfaktor die Adipositas ist (11). Neben ihr zählen der Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie), Fettstoffwechselstörungen (Dyslipoproteinämie) und der Typ 2-Diabetes zum sogenannten „Wohlstandssyndrom“. Man spricht auch von einer Syntropie, d. h. vom gemeinsamen Auftreten verschiedener Krankheiten, die einander begünstigen, so z. B. das Übergewicht und der Typ 2-Diabetes. Schätzungen nach Seidell aus dem Jahr 1997 verdeutlichen die hohe Korrelation zwischen beiden Krankheitsbildern (14): Seinen Berechnungen zufolge hätten etwa 65 bis 75 % der bis

dahin aufgetretenen Fälle von Typ 2-Diabetes innerhalb der weißen Bevölkerung verhindert werden können, wenn keiner aus der Bevölkerung einen BMI von 25 kg/m² überschritten und damit den Grad der Präadipositas erreicht hätte.

Weiterhin führen Übergewicht, Bluthochdruck sowie erhöhte Fett- und Glukosewerte im Blut zu arteriosklerotischen Veränderungen an Herz und Gefäßen und damit zu kardiovaskulären Komplikationen wie dem Myokardinfarkt und der Apoplexie. Diese stehen weltweit auf Platz eins der Todesursachen und sind damit für etwa ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich (15). Mit zunehmendem Körpergewicht steigen zudem auch die Prävalenz und Mortalität verschiedener Tumorerkrankungen. Es wird geschätzt, dass Übergewicht und Adipositas in den Vereinigten Staaten für 14 % der Tumorerkrankungen bei Männern und 20 % bei Frauen verantwortlich sind (16). Neben den genannten gibt es viele weitere Erkrankungen, die Übergewicht negativ beeinflusst oder gar verursacht, darunter degenerative Gelenkerkrankungen, nichtalkoholische Fettlebererkrankungen, schlafbezogene Atmungsstörungen, Gallensteinleiden, hormonelle Störungen, Depressionen und psychosoziale Probleme (11). Laut prospektiven Studien geht ein erhöhter BMI insgesamt mit einer geringeren Lebenserwartung einher (17,18).

Zusätzlich zu den gesundheitlichen Folgen zieht Übergewicht auch volkswirtschaftliche Konsequenzen nach sich. Berechnungen zufolge wurden die direkten (z. B. für Medikamente, Arztbehandlungen) und indirekten (z. B. durch Arbeitsausfälle) durch Übergewicht verursachten Kosten in Deutschland lange Zeit weit unterschätzt. Laut einer Veröffentlichung von Effertz et al. aus dem Jahr 2015 belaufen sich die entsprechenden Gesamtkosten in Deutschland auf 63 Milliarden Euro pro Jahr (19).

1.1.3 Konventionelle Konzepte der Pathogenese

Auf den ersten Blick ist Übergewicht Folge übermäßiger Nahrungszufuhr und mangelhafter körperlicher Betätigung (20). Die weitreichende Verfügbarkeit energiereicher Nahrungsmittel innerhalb der Industrienationen, eine zunehmend sitzende Berufsausübung und ein inaktiveres Freizeitverhalten (21) tragen in der heutigen Zeit zu einer andauernden positiven Energiebilanz bei, die in der Speicherung von Fettdepots resultiert. Sieht man im Übergewicht eine reine Dysbalance zwischen Energiezufuhr und -verbrauch, wird man den Betroffenen jedoch nicht gerecht. Diese Ansicht würde implizieren, dass der Appetit und damit die Gewichtskontrolle bewusst steuerbar sind und eine Gewichtszunahme nur das Resultat mangelnder Disziplin darstellt (5).

James Neel machte bereits 1962 mit seiner „thrifty genotype“-Hypothese (englisch thrifty = sparsam) auf genetische Determinanten des Übergewichts aufmerksam. Laut Neel konnten sich in der Evolution bevorzugt Genvarianten ausbreiten, welche die Energiespeicherung begünstigen (22). Der frühere Überlebensvorteil entwickelte sich unter heutigen Lebens- und Umweltbedingungen jedoch zur Last der Betroffenen.

Die Tatsache, dass Menschen mit ähnlichem genetischen Hintergrund unter definierten Umweltbedingungen – z. B. Pima-Indianer und pazifische Insulaner – einen unverhältnismäßig großen Anteil extrem Übergewichtiger aufweisen, welcher nicht allein durch Lebensstil, ökonomische oder Umweltfaktoren erklärt werden kann, spricht durchaus für die Bedeutung jener genetischen Faktoren (23,24). Selten können auch monogene Formen der Adipositas auftreten. So kann der Ausfall eines einzigen Genprodukts bereits zu extremem Übergewicht führen (25). Ein Beispiel dafür sind funktionell relevante Mutationen des Leptin- oder Leptinrezeptorgens. Leptin ist ein von den Adipozyten produziertes Proteohormon, welches dem Körper Sättigung signalisiert. Letztlich können genetische Faktoren aber nur einen sehr geringen Teil der weltweiten Fälle von Übergewicht und Adipositas erklären und bei Weitem nicht das epidemische Ausmaß.

Vielmehr wirken sich wirtschaftliche und Umweltfaktoren, der individuelle Lebensstil und u. a. auch ein niedriger sozioökonomischer Status auf das Körpergewicht aus (26). So ergab eine Follow-up-Studie über 30 Jahre mit mehr als 12.000 Probanden, welche eng über ein soziales Netzwerk miteinander verbunden waren, dass das Risiko einer Person, eine Adipositas zu entwickeln, um 57 % erhöht ist, wenn einer ihrer Freunde adipös wird (27).

Weiterhin spielen auch psychologische Aspekte eine Rolle in der Genese des Übergewichts. Zahlreiche Studien belegen, dass chronischer psychosozialer Stress zu viszeraler Adipositas führt (28–32). Stressbedingte, chronisch erhöhte Cortisolspiegel wirken über verschiedene Mechanismen (33,34) orexigen (appetitanregend) und fördern so die Nahrungsaufnahme. Zudem verschiebt Stress das Ernährungsverhalten von habituellen hin zu präferenziellen Speisen, d. h. zu wohlschmeckenden, süßen sowie fett- und energiereichen Nahrungsmitteln (35). Diese sind imstande, die Stimmungslage beim Menschen zu bessern (36) und senken wiederum den Stresshormonspiegel im Blut (37). Das birgt die Gefahr, dass der Organismus mit der Nahrungsaufnahme nicht mehr nur homöostatische Ziele verfolgt, sondern auch das Belohnungssystem zu aktivieren versucht (38). Diese

Verknüpfung führt letztlich zu Überernährung. „Emotionales Essen“, d. h. Essen als Reaktion auf negative Gefühle (z. B. Langeweile, Frust oder Trauer), hat durch selbigen Mechanismus, nämlich das Loslösen der Nahrungsaufnahme vom physiologischen Hunger- und Sättigungsempfinden, eine Gewichtszunahme zur Folge (39). So gibt es Daten, die eine wechselseitige Assoziation zwischen einer Depression und Übergewicht belegen. Depressive haben – im Vergleich zu nicht-depressiven Personen – eine um 58 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Adipositas zu entwickeln. Ähnlich erhöht ist das Risiko adipöser Patienten, eine Depression auszubilden (40).

Klarzustellen ist, dass die Pathogenese des Übergewichts nicht allein auf genetischen Determinanten oder einem ungünstigen Ernährungsverhalten fußt, sondern als deutlich komplexer anzusehen ist. Neben den genannten psychologischen Komponenten von Überernährung (Gemütslage, Stressausgleich, Belohnungsempfinden) spielen insbesondere neurobiologische Aspekte in der Genese eine Rolle (5). Forschungsarbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht des Menschen und dem Energiestatus des Gehirns aufzeigen (5). Letzterer ließ sich im Rahmen von Studien beeinflussen und mit ihm peripher-metabolische Prozesse, das Nahrungsaufnahmeverhalten und die Regulation des Körpergewichts (41,42). Meine Studie befasst sich mit eben jener Modifikation der Gehirnhomeostase und leistet damit einen Beitrag zum Verständnis des Übergewichts und zur Entwicklung neuer, erfolgsversprechender Therapieansätze.

1.1.4 Therapeutisches Vorgehen

Das vorrangige Behandlungsziel bei Übergewichtigen besteht darin, die Übergewichtsassoziierten Komorbiditäten und das Risiko von Folgeerkrankungen zu mindern (43). Vor der Festlegung eines individuellen Therapiekonzepts sollte daher eine sorgfältige Risikoabschätzung stehen (6). Die Entscheidung darüber, wie aggressiv behandelt wird und welche Modalitäten zum Einsatz kommen, wird durch den gesundheitlichen Status des Patienten, seine Erwartungen und die zur Verfügung stehenden Ressourcen bestimmt. Als Grundpfeiler steht die Lebensstiländerung zu Beginn eines jeden Therapieregimes. Diese kann in Abhängigkeit von der BMI-Risikokategorie um Pharmakotherapie oder bariatrische Chirurgie ergänzt werden.

1.1.4.1 Lebensstiländerung

Die Lebensstiländerung umfasst drei Elemente: Ernährungsumstellung, Bewegungstherapie und Verhaltensmodifikation. Letztere soll helfen, die Veränderungen von Ernährung und Bewegung nachhaltig in den Alltag einzubinden. Sie umfasst Techniken zur Selbstbeobachtung (z. B. Ernährungstagebuch führen, Gewichtskontrollen), Stimuluskontrolle, Stressbewältigung und Problemlösung, die Unterstützung durch das soziale Umfeld sowie eine kognitive Restrukturierung für ein realistischeres und positiveres Selbstbild des Patienten (43). Bei der Ernährungsumstellung liegt der Fokus auf einer Reduzierung der Gesamtkalorienaufnahme. Das empfohlene Kalorien-/Energiedefizit – verglichen mit den vorherigen Essgewohnheiten – liegt bei 500 bis 1000 kcal pro Tag. Es kann durch alleinige Reduktion des Fettverzehr, eine energiereduzierte Mischkost, kohlenhydratarmer Kostformen oder den Mahlzeitenersatz durch Formula-Produkte erreicht werden. Die Formula-Diät stellt eine sehr niedrig-kalorische Kostform dar, welche zeitlich begrenzt angewandt werden kann, wenn eine schnelle und größere Gewichtsabnahme erwünscht ist. Dazu werden Formula-Produkte als diätetische Lebensmittel eingesetzt, bei denen es sich um industriell gefertigte, definierte Nährstoffpulver handelt (6). In Ergänzung der Ernährungsumstellung stellt die Bewegungstherapie eine essenzielle Komponente der Übergewichts-Behandlung dar. Zwar hat körperliche Aktivität allein nur einen moderaten Effekt auf die Gewichtsreduktion, vermag aber in Kombination mit einer Ernährungsumstellung deren Effekte zu steigern (44) und ist entscheidender Faktor für die Aufrechterhaltung des erreichten Gewichtsverlustes (45). Hinzu kommt, dass eine körperliche Fitness die Gesamtmortalität der Betroffenen senkt (46).

Dennoch bleibt festzuhalten, dass die Zahlen Übergewichtiger und Adipöser weiter steigen, ohne dass die viel praktizierte Kombination aus Diät und Sport bislang etwas daran zu ändern vermochte. Sowohl Diäten als auch Sportprogramme erfordern vom Patienten viel Disziplin und sind in der Regel zeitlich begrenzt. Psychischer Druck wird aufgebaut, rasch und effektiv an Gewicht zu verlieren, was die Patienten umso mehr nach Belohnung („Heißhunger“) und alten Gewohnheiten sehnen lässt, in die sie schließlich allzu oft wieder verfallen. Die Rückkehr in bekannte Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten (mit u. a. übermäßigen Portionsgrößen) ist die Hauptursache für den langfristigen Misserfolg genannter Ansätze. Wichtiger wäre in dem Kontext, sich Zeit zu nehmen für den Abnehmprozess, regelmäßig zu essen ohne Verbote, Hunger und Sättigung wiederzuerlernen sowie ein gutes Körpergefühl zu entwickeln. Das macht die genannte Verhaltensmodifikation so bedeutsam.

1.1.4.2 Pharmakotherapie und bariatrische Chirurgie

Die Indikation für eine medikamentöse adjuvante Therapie ist gemäß den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) erst ab einem BMI ≥ 30 kg/m² oder ab einem BMI ≥ 27 kg/m² mit vorhandenen Übergewichts-assoziierten Begleiterkrankungen gegeben, wenn das Basisprogramm nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat. Das zurzeit wichtigste Präparat ist Orlistat, ein gastrointestinaler Lipase-Inhibitor, welcher die Fettresorption im Darm um circa 30 % senkt (47). Der früher häufig eingesetzte Appetitzügler Sibutramin wurde 2010 wegen erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (48) vom Markt genommen. Bariatrische Operationen können ab einem BMI ≥ 40 kg/m² (Adipositas permagna) oder ab einem BMI ≥ 35 kg/m² im Zusammenhang mit schwerwiegenden Komorbiditäten in Betracht gezogen werden und ermöglichen eine schnelle, effiziente Gewichtsabnahme durch reduzierte Kalorienaufnahme (restriktiv) und – je nach Verfahren – verminderte Nährstoffresorption (malabsorptiv). Angewandte restriktive Verfahren sind vor allem das Magenband und die Sleeve-Gastrektomie (Schlauchmagen). Zu den kombiniert restriktiv-malabsorptiven Prozeduren zählen der Roux-Y-Magenbypass (RYGB) und die biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch (BPDDS). Trotz der erfolgreichen und anhaltenden Gewichtsreduktion kann die bariatrische Chirurgie aufgrund hoher Komplikationsraten (49) nicht als Routinemethode betrachtet werden. Eine Studie mit 2522 bariatrisch operierten Erwachsenen ergab eine Komplikationsrate von 21,9 % noch während des Krankenhausaufenthaltes und insgesamt 39,6 % innerhalb der ersten sechs Monate nach Operation (50). Zu den Hauptkomplikationen zählen Lungenembolien, respiratorisches Versagen, Anastomoseninsuffizienz, Stoma-Obstruktion oder -Stenose sowie Blutungen (51). Zudem sind postoperative gastrointestinale Komplikationen häufig (52). Das Dumping-Syndrom, ein Komplex neuroendokrin-vermittelter Symptome einschließlich Gesichtsrötung, Palpitationen, Fatigue und Diarrhoe, tritt bei bis zu 70 % der Patienten nach Magenbypass auf (53), Übelkeit und Erbrechen bei über 50 % der Fälle nach restriktivem Operationsverfahren (54).

Bei genannten (nicht-chirurgischen) Therapieansätzen besteht das Problem in der Stabilisierung der erreichten Gewichtsreduktion. Der Gewichtsverlust ist oft nur mäßig und eine Gewichtszunahme, der sogenannte „Jo-Jo-Effekt“, häufig (55–57), da bislang angewandte Interventionen nur in der Zeit des jeweiligen Behandlungsintervalls wirksam sind und die Patienten danach zu ihren früheren (Ernährungs-)Gewohnheiten zurückkehren. Allen derzeitigen Therapien ist der isolierte Fokus auf das Erreichen einer negativen systemischen Energiebilanz und das Vernachlässigen psychologischer sowie intrinsischer

neurobiologischer Aspekte gemeinsam (5). Meine Studie befasst sich mit eben jenen neurobiologischen Mechanismen, welche – aktiviert durch einen vermeintlichen Hungerzustand – den Behandlungserfolg durch Appetitsteigerung und Senkung des Energieverbrauchs (Grundumsatz) des Körpers mindern (7–10). Die Lösung des Übergewichtsproblems ist daher in der zentralnervösen Regulation des Energiestoffwechsels zu suchen.

1.2 Der Energiestoffwechsel des menschlichen Organismus

1.2.1 Energie zum Leben

Der Mensch braucht wie jeder andere Organismus Energie zur Aufrechterhaltung seiner Lebensprozesse. Der zentrale und entscheidende Energieträger aller Organismen ist das Adenosintriphosphat (ATP). Durch dessen Hydrolyse wird Energie frei, die andere Reaktionen ermöglicht, man spricht von energetischer Kopplung. Ein erwachsener Mensch besitzt im Körper eine Gesamtmenge von circa 50 g ATP, die über 1000-mal pro Tag vollständig regeneriert, d. h. hydrolysiert und neu synthetisiert, wird (58). Die mitochondriale ATP-Synthase benötigt für die Synthese Sauerstoff und Elektronen aus der Nahrung. Um nicht ausschließlich von den Gegebenheiten der Nahrungsaufnahme abhängig zu sein, speichert der Körper Energie. Als kurzfristig verfügbarer und damit wichtigster Energiespeicher dient das Kohlenhydrat Glykogen. Dieses wird vor allem in der Leber und in der Muskulatur synthetisiert (Glykogensynthese), gespeichert und bei Bedarf zu Glukose abgebaut (Glykogenolyse). Die Leber nutzt diese Reserven zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Blutglukosekonzentration, die Muskeln für den Eigenbedarf (59). Als weitere Energiespeicher dienen die in den Fettgeweben deponierten Triacylglycerine (Triglyceride). Auf diese greift der Körper erst in längeren Hunger- oder Fastenzeiten zurück (58). Wieviel Energie gebraucht wird, muss für den gesamten Organismus zentral überwacht und geregelt werden, damit keine Engpässe entstehen. Diese lebenswichtige Aufgabe übernimmt das Gehirn, welches in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung innerhalb des Körpers einnimmt.

1.2.2 Die Sonderstellung des Gehirns

1.2.2.1 Das Gehirn als Steuerzentrale

Das Gehirn ist Sitz des Atem- und Kreislaufzentrums, des Bewusstseins und Gedächtnisses, umfasst motorische und sensorische Schaltstellen, das Sprachzentrum und vieles mehr. Ständig erhält es über afferente Bahnen Informationen aus allen Teilen des Körpers, die es wiederum über efferente Bahnen erreichen und steuern kann. So ist das Gehirn auch für die Regulation von Appetit und Nahrungsaufnahme sowie für die Speicherung, Mobilisation und Verteilung von Energie im gesamten Körper verantwortlich (7,8). Eine zentrale Kontrolle jener Mechanismen soll dem Organismus eine weitgehend ausgeglichene Energiebilanz, Gewichtskonstanz und einen Schutz vor „Überessen“ und Verhungern garantieren (60). Dies führte zur Annahme, dass sich eine Störung des Gehirnmobilismus auf die Energieverteilung im gesamten Körper auswirken könne und damit einen bedeutenden Grund für die Entstehung von Über- und Untergewicht darstellt (61). Um die Abläufe der Energieverteilung zwischen Gehirn und Körperperipherie zu verstehen, muss man sich vorerst die Besonderheiten des Gehirns bewusst machen. Eine von ihnen ist bereits genannt: die Fähigkeit, Informationen aus allen peripheren Organen zu bündeln und diese wiederum über efferente Bahnen zu kontrollieren.

1.2.2.2 Hoher Energiebedarf bei geringer Energiespeicherkapazität

Das Gehirn hat aufgrund seines umfangreichen und zugleich bedeutungsvollen Aufgabenbereiches einen hohen Energieverbrauch in Relation zu seiner Größe. Bei einem Anteil von nur 2 % am Körpergewicht verbraucht das Gehirn 20 % der aus Glukose gewonnenen Energie (62). Seine Kapazität, Energie zu speichern, ist hingegen sehr begrenzt. Es können nur wesentlich geringere Mengen Glykogen synthetisiert und gespeichert werden als es in Leber- und Muskelgewebe der Fall ist. Die Glykogenkonzentrationen in Leber, Skelettmuskel und Gehirn stehen etwa in einem Verhältnis von 100:10:1 zueinander (63). Die Kombination aus hohem Energiebedarf und geringer Energiespeicherkapazität bei der Ausführung lebenswichtiger Aufgaben macht deutlich, wie wichtig eine gesicherte zerebrale Energieversorgung für den Gesamtorganismus ist. Das Gehirn kann allerdings nicht alle Energieträger für sich nutzen.

1.2.2.3 Substratspezifität

Seinen hohen Energiebedarf deckt das Gehirn vor allem mit Glukose aus dem systemischen Blutkreislauf. Sie stellt die Hauptenergiequelle für den Körper, insbesondere für

das Gehirn, dar (62). Steigt jedoch unter einer langen Fastenzeit die Konzentration an Ketonkörpern im Blut, so können diese die Glukose als primäre zerebrale Energiequelle ersetzen (64). Zudem ist auch Laktat ein wichtiger Energieträger für das menschliche Gehirn (65). Das Gehirn nimmt Laktat auf, wenn dessen Konzentration im arteriellen Blut sehr hoch ist. Das ist z. B. während einer Insulin-induzierten Hypoglykämie (66), einer kardiopulmonalen Reanimation (67) oder starker körperlicher Anstrengung (68) der Fall. Studien haben gezeigt, dass Laktat bei Hypoxien und Ischämien neuroprotektiv wirkt (69–71). Zudem kann es die zerebralen Funktionen im Zuge einer Hypoglykämie länger aufrechterhalten (72). Trotzdem vermag das Plasmalaktat den zerebralen Energiebedarf nur teilweise zu decken (66) und ist damit nicht in der Lage, Glukose als Hauptenergiequelle zu ersetzen. Glukose, Laktat und Ketonkörper erreichen das zentrale Nervensystem (ZNS) – im Gegensatz zu anderen Organen – nicht barrierefrei. Auf dem Weg zum Gehirn müssen sie die Blut-Hirn-Schranke passieren.

1.2.2.4 Trennung vom peripheren Stoffwechsel durch die Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) trennt den zerebralen vom peripheren Stoffwechsel. Sie wird von Kapillarendothel und Astrozytenfortsätzen gebildet. Astrozyten zählen zu den Gliazellen, die zusammen mit den Nervenzellen (Neuronen) das zentrale Nervensystem bilden. Die Gliazellen stellen das Stützgewebe des Nervensystems dar, wobei die Astrozyten eine besondere Stellung unter ihnen einnehmen. Sie sind für die Zusammensetzung des interzellulären Milieus verantwortlich und können so indirekt Einfluss auf Transportvorgänge innerhalb des ZNS nehmen. Darüber hinaus sind sie als Teil der BHS in der Lage, den Stoffaustausch zwischen Gehirn und systemischem Blutkreislauf zu kontrollieren. Nur ausgewählte Substanzen können die BHS passieren, darunter die zerebral nutzbaren Energieträger, die das Gehirn über verschiedene Mechanismen anfordern und damit für sich gewinnen kann.

1.3 Mechanismen der zerebralen Energieanforderung

Das menschliche Gehirn ist das Organ mit dem höchsten Glukoseverbrauch (73) und zugleich das einzige, welches sich – dem eigenen Bedarf entsprechend – selbst mit Energie versorgen kann (9,10). Dabei räumt es sich selbst Priorität gegenüber den peripheren Organen im Falle einer energetischen Unter- oder Überversorgung, d. h. im Rahmen von Hypo- oder Hyperglykämie, ein (74). Um sich den entscheidenden Energievorteil zu ver-

schaffen, nutzt es Glukosetransporter, mit deren Hilfe es bei Energiemangel die Glukoseaufnahme in die Speicherorgane (Muskulatur und Fettgewebe) zu beschränken und seine eigene zu erhöhen vermag (74).

1.3.1 Glukosetransporter

Bislang wurden 14 verschiedene Glukosetransporter (GLUT) beim Menschen nachgewiesen (75). Im Gehirn sind GLUT 1 und 3 am häufigsten vertreten. GLUT 1 ist verantwortlich für die Grundversorgung aller Zellen mit Glukose (76). Er ist dementsprechend ubiquitär vorhanden, sowohl im Gehirn als auch in fast jeder anderen Zelle des Körpers. Am zahlreichsten ist er in Erythrozyten und den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke zu finden (77). Dort ist er zuständig für die Aufnahme von Glukose aus dem zirkulierenden Blut in das Gehirn (78). GLUT 3 ist ebenso wie GLUT 1 ein Transporter hoher Affinität für Glukose. Daher kommt er in Geweben mit hohem Glukosebedarf, wie z. B. im Herzen, vor allem aber im Gehirn, vor. Er ist hauptverantwortlich für die Überführung der Glukose in die Neuronen (79). Die hohe Affinität ist der Grund dafür, dass GLUT 1 und 3 schon bei physiologischen Blutglukosekonzentrationen nahezu gesättigt sind. So ist eine ständige Glukoseaufnahme in die Zelle sichergestellt. Ein weiterer Faktor, der zur sicheren Glukoseversorgung des Gehirns beiträgt, ist der, dass GLUT 1 und 3 insulinunabhängig arbeiten. Dies ist wichtig, damit das Gehirn unter allen Umständen mit Glukose versorgt wird – selbst in einer Hungerperiode, in der die Blutglukose gering und damit die Insulinsekretion des Pankreas minimal ist. GLUT 4 als der vorherrschende periphere Glukosetransporter funktioniert im Gegensatz dazu insulinabhängig. Sein Glukosetransport kann durch Insulinsekretion auf das Zehn- bis Zwanzigfache gesteigert werden (80). Ist die Blutglukose und damit das vom Pankreas sezernierte Insulin hingegen gering, erhalten die Muskulatur wie auch andere periphere Organe weniger Energie, während das Gehirn weiterhin gut versorgt bleibt. Der Schlüssel zum zerebralen Energiegewinn bei Glukosemangel liegt demnach in der Inhibierung der Insulinfreisetzung. Diese sowie eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels erreicht das Gehirn Glutamat-vermittelt durch Aktivierung der Stressachsen (sympathisches Nervensystem und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse).

1.3.2 Aktivierung der Stressachsen

Das limbische System, insbesondere Hippocampus und Amygdala, steht in der Kontrolle der Stressreaktionen an höchster Position. Dessen Neuronen projizieren in den Nucleus

paraventricularis (PVN) des ventromedialen Hypothalamus (VMH). Hier wird das sympathische Nervensystem (SNS) aktiviert und Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) freigesetzt (9). Das SNS zieht mit seinen efferenten Nervenbahnen zum Nebennierenmark und sorgt dort für die Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Das CRH führt zur Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen in den Blutkreislauf, von wo aus ACTH die Nebennierenrinde zur Produktion und Freisetzung von Cortisol stimuliert (9).

Sowohl die Katecholamine als auch Cortisol unterstützen den Körper in Belastungssituationen (z. B. Energiemangel). Sie stimulieren Reaktionen, die der Energiebereitstellung dienen, vor allem auf Kosten der Glykogenspeicher und Fettdepots. Von den Katecholaminen vermittelt vor allem Adrenalin (über β_2 -Rezeptoren) Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel (81). So können Adrenalin und Cortisol über eine Steigerung der Glukose-Neubildung in der Leber (Gluconeogenese) den Blutzuckerspiegel erhöhen. Zudem kann Adrenalin die Insulinkonzentration im Blut senken, indem es die Insulinausschüttung an den β -Zellen des Pankreas hemmt (82–84). Darüber hinaus bewirken Adrenalin (85,86), Noradrenalin (87) und Cortisol (88) eine Steigerung der Insulinresistenz an den peripheren Organen (Muskulatur, Fettgewebe) und so eine verminderte periphere Glukoseutilisation. Dies führt zu einer Blutzuckererhöhung und damit zu einem erhöhten Glukoseangebot an der BHS.

Die Transporter-Abhängigkeit der Glukoseaufnahme über die BHS wiederum ermöglicht dem Gehirn den hohen Grad an Selbstkontrolle hinsichtlich der Menge an Glukose, die das ZNS erreicht (89). Der Energieabruf vollzieht sich auf zellulärer Ebene durch den sogenannten „Energy on demand“-Mechanismus.

1.3.3 „Energy on demand“ – Energie auf Abruf

Studien konnten zeigen, dass Astrozyten Glukose als Energiesubstrat bevorzugen (90), wohingegen Neuronen Laktat vorziehen (90,91). Pellerin und Magistretti belegten diesbezüglich den Mechanismus des Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttles (ANLS): Astrozyten reagieren auf neuronale Aktivität – vermittelt durch den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat – mit Glukoseaufnahme und -verbrauch (92). Aus der Glukose produzieren sie Laktat, welches sie an benachbarte Neuronen abgeben, die es wiederum als Energiequelle nutzen. Die Kopplung und damit Anpassung der astrozytären Laktatproduktion an die neuronale Aktivität wird als „Energy on demand“ bezeichnet und stellt

eine lokale Energieanforderung vonseiten des Gehirns dar (93). Diese Energieanfrage resultiert in einem erhöhten Glukosetransport über die BHS, welcher durch Typ 1-Glukosetransporter (GLUT 1, siehe 1.3.1 Glukosetransporter) gewährleistet wird. Diese befinden sich an der luminalen und abluminalen Seite des Gefäßendothels sowie an den Astrozyten-Endfüßchen, die die Hirnkapillaren umschließen (92). Die Typ 1-Glukosetransporter besitzen an ihrem intrazellulären Anteil ATP-Bindungskassetten (94). Bindet an diese kein astrozytäres ATP mehr, ist das ein Zeichen für Energiemangel. GLUT 1 ändert daraufhin seine Konformation und wird durchlässig für einströmende Glukose. Ein kleiner Energiebedarf des Astrozyten korreliert dabei mit einem hohen Energiebedarf seines benachbarten, aktiven Neurons (92). Letzterer wird durch das astrozytäre Laktat vollständig gedeckt. Der geringe Eigenverbrauch des Astrozyten, welchen er durch Glykolyse ausgleicht, kommt durch „Glutamat-Recycling“ zustande: Er nimmt das freigesetzte Glutamatmolekül aus dem synaptischen Spalt auf und stellt es erneut den Neuronen zur Verfügung (10). Damit Astrozyten stets in der Lage sind, Energie zur Versorgung ihrer benachbarten Neuronen aus dem systemischen Blutkreislauf anzufordern, muss im Blut ausreichend Glukose für das Gehirn vorhanden sein.

Während astrozytäres ATP das bestimmende Energiemolekül für die zerebrale Energieabfrage ist, ist es auf systemischer Ebene das neuronale ATP im VMH. Fällt es ab, detektieren ATP-sensitive Kaliumkanäle den Energiemangel.

1.3.4 ATP-sensitive Kaliumkanäle als Energiesensoren

ATP-sensitive Kaliumkanäle (K_{ATP} -Kanäle) finden sich in erregbaren Zellen wie Neuronen, endokrinen und Muskelzellen (95). Sie kommen u. a. in den Insulin-produzierenden Zellen des Pankreas vor, was für eine an die ATP-Menge angepasste Hormonproduktion sorgt (89).

Auch Neuronen, wie die des Hypothalamus, verfügen über jene Energiesensoren (96). Ist viel energiereiches ATP im Zellinneren vorhanden, schließen die Kanäle. Das führt zum Kaliumausstrom, begleitet von der Depolarisation der Zellmembran. Parallel strömt Kalzium in die Zelle ein und das Neuron gibt exzitatorische Transmitter wie z. B. Glutamat ab. Ist hingegen wenig ATP vorhanden, öffnen die Kaliumkanäle, die Zellmembran hyperpolarisiert und die neuronale Funktion wird deaktiviert (89).

Damit ermöglichen die K_{ATP} -Kanäle den Zellen, kontinuierlich ihren Energiehaushalt zu überwachen. Das ist insbesondere für das Gehirn von größter Bedeutung, da es durch sie

vor einer drohenden Minderversorgung gewarnt wird und frühzeitig Gegenmaßnahmen einleiten kann, indem es Energie aus der Körperperipherie bezieht bzw. Nahrungsaufnahme initiiert (9,10).

1.3.5 Ingestives Verhalten – Auffüllen der Speicher

Die Nahrungsaufnahme wird über den Hypothalamus gesteuert. Während der schon erwähnte ventromediale Hypothalamus „Sättigkeit“ wahrnimmt (97,98), ist im lateralen Hypothalamus (LH) das „Hungerzentrum“ lokalisiert (99). Der LH ist eine Schlüsselregion des Gehirns, die den Appetit und das Essverhalten kontrolliert (100).

Die Steuerung des Appetits wird im Wesentlichen durch zwei entgegengesetzte Signale reguliert (101): einerseits durch Energie-erfassende, orexigene (appetitanregende) Neuronen im LH, andererseits durch periphere Rückkopplungssignale der Hormone Leptin und Insulin (102,103). Niedrige zerebrale Glukosekonzentrationen sowie ein abfallendes Insulinlevel sprechen für einen geringen peripheren Energiestatus, was zur Aktivierung der orexigenen Neuronen im LH führt. Aktivierte Neuronen steigern den Appetit und die Nahrungsaufnahme (101).

Das Hormon Insulin ist ein sogenanntes Fettspeichersignal. Es wird entsprechend dem Plasmaglukosespiegel aus den β -Zellen des Pankreas freigesetzt. Hohe Insulinspiegel sind Ausdruck gut gefüllter Energiespeicher. Ist viel Energie vorhanden, wird die Nahrungsaufnahme gesenkt und der Energieverbrauch erhöht. Im Falle eines Energiemangels kommt es zum gegenteiligen Effekt. Verliert ein Organismus durch Kalorienrestriktion bzw. Diät an Gewicht, erreichen weniger Fettspeichersignale den Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus als zuvor. In diesem Fall ist die Sensitivität des Gehirns gegenüber eintreffenden Sättigungssignalen vermindert und der Organismus nimmt mehr Nahrung auf, ehe er ein Gefühl der Sättigung verspürt (104).

1.4 Zerebraler Energiemetabolismus und Körpergewichtsregulation

Eine wachsende Zahl an Studien belegt, dass der zerebrale Energiemetabolismus eine entscheidende Rolle in der Körpergewichtsregulation spielt (5). Appetit, Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase sind streng reguliert durch zentrale neuronale Mechanismen, welche den Energiebedarf des Gehirns nach dessen aktuellem ATP-Gehalt bemessen (5).

Energiemangel (z. B. Hypoglykämie) aktiviert den Hypothalamus durch Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle (105,106), begleitend werden der Appetit, die Gluconeogenese und die Stressachsen-Aktivität gesteigert sowie die Insulinausschüttung aus den β -Zellen des Pankreas reduziert (106). Die durch das SNS supprimierte Insulinsekretion wiederum (107) limitiert die GLUT 4-vermittelte insulinabhängige Glukoseaufnahme (108) und erhöht folglich den Blutzuckerspiegel und den insulinunabhängigen Glukosetransport über die BHS durch GLUT 1 (109). Gemäß dem „Energy on demand“-Mechanismus erhalten Astrozyten ein Glutamat-Signal erregter Neuronen, welches sie zur Translokation von GLUT 1 an die Zelloberfläche der BHS anregt, was ebenfalls den Glukosetransport zum Gehirn erleichtert (93). Dadurch steigt das zerebrale Energielevel, gemessen am Gehalt der Hochenergiephosphate (HEP), an.

Angenommen, jene Mechanismen der Glukoseanforderung aus der Peripherie zum Gehirn sind gestört, so führt dies zu einer zerebralen Unterversorgung. K_{ATP} -Kanäle, u. a. in hypothalamischen „Appetitzentren“, detektieren den Mangel und signalisieren dem Gehirn unter diesen Umständen Hunger (5). Die Konsequenz eines anhaltend gestörten Glukosetransports zum Gehirn sind chronisch aktivierte „Appetitzentren“, welche die Nahrungsaufnahme stimulieren und so auf lange Sicht eine Gewichtszunahme bedingen (9,10). Überschüssige Energiereserven sammeln sich in der Körperperipherie an und führen zu Übergewicht, während das Gehirn unterversorgt bleibt. In diesem Kontext konnte an einem Probandenspektrum von Normal-, Unter- und Übergewichtigen ein direkter inverser Zusammenhang zwischen zerebralen Hochenergiephosphaten und dem BMI belegt werden (61), d. h. bei Adipösen zeigte sich eben jener HEP-Mangel im Vergleich zu Normalgewichtigen.

Eine weitere Studie ergab, dass die Höhe der zerebralen HEP einen Prädiktor für die anschließend verzehrte Menge an Kalorien darstellt (41). Dabei war dem HEP-Anstieg entsprechend eine Abnahme der Kalorienzufuhr zu beobachten. Die Erhöhung des zerebralen Energiegehaltes gelang durch intranasale Gabe von Insulin. Zuvor konnten bereits verschiedene Tier- und Humanstudien zeigen, dass eine intrazerebrale Applikation von Insulin unabhängig von konstanten Blutglukosekonzentrationen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust führt (110–114). Insulin erhöht somit nicht nur peripher den intrazellulären Energiegehalt, sondern auch zerebral. Subkutan appliziert füllt es periphere Energiespeicher auf und fördert so eine Gewichtszunahme. Intranasal bzw. zerebral appliziert hebt es den zentralnervösen Energiespiegel an und wirkt so anorexigen und einer Gewichtszunahme entgegen.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch die Anwendung transkranieller Gleichstromstimulation die Gesamtkalorienaufnahme um 14 % zu reduzieren und den empfundenen Appetit zu verringern vermag, möglicherweise aufgrund eines erhöhten zerebralen Energieniveaus (115).

Diese und weitere Studien stützen die Annahme, dass das Gehirn Appetit, Nahrungsaufnahme und damit auch die Gewichtskontrolle nach seinem eigenen Energiestatus bemisst. Sie demonstrieren eindrücklich, wie die zerebrale Energiehomöostase Einfluss auf den Gesamtmetabolismus und die Steuerung des Essverhaltens nimmt. Zudem belegen sie die Bedeutung der zerebralen Hochenergiephosphate für das Körpergewicht und die Entstehung von Übergewicht.

1.5 Messung der zerebralen Hochenergiephosphate durch ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie

1.5.1 Hochenergiephosphate

Hochenergiephosphate entstehen beim Abbau von Nährstoffen wie Glukose oder Laktat. Das bedeutendste HEP ist das ATP. Es besteht aus Adenosin und drei Phosphorsäureresten. Für die Funktion des ATP im Energiestoffwechsel ist allein die Triphosphatgruppe entscheidend. Die drei Phosphorsäurereste sind durch energiereiche Anhydridbindungen miteinander verbunden. Wird eine solche durch Hydrolyse aufgebrochen, wird mit der losgelösten Phosphatgruppe Energie frei (Abbildung 1, 1. Reaktion). Auf diesem Weg entsteht aus ATP Adenosindiphosphat (ADP) und ein anorganisches Phosphat (P_i) oder – bei Spaltung von zwei Anhydridbindungen – Adenosinmonophosphat (AMP) und zwei anorganische Phosphate. Pro aufgebrochener Anhydridbindung wird unter Standardbedingungen im Labor (Konzentrationen der Reaktionspartner von 1 mol/l, pH 7,0, Temperatur 25 °C) eine Energie von 30,5 kJ/mol frei, unter physiologischen Bedingungen im Organismus sogar eine Energie von circa 50 kJ/mol (58).

Da die Vorräte an ATP sehr gering sind und ATP im Rahmen der Glykolyse oder in den Mitochondrien nicht so schnell synthetisiert werden kann, gibt es für den Fall kurzfristiger körperlicher Anstrengung die Möglichkeit, es mithilfe von Phosphokreatin (PCr), einem weiteren Hochenergiephosphat, zu regenerieren. So kann der Körper mithilfe der Kreatinphosphokinase kurzfristig ATP aus ADP und PCr erzeugen, indem er die Phos-

phatgruppe von PCr auf ADP überträgt (Abbildung 1, 2. Reaktion). In einer Erholungsphase kann das Kreatin (Cr) unter Hydrolyse von ATP wieder zu Phosphokreatin rephosphoryliert werden (116). Größere Mengen an PCr finden sich vor allem in Geweben mit hohem Energiebedarf wie dem Gehirn oder der Muskulatur. Die Kreatinkinase-Reaktion, deren Gleichgewicht auf der Seite der ATP-Bildung liegt, ermöglicht es der Zelle, ihren ATP-Spiegel konstant zu halten (117).

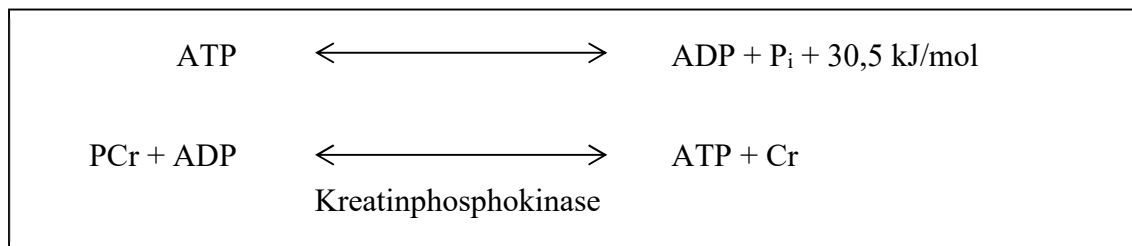


Abbildung 1: Energiebereitstellung durch Hydrolyse und Neusynthese von ATP. Die zwei chemischen Wechselreaktionen sind für die Regulation des ATP-Metabolismus und den Erhalt einer normalen Gehirnfunktion von entscheidender Bedeutung (119).

1.5.2 ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) ist eine nicht-invasive Methode, um jene Metaboliten, deren Konzentrationen und ihre zeitabhängige Änderung in Organen und Geweben *in vivo* zu betrachten. Durch Bestimmung der Resonanzfrequenz von Isotopen ist eine Identifizierung verschiedener Stoffwechselprodukte möglich. Die Signalintensität lässt auf die Konzentration der Metaboliten schließen (117). Bei der ³¹P-MRS werden Resonanzfrequenzen von Phosphorkernen gemessen. Da Hirn- und Muskelgewebe sehr viele Phosphorverbindungen enthalten, lässt sich hier der Energiemetabolismus besonders gut untersuchen (117,118).

In einem *in-vivo*-³¹P-MR-Spektrum sind die Phosphomonoester (PME), die Phosphodiester (PDE), das anorganische Phosphat (P_i), das Phosphokreatin (PCr) sowie das Adenosintriphosphat mit seinen drei Phosphatgruppen (α-, β- und γ-ATP) als sieben Peaks darstellbar (Abbildung 2). Die PCr-Resonanzlinie wird als Null definiert. Die Resonanzfrequenzen der anderen Metaboliten werden in Bezug zu ihr gesetzt und in parts per million (ppm) angegeben. Die Signalintensitäten bzw. Metabolitkonzentrationen ergeben sich aus den Flächen unterhalb der Resonanzpeaks. Da die ³¹P-MRS keine absolute Konzentrationsmessung vornimmt, sondern relative Veränderungen anzeigt, werden keine Ein-

heiten verwendet. Die PME und PDE spielen in der Phospholipidsynthese der Zellmembranen eine Rolle (119). Aus der Summe des α -, β - und γ -ATP lässt sich der Gesamt-ATP-Gehalt berechnen.

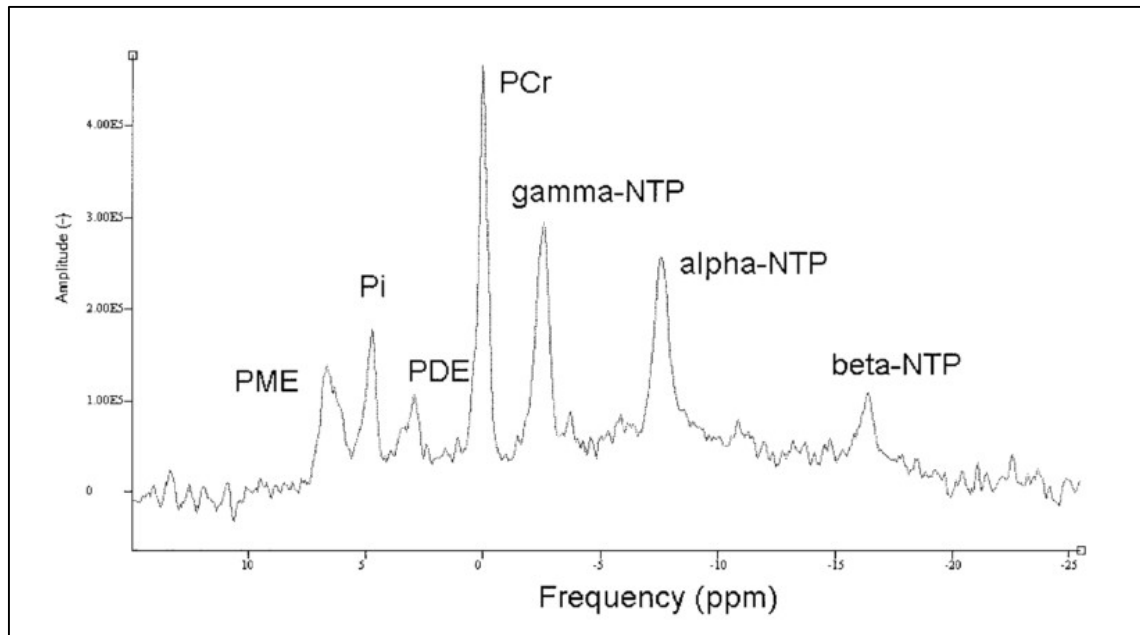


Abbildung 2: ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie einer 33-jährigen, gesunden Frau. Modifiziert nach Iosifescu & Renshaw 2003 (119).

2 Fragestellung

Meine grundlagenwissenschaftliche humanexperimentelle Studie geht davon aus, dass das Gehirn als oberste Instanz des Organismus nicht nur regelndes, sondern auch konsumierendes Organ ist, welches sich seinem Bedarf entsprechend als einziges selbst mit Energie versorgen kann (5,9). Sind die zerebralen Mechanismen der Energieanforderung gestört, kommt es zum Abfall des intrazerebralen Gehaltes an Hochenergiephosphaten. Kompensatorisch forciert das Gehirn die Stressachsen-Aktivität und senkt die Insulinproduktion, um die periphere Energieausschöpfung zu mindern und das Glukoseangebot an der Blut-Hirn-Schranke zu erhöhen. Zudem initiiert es die Nahrungsaufnahme durch Appetitsteigerung, um exogene Energieträger zu gewinnen. Ein zerebraler Energiemangel bleibt dennoch bestehen.

Diese neuroenergetische Unterversorgung mit der Folge chronischer Appetitsteigerung wird als Grund für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas gesehen. Der niedrige Hochenergiephosphat-Gehalt fordert vom Gehirn gegenregulatorische Maßnahmen, welche eine Gewichtszunahme und diabetische Stoffwechsellage verstärken. Das ist der Grund, weshalb bisherige Therapieansätze gegen Übergewicht, welche nur ein Eingreifen von außen ermöglichen und sich auf eine Senkung der Energiebilanz beschränken, nicht aber intrinsische Mechanismen berücksichtigen, in den meisten Fällen keine anhaltende Gewichtsreduktion mit sich bringen. Der Ursprung metabolischer Dysregulationen liegt in einer gestörten Appetitkontrolle des Gehirns. Die zerebrale ATP-Homöostase ist der Schlüsselfaktor, der die hypothalamische Appetitregulation beeinflusst, der zu einem stabilen Gleichgewicht zwischen Energieaufnahme und -verbrauch führt und schließlich für den Erhalt eines gesunden Körpergewichts verantwortlich ist (89).

Angenommen wurde, dass eine diätetische Kalorienreduktion den energetischen Mangelzustand im Gehirn aggraviert und die Stressachsen-Aktivität und das Hungergefühl zusätzlich steigert. Gesunde, adipöse Probanden wurden daher angewiesen, über zwei Wochen mindestens zwei Kilogramm Körpergewicht zu verlieren. Ihr zerebraler Energiegehalt wurde mittels ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie vor und nach Gewichtsverlust gemessen. Darüber hinaus sollte eine Blutentnahme am jeweiligen Messtag Aufschluss darüber geben, wie sich die Stressachsen-Aktivität sowie die Glukose- und Insulinkonzentrationen im Blut unter der Gewichtsabnahme entwickeln. Ein abschließendes standardisiertes Frühstücksbuffet am Ende der kalorienreduzierten Diät hatte zum Ziel, einen direkten, inversen Zusammenhang zwischen zerebralem Hochenergiephosphat-Gehalt

und konsumierter Kalorienmenge nachzuweisen. Die Hypothesen meiner Studie lauteten wie folgt:

Haupthypothese:

1. Der Gehalt an zerebralen Hochenergiephosphaten bei gesunden, adipösen Menschen sinkt unter Gewichtsabnahme.

Nebenhypothesen:

2. Die Konzentration der Stressachsen-Hormone (ACTH, Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin) im Blut steigt unter der Diät an.
3. Die Höhe der zerebralen Hochenergiephosphate korreliert negativ mit der Nahrungsaufnahme.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

Es nahmen insgesamt 26 ausgewählte Probanden an der Studie teil. Dabei handelte es sich um Frauen ($n = 14$) und Männer ($n = 12$) im Alter von 18 bis 40 Jahren (durchschnittliches Alter $29,2 \pm 1,01$ Jahre) mit einem Body Mass Index von mindestens 30 kg/m^2 (durchschnittlicher BMI $36,09 \pm 0,96 \text{ kg/m}^2$). Ausschlusskriterien waren chronische oder akute Erkrankungen physischer und psychischer Art, Nikotinabusus, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Schwangerschaft, Leistungssport, Metallimplantate, eine Diät in den letzten sechs Monaten vor Versuchsbeginn sowie eine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Die Einnahme von Kontrazeptiva wurde toleriert. Des Weiteren durften die Probanden im gesamten Zeitraum der Datenerhebung nicht an anderen Studien teilnehmen. Die Rekrutierung erfolgte durch Aushänge in der Hansestadt Lübeck sowie auf dem Gelände und in den Gebäuden der Universität zu Lübeck und der Technischen Hochschule Lübeck. Darüber hinaus machten ein Zeitungsartikel und ein Radiointerview auf die Studie aufmerksam. Die Teilnehmer unterzeichneten nach ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf und die damit verbundenen Risiken eine Einverständniserklärung und erhielten am Ende der Versuchsreihe eine angemessene Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck am 12.03.2015 bewilligt (Aktenzeichen 15-040).

3.2 Studiendesign

Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, über zwei Wochen mindestens zwei Kilogramm Körpergewicht zu verlieren. Die kalorienreduzierte Diät mit Mahlzeitenersatz durch Formula-Produkte erfolgte eigenständig im häuslichen Umfeld der Probanden. Vor und nach der zweiwöchigen Diät fand jeweils ein Messtermin im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, statt. An beiden Untersuchungsterminen wurde das Körpergewicht der Probanden gemessen und eine ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie des Kopfes zur Bestimmung der zerebralen Hochenergiephosphate durchgeführt. Des Weiteren erfolgte jeweils eine Nüchtern-Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentrationen von Glukose, Insulin, C-Peptid, ACTH, Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin. So konnten Veränderungen des zerebralen Energiemetabolismus und entscheidender Blutparameter von Glukosestoffwechsel und Stressachsen-Aktivität gemessen werden. Am

Ende der kalorienreduzierten Diät wurde jedem Studienteilnehmer ein standardisiertes Frühstücksbuffet angeboten.

3.2.1 Allgemeines und Vorbereitung

Die Messungen fanden vormittags von 6.30 bis 10.00 Uhr im Institut für Neuroradiologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, statt. Innerhalb dieser Zeit wurden die Untersuchungen von jeweils vier Probanden durchgeführt. Die Reihenfolge der Probanden war von deren Anmeldung zur Studie und ihrem persönlichen Zeitmanagement abhängig. Es wurde darauf geachtet, dass jeder Teilnehmer seine zwei Messtermine zur gleichen Uhrzeit wahrnimmt. Alle Probanden erschienen stets nüchtern. Die letzte Mahlzeit musste mindestens zehn Stunden zurückliegen. Zudem wurden die Probanden angewiesen, vor den Untersuchungstagen mindestens sieben bis acht Stunden zu schlafen.

3.2.2 Versuchsablauf

Zu Beginn jeder Messung wurde das Körpergewicht des Probanden unter Verwendung einer digitalen Personenwaage (Seca 771, Vogel und Halke GmbH & Co., Hamburg, Deutschland) bestimmt. Jeder Teilnehmer wurde mit geleerter Harnblase, leichter Kleidung und ohne Schuhwerk gewogen. Daraufhin wurde die Blutentnahme mithilfe einer Flügelkanüle (BD Vacutainer® Safety-Lok™ Blutentnahmeset, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) durchgeführt, zumeist durch Punktion der Cubital- oder Cephalvene. Pro Messung wurden ein EDTA-Plasmaröhrchen, ein Serum-, ein Fluoridplasma- sowie ein Katecholaminröhrchen befüllt und anschließend bei 4 °C gekühlt. Im Anschluss daran erfolgte die ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie (siehe 3.3 ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie des Gehirns). In Abbildung 3 ist der Versuchsablauf noch einmal schematisch dargestellt.

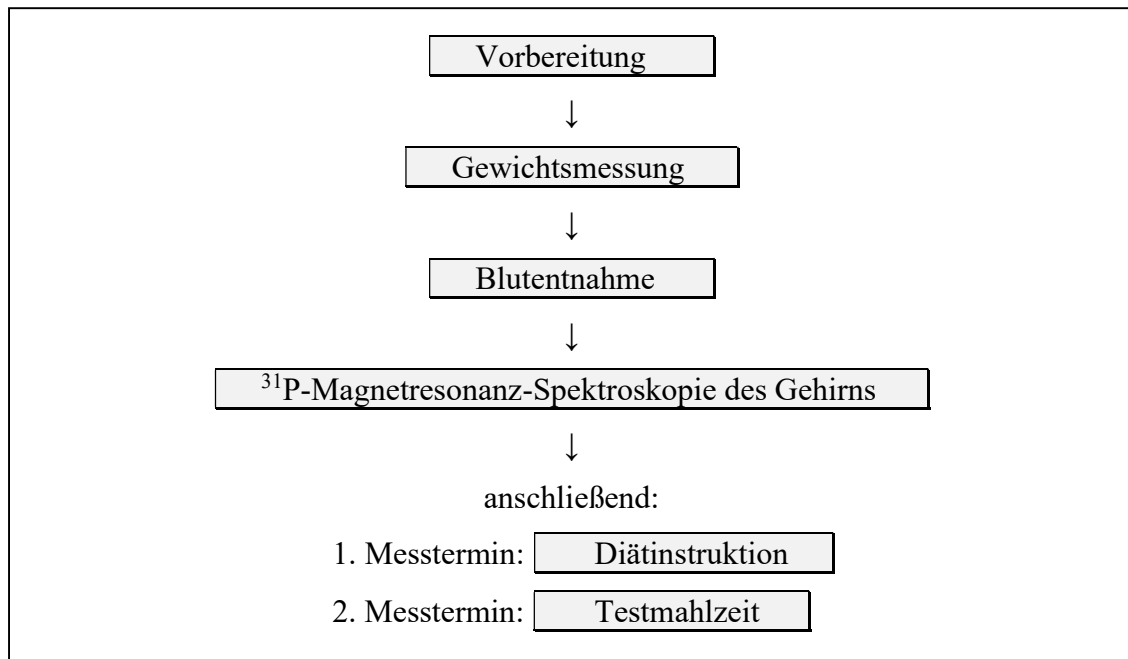


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.

3.2.3 Instruktionen zur Gewichtsabnahme

Am Ende des ersten Untersuchungstages erhielt jeder Proband die nötigen Instruktionen zur kalorienreduzierten Diät. Ihm wurde ein handelsüblicher Formula-Drink (ME-GAMAX[®] Diät-Drink Vanille- und Schoko- Geschmack, Tagedo B.V., Kerkrade, Niederlande) zur eigenständigen Zubereitung sowie ein Ablaufplan zur korrekten Einnahme (siehe Anhang 8.2 Diätplan) überreicht. Die Teilnehmer sollten in der ersten Woche jede der drei Hauptmahlzeiten durch den Diät-Drink ersetzen (eine Portion entspricht 921 kJ). In der zweiten Woche konnte der Proband selbst entscheiden, was er zu Mittag aß, Frühstück und Abendbrot sollten abermals durch den Diät-Drink ersetzt werden. Eine Liste mit wichtigen Verhaltensregeln (siehe Anhang 8.3 Verhaltensregeln) sollte die Studienteilnehmer zusätzlich in ihrem Vorhaben unterstützen, möglichst viel an Gewicht zu verlieren. Diese bezogen sich ausschließlich auf eine Veränderung der Essgewohnheiten, implizierten jedoch keine Medikamenteneinnahme. Zwischenmahlzeiten sollten möglichst vermieden werden. Ob und wie oft er sich sportlich betätigte, entschied der Proband selbst. Schließlich wurden alle Teilnehmer auf einen angestrebten Mindestgewichtsverlust von insgesamt zwei Kilogramm in den vorgegebenen zwei Wochen sowie auf eine damit verbundene Extra-Prämie hingewiesen.

3.2.4 Testmahlzeit

Am zweiten Messtermin nach 14 Tagen folgte auf die Magnetresonanz-Spektroskopie ein umfangreiches, standardisiertes Frühstücksbuffet, wobei jeder der Teilnehmer über ein eigenes Buffet verfügte und nicht über den wissenschaftlichen Zweck des Essens aufgeklärt war. Stattdessen war das Frühstück als Belohnung deklariert, um einen möglichst unbefangenen Konsum zu gewährleisten. Während des Essens war der Proband allein und ungestört in einem Raum. Für das Einnehmen der Mahlzeit waren bis zu 45 Minuten Zeit anberaumt. Sobald die Teilnehmer ihr Frühstück beendet hatten, wurden sie nach Hause entlassen.

Schon vor dem Eindecken des Buffets wurde das Gewicht aller Lebensmittel unter Verwendung einer digitalen Küchenwaage (Siena, Soehnle-Waagen GmbH & Co. KG, Murrhardt, Deutschland) bestimmt und protokolliert. Ebenso wurden zuvor der Energiegehalt (in kcal) und die Zusammensetzung aus Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen (Makronährstoffe) für jedes der Lebensmittel tabellarisch erfasst (Tabelle 2). Um die vom Probanden aufgenommene Nahrungsmenge möglichst exakt zu ermitteln, wurden nach dem Verzehr abermals alle Lebensmittel nach Art getrennt und inklusive der Verpackung und der Essensreste gewogen. Aus den errechneten Differenzen und den Werten des entsprechenden Energiegehaltes ergab sich schließlich der Gesamtenergiegehalt in kcal. Zur Berechnung wurde ein professionelles Ernährungs-Softwareprogramm verwendet (Prodi Version 5.9, Nutri-Science GmbH, Hausach, Deutschland).

Tabelle 2: Angebotene Lebensmittel der Testmahlzeit mit Gewicht, Energiegehalt und Makronährstoff-Zusammensetzung

Lebensmittel	Gewicht (g)	Kalorien (kcal)	KH (g)	Fette (g)	Proteine (g)
Milch	750	492	35,7	26,3	24,8
Brötchen (hell)	295	740	149,5	4	22
Vollkornbrot	175	332	65,8	1,7	11,4
Weißbrot	36	86	17,3	0,5	2,5
Butter	105	812	0,6	86,7	0,8
Konfitüre	40	97	23,2	0,1	0,1
Schokoaufstrich	40	223	23,6	12,8	1,8

Lebensmittel	Gewicht (g)	Kalorien (kcal)	KH (g)	Fette (g)	Proteine (g)
Honig	40	124	30	0	0,2
Geflügelwurst	46	102	0,4	8	6,5
Cervelatwurst	38	90	0,4	6,5	6,8
Schnittkäse	101	372	0,1	28,8	25,4
Frischkäse	34	101	1,1	9,5	2
Fruchtquark	125	152	20	5	5,6
Kräuterfrisch- käse	40	110	1,2	9,8	3,2
Orangensaft	500	228	45	2,5	5
Frischobst (Durchschnitt)	294	192	38,1	3	2
Vanillepudding	125	134	20,6	3,8	3,6
Zucker	24	98	24	0	0
Erdbeermilch	200	54	10	0,2	2,6
Kondensmilch	40	49	1,6	4	1,2
Insgesamt	3048	4588	508,2	213,2	127,5

KH: Kohlenhydrate. Sämtliche Werte sind gerundet.

3.3 ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie des Gehirns

Die ^{31}P -MR-Spektren wurden in einem klinisch genutzten Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Achieva 3T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) bei einer magnetischen Flussdichte von 3,0 Tesla aufgezeichnet. Die Probanden befanden sich dabei entspannt in Rückenlage. Für die Messungen wurde eine doppelt abgestimmte $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -MR-Kopfspule (Advanced Imaging Research, Cleveland, Ohio) verwendet. Vor der Messung der ^{31}P -MR-Spektren wurden Scout-Images (anatomische Bilder) angefertigt, um das jeweilige Zielvolumen zu bestimmen. Für eine ausreichende Relaxationszeit der Metaboliten wurde eine Repetitionszeit von 4500 ms mit einer dreidimensionalen Chemical Shift Imaging (CSI)-Sequenz gewählt ($6 \times 5 \times 3$ Voxel, 6000 Hz Bandbreite, 1024 Datenpunkte, 4:44 Minuten Messzeit).

Die Auswertung der Messdaten erfolgte mit der MRS-Software MRUI (Magnetic Resonance User Interface) (120). Die Spektren und Signalintensitäten wurden mit dem Auswertealgorithmus AMARES (Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting) (121) berechnet.

3.4 Labormethoden

Die befüllten Blutröhrchen wurden bei 4 °C mit 3600 U/min zehn Minuten lang zentrifugiert (Sigma 3-16K, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode, Deutschland). Eine dauerhafte Kühlung von der Blutentnahme bis zum Zentrifugieren der Proben war stets gewährleistet. Unmittelbar danach erfolgte das Pipettieren der Überstände in Reaktionsgefäße (Eppendorf Safe-Lock Tubes 1,5 ml, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland), welche bis zur Durchführung der Messungen bei -85 °C tiefgefroren wurden. Am Ende aller Versuchstage wurden die Proben schließlich im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein ausgewertet.

In der folgenden Tabelle sind die erhobenen Blutwerte mit den verwendeten Analysemethoden, den Interassay- und Intraassay-Variationskoeffizienten (VK) sowie dem jeweiligen Entnahmesystem zusammengefasst.

Tabelle 3: Untersuchte Blutparameter mit Analysemethoden, Variationskoeffizienten und Entnahmesystemen

Blutparameter	Analytisches Verfahren	Firma	Interassay VK	Intraassay VK	Entnahmesystem
ACTH	ECLIA	Elecsys, cobas e 411 und 602, Immunoassay Systems, Roche Diagnostics, Deutschland	< 5,4 %	< 2,9 %	S-Monovette® 2,7 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, EDTA-Plasma
Cortisol	ECLIA	Elecsys, cobas e 411 und 602, Immunoassay Systems, Roche Diagnostics, Deutschland	< 2,8 %	< 1,7 %	S-Monovette® 4,9 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, Serum-Gel

Blutparameter	Analytisches Verfahren	Firma	Interassay VK	Intraassay VK	Entnahmesystem
Insulin	ECLIA	Elecsys, cobas e 411 und 602, Immunoassay Systems, Roche Diagnostics, Deutschland	< 2,0 %	< 2,8 %	S-Monovette® 4,9 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, Serum-Gel
C-Peptid	ECLIA	Elecsys, cobas e 411 und 602, Immunoassay Systems, Roche Diagnostics, Deutschland	< 5,0 %	< 4,6 %	S-Monovette® 4,9 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, Serum-Gel
Glukose	Photometrie, Hexokinase- Methode	AU 5800 System, Beckman Coulter	< 0,7 %	< 1,25 %	S-Monovette® 2,6 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, Fluorid-Plasma
Noradrenalin	ECD, HPLC	VWR Merck/Hitachi	< 12,1 %	< 3,2 %	ClinRep®, Recipe Chemicals + Instruments GmbH, München, Deutschland
Adrenalin	ECD, HPLC	VWR Merck/Hitachi	< 9,9 %	< 1,8 %	ClinRep®, Recipe Chemicals + Instruments GmbH, München, Deutschland

VK: Variationskoeffizient; ECLIA: Elektrochemilumineszenz-Immunoassay; ECD: Electrochemical Detection; HPLC: High Pressure Liquid Chromatography.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mithilfe des Programms „Superior Performance Software System“ (SPSS, Version 22.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Sämtliche Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler (MW \pm SEM) angegeben.

Aufgrund der verbundenen Stichprobe mit zwei Messzeitpunkten wurden zur statistischen Auswertung gepaarte zweiseitige t-Tests verwendet. Die Werte, die am ersten Untersuchungstag und damit vor Beginn der Diät erhoben wurden, stellen die Baseline-Werte dar. Die Werte des zweiten Untersuchungszeitpunktes wurden nach der 14-tägigen Diät erhoben. Das Signifikanzniveau α wurde auf $< 0,05$ festgesetzt. Für die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den Hochenergiephosphaten, dem Körpergewicht und der Nahrungsaufnahme wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser gibt Auskunft über Zusammenhänge von metrisch skalierten und normalverteilten Variablen.

4 Ergebnisse

4.1 Körpergewicht und Body-Mass-Index

4.1.1 Körpergewicht

Das Körpergewicht der Probanden betrug vor Diät im Mittel $109,9 \pm 3,15$ kg. Nach der Diät wiesen die Teilnehmer ein durchschnittliches Körpergewicht von $105,4 \pm 3,14$ kg auf. Damit haben die Probanden innerhalb des zweiwöchigen Messzeitraums signifikant an Körpergewicht verloren ($p < 0,001$; $4,5 \pm 0,34$ kg).

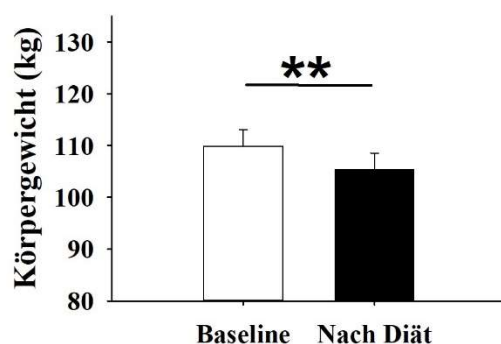


Abbildung 4: Körpergewicht der Probanden vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. ** $p < 0,01$. N = 26.

Dabei fiel das Körpergewicht der Frauen von $109,7 \pm 4,37$ kg auf $105,0 \pm 4,37$ kg ab, das der Männer von $110,2 \pm 4,72$ kg auf $106,0 \pm 4,72$ kg.

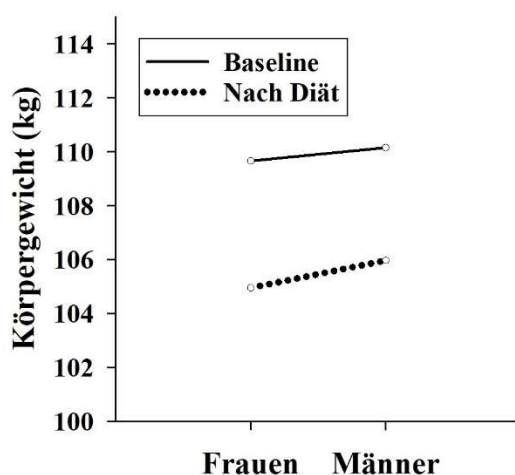


Abbildung 5: Körpergewicht der Probanden vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. N_{Frauen} = 14, N_{Männer} = 12.

4.1.2 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index der Probanden lag vor Diät im Mittel bei $36,09 \pm 0,96 \text{ kg/m}^2$, im Anschluss daran bei $34,61 \pm 0,94 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$).

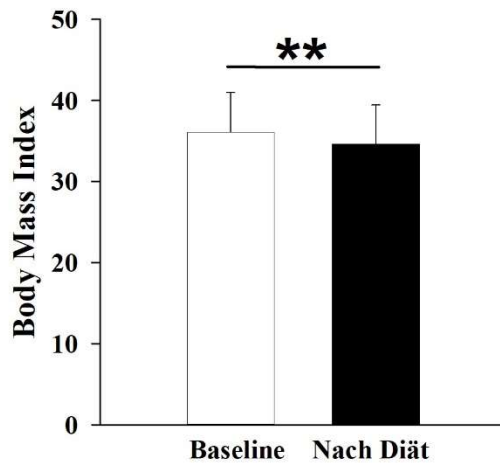


Abbildung 6: BMI der Probanden vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. ** $p < 0,01$. $N = 26$.

Dabei fiel der Body-Mass-Index der Männer von $34,21 \pm 1,08 \text{ kg/m}^2$ auf $32,90 \pm 1,03 \text{ kg/m}^2$ ab, der BMI der Frauen von $37,69 \pm 1,41 \text{ kg/m}^2$ auf $36,07 \pm 1,44 \text{ kg/m}^2$.

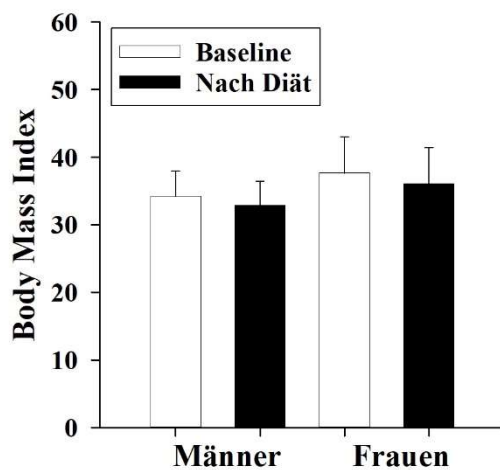


Abbildung 7: BMI der Probanden vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.

Darstellung der MW \pm SEM. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

4.2 Parameter des Glukosestoffwechsels

4.2.1 Plasmaglukose

Die Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen befanden sich alle innerhalb des physiologischen Bereiches. Vor der Diät hatten die Probanden im Schnitt eine Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration von $4,90 \pm 0,54$ mmol/l, welche sich in allen Vergleichen nicht zwischen den Messzeitpunkten unterschied ($p > 0,843$ für alle t-Tests). Damit ergaben sich keine signifikanten Veränderungen unter Gewichtsabnahme.

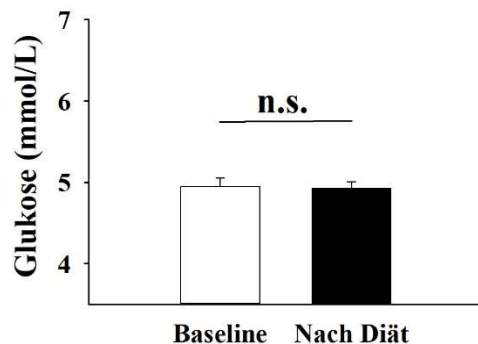


Abbildung 8: Plasmaglukose-Konzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. n. s. = nicht signifikant. N = 26.

Bei den Frauen lag die Nüchtern-Plasmaglukose vor Diät bei $5,04 \pm 0,13$ mmol/l, nach Diät bei $4,84 \pm 0,13$ mmol/l, bei den Männern davor bei $4,85 \pm 0,14$ mmol/l, danach bei $5,03 \pm 0,14$ mmol/l.

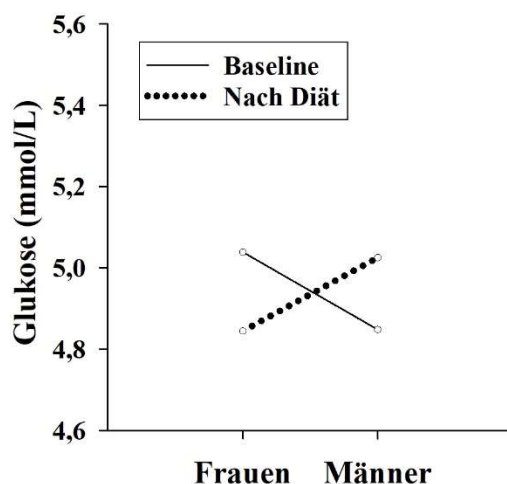


Abbildung 9: Plasmaglukose-Konzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

4.2.2 Insulin und C-Peptid

Aus dem Vorläufermolekül Proinsulin entsteht durch enzymatische Abspaltung des sogenannten C-Peptids („connecting peptide“) das reife Hormon Insulin. Beide Spaltprodukte werden äquimolar und zeitgleich von den β -Zellen des Pankreas in das Blut abgegeben, wo sie mittels Immunoassay bestimmt werden können. Das C-Peptid ist damit ein Maß für das freigesetzte Insulin. Vorteil ist u. a. seine längere biologische Halbwertszeit. Die Serumkonzentrationen von Insulin und C-Peptid nahmen unter der Diät signifikant ab.

Insulin

Insulin sank von anfangs $110,05 \pm 8,65$ pmol/l auf $84,67 \pm 8,25$ pmol/l ($p = 0,002$).

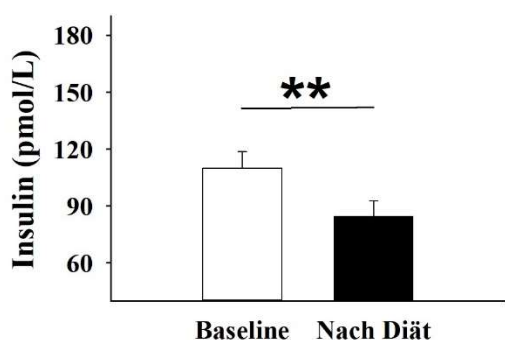


Abbildung 10: Insulin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. ** $p < 0,01$. $N = 26$.

Bei den Frauen fiel es von $113,01 \pm 11,73$ pmol/l auf $86,61 \pm 11,73$ pmol/l ab, bei den Männern von $106,61 \pm 12,67$ pmol/l auf $82,39 \pm 12,67$ pmol/l.

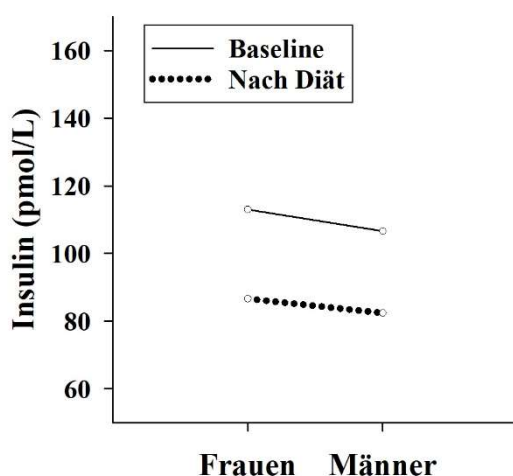


Abbildung 11: Insulin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

C-Peptid

Das C-Peptid sank von anfänglich $0,98 \pm 0,06$ nmol/l auf $0,83 \pm 0,05$ nmol/l ($p = 0,005$).

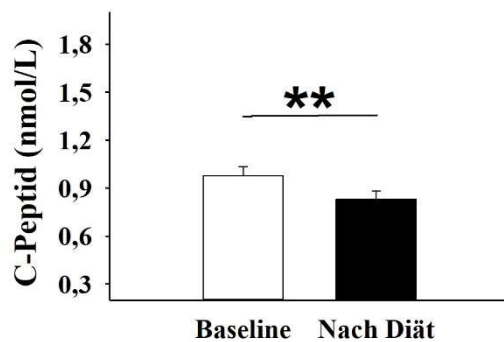


Abbildung 12: C-Peptid-Serumkonzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. ** $p < 0,01$. $N = 26$.

Bei den Frauen fiel es von $0,96 \pm 0,07$ nmol/l auf $0,79 \pm 0,07$ nmol/l ab, bei den Männern von $1,00 \pm 0,08$ nmol/l auf $0,88 \pm 0,08$ nmol/l.

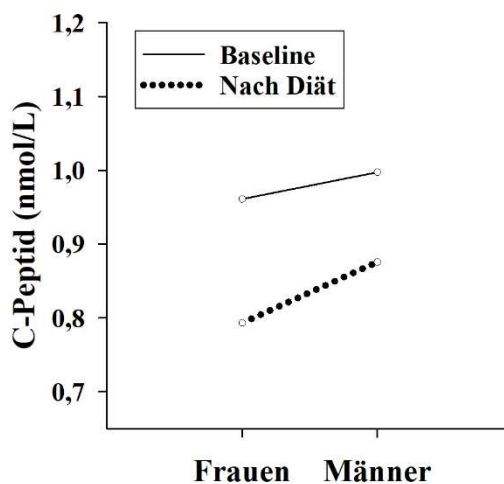


Abbildung 13: C-Peptid-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

4.3 Hormone der Stressachsen-Aktivität

4.3.1 ACTH und Cortisol

Die Analyse der Stressachsen-Hormone ACTH und Cortisol ergab folgende Ergebnisse: Plasma-ACTH fiel signifikant ab ($p = 0,006$). Die Serumkonzentration von Cortisol zeigte sich hingegen nahezu konstant ($p = 0,513$).

ACTH

Plasma-ACTH sank von anfänglich $6,77 \pm 0,58$ pmol/l auf $5,19 \pm 0,43$ pmol/l nach Diät ($p = 0,006$).

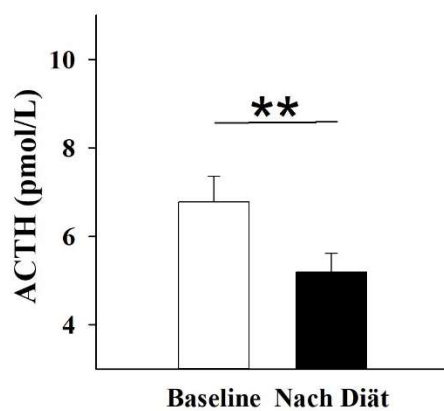


Abbildung 14: ACTH-Plasmakonzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. ** $p < 0,01$. $N = 26$.

Bei den Frauen fiel es von $6,82 \pm 0,71$ pmol/l auf $5,61 \pm 0,71$ pmol/l ab, bei den Männern von $6,71 \pm 0,76$ pmol/l auf $4,70 \pm 0,76$ pmol/l.

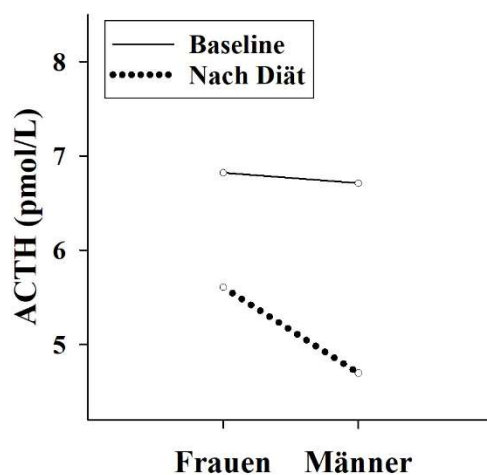


Abbildung 15: ACTH-Plasmakonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

Cortisol

Die Cortisol-Serumkonzentration zeigte sich in der Gesamtheit nahezu konstant ($p = 0,513$).

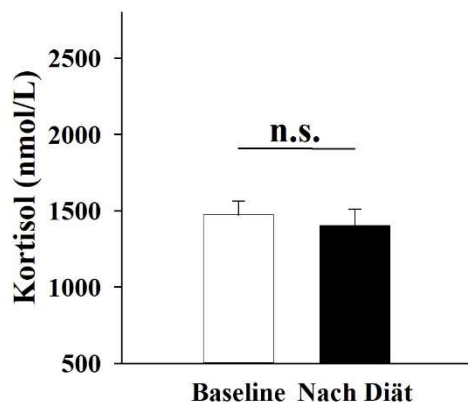


Abbildung 16: Cortisol-Serumkonzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. n. s. = nicht signifikant. $N = 26$.

Bei den Frauen lag sie vor Diät bei $1351,88 \pm 133,51$ nmol/l, im Anschluss daran bei $1440,05 \pm 133,51$ nmol/l, bei den Männern davor bei $1615,15 \pm 144,20$ nmol/l, danach bei $1363,56 \pm 144,20$ nmol/l.

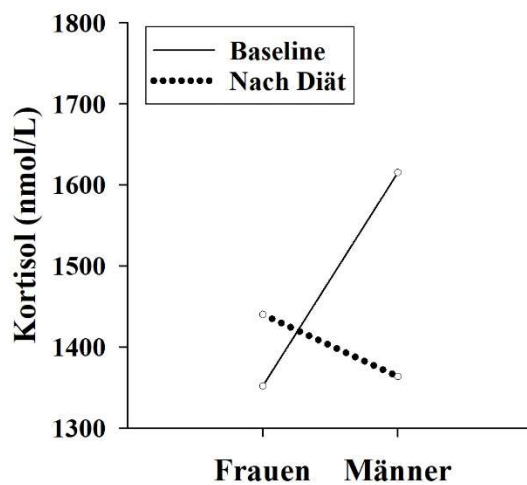


Abbildung 17: Cortisol-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

4.3.2 Katecholamine

Von den Katecholaminen zeigte ein Parameter einen signifikanten Abfall unter Gewichtsabnahme, und zwar das Noradrenalin ($p = 0,012$). Die mittlere Adrenalin-Konzentration der Probanden wies hingegen keine signifikanten Veränderungen auf ($p = 0,143$).

Noradrenalin

Noradrenalin fiel unter der Diät von $1790,26 \pm 104,22$ nmol/l auf $1562,97 \pm 102,26$ nmol/l signifikant ab ($p = 0,012$).

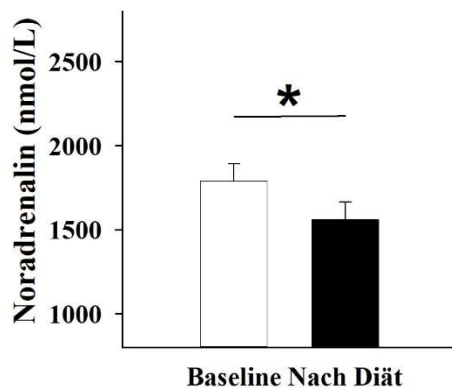


Abbildung 18: Noradrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. * $p < 0,05$. $N = 26$.

Bei den Frauen sank es von $1811,38 \pm 141,92$ nmol/l auf $1461,88 \pm 141,92$ nmol/l, bei den Männern von $1765,61 \pm 153,29$ nmol/l auf $1680,90 \pm 153,29$ nmol/l.

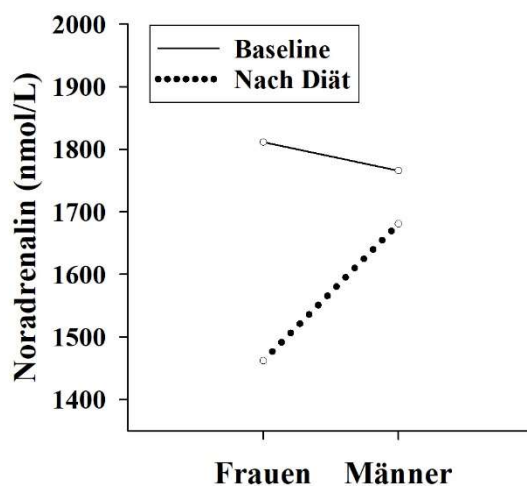


Abbildung 19: Noradrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 14$, $N_{\text{Männer}} = 12$.

Adrenalin

Die mittlere Adrenalin-Konzentration aller Probanden zeigte hingegen keine signifikanten Veränderungen ($p = 0,143$).

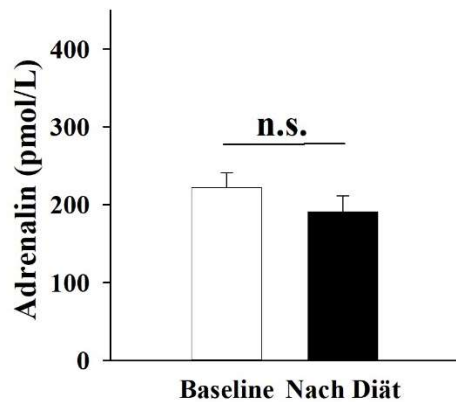


Abbildung 20: Adrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. n. s. = nicht signifikant. N = 26.

Bei den Frauen lag Adrenalin vor Diät bei $197,34 \pm 25,82$ pmol/l, nach Diät bei $160,68 \pm 25,82$ pmol/l, bei den Männern davor bei $251,16 \pm 27,90$ pmol/l, danach bei $226,93 \pm 27,90$ pmol/l.

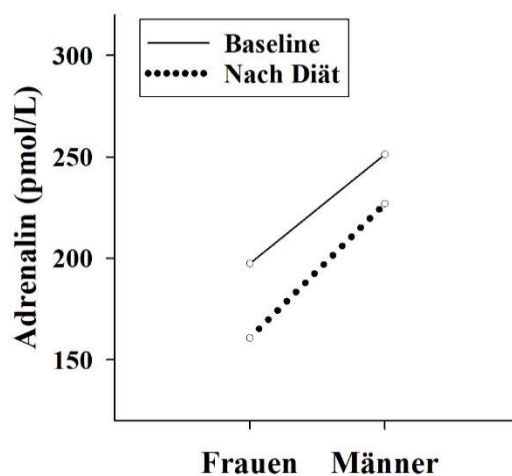


Abbildung 21: Adrenalin-Serumkonzentrationen vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. N_{Frauen} = 14, N_{Männer} = 12.

4.4 Hochenergiephosphate

Mittels der ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie wurden die intrazerebralen ATP-, PCr- und P_i -Level bestimmt. Da das Verfahren keine absolute Konzentrationsmessung vornimmt, sondern relative Veränderungen anzeigt, werden keine Einheiten verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die ATP- und PCr-Werte in Bezug zum anorganischen Phosphat P_i gesetzt und so die ATP/ P_i - und PCr/ P_i -Quotienten gebildet. Dabei handelt es sich um eine gängige Methode für die Interpretation von Spektrenmessungen (122).

Für beide gemessenen Indikatoren des zellulären Energiestatus ergab sich ein signifikanter Anstieg nach Gewichtsabnahme, sowohl für ATP/ P_i ($p = 0,003$) als auch für PCr/ P_i ($p = 0,012$).

Bei den Spektrenmessungen betrug der Stichprobenumfang $N = 22$, da bei vier der 26 Probanden der Ganzkörper-Magnetresonanztomograph defekt war.

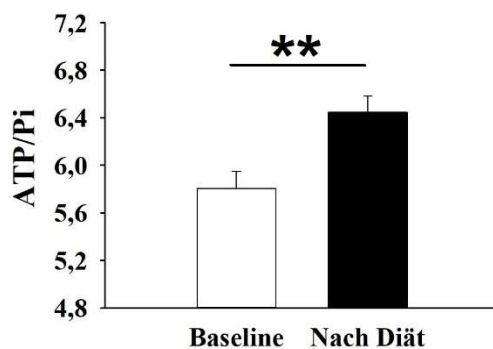


Abbildung 22: Zerebrales ATP/ P_i -Verhältnis vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM. ** $p < 0,01$. $N = 22$.

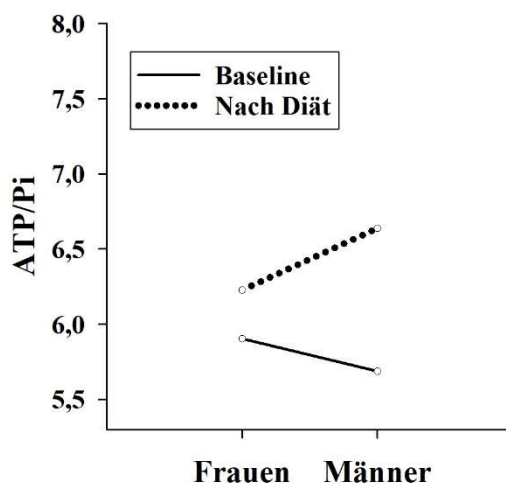


Abbildung 23: Zerebrales ATP/ P_i -Verhältnis vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht. Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 13$, $N_{\text{Männer}} = 9$.

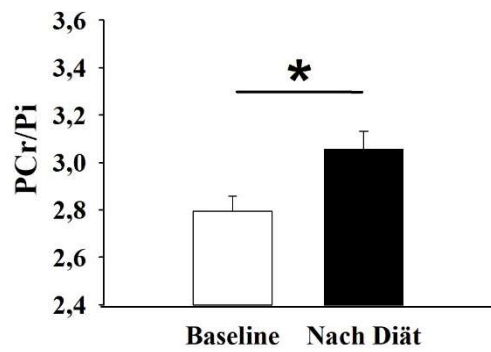


Abbildung 24: Zerebrales PCr/Pi-Verhältnis vor und nach Diät. Darstellung der MW \pm SEM.
* $p < 0,05$. $N = 22$.

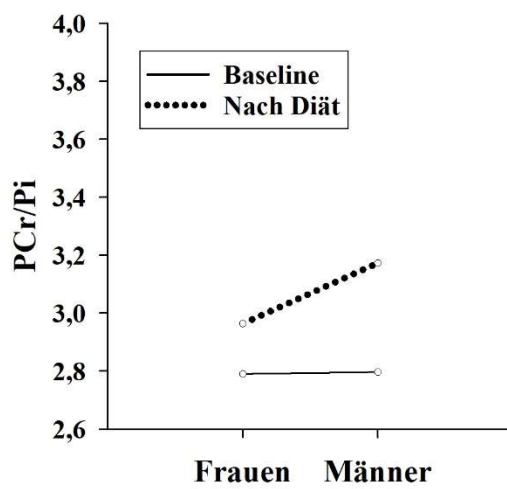


Abbildung 25: Zerebrales PCr/Pi-Verhältnis vor und nach Diät, differenziert nach Geschlecht.
Darstellung der MW. $N_{\text{Frauen}} = 13$, $N_{\text{Männer}} = 9$.

4.5 Testmahlzeit

Die Auswertung der Testmahlzeit ergab folgende Ergebnisse: Die konsumierten Kalorien (in kcal) korrelierten signifikant mit dem BMI (in kg/m^2) nach der Diät ($p = 0,045$, Tabelle 4). Ebenso korrelierten die aufgenommenen Mengen an Fetten und Proteinen (in g) signifikant mit dem BMI und/oder Gewicht (in kg). So stehen die verzehrten Fette signifikant mit dem BMI ($p = 0,041$) und die verzehrten Proteine signifikant mit dem Gewicht ($p = 0,041$) und dem BMI ($p = 0,045$) im Zusammenhang.

Die zerebralen Hochenergiephosphate – sowohl ATP/P_i als auch PCr/P_i – korrelierten hingegen weder signifikant mit der verzehrten Gesamtkalorienmenge ($p = 0,894$ für ATP/P_i und $p = 0,699$ für PCr/P_i) noch mit den einzelnen verzehrten Makronährstoffen.

Bei der Testmahlzeit betrug der Stichprobenumfang $N = 21$, da fünf der 26 Probanden kein Frühstück einnahmen. Bei vier dieser 21 Probanden war der Ganzkörper-Magnetresonanztomograph für die Spektrenmessung defekt.

Tabelle 4: Pearson-Korrelationen und Signifikanzwerte (zweiseitig) zwischen Gewicht, BMI sowie konsumierter Gesamtkalorien- bzw. Makronährstoffmenge

		Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	Kalorien (kcal)	KH (g)	Fette (g)	Proteine (g)
Gewicht (kg)	Korrelation	1	0,749***	0,326	0,283	0,283	0,449*
	Signifikanz		0,000	0,150	0,214	0,214	0,041
	N	26	26	21	21	21	21
BMI (kg/m ²)	Korrelation	0,749***	1	0,442*	0,375 ^t	0,450*	0,443*
	Signifikanz	0,000		0,045	0,094	0,041	0,045
	N	26	26	21	21	21	21
Kalorien (kcal)	Korrelation	0,326	0,442*	1	0,946***	0,961***	0,914***
	Signifikanz	0,150	0,045		0,000	0,000	0,000
	N	21	21	21	21	21	21
KH (g)	Korrelation	0,283	0,375 ^t	0,946***	1	0,829***	0,812***
	Signifikanz	0,214	0,094	0,000		0,000	0,000
	N	21	21	21	21	21	21
Fette (g)	Korrelation	0,283	0,450*	0,961***	0,829***	1	0,868***
	Signifikanz	0,214	0,041	0,000	0,000		0,000
	N	21	21	21	21	21	21
Proteine (g)	Korrelation	0,449*	0,443*	0,914***	0,812***	0,868***	1
	Signifikanz	0,041	0,045	0,000	0,000	0,000	
	N	21	21	21	21	21	21
ATP/P _i	Korrelation	0,083	-0,144	0,035	-0,005	0,006	0,218
	Signifikanz	0,712	0,524	0,894	0,984	0,981	0,400
	N	22	22	17	17	17	17
PCr/P _i	Korrelation	-0,134	-0,345	-0,101	-0,070	-0,159	0,003
	Signifikanz	0,551	0,116	0,699	0,790	0,542	0,990
	N	22	22	17	17	17	17

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten und p-Werte. KH: Kohlenhydrate. N: Stichprobenumfang. *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$. t: Trend. Sämtliche Werte sind gerundet und beziehen sich auf den Zeitpunkt nach Diät.

5 Diskussion

Die Ergebnisse meiner Studie zeigen erstmals, dass es zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate bei gesunden, adipösen Menschen unter Gewichtsabnahme kommt. Die Haupthypothese gilt damit als widerlegt.

Zudem konnte eine signifikante Reduktion der Stressachsen-Aktivität von ACTH und Noradrenalin nachgewiesen werden, was ebenfalls nicht hypothesenkonform ist. Dadurch, dass es – entgegen der Haupthypothese – nicht zu einem weiteren Absinken des zerebralen Energiegehaltes unter Kalorienrestriktion kam, wurde möglicherweise auch keine erhöhte Stressreaktion mit entsprechender Cortisol-, ACTH-, Noradrenalin- und Adrenalin-Erhöhung hervorgerufen.

Die Höhe der zerebralen Hochenergiephosphate bei Adipösen korrelierte nicht mit der Nahrungsaufnahme. Dieses Ergebnis entspricht ebenso nicht der zuvor aufgestellten Hypothese.

Meine Studie erbrachte damit wichtige und vor allem auch überraschende Erkenntnisse hinsichtlich der Auswirkungen einer 14-tägigen kalorienreduzierten Diät auf den zerebralen Energiemetabolismus bei Adipösen.

5.1 Hochenergiephosphate

Gemäß der Haupthypothese wurde angenommen, der Gehalt an zerebralen Hochenergiephosphaten würde bei gesunden, adipösen Menschen unter Gewichtsabnahme sinken und die diätetische Kalorienreduktion auf diese Weise den energetischen Mangelzustand im Gehirn aggravieren. Doch das Gegenteil war der Fall: Nach zwei Wochen der Kalorienrestriktion zeigte sich ein signifikanter Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate.

2010 wurde erstmals ein direkter inverser Zusammenhang zwischen dem zerebralen Gehalt an Hochenergiephosphaten und dem BMI nachgewiesen (61). Weitere Studien folgten und stützten die Erkenntnis des energetisch mangelversorgten Gehirns bei Adipösen (123,124). Dabei zeigte sich auch ein beeinträchtigter Zuwachs der HEP unter erhöhten Blutglukosekonzentrationen, was auf eine gestörte Glukoseaufnahme über die BHS hindeutet (124). Vor diesem Hintergrund lag die Hypothese nahe, dass eine kalorienreduzierte Diät den zerebralen HEP-Gehalt adipöser Menschen infolge eines verringerten Glukosetransports über die BHS weiter absenken würde.

Statt der erwarteten Verschärfung des zerebralen energetischen Mangelzustandes unter Kalorienrestriktion kam es jedoch zum signifikanten Anstieg von sowohl ATP/P_i als auch PCr/P_i nach Gewichtsabnahme. Somit hat sich das zerebrale Energielevel nach Gewichts- und damit auch BMI-Reduktion dem von Normalgewichtigen angenähert. Der oben genannte, bereits 2010 nachgewiesene, inverse Zusammenhang zwischen zerebralen HEP und dem BMI trifft demnach auch hier zu.

Dass die zerebralen HEP unter Kalorienrestriktion nicht wie erwartet sanken, lässt darauf schließen, dass das Gehirn neuroprotektive Mechanismen in Gang gesetzt haben muss, welche einen weiteren Abfall seines Energielevels verhinderten. Aus in-vitro-³¹P-MR-Studien ging hervor, dass eine verminderte Glukoseversorgung von zerebralem Gewebe zu einer Abnahme energiereicher Phosphatmetaboliten führt (125–127). In vivo hingegen ist das Gehirn imstande, die Transportkapazität über die BHS und sogar seine Glukoseverwertung individuell an seinen Energiebedarf anzupassen, um so starke Schwankungen der intrazerebralen Glukosekonzentration zu vermeiden (128–130). Dies ist von so großer Bedeutung, da nicht nur eine Hypo-, sondern auch eine Hyperglykämie verheerende Folgen für das Gehirn haben kann. So führt bereits eine kurze zerebrale Hyperglykämie zu oxidativem Schaden sowie Apoptose in Neuronen (131) und verursacht eine mitochondriale Dysfunktion oder gar eine globale zerebrale Atrophie (132).

Dass das menschliche Gehirn in der Lage ist, seinen Energiegehalt in Phasen unterschiedlichen Glukoseangebotes anzupassen und ihn so auch im Rahmen einer kurzen Hypoglykämie zu erhöhen, konnte 2008 an schlanken, gesunden Männern gezeigt werden (74). Hierbei wurde eine kurze Hypoglykämie (< 2,2 mmol/l) mittels Insulinbolus induziert. Die Hochenergiephosphate wurden sowohl im Gehirn als auch im Muskel (stellvertretend für die peripheren Organe) gemessen, wodurch folgende divergente Antwort nachzuweisen war: Der HEP-Gehalt des Gehirns zeigte sich konstant bis sogar leicht erhöht, der des Muskels hingegen deutlich gesunken, was die bevorzugte Stellung des Gehirns im Energiehaushalt und dessen priorisierte Versorgung zu Lasten der Peripherie hervorhebt. Wie auch in meiner humanexperimentellen Studie ist es bei genannter nicht möglich, Aussagen über den zugrunde liegenden Mechanismus jener HEP-Erhöhung zu treffen, ohne in Spekulationen zu verfallen. Denkbar ist eine Art der Energieanforderung, wie sie bereits 1999 von Magistretti et al. als „Energy on demand“ (93) beschrieben wurde (siehe 1.3.3 „Energy on demand“ – Energie auf Abruf). Es erscheint plausibel, dass das Gehirn dabei ein zusätzliches Energiesubstrat für sich nutzte. Bei jener Studie ist der (teilweise) Ersatz

von Glukose durch Laktat vorstellbar – aus peripherem Gewebe freigesetzt oder im Rahmen von Glykolyse in den Astrozyten produziert und den Nervenzellen zur Verfügung gestellt – kann es in der Anfangsphase eines Glukosedefizits genutzt werden (65) und durchaus den gezeigten HEP-Anstieg jener Studie erklären.

Im Zuge meiner Studie mit einer Kalorienrestriktion über zwei Wochen bei gesunden, adipösen Probanden ist zum einen nicht von Hypoglykämien auszugehen und auch die zweimalig bestimmte Plasmaglukosekonzentration bildete sich jeweils im physiologischen Bereich ab; zum anderen müsste ein längerfristig verfügbares Substrat genutzt worden sein, um für das erhöhte Energielevel nach zwei Wochen der Kalorienrestriktion verantwortlich zu sein. Hierbei kommen Ketonkörper als alternative Energieressource infrage, welche Glukose als primäre zerebrale Energiequelle ersetzen können (64), wenn deren Konzentration im Blut ausreichend hoch ist (siehe 1.2.2.3 Substratspezifität). Dies wäre im Rahmen einer „low carb“-/ketogenen (= fettreichen) Diät denkbar (133). Da sich die Makronährstoff-Zusammensetzung der durchgeführten kalorienreduzierten Diät aber auf einen hohen Kohlenhydrat-, mittleren Protein- und nur geringen Fettanteil stützte, ist davon nicht auszugehen.

Weiterhin für die Regulation des zerebralen Energiehaushaltes von Bedeutung und damit entscheidender Ansatzpunkt zur Klärung jener zugrunde liegenden neuroprotektiven Mechanismen sind die GLUT (siehe 1.3.1 Glukosetransporter). Sowohl GLUT 1 als auch GLUT 3 arbeiten insulinunabhängig und haben eine hohe Glukoseaffinität, wodurch sie imstande sind, das Gehirn stets zuverlässig und unter allen Umständen mit Glukose zu versorgen – selbst wenn die Blutglukose gering und die Insulinsekretion des Pankreas minimal ist. Eine Herunterregulierung derer lässt sich infolge chronisch erhöhter Blutglukosekonzentrationen beobachten, wie sie bei Übergewicht und Typ 2-Diabetes auftreten (134). Eine Dichtezunahme an GLUT 1 konnte hingegen im Gehirn von (über drei Monate) unter Kalorienrestriktion stehenden Mäusen beobachtet werden (135). Der langfristige Glukosebedarf jeder Hirnstruktur bestimmt demnach seine jeweilige GLUT-Dichte (136). Es ist folglich denkbar, dass die kalorienreduzierte Diät mit niedrigeren Blutglukosespiegeln zu einer Zunahme der Dichte und/oder Aktivität der zuständigen GLUT führte, was die zerebrale Energieversorgung verbesserte. Zudem zeigte sich unter der kalorienreduzierten Diät eine Abnahme der Insulinkonzentration. Da GLUT 4 als der vorherrschende periphere Glukosetransporter insulinabhängig arbeitet, ist anzunehmen, dass die herabgesetzte Seruminsulinkonzentration wiederum die Aufnahme und Verwertung

von Glukose in den peripheren Organen reduzierte, wodurch mehr Substrat für den Transport über die BHS zur Verfügung stand. Intrazerebral wird aus der Glukose dann entweder ATP durch Glykolyse oder aber Glykogen generiert. Bezüglich letzterem ist anzumerken, dass das Gehirn nur sehr begrenzt zur Glykogensynthese und -speicherung in der Lage ist (siehe 1.2.2.2 Hoher Energiebedarf bei geringer Energiespeicherkapazität). Dennoch spielen die Glykogenvorräte des Gehirns eine wesentliche Rolle für dessen Energieversorgung und können diese während einer Hypoglykämie für bis zu 100 Minuten sicherstellen (137).

Eine weitere mögliche Erklärung für die gebotene HEP-Erhöhung stellt eine Zunahme der ATP-Synthese im Gehirn dar. In einer Studie von 2015 wurde bereits bei Mäusen eine gesteigerte zerebrale ATP-Synthese unter Kalorienrestriktion beobachtet (138). In der Studie wurde neben der MRT (Magnetresonanztomographie) und MRS auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet, um in vivo den Glukosestoffwechsel des Gehirns, die Energiemetaboliten und die strukturelle Integrität der weißen Substanz bei jungen und alten Mäusen zu bestimmen, die entweder vollwertig (Kontrolle) oder mit 40 % kalorienrestriktiver Diät gefüttert wurden. Es erfolgte ebenfalls eine Bestimmung von Blutzucker und Körpergewicht sowie darüber hinaus eine Messung der Blutketonkörper. Normales Altern zeigte eine Verringerung des Glukosestoffwechsels des Gehirns, der Integrität der weißen Substanz und des Langzeitgedächtnisses, ähnlich der menschlichen Gehirnalterung. Im Gegensatz dazu wies die Alterung unter Kalorienrestriktion eine frühe Verschiebung vom Glukose- zum Ketonkörperstoffwechsel auf, was mit der Erhaltung der Energiesynthese des Gehirns, der Integrität der weißen Substanz und des Langzeitgedächtnisses bei alternden Mäusen einherging. Jene Verschiebung vom Glukose- zum Ketonkörperstoffwechsel unter Kalorienrestriktion entspricht vorherigen Erkenntnissen (139,140). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Kalorienrestriktion die Alterung des Gehirns verlangsamen könnte, teilweise aufgrund der frühen Verschiebung des Energiestoffwechsels, die durch eine geringere Kalorienzufuhr verursacht wurde. Junge Mäuse unter Kalorienrestriktion wiesen im Vergleich zu jungen Kontrollmäusen signifikante Erhöhungen von Kreatin und Phosphokreatin (entscheidende Rolle als intrazellulärer Puffer bei der ATP-Synthese (141), siehe 1.5.1 Hochenergiephosphate) auf. Obwohl Cr und PCr mit zunehmendem Alter der Mäuse unter Kalorienrestriktion dramatisch abfielen, war das Niveau immer noch vergleichbar mit dem der jungen Kontrollen und höher als das der alten Kontrollen, was darauf hindeutet, dass Kalorienrestriktion die

ATP-Synthese bei jungen Mäusen erhöht und die der alten Mäuse erhält, jeweils im Vergleich zu den Kontrollen.

Die Ergebnisse meiner Studie belegen, dass auch das menschliche Gehirn nicht nur im Rahmen einer kurzen Hypoglykämie, sondern ebenso unter Bedingungen längerer Kalorienrestriktion seinen Energiebedarf zu decken und darüber hinaus sein HEP-Level zu steigern vermag. Im Gegensatz zur genannten erfolgte in meiner Studie keine Bestimmung der Ketonkörper, welche aus zuvor geschildertem Grund in meinem Fall aber auch eine untergeordnete Rolle spielen dürften. Eine gesteigerte ATP-Synthese unter Kalorienrestriktion ist hingegen auch beim Menschen und damit im Rahmen meiner Studie durchaus denkbar. Es bleibt die Frage, welcher Energiequelle sich der Körper meiner Probanden bediente, um den gezeigten Anstieg der HEP zu verwirklichen. In der ersten Woche der hypokalorischen Diät sollten alle drei Hauptmahlzeiten durch den Diät-Drink ersetzt werden, in der zweiten Woche konnte jeder Proband selbst entscheiden, was er zu Mittag aß. Zwischenmahlzeiten sollten grundsätzlich vermieden werden. Möglich ist, dass das zerebrale Energielevel nach der ersten Woche abfiel und im Rahmen der zweiten Woche eine Art Überkompensation des zerebralen Energiebedarfs stattfand, wobei die Energie hierzu möglicherweise aus der Mittagsmahlzeit gezogen wurde und/oder das Gehirn größere Mengen an Glukose aus dem systemischen Kreislauf anforderte.

Man könnte auch eine Art Energieeinsparung durch verminderte neuronale Aktivität annehmen. Dem steht entgegen, dass vorherige Studien ein erhöhtes zerebrales Energielevel durch eine Steigerung neuronaler Aktivität erreichten. So führte in zwei Studien an normalgewichtigen, gesunden Männern die Anwendung transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) bei konstant gehaltener Blutglukosekonzentration zunächst zu einem Abfall (aufgrund des erhöhten Energieverbrauchs im Rahmen gesteigerter neuronaler Aktivität) und dann zu einem Anstieg der zerebralen HEP (42,142). In Anbetracht der Tatsache, dass die transkranielle Gleichstromstimulation die neuronale Erregung und Aktivität erhöht (143) und das Gehirn nach dem „Energy on demand“-Mechanismus agiert (93) und damit die zerebrale Aufnahme von Glukose an seinen Energiebedarf anpasst, könnte spekuliert werden, dass das Gehirn die Glukoseaufnahme erhöht, um einen stimulationsinduzierten Energienachschub zu gewährleisten (144). Lin et al. berechneten in einer Humanstudie von 2010 infolge erhöhter neuronaler Aktivität nach spezieller visueller Stimulation wiederum einen Anstieg der ATP-Synthese um 12 bis 17 % (145).

So ist auch in meiner Studie einerseits eine vermehrte Energieanforderung des Gehirns, andererseits eine zentral gesteigerte ATP-Synthese denkbar, beides als Antwort auf einen eventuell stattgefundenen, initialen Abfall des Gehirnenergiegehaltes. Da meine Studie keine Rückschlüsse auf Molekularebene erlaubt, bleibt letztlich unklar, auf welche Weise der beobachtete Anstieg der Hochenergiephosphate zustande kam, insbesondere ein vermehrter Glukosetransport über die BHS mittels GLUT sowie eine verminderte oder gar erhöhte neuronale Aktivität sind denkbar.

Gewiss ist aber, dass selbst das energetisch minderversorgte Gehirn Adipöser (61) den Erkenntnissen meiner Studie zufolge in der Lage ist, nicht nur einen weiteren Abfall seines Energielevels unter Kalorienrestriktion zu verhindern, sondern darüber hinaus seinen HEP-Gehalt im Rahmen dessen zu erhöhen. Das erscheint besonders überraschend angesichts der Tatsache, dass Jauch-Chara et al. 2015 eine verminderte Reaktivität der zerebralen ATP- und PCr-Spiegel und eine reduzierte systemische Glukoseaufnahme infolge transkranieller Gleichstromstimulation bei Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen nachwies (123), was einer neuroenergetischen Rigidität gleichkommt. Adipöse zeigten im Vergleich zu den normalgewichtigen Probanden keinerlei signifikante stimulationsinduzierte Varianz ihres zerebralen Energiemetabolismus. Möglicherweise ist aber auch dieses Verhalten als neuroprotektiver Mechanismus zu werten, denn so verhindert das Gehirn einen weiteren Abfall seines (im Vergleich zu Normalgewichtigen ohnehin reduzierten) HEP-Gehaltes, welchen eine transkranielle Gleichstromstimulation zunächst hervorruft (123).

Eine weitere Studie, deren Ergebnis eher einen HEP-Abfall im Rahmen meiner Untersuchungen hat vermuten lassen, stammt von Wardzinski et al. (124): Bei adipösen Männern wurde ein ineffizienter zerebraler Energiezuwachs unter Glukosebelastung nachgewiesen. Dieser könnte durch einen dysfunktionalen Glukosetransport über die BHS oder eine herunterregulierte Energiesynthese in mitochondrialen Oxidationsprozessen bedingt sein (124). Damit zeigte sich die neuroenergetische Ansprechbarkeit der adipösen Probanden abermals eingeschränkt, was die Frage aufwirft, wie es im Gegensatz dazu in meiner Studie zu jenem Anstieg des zerebralen Energielevels kommen konnte. Möglicherweise war das Gehirn in genannter Studie aufgrund eines relativen GLUT-1-Mangels nicht dazu imstande, in der kurzen Zeit adäquat, d. h. mit einem entsprechenden Anstieg seines reduzierten Energiegehaltes, auf die experimentell erhöhte Blutglukosekonzentration zu reagieren. Die Fähigkeit des Gehirns, sich durch herunterregulierte GLUT 1 an der BHS

vor zu hoher Glukoseaufnahme zu schützen, um sich an dauerhaft erhöhte Blutglukosespiegel zu adaptieren, wie sie bei Übergewicht und Typ 2-Diabetes auftreten (134), stellt einen bedeutenden neuroprotektiven Mechanismus dar. Eben jener machte es dem Gehirn im genannten Versuch aber vermutlich unmöglich, so rasch ausreichend Glukose aufzunehmen, um daraus einen HEP-Anstieg zu generieren. In meiner Studie über zwei Wochen stand möglicherweise genug Zeit zur Verfügung, die GLUT oder gar ATP-Syntheseleistung hochzuregulieren, um einen derartigen zerebralen Energiegewinn zu verwirklichen.

Zusammenfassend lassen sich aufgrund des humanexperimentellen Ansatzes meiner Studie die zugrunde liegenden Mechanismen der gezeigten zerebralen HEP-Erhöhung im Rahmen meiner Untersuchungen nicht aufdecken oder verifizieren. Hierzu ist weitere Forschung auf molekularer Ebene notwendig. Mögliche Mechanismen sind eine vermehrte Energieanforderung vonseiten des Gehirns („Energy on demand“), ein gesteigerter Glukosetransport über die BHS (durch Hochregulierung der GLUT und verstärkter Substratverfügbarkeit infolge verringerter peripherer Ausschöpfung durch Insulinabsenkung), eine vermehrte neuronale bzw. astrozytische Glykolyse, eine gesteigerte ATP-Synthese sowie eine modifizierte neuronale Aktivität mit dem gemeinsamen Ziel eines Energieerhalts/-gewinns zur zerebralen Neuroprotektion unter Kalorienrestriktion. Unklar bleibt außerdem, welche Substrate sich das Gehirn bei der Generierung des Energiezuwachses bediente, zumal unter kalorienreduzierter Kost weniger Glukose zur Verfügung gestanden haben dürfte und Ketonkörper als Alternativressource aufgrund der Zusammensetzung der durchgeführten Diät unwahrscheinlich sind.

5.2 Hormone der Stressachsen-Aktivität

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass sich die Konzentrationen der Stressachsen-Hormone nicht entsprechend der Nebenhypothese entwickelten und damit nicht unter der Diät anstiegen. Cortisol zeigte in den Messungen keine relevanten Veränderungen, ebenso sank das Adrenalin-Level nur leicht ab, wohingegen ein signifikanter Abfall von ACTH und Noradrenalin unter dem Diät-induzierten Gewichtsverlust zu verzeichnen war. Dass kein Anstieg stattfand, ließe sich möglicherweise darauf zurückführen, dass auch die zerebralen Hochenergiephosphate nicht wie erwartet abfielen.

Ein energetischer Mangelzustand im Gehirn infolge einer gestörten zerebralen Energiezufuhr führt zur kompensatorischen Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHN-Achse) und des sympathischen Nervensystems (9). Eine diätetische Kalorienrestriktion barg daher laut Hypothese das Risiko, die zerebrale energetische Minderversorgung zu aggravieren und damit die gegenregulatorische Stressachsen-Aktivierung sowie den Appetit zusätzlich zu steigern. Entgegen der Annahme, das zerebrale Energielevel würde fallen, war im Rahmen der Untersuchungen aber ein Anstieg dessen zu verzeichnen. In dem Zusammenhang scheint bereits eine kurzfristige Gewichtsabnahme auch eine Reduktion der Stresshormone zu bewirken. Damit wäre langfristig auch eine Senkung des kardiovaskulären Risikoprofils verbunden.

2005 beschrieben Rosenbaum et al. bereits den Zusammenhang zwischen einer Gewichtsreduktion und einer verminderten SNS-Aktivität mit damit einhergehender herabgesetzter Noradrenalin-Urinexkretion (146). 2016 veröffentlichten Straznicky et al. eine Studie, in der sie adipöse Probanden, darunter solche mit normaler Glukosetoleranz, beeinträchtigter Glukosetoleranz sowie solche mit neu diagnostiziertem und daher noch nicht medikamentös eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 über vier Monate eine hypokalorische Diät halten ließen (147). In allen drei Probandengruppen fiel die arterielle Noradrenalin-Konzentration signifikant ab. Betrachtete man die anfängliche Hyperinsulinämie, so zeigte sich eine deutlichere Absenkung sowohl von Insulin als auch von Noradrenalin bei den initial hyperinsulinämischen Probanden als bei denen, deren Insulin-Baseline zu Beginn in der Norm lag – trotz ähnlichem Gewichtsverlust. Jene Studie zeigte damit deutlich die Beziehung zwischen einer Seruminsulin-Reduktion und einer verminderten arteriellen Noradrenalin-Konzentration und damit Hemmung des SNS auf. Dass eine erhöhte SNS-Aktivität zur Pathogenese von Hypertension, Endorganschäden sowie zu nachteiligen kardiovaskulären und metabolischen Outcomes sowohl bei Adipösen als auch bei Normalgewichtigen beiträgt, ist längst bekannt (148–150), weshalb eine Reduktion derer von so großer klinischer Bedeutung ist. Dabei stellt Plasma-Noradrenalin einen unabhängigen Prädiktor für ungünstige zerebrale und kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ 2-Diabetikern dar (151). Von meiner Studie wurden Probanden mit Diabetes mellitus in erster Verwandtschaftsline ausgeschlossen.

Überdies sollte nicht vernachlässigt werden, dass Adrenalin und Noradrenalin – letzteres vor allem mit blutdrucksteigernder Wirkung – in Situationen psychischer Anspannung ausgeschüttet werden. Insbesondere der deutliche Noradrenalin-Abfall im Rahmen der

Untersuchungen ließe sich mitunter auf die nachlassende Nervosität der Versuchsteilnehmer aufgrund gleicher und daher zuletzt bekannter Versuchsabläufe an den einzelnen Untersuchungstagen zurückführen. Auch die ACTH-Sekretion ist unter physischem sowie psychischem Stress gesteigert und ein erhöhtes Anfangslevel damit möglicherweise zusätzlich der initialen emotionalen Anspannung der Probanden geschuldet.

Resümierend passt die Abnahme der Stresshormone, darunter ACTH und Noradrenalin auf Signifikanzniveau, zum Anstieg der zerebralen HEP. Zwar entwickelten sich sowohl die HEP als auch die Hormone der beiden Stressachsen (HHN-Achse und SNS) nicht entsprechend den Hypothesen, erfüllen aber meine Erwartungen hinsichtlich einer negativen Korrelation. Ist der Gehirnenergiegehalt niedrig, werden die Stressachsen aktiviert und entsprechende Hormone freigesetzt (siehe 1.3.2 Aktivierung der Stressachsen); ist er hoch, muss keine Reaktionskette zur Beschaffung von Energieressourcen aus der Körperperipherie mit Insulinsuppression und gesteigerter hepatischer Gluconeogenese in Gang gesetzt werden und die Stressachsen-Hormone befinden sich auf niedrigem Niveau (9). Diese Korrelation ist bereits bekannt und kann als physiologischer Zusammenhang angenommen werden (152).

Unter anderem traf diese Korrelation auch in den zuvor geschilderten Studien zu, in denen mittels transkranieller Gleichstromstimulation bei gesunden Männern ein signifikanter Anstieg der zerebralen HEP erzielt wurde (42,142). Auf diesen folgte – verglichen mit der Placebo-Stimulation – ein signifikanter Abfall des Serumcortisolspiegels (42,142) und der ACTH-Konzentration (142). In beiden Studien wurden ausschließlich die Hormone der HHN-Achse ermittelt. Weshalb Cortisol im Rahmen der tDCS-induzierten HEP-Erhöhung signifikant abfiel und in meiner Studie nicht, könnte auf das Wirkprinzip der transkraniellen Gleichstromstimulation zurückzuführen sein. Da die tDCS bekanntermaßen subkortikale Regionen im Gehirn beeinflusst und somit auch den Hypothalamus (142,153), ist eine Hemmung der Stressachsen-Aktivität auf dieser Ebene denkbar (154). CRH-Neuronen des PVN des Hypothalamus sind der Ursprung der Glukokortikoid-Sekretion und werden durch den inhibitorischen Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) moduliert (155). Eine durch tDCS induzierte, erhöhte neuronale Erregbarkeit ist mit exzitatorischer glutamaterger Aktivität verbunden (156), welche wiederum die GABA-Freisetzung auf Ebene des PVN erhöht (154). Die deutlich abgesenkte Serumcortisolkonzentration in genannten Studien könnte demnach auf jenem Wirkprinzip beruhen (42).

Eine weitere Studie, welche jene negative Korrelation zwischen zerebralen HEP und den Hormonen der HHN-Achse nachwies, stammt von Kistenmacher et al. (152). Sie zeigte, dass akuter psychosozialer Stress zum einen den neuroenergetischen Status anhebt (mutmaßlich durch gesteigerte Synthese im Rahmen einer Überkompensation der zerebralen Bedürfnisse nach erhöhter neuronaler Aktivität) und zum anderen die Nahrungsaufnahme bei der Mehrzahl gesunder, normalgewichtiger Männer steigert. Korrelationsanalysen ergaben jenen negativen Zusammenhang zu mehreren Zeitpunkten unter allen getesteten Bedingungen, d. h. scheinbar unabhängig von der Stressinduktion, sodass auch Kistenmacher et al. von einem wahrscheinlich grundlegenden und physiologischen Prinzip sprechen (152), dass zerebrale HEP und HHN-Achse in einem negativen Zusammenhang zueinanderstehen. Auch in jener Studie wurden die Katecholamin-Konzentrationen nicht mitbestimmt. Dass der genannte Zusammenhang auch auf die Hormone des SNS zutrifft, ist aber sehr wahrscheinlich, da die Aktivierung der zwei Stressachsen gleichermaßen vom Hypothalamus ausgeht und sich zudem beide gegenseitig begünstigen. So ist bekannt, dass Noradrenalin die CRH-Sekretion steigert und CRH wiederum in Stresssituationen maßgeblich die von Noradrenalin im Locus coeruleus stimuliert (157).

Hinsichtlich der Stressachsen-Hormone im Rahmen meiner Studie bleibt abschließend festzuhalten, dass unklar bleibt, ob vor der Messung verminderter Stressachsen-Aktivität nach Ablauf der zweiwöchigen Diät noch ein Anstieg entsprechender Hormone stattfand, welcher die HEP-Erhöhung (mit-)bewirkte (siehe 1.3.2 Aktivierung der Stressachsen). Solch ein initialer Anstieg ist durchaus denkbar und wurde, falls geschehen, von mir anfänglich nicht erfasst.

5.3 Nahrungsaufnahme

Die konsumierten Kalorien der Probanden korrelierten signifikant mit der Höhe ihres BMI zum Zeitpunkt der Mahlzeit. Die zerebralen Hochenergiephosphate – sowohl ATP/P_i als auch PCr/P_i – korrelierten hingegen weder signifikant mit der verzehrten Gesamtkalorienmenge noch mit den einzelnen verzehrten Makronährstoffen, sodass meine zuvor formulierte Hypothese nicht bestätigt werden kann.

2012 stellten Jauch-Chara et al. die Höhe der zerebralen HEP als Prädiktor für die anschließend verzehrte Menge an Kalorien bei Normalgewichtigen vor, d. h. je niedriger der Gehirnergiegehalt, desto mehr esse eine Person (41). Dabei senkte ein experimentell (durch intranasal verabreichtes Insulin) induzierter Anstieg des zerebralen HEP-Ge-

haltes bei normalgewichtigen, gesunden Männern die nachfolgende Kalorienaufnahme um 11,7 %. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer Zunahme des neuroenergetischen Levels für die Sättigungswahrnehmung. Ist die Energieversorgung des Gehirns hingegen beeinträchtigt – wie im Rahmen eines ineffizienten HEP-Zuwachses unter Glukosebelastung demonstriert (124) – kann dies ein mangelndes Sättigungsempfinden bedingen, welches zu chronisch aktivierten „Appetitzentren“ und letztlich zu Übergewicht führt (41,158,159). Passend dazu konnten humanexperimentelle Studien mittels ^{31}P -MRS einen engen Zusammenhang zwischen dem neuroenergetischen Status und dem Körpergewicht aufzeigen, indem sie wiederholt einen verringerten zerebralen ATP-Gehalt bei adipösen Männern im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollen nachwies (61,123).

Es lag die Hypothese nahe, die Höhe der HEP korreliere auch im Rahmen meiner Studie negativ mit der Nahrungsaufnahme, wie sie es zuvor in der Studie von Jauch-Chara et al. (41) tat. Eine Signifikanz war diesbezüglich aber nicht gegeben. Dennoch bleibt der direkte inverse Zusammenhang zwischen dem Gehalt an zerebralen HEP und dem BMI (61) und die gegebene Signifikanz zwischen BMI und aufgenommener Kalorienmenge festzuhalten, welche zusammenfassend auf die Richtigkeit jener Hypothese hindeuten, sie anhand der Ergebnisse aber nicht belegen können.

Die Unterschiede zwischen dem Studiendesign von Jauch-Chara et al. (41) und meinem liegen vor allem in der Auswahl der Probanden (normalgewichtig vs. adipös) und dem Weg zur Erhöhung des HEP-Gehaltes (Verabreichung von intranasalem Insulin vs. kalorienreduzierte Diät über zwei Wochen). Die Beurteilung der Nahrungsaufnahme erfolgte gleichermaßen nach einem Standardbuffet-Test (115). Möglicherweise ist das Nahrungsaufnahmeverhalten Adipöser nach so kurzer Diät trotz konsekutivem Gewichtsverlust und resultierender HEP-Erhöhung (noch) nicht mit dem von Normalgewichtigen vergleichbar.

Insbesondere beim Menschen wird das Einnehmen einer Mahlzeit durch bewusste kognitive Entscheidungen beeinflusst, die sogar die endogene Appetitregulation außer Kraft setzen können (160). Das Nahrungsaufnahmeverhalten fußt daher nicht ausschließlich auf der hypothalamischen Steuerung, sondern wird auch von exekutiven Kontrollprozessen im Gehirn (161) wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie dem orbitofrontalen und anterior-cingulären Kortex geprägt (115). So spielte bei meinen Probanden nach erfolgreich absolvierter Diät womöglich eine Art „Belohnungsdenken“ mit, zumal das

Frühstück als reine Erkenntlichkeit ohne wissenschaftlichen Zweck deklariert wurde. Insbesondere weil das Frühstück der Teilnehmer seit zwei Wochen nur aus einem Diät-Drink bestand, dürfte auch Freude über Bekanntes und bei anderen wiederum Befangenheit geherrscht haben, letztere weil einige an ihrem Gewichtsverlust festhalten und bereits Erreichtes nicht aufs Spiel setzen wollten. Hinzu kommt, dass sich Übergewichtige oft über längere Zeit an ausgedehntere Portionsgrößen und eine andere Ernährungsweise gewöhnen. Solche Gewohnheiten sind ebenso wie genannte Gedanken und Emotionen bei der Beurteilung ihres Nahrungsaufnahmeverhaltens im Vergleich zu Normalgewichtigen zu berücksichtigen und können mitbedingen, dass sich in meiner Studie keine Signifikanz zwischen dem Gehirnergiegehalt der Probanden und deren Nahrungsaufnahme ergab.

Eine weitere Studie, die belegt, dass ein erhöhtes zerebrales Energielevel die nachfolgende Nahrungsaufnahme um 11,1 % zu reduzieren vermag, lieferten Richter et al. 2021 (162). Einen Anstieg von Blutglukose und zerebralem Energiegehalt erreichten sie durch vorherige Einnahme einer Saccharidkapsel, deren Kaloriengehalt gerade einmal 26 kcal betrug (abzüglich dessen lag die Nettoerduktion des Gesamtkalorienverzehr bei 9,3 %). Diese – durch eine derart niedrige Kalorienvorlast induzierte – leichte Erhöhung der Blutglukosekonzentration, die noch im Bereich entsprechender Nüchternwerte lag, hat offenbar ausgereicht, einen Anstieg der zerebralen HEP herbeizuführen (162). Dieser wiederum schien für eine Aktivierung von hypothalamischen Sättigungssignalen und dementsprechend für die Reduktion der nachfolgenden Nahrungsaufnahme verantwortlich zu sein (41). In die Studie wurden abermals nur normalgewichtige Männer eingeschlossen, sodass ein Vergleich mit meiner Studie nur bedingt möglich ist und selbige, oben genannte Punkte berücksichtigen sollte.

In der Zusammenschau machen diese Studien die enge Verknüpfung zwischen dem zerebralen Energiegehalt und der Nahrungsaufnahme deutlich, welche das Gehirn bekanntermaßen entsprechend seinem derzeitigen HEP-Status bemisst (41). Meine Untersuchungen ergänzen diese um eben jene Personen, um die es eigentlich geht, nämlich Adipöse, und liefern mit der signifikanten, negativen Korrelation zwischen sowohl zerebralem HEP-Gehalt und BMI als auch BMI und der Nahrungsaufnahme einen weiteren Beleg für die enge Verknüpfung und gegenseitige Einflussnahme dieser drei Komponenten.

5.4 Parameter des Glukosestoffwechsels

Die Nüchtern-Plasmaglukose zeigte sich im Verlauf meiner Studie auf konstantem Niveau. Insulin und C-Peptid fielen unter Gewichtsreduktion signifikant ab, was Erkenntnissen vorangegangener Studien entspricht (163–165). Dieses Phänomen lässt sich vor allem auf eine verbesserte Insulinsensitivität infolge diätetischer Maßnahmen zurückführen, was u. a. bereits durch de Luis et al. beschrieben wurde (166,167).

Pender et al. konnten an Adipositas permagna-Patienten mittels Blutanalyse und Muskelbiopsie vor und ein Jahr nach bariatrischer Operation zeigen, dass ein Gewichtsverlust die reduzierte Insulinrezeptorexpression verstärkt, welche höchstwahrscheinlich durch Insulinspiegel reguliert wird, wodurch die Insulinsensitivität verbessert wurde (168). Wiederum andere Studien belegten vorteilhafte Wirkungen von Diät-vermitteltem Gewichtsverlust auf die Funktion der β -Zellen, wobei zugrunde liegende Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind (169). Laut Manco et Migrone gewinnen Patienten, die durch Diät abnehmen, in einem vorhergesagten Verhältnis zum verlorenen Gewicht an Insulinsensitivität, weisen aber immer noch Anzeichen einer Insulinhypersekretion auf. Im Gegensatz dazu habe sich bei Patienten, die sich einer malabsorptiven bariatrischen Operation unterzogen, gezeigt, dass sich sowohl die Insulinsensitivität normalisierte als auch die Insulinhypersekretion aufhob, noch bevor das Idealkörpergewicht erreicht worden ist (163).

Erstaunlich ist, dass sich hormonelle Veränderungen nach Gewichtsverlust zum Teil noch lange nachweisen lassen. In einer Diätstudie von 2011 wurden 50 übergewichtige Probanden ohne Diabetes mellitus in ein sehr kalorienrestriktives Programm zum Abnehmen aufgenommen (170). Dabei betrug die Kalorienaufnahme während der ersten zehn Wochen 500 bis 550 kcal pro Tag, danach kehrten die Probanden – mit dem Ziel ihr Gewicht zu halten – wieder zu ihrer normalen Ernährungsweise zurück. 34 von ihnen beendeten die Studie nach 62 Wochen mit einem mittleren Gewichtsverlust von $5,5 \pm 1,0$ kg (nach 10 Wochen Diät $13,5 \pm 0,5$ kg) und wurden in die Auswertung einbezogen. Untersucht wurden die Blutspiegel verschiedener Hormone aus Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Fettgewebe, welche Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch regulieren, darunter Insulin, sowie der empfundene Appetit. Nicht nur kurz nach der Diät, sondern auch ein Jahr nach Gewichtsreduktion zeigten die zirkulierenden Hormone noch signifikante Veränderungen und der subjektive Appetit war erhöht. Auch im Falle von Insulin war nach einem Jahr noch ein relevanter Abfall zu verzeichnen. Dass insbesondere die kompensatorischen

Veränderungen der Appetitmediatoren, welche eine Gewichtszu- nach einer diätetischen Gewichtsabnahme fördern, nicht innerhalb von zwölf Monaten auf die Ausgangswerte zurückkehrten, macht deutlich, dass ein weiterhin gesteigertes Appetitgefühl den Erhalt eines erfolgreichen Gewichtsverlustes erschweren und den sogenannten „Jo-Jo-Effekt“ wahrscheinlicher machen dürfte. Zerebrale Veränderungen wurden im Rahmen jener Studie nicht beleuchtet, sodass darüber keine Aussagen getroffen werden konnten.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich der Verlauf der Glukosestoffwechsel-Parameter im Rahmen meiner Studie mit nahezu gleichbleibenden Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen innerhalb des physiologischen Bereiches sowie abfallenden Insulin- und C-Peptid-Leveln entsprechend den Erwartungen entwickelte.

5.5 Limitationen der Studie

Zunächst ist anzumerken, dass die Gewichtsabnahme nicht unter stationären Bedingungen erfolgte. Dadurch konnte eine gezielte Kontrolle hinsichtlich der Einhaltung des Diätplans nicht stattfinden. Jedoch wurde die Compliance abgefragt und die Gewichtserfassung bestätigte den Erfolg der geforderten Maßnahmen.

Beim Testbuffet fand ebenfalls keine Überwachung statt, um einen unbefangenen Konsum zu gewährleisten, zumal dieses als reine Belohnung ohne wissenschaftlichen Zweck deklariert wurde. Möglich ist daher aber auch, dass die Probanden Teile dessen einpackten statt verspeisten. Um dies zu verhindern, wurde ihnen zuvor zugesagt, später übrige Lebensmittel mit nach Hause nehmen zu dürfen, was überdies ein „Überessen“ verhindern sollte. Die Kontrolle aller Verpackungsmaterialien nach Beendigung des Frühstücks reduzierte auch diese mögliche Fehlerquelle auf ein Minimum.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die nicht-invasive semiquantitative ^{31}P -MR-Spektroskopie zwar verlässliche Aussagen über den relativen, nicht aber den absoluten Gehalt an Hochenergiephosphaten und deren Veränderung über die Zeit *in vivo* zulässt. Somit korrelieren Änderungen der Hochenergie-Verhältnisse nicht zwangsläufig linear mit Änderungen des Hochenergie-Gehaltes. Durch eine absolute Quantifizierung wäre eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien als Zusatzgewinn anzunehmen, jedoch wurden in vielen HEP-bezogenen Forschungsarbeiten (u. a. 41,42,61,74,123,124,142) die zerebralen Hochenergiephosphate ebenfalls in Relation angegeben, sodass eine Vergleichbarkeit durchaus gegeben ist. Zudem ist der absolute Gehalt an HEP weniger ent-

scheidend als dessen Veränderung über die Zeit durch Anwendung einer bestimmten Intervention bei einem definierten Probandenspektrum (in meinem Fall durch eine hypokalorische Diät bei Adipösen). Darüber hinaus fand meine Studie nach dem Prinzip der Messwiederholung statt, sodass jeder Proband seine eigene Kontrolle darstellte, was wiederum zu einer geringen Fehlervarianz führte. Im Gegensatz dazu hätte es in einem Gruppenvergleich einer deutlich größeren Probandenanzahl bedurft.

Des Weiteren ist es schwierig, von einer Zunahme des HEP-Gehaltes darauf zu schließen, ob dieser infolge einer vermehrten Synthese oder aber aufgrund einer reduzierten Oxidation von ATP und PCr zustande kommt. Da die ATP- und PCr-Werte aber in Bezug zum anorganischen Phosphat P_i gesetzt und so die ATP/ P_i - und PCr/ P_i -Quotienten gebildet wurden – wobei P_i direkt an der chemischen Reaktion beteiligt ist ($ATP \leftrightarrow ADP + P_i + 31 \text{ kJ/mol}$, siehe 1.5.1 Hochenergiephosphate) – kann von einer vermehrten Synthese ausgegangen werden. Eine zunehmende ATP-Hydrolyse führt dabei zu mehr P_i und andersherum. Eine Zunahme der ATP/ P_i - und PCr/ P_i -Quotienten impliziert folglich eine Verschiebung der chemischen Gleichung hin zum ATP und damit eine vermehrte Energiesynthese (171).

Eine weitere Limitation ist dadurch gegeben, dass die MR-Kopfspule abhängig von der Testperson und deren Position innerhalb der Spule eine unterschiedliche Magnetisierung wahrnimmt. Dies würde verschiedene Signalintensitäten für den gleichen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten bedeuten. Da sich die Teilnehmer für fast 30 Minuten im MR-Tomographen befanden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass potentielle Bewegungen die spektralen Messungen beeinflusst haben. Diese Fehlerquelle wurde jedoch durch Fixierung in einer Kopfschale minimiert, welche kaum Bewegungsspielraum ließ.

5.6 Fazit, klinische Bedeutung, Ausblick

Meine Studie belegt erstmals, dass eine kalorienreduzierte Diät über zwei Wochen den zerebralen Gehalt an Hochenergiephosphaten bei adipösen Menschen erhöht und im Zuge dessen die Stressachsen-Aktivität senkt.

Meine Ergebnisse verdeutlichen damit nicht nur die enge Verknüpfung zwischen Gehirnenergieniveau und Körpergewicht und untermauern so die These, dass Übergewicht und Adipositas vielmehr als neuropsychologische Krankheiten denn als Folgen falscher Ernährungsgewohnheiten und mangelnder Disziplin betroffener Personen zu bewerten sind.

Sie erweitern den derzeitigen Forschungsstand um eine bedeutende und richtungsweisende Erkenntnis: Diäten bringen die Gehirnergiehomöostase aus dem Gleichgewicht. So zog im Rahmen meiner Untersuchungen bereits eine zweiwöchige Kalorienrestriktion signifikante Veränderungen des Gehirnergiegehaltes und beteiligter Hormone nach sich. Insbesondere im Hinblick auf die ernüchternden Langzeitergebnisse von Diäten muss dieses Ergebnis kritisch bewertet werden.

Die Modulation der ATP-Homöostase des Gehirns mit dem Ziel der Wiederherstellung eines gesunden Gleichgewichts scheint eine zukunftssträchtige Option zu sein, um eine gestörte Appetitregulation wieder in den Griff zu bekommen. Diäten hingegen scheinen in dem Zusammenhang – trotz der in meiner Studie vermeintlich positiven ATP-Erhöpfung – nicht der richtige Weg zu sein. In der jahrelangen klinischen Anwendung von Diäten zeigten sich nach deren Beendigung regelhaft „Heißhunger“ und eine Gewichtswiederzunahme, was dafür spricht, dass sich das Gehirnergieniveau womöglich wieder auf einen „Steady state“ (= Gleichgewichtszustand) zubewegt, welcher sich auf vorbekannt niedrigem Niveau befindet.

Interessant wäre, im Rahmen von Diätstudien zu erforschen, wie es sich längerfristig mit dem zerebralen Energielevel verhält – insbesondere nach Beendigung der diätetischen Gewichtsreduktion. Wie zuvor am Beispiel des Insulins und Noradrenalins beschrieben, lassen sich noch lange Zeit nach Gewichtsabnahme hormonelle Veränderungen beobachten (170). Von Bedeutung wäre aber vor allem, ob auch die Energiehomöostase des Gehirns nach hypokalorischer Diät und konsekutiver Gewichtsreduktion einen derart nachhaltigen Wandel erfährt und auch noch nach Wochen und Monaten Veränderungen der neuroenergetischen Homöostase nachzuweisen sind.

Hierzu wären neben den Messungen von ATP und PCr auch die von NAD^+/NADH von Interesse. Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) liegt im Zytosol meist als oxidierte Form NAD^+ , im Mitochondrium als reduzierte Form $\text{NADH}+\text{H}^+$ vor. NADH stellt ein entscheidendes Coenzym in der ATP-Synthese dar und spiegelt als solches die Glykolyse und die Aktivität oxidativer Phosphorylierung in den Mitochondrien von Astrozyten und Neuronen wider (172). Damit wäre es geeignet, die zerebrale Energiehomöostase auf Grundlage der neuronalen Energiesynthesekapazität zu erfassen und die erniedrigten zerebralen Energielevel bei Adipösen möglicherweise als Folge einer beeinträchtigten ATP-Synthesekapazität innerhalb der neuronalen Mitochondrien zu verstehen. Canto et al. beschrieben 2012 bereits eine Beziehung zwischen der NAD^+ -Bioverfügbarkeit und

Adipositas (173), zudem zeigten andere Studien einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer mitochondrialen Dysfunktion auf (174,175). Kistenmacher et al. wiederum konnten eine Beziehung zwischen einem reduzierten zerebralen NADH-Gehalt und einer erhöhten Nahrungsaufnahme belegen (176). 2021 veröffentlichten schließlich Wardzinski et al. die Ergebnisse einer Follow-up-Messung sechs Wochen nach stattgefundener 14-tägiger hypokalorischer Diät. Hierbei zeigten sich die PCr/Pi-Quotienten der adipösen Probanden weiterhin erhöht, die NADH-Level hingegen noch immer erniedrigt, was darauf hindeutet, dass unter Diät-induziertem raschen Gewichtsverlust die neuro-energetische Homöostase – im Hinblick auf eine verminderte neuronale Energiesynthesekapazität – nachhaltig aus dem Gleichgewicht gerät (177).

Nur wenn die bisherigen, veralteten und zumeist auf lange Sicht wenig erfolgsversprechenden Therapieregimes hinterfragt und durch neue Ansätze ergänzt oder gar ersetzt werden, wird es gelingen, Übergewicht und Adipositas als globale Epidemie in Zukunft erfolgreich zu bekämpfen. Dabei sollte das Gehirn, welches den Appetit, das Essverhalten und die Körpergewichtsregulation in Abhängigkeit seines Energiestatus synchronisiert (41), zentraler Ansatzpunkt sein – insbesondere im Rahmen von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen. Meine Studie trägt einen wichtigen Teil dazu bei, dieses Ziel zu erreichen und kalorienreduzierte Diäten und deren Konsequenzen auf zerebraler Ebene nicht nur tiefer zu beleuchten, sondern auch kritisch zu hinterfragen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Übergewicht und Adipositas stellen mit ihren gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen ein Problem epidemischen Ausmaßes dar. Ein gängiger therapeutischer Ansatz sind kalorienreduzierte Diäten – bislang mit ernüchternden Langzeitergebnissen. Die Steuerung von Appetit und Nahrungsaufnahme erfolgt durch zentralnervöse Mechanismen und wird nach dem Energiegehalt des Gehirns bemessen. Dieser gilt damit als entscheidender Faktor in der Regulation des Körpergewichts. Diesbezüglich konnte wiederholt gezeigt werden, dass Adipöse reduzierte Level von zerebralen Hochenergiephosphaten (Adenosintriphosphat und Phosphokreatin) aufweisen. Die Hypothese meiner Studie lautet daher, dass unter Gewichtsabnahme infolge einer kalorienreduzierten Diät der zerebrale Energiegehalt bei Adipösen weiter absinkt und es infolgedessen zu einer gesteigerten Stressachsen-Aktivität kommt.

Material und Methoden: Insgesamt 26 gesunde, adipöse Probanden (14 Frauen und 12 Männer) im Alter von 18 bis 40 Jahren mit einem durchschnittlichen Body Mass Index von $36,09 \pm 0,96 \text{ kg/m}^2$ wurden angewiesen, in einem Zeitraum von zwei Wochen mittels Mahlzeitenersatz durch Formula-Produkte ihr Körpergewicht zu reduzieren. Vor und nach Diät erfolgte jeweils eine ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie des Kopfes zur Bestimmung der zerebralen Hochenergiephosphate, zudem eine Nüchtern-Blutentnahme zur Konzentrationsbestimmung von Parametern der Stressachsen-Aktivität und des Glukosestoffwechsels – letztere in der Annahme, dass die Stresshormone steigen und Insulin und C-Peptid sinken würden. Nach Beendigung der Diät fand darüber hinaus ein standardisiertes Testbuffet statt, welches eine negative Korrelation zwischen den zerebralen Hochenergiephosphaten und der Nahrungsaufnahme belegen sollte.

Ergebnisse: Unter dem Gewichtsverlust kam es wider Erwarten zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate, sowohl von ATP/ P_i ($p = 0,003$) als auch PCr/ P_i ($p = 0,012$). Folglich zeigte sich eine signifikante Abnahme der Blutkonzentrationen von ACTH ($p = 0,006$) und Noradrenalin ($p = 0,012$) sowie erwartungsgemäß von Insulin ($p = 0,002$) und C-Peptid ($p = 0,005$). Beim Testbuffet korrelierten die konsumierten Kalorien (in kcal) eines jeden Probanden signifikant mit der Höhe seines BMI (in kg/m^2) zum Zeitpunkt der Mahlzeit ($p = 0,045$). Eine Signifikanz zwischen den konsumierten Kalorien und den zerebralen Hochenergiephosphaten ergab sich nicht.

Schlussfolgerung: Eine kalorienreduzierte Diät senkt die neurohormonelle Stressachsen-Aktivität und erhöht den zerebralen Energiestatus bei Adipösen. Der Energiegehalt des

Gehirns unterliegt damit einem Adaptationsprozess an den Gewichtsverlust infolge genannter Diät. Der nicht-hypothesenkonforme Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate unter Kalorienrestriktion lässt auf neuroprotektive Mechanismen schließen. Diesbezüglich bedarf es weiterer Untersuchungen, insbesondere auf molekularer Ebene, hinsichtlich der (Langzeit-)Folgen von Diäten, welche die neuroenergetische Homöostase aus dem Gleichgewicht zu bringen scheinen.

7 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5–6):786–94.
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000;1–253.
4. Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tabacco O. Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions—Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:S205–12.
5. Jauch-Chara K, Oltmanns KM. Obesity--a neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Prog Neurobiol.* 2014;114:84–101.
6. Hauner H, Wirth A, Gola U, Teufel M, Zipfel S, de Zwaan M, et al. Management und Therapie. In: Wirth A, Hauner H: Adipositas. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 259–365.
7. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661–71.
8. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science.* 2005;307(5708):375–9.
9. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;28(2):143–80.
10. Peters A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, et al. Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol.* 2007;81(2):61–88.
11. Herold G. Adipositas. In: Innere Medizin. Köln: Verlag Herold, Gerd; 2020. p. 717–20.
12. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2444–9.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–607.

14. Seidell J. Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Hormone and Metabolic Research*. 1997;29(04):155–8.
15. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
16. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625–38.
17. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*, January. 2003;289(2):187–93.
18. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):24–32.
19. Effertz T, Engel S, Verheyen F, Linder R. The costs and consequences of obesity in Germany: a new approach from a prevalence and life-cycle perspective. *European Journal of Health Economics*. 2015;1–18.
20. Webber J. Energy balance in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(02):539–43.
21. French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:309–35.
22. Neel J V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353–62.
23. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science*. 2003 Feb 7;299(5608):856–8.
24. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. 2005 Mar;6(3):221–34.
25. Blüher S, Blüher M, Kiess W, Hinney A, Nehring I, von Kries R, et al. Ätiologie. In: Wirth A, Hauner H: *Adipositas*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 47–119.
26. Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev*. 2005 Feb;6(1):11–2.
27. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):370–9.
28. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083(1):77–110.

29. Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications. *Hormone and metabolic research*. 2007;39(6):430–8.
30. Kyrou I, Tsigos C. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones (Athens)*. 2008;7(4):287–93.
31. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1853–9.
32. Rosmond R, Lapidus L, Mårin P, Björntorp P. Mental distress, obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Obes Res*. 1996;4(3):245–52.
33. Benoit SC, Thiele TE, Heinrichs SC, Rushing PA, Blake KA, Steeley RJ. Comparison of central administration of corticotropin-releasing hormone and urocortin on food intake, conditioned taste aversion, and c-Fos expression. *Peptides (NY)*. 2000;21(3):345–51.
34. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med*. 2007;13(7):803–11.
35. Oliver G, Wardle J, Gibson EL. Stress and food choice: a laboratory study. *Psychosom Med*. 2000;62(6):853–65.
36. Canetti L, Bachar E, Berry EM. Food and emotion. *Behavioural processes*. 2002;60(2):157–64.
37. Pecoraro N, Reyes F, Gomez F, Bhargava A, Dallman MF. Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology*. 2004 Aug;145(8):3754–62.
38. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007;450(7166):106–9.
39. Konttinen H, van Strien T, Männistö S, Jousilahti P, Haukkala A. Depression, emotional eating and long-term weight changes: a population-based prospective study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019 Mar 20;16(1).
40. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220–9.
41. Jauch-Chara K, Friedrich A, Rezmer M, Melchert UH, Scholand-Engler HG, Hallschmid M, et al. Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes*. 2012;61(9):2261–8.

42. Wardzinski EK, Friedrichsen L, Dannenberger S, Kistenmacher A, Melchert UH, Jauch-Chara K, et al. Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and systemic glucose tolerance in men. *J Neuroendocrinol.* 2019 Apr 1;31(4).
43. Elbelt U, Scholze JE. Diagnostik und Management der Adipositas. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M: *Harrisons Innere Medizin Band 1.* Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012. p. 673–81.
44. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet , exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes.* 1997;21:941–7.
45. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(Suppl 5):1115–23.
46. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA.* 2007;298(21):2507–16.
47. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281(3):235–42.
48. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(10):905–17.
49. Encinosa WE, Bernard DM, Chen C chang. Healthcare utilization and outcomes after bariatric surgery. *Med Care.* 2006;44(8):706–12.
50. Encinosa WE, Bernard DM, Chen CC, Steiner CA. Healthcare utilization and outcomes after bariatric surgery. *Med Care.* 2006 Aug;44(8):706–12.
51. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med.* 2004 Mar 11;350(11):1075–9.
52. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med.* 2007 May 24;356(21):2176–83.
53. Stocker DJ. Management of the bariatric surgery patient. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(2):437–57.
54. McMahon MM, Sarr MG, Clark MM, Gall MM, Knoetgen J, Service FJ, et al. Clinical Management After Bariatric Surgery: Value of a Multidisciplinary Approach. *Mayo Clin Proc.* 2006 Oct 1;81(10):S34–45.

55. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):579–84.
56. Loveman E, Frampton G, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2011;15(2):1–182.
57. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Lang W, Hill JO. What predicts weight regain in a group of successful weight losers? *J Consult Clin Psychol.* 1999;67(2):177–85.
58. Rassow J. Der Energiestoffwechsel im Überblick. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: *Duale Reihe Biochemie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 19–26.
59. Rassow J. Speicherung und Bereitstellung von Kohlenhydraten. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: *Duale Reihe Biochemie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 210–29.
60. Erbguth F. Das Gehirn – ein egoistisches Organ. [Internet]. *Ärzte Woche.* 2010. Available from: <http://www.springermedizin.at/fachbereiche-a-z/i-o/innere-medicin/diabetologie/?full=16144>
61. Schmoller A, Hass T, Strugovshchikova O, Melchert UH, Scholand-Engler HG, Peters A, et al. Evidence for a relationship between body mass and energy metabolism in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(7):1403–10.
62. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013;36(10):587–97.
63. Nelson SR, Schulz DW, Passonneau J V., Lowry OH. Control of glycogen levels in brain. *J Neurochem.* 1968;15(11):1271–9.
64. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF. Brain metabolism during fasting. *Journal of Clinical Investigation.* 1967;46(10):1589–95.
65. van Hall G, Strømstad M, Rasmussen P, Jans O, Zaar M, Gam C, et al. Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(6):1121–9.
66. Lubow JM, Piñón IG, Avogaro A, Cobelli C, Treeson DM, Mandeville K a, et al. Brain oxygen utilization is unchanged by hypoglycemia in normal humans: lactate, alanine, and leucine uptake are not sufficient to offset energy deficit. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(1):E149–53.

67. Rivers EP, Paradis NA, Martin GB, Goetting ME, Rosenberg JA, Smithline HA, et al. Cerebral lactate uptake during cardiopulmonary resuscitation in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11(3):479–84.
68. Ide K, Schmalbruch IK, Quistorff B, Horn a, Secher NH. Lactate, glucose and O₂ uptake in human brain during recovery from maximal exercise. *J Physiol.* 2000;522 Pt 1:159–64.
69. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Tseng MT. Preischemic hyperglycemia-aggravated damage: Evidence that lactate utilization is beneficial and glucose-induced corticosterone release is detrimental. *J Neurosci Res.* 2001;66(5):782–9.
70. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res.* 1997;744(1):105–11.
71. Berthet C, Lei H, Thevenet J, Gruetter R, Magistretti PJ, Hirt L. Neuroprotective role of lactate after cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2009;29(11):1780–9.
72. Maran A, Cranston I, Lomas J, Amiel SA, Macdonald I. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *The Lancet.* 1994;343(8888):16–20.
73. Reinmuth OM, Scheinberg P, Bourne B. Total Cerebral Blood Flow And Metabolism. *Arch Neurol.* 1965 Jan 1;12(1):49–66.
74. Oltmanns KM, Melchert UH, Scholand-Engler HG, Howitz MC, Schultes B, Schweiger U, et al. Differential energetic response of brain vs. skeletal muscle upon glycemic variations in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(1):R12-6.
75. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.* 2003;89(1):3–9.
76. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.* 1985;229(4717):941–5.
77. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2004;28(5):364–71.
78. Qutub AA, Hunt CA. Glucose transport to the brain: a systems model. *Brain Res Rev.* 2005;49(3):595–617.
79. Dwyer DS, Vannucci SJ, Simpson IA. Expression, regulation, and functional role of glucose transporters (GLUTs) in brain. *Int Rev Neurobiol.* 2002;51:159–88.

80. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(4):248–57.
81. Deutzmann R. Hormone. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: *Duale Reihe Biochemie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 582–648.
82. Chan SL, Dunne MJ, Stillings MR, Morgan NG. The alpha 2-adrenoceptor antagonist efaroxan modulates K⁺ATP channels in insulin-secreting cells. *Eur J Pharmacol.* 1991;204(1):41–8.
83. Dunning BE, Ahrén B, Veith RC, Taborsky GJ. Nonadrenergic sympathetic neural influences on basal pancreatic hormone secretion. *Am J Physiol.* 1988;255(6):E785-92.
84. Chapman JC, McClenaghan NH, Cosgrove KE, Hashmi MN, Shepherd RM, Giesberts AN, et al. ATP-sensitive potassium channels and efaroxan-induced insulin release in the electrofusion-derived BRIN-BD11 beta-cell line. *Diabetes.* 1999;48(12):2349–57.
85. Baron AD, Wallace P, Olefsky JM. In vivo regulation of non-insulin-mediated and insulin-mediated glucose uptake by epinephrine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(5):889–95.
86. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest.* 1980;65(3):717–21.
87. Lembo G, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Napoli R, Guida R, et al. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1994;266(2):E242-7.
88. Baron AD, Wallace P, Brechtel G. In vivo regulation of non-insulin-mediated and insulin-mediated glucose uptake by cortisol. *Diabetes.* 1987;36(11):1230–7.
89. Jauch-Chara K, Oltmanns KM. The functional role of cerebral ATP levels in body weight regulation. In: Kuester E, Traugott G: *Adenosine Triphosphate.* Nova Science Publishers Inc; 2013. p. 173–8.
90. Bouzier-Sore AK, Voisin P, Bouchaud V, Bezancon E, Franconi JM, Pellerin L. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. *Eur J Neurosci.* 2006;24(6):1687–94.
91. Bouzier-Sore AK, Voisin P, Canioni P, Magistretti PJ, Pellerin L. Lactate is a preferential oxidative energy substrate over glucose for neurons in culture. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2003;23(11):1298–306.

92. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(22):10625–9.
93. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science*. 1999;283(5401):496–7.
94. Blodgett DM, De Zutter JK, Levine KB, Karim P, Carruthers A. Structural basis of GLUT1 inhibition by cytoplasmic ATP. *J Gen Physiol*. 2007;130(2):157–68.
95. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. 2007;87(2):659–797.
96. Sperling MA. ATP-sensitive potassium channels--neonatal diabetes mellitus and beyond. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):507–10.
97. Borg MA, Tamborlane WV, Shulman GI, Sherwin RS. Local lactate perfusion of the ventromedial hypothalamus suppresses hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*. 2003;52(3):663–6.
98. Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci*. 2005;8(5):561–5.
99. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, et al. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*. 1999;48(9):1801–6.
100. Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med*. 1951;24(2):123–40.
101. Göbel B, Chung M, Oltmanns KM, Peters A, Langemann D. Robust modeling of appetite regulation. *J Theor Biol*. 2011 Dec 21;291:65–75.
102. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006 Sep 21;443(7109):289–95.
103. Schwartz MW. Brain pathways controlling food intake and body weight. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(11):978–81.
104. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S37-50.
105. Chan O, Lawson M, Zhu W, Beverly JL, Sherwin RS. ATP-sensitive K(+) channels regulate the release of GABA in the ventromedial hypothalamus during hypoglycemia. *Diabetes*. 2007 Apr;56(4):1120–6.

106. Pocai A, Lam TKT, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, et al. Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature*. 2005 Apr 21;434(7036):1026–31.
107. Kurose T, Seino Y, Nishi S, Tsuji K, Taminato T, Tsuda K, et al. Mechanism of sympathetic neural regulation of insulin, somatostatin, and glucagon secretion. *Am J Physiol*. 1990;258(1 Pt 1).
108. Cohen N, Rossetti L, Shlimovich P, Halberstam M, Hu M, Shamon H. Counterregulation of hypoglycemia. Skeletal muscle glycogen metabolism during three hours of physiological hyperinsulinemia in humans. *Diabetes*. 1995;44(4):423–30.
109. Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes*. 2001;50(10):2203–9.
110. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1339–44.
111. Brown LM, Clegg DJ, Benoit SC, Woods SC. Intraventricular insulin and leptin reduce food intake and body weight in C57BL/6J mice. *Physiol Behav*. 2006;89(5):687–91.
112. Chavez M, Kaiyala K, Madden LJ, Schwartz MW, Woods SC. Intraventricular insulin and the level of maintained body weight in rats. *Behavioral neuroscience*. 1995;109(3):528–31.
113. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W. Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes*. 2004;53(11):3024–9.
114. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979;282(5738):503–5.
115. Jauch-Chara K, Kistenmacher A, Herzog N, Schwarz M, Schweiger U, Oltmanns KM. Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Oct 1;100(4):1003–9.
116. Rassow J. Regulation des Energiestoffwechsels. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 266–80.
117. Melchert UH, Melchert C, Brinkmann G. Die in vivo ³¹P Magnet Resonanz Spektroskopie zur nicht invasiven Untersuchung des Energie-Metabolismus der Muskulatur. *FOCUS MUL* 14, Heft 1. 1997;37–42.

118. Kemp GJ. Non-invasive methods for studying brain energy metabolism: what they show and what it means. *Dev Neurosci.* 2000;22(5–6):418–28.
119. Iosifescu DV, Renshaw PF. 31P-magnetic resonance spectroscopy and thyroid hormones in major depressive disorder: toward a bioenergetic mechanism in depression? *Harv Rev Psychiatry.* 2003;11(2):51–63.
120. Naressi A, Couturier C, Castang I, de Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med.* 2001;31(4):269–86.
121. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson.* 1997;129(1):35–43.
122. Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzone PJ, Weiner MW. What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy? *J Neurol.* 1994;241(6):354–71.
123. Jauch-Chara K, Binkofski F, Loebig M, Reetz K, Jahn G, Melchert UH, et al. Blunted brain energy consumption relates to insula atrophy and impaired glucose tolerance in obesity. *Diabetes.* 2015 Jun;64(6):2082–91.
124. Wardzinski EK, Kistenmacher A, Melchert UH, Jauch-Chara K, Oltmanns KM. Impaired brain energy gain upon a glucose load in obesity. *Metabolism.* 2018 Aug 1;85:90–6.
125. Cox DWG, Morris PG, Feeney J, Bachelard HS. 31P-n.m.r. studies on cerebral energy metabolism under conditions of hypoglycaemia and hypoxia in vitro. *Biochem J.* 1983;212(2):365–70.
126. Badar-Goffer RS, Thatcher NM, Morris PG, Bachelard HS. Neither moderate hypoxia nor mild hypoglycaemia alone causes any significant increase in cerebral [Ca²⁺]_i: only a combination of the two insults has this effect. A 31P and 19F NMR study. *J Neurochem.* 1993;61(6):2207–14.
127. Brooks KJ, Porteous R, Bachelard HS. Effects of Hypoglycaemia and Hypoxia on the Intracellular pH of Cerebral Tissue as Measured by 31P Nuclear Magnetic Resonance. *J Neurochem.* 1989 Feb 1;52(2):604–10.
128. Duelli R, Maurer MH, Staudt R, Heiland S, Duembgen L, Kuschinsky W. Increased cerebral glucose utilization and decreased glucose transporter Glut1 during chronic hyperglycemia in rat brain. *Brain Res.* 2000 Mar 10;858(2):338–47.
129. Pardridge WM, Triguero D, Farrell CR. Downregulation of blood-brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes.* 1990;39(9):1040–4.

130. Patching SG. Glucose Transporters at the Blood-Brain Barrier: Function, Regulation and Gateways for Drug Delivery. *Mol Neurobiol.* 2017 Mar 1;54(2):1046–77.
131. Vincent AM, Mclean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *FASEB J.* 2005 Apr;19(6):1–24.
132. Prasad S, Sajja RK, Naik P, Cucullo L. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil.* 2014;2(2):125.
133. Fortier M, Castellano CA, Croteau E, Langlois F, Bocti C, St-Pierre V, et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2019 May 1;15(5):625–34.
134. Pardridge WM, Triguero D, Farrell CR. Downregulation of blood-brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes.* 1990;39(9):1040–4.
135. Liu D, Pitta M, Mattson MP. Preventing NAD⁺ Depletion Protects Neurons against Excitotoxicity: Bioenergetic Effects of Mild Mitochondrial Uncoupling and Caloric Restriction. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:275.
136. Duelli R, Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News Physiol Sci.* 2001;16(2):71–6.
137. Gruetter R. Glycogen: the forgotten cerebral energy store. *J Neurosci Res.* 2003 Oct 15;74(2):179–83.
138. Guo J, Bakshi V, Lin AL. Early Shifts of Brain Metabolism by Caloric Restriction Preserve White Matter Integrity and Long-Term Memory in Aging Mice. *Front Aging Neurosci.* 2015;7(NOV).
139. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science.* 2013 Jan 11;339(6116):211–4.
140. Lin AL, Zhang W, Gao X, Watts L. Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. *Neurobiol Aging.* 2015 Jul 1;36(7):2296–303.
141. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids.* 2011;40(5):1271–96.
142. Binkofski F, Loebig M, Jauch-Chara K, Bergmann S, Melchert UH, Scholand-Engler HG, et al. Brain energy consumption induced by electrical stimulation promotes systemic glucose uptake. *Biol Psychiatry.* 2011 Oct 1;70(7):690–5.

143. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012 Jul;5(3):175–95.
144. Kistenmacher A, Manneck S, Wardzinski EK, Martens JC, Gohla G, Melchert UH, et al. Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men. *Brain Stimul.* 2017 Jul 1;10(4):780–6.
145. Lin AL, Fox PT, Hardies J, Duong TQ, Gao JH. Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 May 4;107(18):8446–51.
146. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3579–86.
147. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI, Lambert EA, Phillips SE, Eikelis N, et al. Comparable Attenuation of Sympathetic Nervous System Activity in Obese Subjects with Normal Glucose Tolerance, Impaired Glucose Tolerance, and Treatment Naïve Type 2 Diabetes following Equivalent Weight Loss. *Front Physiol.* 2016 Nov 3;7(NOV):516.
148. Schlaich MP, Grassi G, Lambert GW, Straznicky N, Esler MD, Dixon J, et al. European society of hypertension working group on obesity obesity-induced hypertension and target organ damage: Current knowledge and future directions. *J Hypertens.* 2009;27(2):207–11.
149. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism.* 2008 Oct;57(10):1422–7.
150. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003 Oct 1;42(4):474–80.
151. Yufu K, Okada N, Ebata Y, Murozono Y, Shinohara T, Nakagawa M, et al. Plasma norepinephrine is an independent predictor of adverse cerebral and cardiovascular events in type 2 diabetic patients without structural heart disease. *J Cardiol.* 2014;64(3):225–30.
152. Kistenmacher A, Goetsch J, Ullmann D, Wardzinski EK, Melchert UH, Jauch-Chara K, et al. Psychosocial stress promotes food intake and enhances the neuroenergetic level in men. *Stress.* 2018 Nov 2;21(6):538–47.

153. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2012 Oct;33(10):2499–508.
154. Cullinan WE, Ziegler DR, Herman JP. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Struct Funct.* 2008 Sep;213(1–2):63–72.
155. Miklós IH, Kovács KJ. GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy. *Neuroscience.* 2002 Sep 2;113(3):581–92.
156. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003 Nov 15;553(Pt 1):293–301.
157. Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. Mechanisms of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16(2):115–30.
158. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* 2015 Sep 22;40(10):971–9.
159. Hellström PM. Satiety signals and obesity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Mar;29(2):222–7.
160. Berthoud HR. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14 Suppl 5.
161. Burger KS, Stice E. Variability in reward responsivity and obesity: evidence from brain imaging studies. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011;4(3):182–9.
162. Richter J, Thordsen N, Duysen K, Oltmanns KM. Exiguous premeal saccharide intake reduces subsequent food intake in men. *Eur J Nutr.* 2021 Oct 1;60(7):3887–95.
163. Manco M, Mingrone G. Effects of weight loss and calorie restriction on carbohydrate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(4):431–9.
164. Brekke HK, Bertz F, Rasmussen KM, Bosaeus I, Ellegård L, Winkvist A. Diet and Exercise Interventions among Overweight and Obese Lactating Women: Randomized Trial of Effects on Cardiovascular Risk Factors. *PLoS One.* 2014 Feb 7;9(2):e88250.
165. Holter MM, Dutia R, Stano SM, Prigeon RL, Homel P, McGinty JJ, et al. Glucose Metabolism After Gastric Banding and Gastric Bypass in Individuals With Type 2 Diabetes: Weight Loss Effect. *Diabetes Care.* 2017 Jan 1;40(1):7–15.

166. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp*. 2010;25(5):730–5.
167. de Luis DA, Izaola O, Aller R, de La Fuente B, Bachiller R, Romero E. Effects of a high-protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet on adipocytokine levels and insulin resistance in obese patients along 9 months. *J Diabetes Complications*. 2015 Sep 1;29(7):950–4.
168. Pender C, Goldfine ID, Tanner CJ, Pories WJ, MacDonald KG, Havel PJ, et al. Muscle insulin receptor concentrations in obese patients post bariatric surgery: relationship to hyperinsulinemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Mar;28(3):363–9.
169. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Sironi AM, Natali A, Muscelli E, et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3(SUPPL. 3).
170. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597–604.
171. Richter J, Rabe D, Duysen K, Melchert UH, Oltmanns KM. Lactate infusion increases brain energy content during euglycemia but not hypoglycemia in healthy men. *NMR Biomed*. 2019 Nov 1;32(11).
172. Pellerin L, Magistretti PJ. Let there be (NADH) light. *Science (1979)*. 2004 Jul 2;305(5680):50–2.
173. Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis - a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab*. 2015 Jul 7;22(1):31.
174. Jin S, Diano S. Mitochondrial Dynamics and Hypothalamic Regulation of Metabolism. *Endocrinology*. 2018 Oct 1;159(10):3596–604.
175. Cunarro J, Casado S, Lugilde J, Tovar S. Hypothalamic Mitochondrial Dysfunction as a Target in Obesity and Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 31;9(MAY).
176. Kistenmacher A, Goetsch J, Ullmann D, Wardzinski EK, Melchert UH, Jauch-Chara K, et al. Psychosocial stress promotes food intake and enhances the neuroenergetic level in men. *Stress*. 2018 Nov 2;21(6):538–47.
177. Wardzinski EK, Hyzy C, Duysen K, Melchert UH, Jauch-Chara K, Oltmanns KM. Hypocaloric Dieting Unsettles the Neuroenergetic Homeostasis in Humans. *Nutrients*. 2021 Oct 1;13(10).

8 Anhang

8.1 Bewilligung durch die Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck am 12.03.2015 bewilligt (Aktenzeichen 15-040).

8.2 Diätplan

TAG	WOCHENTAG	MAHLZEIT
1 Messung (I)	Dienstag	
2	Mittwoch	
3	Donnerstag	
4	Freitag	
5	Samstag	
6	Sonntag	
7	Montag	
8	Dienstag	
9	Mittwoch	
10	Donnerstag	
11	Freitag	
12	Samstag	
13	Sonntag	
14	Montag	
15 Messung (II)	Dienstag	

8.3 Verhaltensregeln

Vielen Dank, dass Sie sich für die Teilnahme an unserer Studie entschlossen haben. Es ist für den erfolgreichen Ausgang der Studie sehr wichtig, dass Sie während der 14-tägigen Diät soviel wie möglich an Körpergewicht verlieren.

Damit dies erfolgreich gelingt, bitten wir Sie folgende Verhaltensregel zu befolgen:

1. Ersetzen Sie Ihre täglichen Mahlzeiten nach Plan mit dem „Vanille Creme“ oder „Schokolade“ - Drink, den Sie von uns erhalten haben.
2. Vermeiden Sie Süßigkeiten wie Schokolade, Kekse oder Kuchen.
3. Versuchen Sie drei regelmäßige Mahlzeiten pro Tag zu sich zu nehmen und vermeiden Sie, zwischendurch Snacks wie z.B. Schokoriegel, Nüsse oder Chips zu essen.
4. Meiden Sie stark gesüßte Getränke wie Cola, Fanta, heiße Schokolade oder Energydrinks. Bedenken Sie, dass auch Säfte einen hohen Anteil an Zucker beinhalten! Bedenken Sie, dass in Sahne z.B. für Kaffee und Cappuccino Kalorien versteckt sind, verwenden Sie lieber fettreduzierte Milch. Achten Sie darauf viel zu trinken (mind. 2,5l) am besten Wasser oder ungesüßte Früchte- oder Kräutertees.
5. Verzichten Sie während der 14-tägigen Diät bitte auf Alkohol. Alkohol enthält viele Kalorien und behindert Ihr Abnehmvorhaben!

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg beim Gewichtsverlust!

9 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich herzlichst bei Frau Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns für das Überlassen des Dissertationsthemas, die optimale Betreuung sowie die wertvollen Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Besonderer Dank gilt außerdem Frau Dipl.-Psych. Ewelina Wardzinski, ebenfalls aus der Sektion für Psychoneurobiologie, für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft in allen Fragen, die statistische Auswertung der Daten sowie die Überlassung der Grafiken.

Ebenso bin ich Herrn Dr. rer. nat. Uwe Melchert für die Durchführung und Auswertung der ^{31}P -MR-Spektren zu Dank verpflichtet, ohne dessen Mitarbeit diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Das Institut für Neuroradiologie hat freundlicherweise Geräte und Räume zur Verfügung gestellt. Des Weiteren bedanke ich mich bei den Probanden, ohne deren zuverlässiges Erscheinen die Erhebung der Daten nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder, meinen Dank aussprechen für all die Bestärkung und Liebe, die sie mir schenken. Außerdem danke ich meinem Mann Patrick und meiner Tochter Charlotte, die mein Leben unendlich bereichern.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Carolin Hyzy, geb. Lange

Geburtstag: 02.06.1990

Geburtsort: Ludwigslust



Berufliche Tätigkeit

Seit 01/2017 Assistenzärztin für Innere Medizin,
DRK-Krankenhaus Mölln-Ratzeburg

Studium

05/2016 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2015 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2013 - 03/2014 Auslandssemester an der Università di Bologna, Italien
(Erasmus-Stipendium)
08/2011 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Ab 10/2009 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

Schule

2001 - 2009 Allgemeine Hochschulreife (1,1),
Goethe-Gymnasium Ludwigslust
1997 - 2001 Grundschule Park-Schule Ludwigslust

Promotion

01 - 09/2013 Durchführung des klinisch-experimentellen Teils
09/2021 Publikation: Wardzinski EK, Hyzy C, Duysen K, Melchert UH,
Jauch-Chara K, Oltmanns KM. Hypocaloric Dieting Unsettles the
Neuroenergetic Homeostasis in Humans. Nutrients. 2021 Oct
1;13(10).