

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

**Modulation von spontanem
Nahrungsaufnahmeverhalten durch intravenöse
Gabe von Fetten**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

~ Aus der Sektion Medizin ~

vorgelegt von
Inga Birgit Frey
aus Karlsruhe
Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Schultes

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Härtel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2012

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.06.2012

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

I. Inhaltsangabe

I. Inhaltsangabe.....	3
II. Abkürzungsverzeichnis.....	5
III. Sonderzeichen.....	7
Einleitung.....	8
1.1 Motivation	8
1.2 Stand der Forschung	8
1.2.1 Adipositas	8
1.2.2 Regulation des Nahrungsaufnahmeverhaltens.....	10
1.2.3 Fettsäuren	17
1.3 Ziele und Fragestellung	21
Material und Methoden	22
2.1 Probanden	22
2.2 Studiendesign	23
2.3 Versuchsaufbau	24
2.4 Nahrungsangebot/Buffet.....	26
2.5 Symptomfragebögen und kognitive Funktionstests	27
2.6 Labormethoden.....	28
2.7 Statistische Analyse.....	29
Ergebnisse.....	30
3.1 Freie Fettsäuren	30
3.2 Nahrungsaufnahme vom Buffet.....	31
3.3 Gesamtenergieaufnahme am Versuchstag.....	33
3.4 Blutzucker.....	34
3.5 Insulin	35
3.6 Symptomfragebögen und kognitive Funktionstests	37
Diskussion	43
4.1 Freie Fettsäuren	43
4.2 Nahrungsaufnahme vom Buffet.....	44
4.3 Gesamtenergieaufnahme am Versuchstag.....	45
4.4 Blutzuckerverläufe.....	46

4.5	Insulinspiegel.....	47
4.6	Symptomfragebögen und kognitive Funktionstests	47
	Ausblick.....	49
	Zusammenfassung	50
	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	51
	Literaturverzeichnis	53
	Anhang.....	58
	Danksagung	60
	Eigenständigkeitserklärung	61
	Lebenslauf	62

II. Abkürzungsverzeichnis

AGRP	Agouti related peptide
ANOVA	Analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
α -MSH	α - Melanozyten stimulierendes Hormon
BMI	Body Mass Index/ Körpermassindex
CART	cocaine and amphetamine regulated transcript
CPT1	Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1
CRH	Corticotropin-releasing hormone
d	Tag
DAG	Diacylglycerol
etc	et cetera
EWL-K	Eigenschaftswörterliste
FFA	freie Fettsäuren
GABA	Gammaaminobuttersäure
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GM	Gesamtmenge
HDL	High density Lipoprotein
IRS	Insulinrezeptorsubstraten
Kcal	Kilokalorien
K ⁺	Kalium
LCFA-CoA	long chain fatty acyl- coenzym A
Kg	Kilogramm
m ²	Meter zum Quadrat
MCH	Melanin-concentrating hormone
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
NPY	Neuropeptid Y
OEI	orale Energieaufnahme
PANAS	Positive and negative affect schedule
Pmol	Pikomol

POMC	Proopiomelanocortin
SE	Standardfehler
SI	Einheiten des Système International
TAG	Triacylglyceride
TEI	Gesamtenergieaufnahme
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
VK	Variationskoeffizient
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Nervensystem

III. Sonderzeichen

> größer als

< kleiner als

± plus / minus

% Prozent

β Beta

Einleitung

Die rapide zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas stellt unsere Gesellschaft vor eine enorme sozioökonomische Herausforderung. Nach Schätzungen der WHO werden im Jahr 2015 weltweit etwa 2,3 Milliarden Erwachsene an Übergewicht und über 700 Millionen Menschen an Adipositas leiden [1]. Ursachen für die Entstehung von Adipositas, ihre Folgen und die Etablierung von Behandlungsmöglichkeiten stehen daher international im Fokus der Forschung.

1.1 Motivation

Einen Kernpunkt dieser Forschung stellt die Untersuchung von physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der menschlichen Energiehomöostase dar. Ein besonderes Augenmerk richtet sich hierbei auf die Rolle der drei Makronährstoffe Kohlenhydrate [2], Protein [3] und Fett [4].

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluss die parenterale Zufuhr von Fetten auf die Regulation des menschlichen Energiehaushaltes und das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten hat.

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Adipositas

Definition und Inzidenz

Adipositas (lat.: adeps= fett) ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die mit einer Erhöhung des Körperfettanteils (norm männlich:15-18%; weiblich: 20-25%) einhergeht. Die Stadieneinteilung der Adipositas gelingt anhand des Body Mass Index (BMI), welcher sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße in Metern

zum Quadrat (m^2) berechnen lässt. Geschlecht und Alter bleiben hierbei unberücksichtigt. Ein BMI von 18,5-24,9 kg/m^2 wird beim Erwachsenen als Normwert angesehen. Ein BMI unter 18,5 kg/m^2 definiert Untergewicht, ein Wert von 25-29,9 kg/m^2 beschreibt Übergewicht. Adipositas wird gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in 3 Schweregrade eingeteilt. Schweregrad I bezeichnet einen BMI von 30-34,9 kg/m^2 . Schweregrad II wird durch einen BMI von 35-39,9 kg/m^2 definiert. Schließlich beschreibt Schweregrad III eine Adipositas per magna bei einem BMI von $\geq 40 kg/m^2$ [5].

Adipositas ist eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitspolitik des 21. Jahrhunderts. Seit 1980 hat sich die Prävalenz in Europa verdreifacht [6-8]. Im Jahr 2005 waren laut WHO weltweit bereits mindestens 1,6 Milliarden Erwachsene übergewichtig, 400 Millionen Erwachsene adipös, und 20 Millionen Kinder im Alter von unter 5 Jahren übergewichtig [1].

Ätiologie der Adipositas

Ursächlich für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas ist eine Imbalance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch, welche in einer positiven Energiebilanz resultiert. Hierfür kommen zahlreiche Ursachen wie psychologische Faktoren, genetische Veranlagung, sowie Umweltfaktoren und sozialökonomische oder kulturelle Einflüsse [9] in Betracht. Die Tatsache, dass sich aktuell 60% der Weltbevölkerung weniger als 30 Minuten am Tag bewegen [10] zeigt eindrücklich, dass Bewegung und körperliche Aktivität deutlich abnehmen [11]. Währenddessen steigt der Konsum an hochkalorischen Nahrungsmitteln beständig, wie Daten der Einkommens- und Verbrauchsstatistik erkennen lassen [12]. So wird durch den vermehrten Verzehr von Fast-Food [13] und zuckerhaltigen Erfrischungsgetränken [14] ein hoher Anteil an Fetten und Kohlenhydraten aufgenommen, während Vitamine, Mineralien und Mikronährstoffe lediglich einen sehr geringen Anteil ausmachen [1].

Ergebnisse der 2008 veröffentlichten "Fit-fürs-Leben"-Studie von Leyk et al. [10] belegen eindeutig, dass sich insbesondere bei 20- bis 25-Jährigen gesundheitlich ungünstige Merkmale wie Fettleibigkeit und Bewegungsmangel deutlich verstärken. Weiterhin hat auch das Bildungsniveau einen großen Einfluss. Das einst für höhere Einkommensklassen beschriebene Problem des Übergewichts und der Adipositas scheint nun ebenfalls drastisch in niedrig- und mittelständigen Einkommensklassen zu steigen, insbesondere im städtischen Umfeld. Die Gefahr, mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor im jungen Erwachsenenalter zu erwerben, ist mit abnehmendem Bildungsniveau deutlich

erhöht: Im Vergleich zu Abiturienten/ Gymnasiasten ist das Risiko der Realschüler um den Faktor 3,2 erhöht, bei Hauptschülern mehr als fünfmal so hoch [10].

Klinisches Erscheinungsbild der Adipositas

Bereits im Jahr 1988 beschrieb Reaven in einer Studie den Zusammenhang zwischen Adipositas, Hypertriglyzeridämie, erniedrigtem High density Lipoprotein (HDL) Cholesterin, Hyperinsulinämie, Glukoseintoleranz und Hypertension und legte damit den Grundstein für die Definition des metabolischen Syndroms [15]. Übergewicht und Adipositas führen zu einer Vielzahl von Begleit- und Folgeerkrankungen, die sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung beeinträchtigen [9, 16]. Hierbei wächst das Risiko mit Ausmaß und Dauer der Adipositas [9]. Vermehrtes viszerales Fettgewebe und dessen endokrine Aktivität stellt einen wichtigen pathogenetischen Faktor in der Entstehung von Typ 2 Diabetes mellitus, Hypertonie und atherosklerotischen Erkrankungen dar. Außerdem werden zudem koronare Herzerkrankungen [17], Tumorerkrankungen, das obstruktive Schlaf-Apnoe Syndrom und Osteoarthritis durch Übergewicht und Adipositas begünstigt [18]. Wirtschaftlich gesehen verursachen diese Folgeerkrankungen Kosten in Höhe eines zweistelligen Milliardenbetrages für das Gesundheitssystem [19].

Prognose und Ausblick

Die Prognose der Adipositas variiert je nach Schweregrad, Erkrankungsdauer, Alter und Begleiterkrankung von einer leicht verminderten bis hin zu einer signifikant reduzierten Lebenserwartung [20]. Ziel der Adipositas therapie sollte daher eine Negativierung der Energiebilanz sein, um eine Reduktion des Körpergewichts zu ermöglichen [9]. Um eine weitere Ausbreitung der Adipositas in den nächsten Jahren zu vermeiden ist eine Primärprävention, die eine Lebensstiländerung hin zu einer gesünderen und "bewegteren" Lebensweise fördert [10] dringend erforderlich.

1.2.2 Regulation des Nahrungsaufnahmeverhaltens

Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist äußerst komplex. Zum einen wird der Energiehaushalt durch ein homöostatisches System reguliert, zum anderen haben Faktoren wie Belohnung oder Kognition einen zusätzlichen Einfluss auf das Nahrungsaufnahmeverhalten. Weiterhin spielen kulturelle sowie soziale Faktoren für das

Ernährungsverhalten eine große Rolle. Bei den meisten Menschen variieren sowohl Menge als auch Zusammensetzung von einer Mahlzeit zur anderen. Der bewusste Umgang mit der Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit ist eine Dimension der menschlichen Kultur und aller Religionen. Gerade vor dem Hintergrund der Zunahme von Adipositas steht die Regulation des Nahrungsaufnahmeverhaltens im Fokus der aktuellen Forschung.

Energiehomöostase

Die Energiehomöostase (Homöostase: griechisch ὁμοιοστάση – Gleich-Stand) beschreibt die Fähigkeit des menschlichen Organismus, sich trotz kurzfristiger Variationen in Energieaufnahme und Energieverbrauch durch negative Rückkopplungsmechanismen selbst innerhalb gewisser Grenzen auf einem stabilen Energieniveau zu halten. *Abbildung 1* zeigt ein vereinfachtes hypothetisches Model der Energiehomöostase.

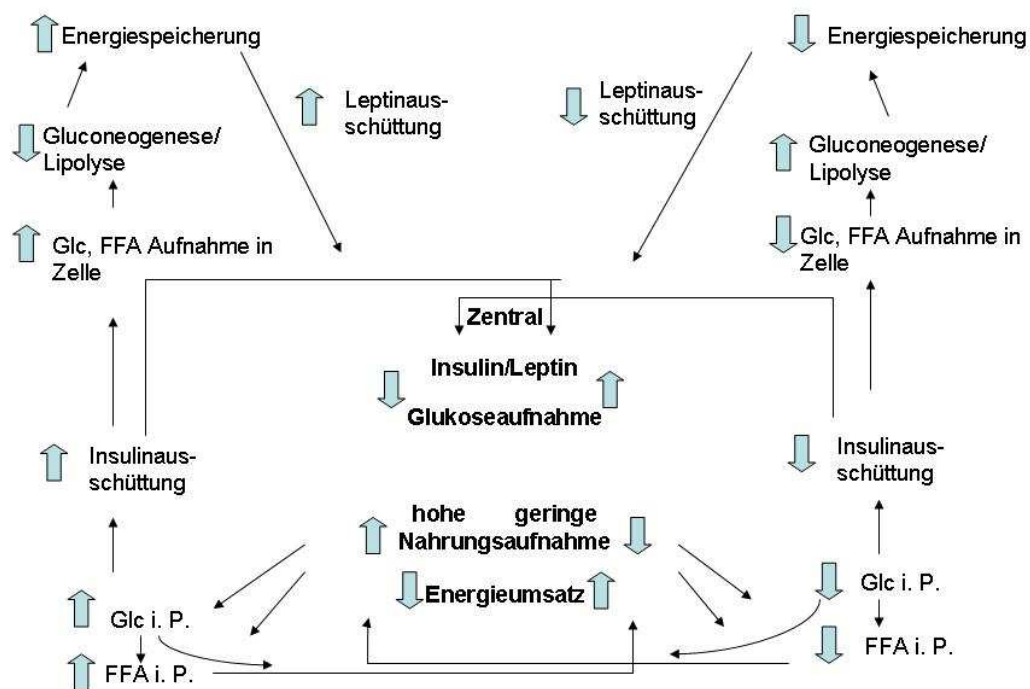


Abbildung 1: Hypothetisches und vereinfachtes Model der Energiehomöostase, in Anlehnung an Morton und Kollegen [21].

Nach Nahrungsaufnahme induzieren freie Fettsäuren gemeinsam mit erhöhten Glukosekonzentrationen die Insulinausschüttung und führen so zu einer Aufnahme der Nährstoffe in Muskel- und Fett-Zellen. Gleichzeitig werden die Glukoneogenese in der Leber und die Lipolyse im Fettgewebe gehemmt und es kommt zur Energiespeicherung.

Die vermehrte Speicherung von Triglyceriden in Fettzellen verstärkt die Ausschüttung des Sättigungssignals Leptin. Die Hormone Leptin und Insulin wirken anorexigen, indem sie über im Hypothalamus gelegenen Rezeptoren und Modulation neuronale Netzwerke eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und eine Erhöhung des Energieumsatzes induzieren.

Neurohumorales Rückkopplungssystem der Energiehomöostase

Die Regulierung des Energiehaushaltes basiert auf einem Zusammenspiel von zentralnervösen und peripheren Mediatoren in einem komplexen neuroendokrinen Netzwerk [22, 23]. Das zentrale Nervensystem spielt eine entscheidende Rolle in der Koordination zwischen Energiebilanz, Hungergefühl und Sätttheit [24]. Hier werden zentrale und periphere Informationen mit sensorischen Faktoren wie beispielsweise der Geschmack und dem Aussehen der Nahrung, oder aber Emotionen und Erinnerungen integriert [22]. Periphere Organe (z.B. Pankreas, Gastrointestinaltrakt) senden, wie bereits oben erwähnt, über Hormone und neuronale Mechanismen als afferente Signale an das Gehirn. Hier beeinflussen sie neuronale Schaltkreise und aktivieren den anabolen oder katabolen Stoffwechsel, siehe *Abbildung 2*.

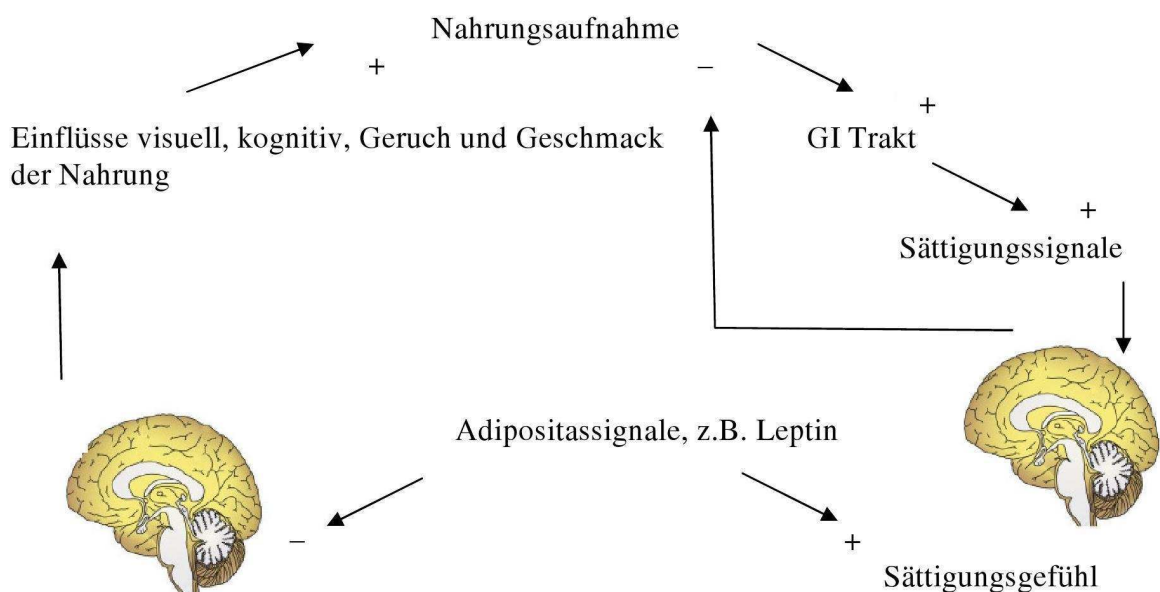


Abbildung 2: Modell der negativen Feedbackregulation durch Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit des Körperfettgehaltes, modifiziert nach Morton und Kollegen [21].

Im Mittelpunkt der Energiehomöostase steht die Gewährleistung der Funktionstüchtigkeit des Gehirns. Diese ist in erster Linie von Glukose abhängig [25-27]. Außerdem können

alternative Energiesubstrate wie beispielsweise Laktat oder Ketonkörper genutzt werden [28, 29]. In der Mitte des 20. Jahrhunderts formulierten Mayer und Mitarbeiter erstmals die **glukostatische Theorie**, nach welcher die Dynamik der Blutglukosekonzentration eine Hauptrolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielt [27, 30]. In bestimmten Hirnregionen, wie beispielsweise den ventromedialen und lateralen Anteilen des Hypothalamus, konnten eine Vielzahl an Neuronen identifiziert werden, deren elektrische Aktivität je nach Glukosekonzentration variiert [26]. Weiterhin konnte eine Verknüpfung dieser Neurone mit anderen Nervenzellen nachgewiesen werden, welche gewichtsregulatorische Neuropeptide als Neurotransmitter ausschütten [31, 32].

Ergänzend zur glukostatischen Theorie begründete Kennedy im Jahr 1953 die **lipostatische Theorie** [33]: Demnach wird der langfristige Energiezustand des Körpers in der Körperfettmasse festgehalten. Diese sezerniert proportional zu ihrer Masse Botenstoffe, welche im Gehirn die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Die Entdeckung des anorexigenen Proteins Leptin im Jahre 1994 [34] unterstützte diese Theorie wegweisend. Weiterhin konnten Obici und Kollegen 2002 nachweisen, dass intracerebroventrikular verabreichte langkettige Fettsäuren ebenfalls die Aktivität von Neuronen modulieren, welche in die Regulation der Energiehomöostase involviert sind [35].

Durch Analysen von Hirnverletzungen und Stimulationsstudien zeigte sich, dass der **Hypothalamus** eine zentrale Rolle in der Regulation von Nahrungsaufnahmeverhalten und Körpergewicht spielt. Stellar beschrieb 1954 den ventromedialen Thalamuskern als Sattheitszentrum und das laterale hypothalamische Gebiet als Hungerzentrum [36].

Des Weiteren ist der Kernkomplex der **Nuclei tractus solitarii** von großer Bedeutung in der Regulation der Nahrungsaufnahme. Der so genannte „Geschmackskern“ bildet ein wichtiges Zentrum zur Verschaltung von Viszerosensibilität und Geschmacksempfindung im Hirnstamm. Hier enden beispielsweise die Geschmacksfasern des Nervus Facialis, Nervus Glossopharyngeus und des Nervus Vagus.

Bis heute wurden zahlreiche Hormone und Neuropeptide erforscht, welche in die Energiehomöostase involviert sind [25, 37]. Das Nahrungsaufnahmeverhalten ist mit dem Energieumsatz sowie der Regulation von Wachstum und Reproduktion, Sympathikotonus, Substratspeicherung und -Oxidation, mesolimbischen Motivationssystem und Schlaf-Wach-Rhythmen verknüpft [9, 38]. Ein komplexes enterisches Nervensystem reguliert in Abhängigkeit von der Makronährstoffkomposition und Menge der zugeführten Nahrung

die Sekretion von Enzymen und hormonellen Signalen wie Cholecystokinin, welche die Absorptions- und Motilität im Gastrointestinaltrakt steuern. Zudem werden Sättigungssignale von speziellen enteroendokrinen Zellen in der Wand des Gastrointestinaltrakts als Antwort auf Verdauung und Absorption von Nahrung sezerniert. Hormone des Gastrointestinaltrakts [39-41], wie Ghrelin (Magen), Cholecystokinin, Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1), Peptid YY und Vagus- Neurone (Darm) wirken als Kurzzeitsignale. Die detaillierte gastrointestinale Verstoffwechslung der Makro- und Mikronährstoffe wird derzeit intensiv erforscht [39, 40, 42-45]. Viele dieser nahrungsregulatorischen Peptide werden ebenfalls im Gehirn synthetisiert [46]. Als Langzeitsignale wirken Hormone anderer peripherer Gewebe, wie Leptin, Adiponektin (Fettgewebe) und Insulin (Pankreas). Auf diese Signale reagiert der Hypothalamus, indem er im Wesentlichen zwei Arten von Neuronen aktiviert: entweder die Neurone NPY (Neuropeptid Y) und AGRP (Agouti related peptide) oder die Neurone POMC (Proopiomelanocortin) und CART (cocaine and amphetamine regulated transcript). Die Erregung der Neurone führt zu einer Freisetzung von Hormonen: dem Körper wird somit entweder über NPY und AGRP eine anabole oder über CART und α -MSH (α -Melanozyten stimulierendes Hormon, entsteht im Nucleus arcuatus aus POMC) eine katabole Stoffwechsellage vermittelt [9]. Der Ligand α -MSH beispielsweise bindet an Melanocortin- Typ3 und -4- Rezeptoren, welche peripher sowohl die Lipolyse als auch die Fettoxidation in Gang setzen. Bei POMC- defizienten Mäusen konnten Yaswen und Kollegen analog eine Reduktion der Lipolyse und Fettoxidation nachweisen [47]. Interessant ist auch die Tatsache, dass bereits eine einzige Dosis AGRP, welche Hagan und Kollegen in die Nähe des Nucleus arcuatus injizierten, für den Zeitraum von mindestens einer Woche zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme führte [46, 48]. *Tabelle 1* gibt einen Überblick über einige orexigene (die Energiezufuhr steigernde) und anorexigene (die Energiezufuhr senkende) Neuropeptide [9, 43]. Sie werden unter anderem durch periphere Signale wie Leptin, Insulin und Glukose beeinflusst.

Orexigene Peptide	Anorexigene Peptide
Neuropeptid Y (NPY)	α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)
Agouti-related peptide (AGRP)	Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
Orexin A/B	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)
Grehlin	Peptid YY
GABA	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Tabelle 1: Überblick über orexigene und anorexigene Neuropeptide.

Adipositassignale

Adipositassignale sind afferente Signale, welche dem Gehirn Informationen über den Status der Fettgewebsvorräte liefern. Als humorale Faktoren zirkulieren sie proportional zur Fettgewebsmasse im Blut und inhibieren im zentralen Nervensystem durch Aktivierung von Signalkaskaden des Energiestoffwechsels die Nahrungsaufnahme. Ein Ausfall dieser Hormone führt zu Hyperphagie und Adipositas. Es wird vermutet, dass unkontrolliertes Essverhalten mit vermehrter Nahrungsaufnahme und folglich dauerhaft erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Sättigungssignale über einen gewissen Zeitraum die Empfindlichkeit der Zielrezeptoren senkt, was ebenfalls ein Ausbleiben des Sättigungsgefühls zur Folge hat. Zwei bedeutende Hormone, welche die Kriterien der Adipositassignale erfüllen sind Insulin und Leptin. Immer mehr Studien lassen aufgrund der Ähnlichkeit der zentralen Effekte von Insulin und Leptin vermuten, dass sich ihre Signalkaskaden überschneiden [49].

Das Peptidhormon **Insulin** (lat.: Insula = die Insel) spielt eine Schlüsselrolle in der Energiehomöostase. Es wird in den β - Zellen der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet. Insulin setzt sich aus 51 Aminosäuren zusammen und besteht strukturell gesehen aus 2 Peptidketten, welche durch zwei Disulfidbrücken verbunden sind. Die zunächst inaktive Form des Insulins wird durch proteolytische Abspaltung des sogenannten C- Peptids aktiviert. Da das abgespaltene C- Peptid im Plasma nachweisbar ist können durch Messung dieses Peptids Rückschlüsse auf die endogene Insulinproduktion gezogen werden. Proportional zur Fettgewebsmasse besteht im Plasma ein basaler

Insulinwert. Darüber hinaus führen nahrungsabhängige Schwankungen zu einer Modulation des gesamten Plasmainsulinspiegels [49, 50]. Ein Anstieg von Glukose im Blut induziert insulinunabhängig die Aufnahme von Glukose über GLUT2 Transporter in die β - Zellen der Langerhansschen Inseln. Die weitere intrazelluläre Verstoffwechslung des Glukosemoleküls führt schließlich zu einer Ausschüttung von Insulin in die Blutbahn [51]. Daneben wirkt die Anwesenheit verschiedener freier Fettsäuren, Aminosäuren und einiger Hormone des Magen-Darm-Trakts, wie Gastrin, Sekretin, GIP und GLP-1, stimulierend auf die Insulinfreisetzung. Das Peptidhormon Insulin wird durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert [52, 53]. Es spielt eine bedeutende Rolle für das zentrale Nervensystem in der Regulation des Energiemetabolismus [43, 54] und der Gedächtnisbildung [55]. Das Pankreashormon steuert Signalkaskaden der appetithemmenden Neurone im mediobasalen Hypothalamus [56, 57] und in weiteren Hirngebieten [49], was beim Gesunden schließlich zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust führt [43, 58-60]. Mit der Entdeckung des Insulin [61] wurde die Behandlung des Typ 1 Diabetes revolutioniert. Es ist ein wichtiger Faktor zur Senkung des Blutzuckers und des Plasmaspiegels der Fettsäuren. Insulin fördert die Aufnahme und Speicherung von Glukose und Fettsäuren vor allem in der Leber, dem Fettgewebe und der Muskulatur [51]. Außerdem hemmt Insulin die Glukoneogenese und Lipolyse, stimuliert die Triglycerid- und Proteinsynthese [9] und reguliert Zellwachstum und Zellproliferation. Glukokortikoide reduzieren die Insulinsensitivität bei gleichzeitiger Erhöhung der Sensitivität für Glukagon und Katecholamine. Defekte des hypothalamischen Insulinsignalweges führen zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme und Adipositas.

Das Proteohormon **Leptin** (griech.: λεπτός *leptos* = „dünn“) wurde 1994 erstmals als wichtiger Regulator der Energiehomöostase beschrieben [34]. Leptin wird durch das „obese“-Gen (ob-Gen) kodiert. Es wird im weißen Fettgewebe von Adipozyten sezerniert und zirkuliert im Plasma in Konzentrationen, die sich proportional zur Fettgewebssmasse verhalten. In geringen Mengen wird es zusätzlich auch in weiteren Geweben, wie Magenmukosa, Knochenmark, Skelettmuskel, und Hypothalamus gebildet [45, 62-64]. Das endogene Leptin wird durch aktive Aufnahme oder passive Diffusion über die Blut-Hirn-Schranke transportiert [65] und informiert hypothalamische Zentren über die Energievorräte, indem es im Hypothalamus orexigene und anorexigene Signalkaskaden steuert. Bei Nagetieren konnte festgestellt werden, dass ein hoher Leptinspiegel die

Energieaufnahme und das Körpergewicht vermindert, wobei der Energieumsatz gesteigert wird [66]. Im Gegensatz dazu führt ein Ausfall des Leptinhormons zur Hemmung reproduktiver Funktionen, ungehemmter Fresssucht und gesteigertem nahrungssuchenden Verhalten [47], indem es dem Gehirn einen fortdauernden Hungerzustand anzeigt. Die Expression der mRNA des ob-Gens wird außerdem durch Glukokortikoide verstärkt. Eine Stimulation des sympathischen Nervensystems hingegen unterdrückt die Expression des Leptingens [66]. Die Rolle des Leptins beim Menschen wirft weiterhin zahlreiche Fragen auf. Bei adipösen Menschen scheint sich eine Leptinresistenz zu entwickeln. Trotz hoher Leptin- Plasmaspiegel stellt sich dauerhaft weder eine Reduktion der Nahrungsaufnahme noch eine Steigerung des Energieumsatzes ein. Diese Leptinresistenz zeigt sich ebenfalls im vergeblichen Versuch durch Gabe von endogenem Leptin eine Gewichtsreduktion bei adipösen Personen herbeizuführen [66]. Erschwerend kommen große interindividuelle Unterschiede in Leptinwerten hinzu und der Leptinspiegel ist proportional zur Fettmasse [66].

Die Rolle des Leptin als Therapeutikum wird derzeit intensiv erforscht. Wang und Kollegen zeigten an Mäusen, dass in der Therapie des Typ 1 Diabetes die Gabe von Leptin zahlreiche kurz- und langfristige Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit Insulin haben könnte [67]. Studien lassen vermuten, dass Insulin und Leptin im Hypothalamus in einem intrazellulären Signaltransduktionsweg zusammentreffen [49, 65].

Wie bereits oben geschildert wurden mittlerweile komplexe Modelle der Körpergewichtsregulation (Energiehomöostase) entwickelt [43]. Es muss jedoch betont werden, dass die meisten der diesbezüglich neu gewonnenen Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien stammen, sodass sie nur in begrenztem Maße auf den Menschen übertragbar sind.

1.2.3 Fettsäuren

Fette und Öle sind ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Nahrung. Sie gehören zu den drei Makronährstoffen (Fette, Kohlenhydrate, Eiweiße) und sind mit einem Energieinhalt von 38,9 KJ (9,3 kcal) pro Gramm neben den Kohlenhydraten die wichtigsten Energielieferanten. Fette werden im menschlichen Körper unter anderem als Energielieferant, Isolator gegen Kälte, Baustoff in Zellmembranen, Schutzpolster und zur

Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen benötigt. Sie spielen weiterhin eine wichtige Rolle in der Regulation der Energiehomöostase (siehe *Abbildung 1*). Fettgewebe kann in weißes und braunes Fettgewebe unterteilt werden. Das braune Fettgewebe reguliert die Thermogenese, bei der Energie in Form von Wärme abgegeben werden kann. Das weiße Fettgewebe hingegen speichert Energie in Form von Triacylglyceriden. Bei Bedarf wird die gespeicherte Energie durch Lipolyse in Form von freien Fettsäuren (FFA) abgegeben. FFAs beeinflussen die Energiehomöostase, indem sie unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen die Expression von Proteinen koordinieren, die für Aufnahme, Synthese, Transport, Speicherung, Abbau und Ausscheidung von Lipiden zuständig sind [68]. Fettsäuren können nach verschiedensten Kriterien unterschieden werden. Es gibt gesättigte und einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit jeweils unterschiedlicher Kettenlänge.

Adipositas und Typ 2 Diabetes gehen häufig mit erhöhten Plasmaspiegeln freier Fettsäuren einher. Studien konnten zeigen, dass erhöhtes Nahrungsfett [69-71] oder Infusion einer Lipidemulsion zu einer Erhöhung der zellulären Lipidkonzentration und Insulinresistenz in Skelettmuskel, Leber und Endothel- und β - Zellen führen [72-76]. Der intrazelluläre Anstieg freier Fettsäuren wird außerdem durch Hyperglykämie induziert. Eine Erhöhung des Plasmaglukosespiegels bewirkt in der Zelle einen Anstieg des Stoffwechselsignals Malonyl- CoA, welches sowohl Ausgangssubstanz der Fettsäuresynthese als auch Inhibitor der Fettsäureoxidation durch Hemmung der Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1 (CPT1) ist. Dadurch steigt der intrazelluläre Anteil freier und aktivierter Fettsäuren (cellular LC-FA-CoA) an [9]. Freie Fettsäuren induzieren eine intrazelluläre Akkumulation von Triacylglyceriden (TAG) und Diacylglycerol (DAG), aktivieren verschiedene Proteinkinasen (beispielsweise IKK β (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta), Proteinkinase C und reduzieren die Phosphorylierung von Insulinrezeptorsubstraten (IRS). Letzteres führt zur Schwächung des IRS/ PI3 (Phosphatidylinositol-3)-Kinase Signalwegs des Insulinstoffwechsels, über welchen wichtige Aufgaben wie die Aufnahme von Glukose in die Zelle, Glykogensynthese, Glykogenolyse, Lipolyse und die Produktion von NO (nitric oxide) geregelt werden. Außerdem können freie Fettsäuren unter anderem durch Aktivierung des NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) und der JNK (c-Jun NH₂ terminal kinase) die Freisetzung von proinflammatorischen und proatherogenen Zytokinen auslösen und somit eine Entzündungsreaktion in den Hauptzielgeweben von Insulin (Skelettmuskel, Leber, Endothel) hervorrufen [76].

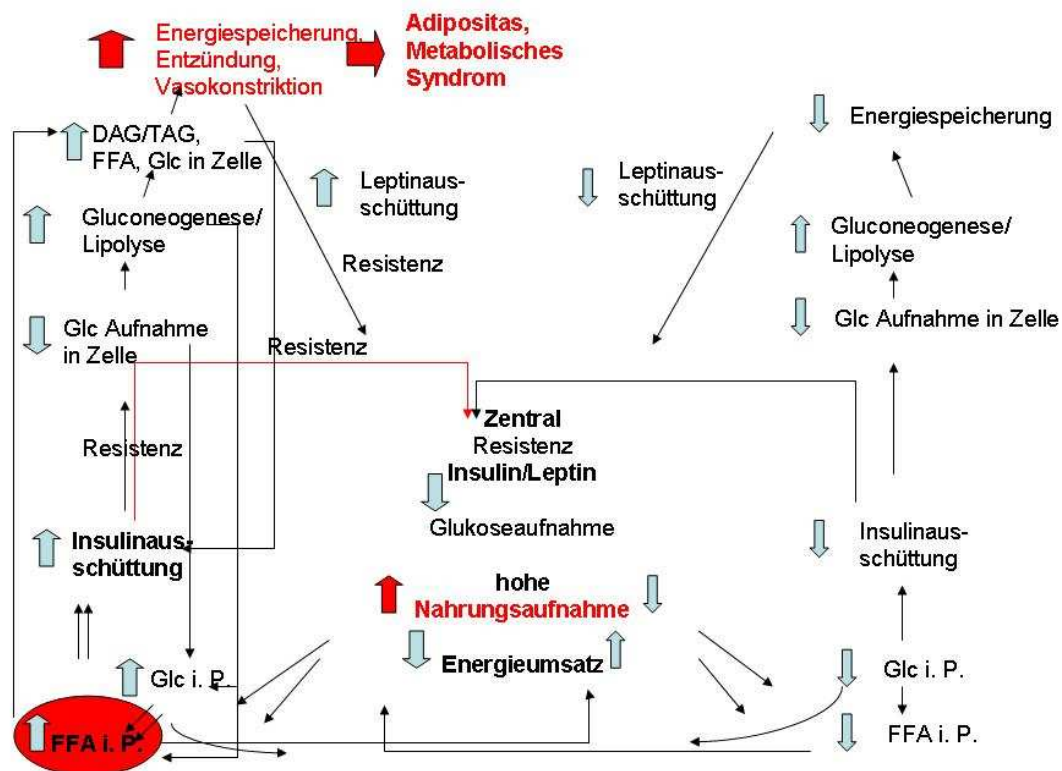


Abbildung 3: Pathophysiologisches Modell des Energiestoffwechsels bei erhöhter Fettsäurezufuhr und Insulin-/Leptinresistenz, in Anlehnung an Morton und Kollegen [21].

Pathophysiologisch tragen Fettsäuren somit maßgeblich zur Entstehung von Typ 2 Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie, nichtalkoholischer Fettlebererkrankung, Gerinnungsstörungen und Atherosklerose bei [77]. *Abbildung 3* zeigt ein hypothetisches pathophysiologisches Modell des Energiestoffwechsels bei erhöhter Fettsäurezufuhr und Insulin-/Leptinresistenz. Eine Erhöhung der freien Fettsäuren führt zu vermehrter Insulinausschüttung. Das übermäßige Angebot der FFA führt zu gesteigerter Diffusion der FFA in die Zelle, wo sie unter anderem eine Erhöhung der Diacylglyceride (DAG) und Triacylglyceride (TAG) bewirken. Durch Interaktionen der zellulär erhöhten Lipidkonzentration mit dem Insulinstoffwechsel entsteht längerfristig eine Insulinresistenz. Dadurch wird besonders Glukose vermindert in die Zellen aufgenommen, was zu einer Erhöhung der Glukosekonzentration und einer Steigerung der Glukoneogenese und der Lipolyse, also erneut zu einer Erhöhung u.a. der FFA, führt. Durch diese verschiedenen Mechanismen kommt es zu einer vermehrten Energiespeicherung. Zusätzlich werden verstärkt antihypertensive Parameter gehemmt und Entzündungsparameter ausgeschüttet. Die Vergrößerung der Energiespeicher beinhaltet eine gesteigerte Leptinausschüttung.

Beim Zusammentreffen von Insulin- und Leptinresistenz wird im zentralen Nervensystem der Energiestatus fehlerhaft als gemindert dargestellt. Es kommt erneut zu vermehrter Nahrungsaufnahme und einer Reduktion des Energieumsatzes. Dieser veränderte Kreislauf stört das Gleichgewicht der Energiehomöostase und führt längerfristig zu Adipositas beziehungsweise zum metabolischen Syndrom.

Langkettige freie Fettsäuren werden im Blut häufig an Albumin gebunden (Albumin-LCFA) oder in Form von Lipoproteinen (Chylomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL) unter anderem zum Gehirn transportiert und dort hauptsächlich in ungebundener Form aufgenommen. Studien ergaben, dass die intrazerebrale Konzentration der FFA proportional zur Plasmakonzentration ist [78, 79], wobei der Anteil freier Fettsäuren in der intrazerebralen Zirkulation bei anästhesierten, fastenden Hunden circa 6 Prozent der Gesamtplasmakonzentration beträgt [79]. Zirkulierende LCFAs signalisieren dabei dem Hypothalamus den Ernährungsstatus des Körpers. Nach Zelleintritt werden die LCFA rasch verestert zu LCFA-CoA (long chain fatty acyl-coenzyme A). Als solche durchlaufen sie entweder die β -Oxidation im Mitochondrium oder Signalwege der Lipidbiosynthese [80]. Eine physiologische Erhöhung der LCFA-CoA durch intrazerebroventrikuläre Infusion von Fettsäuren scheint ein Signal der Übersättigung auszulösen. Eine derartige Infusion wird dabei als *per se* suffizient beschrieben, die Nahrungsaufnahme und die Leberglukoseproduktion zu hemmen, auch ohne die zirkulierende Konzentration der LCFA zu beeinflussen [79]. Endogene (durch Glukoseproduktion in der Leber) und exogene (durch Nahrungsaufnahme über den Gastrointestinaltrakt [44]) Energieressourcen werden vom Gehirn in einem negativen Feedbackkreislauf geregelt [32, 35]. In einer Studie von Woods und Kollegen konnte an Affen gezeigt werden, dass intravenöse Gaben von Lipidemulsionen sowie erhöhte intravenöse Lipidkonzentrationen (Triglyceride, Glycerol, LCFA) zu einer Verminderung der spontanen Nahrungsaufnahme führen [81], unabhängig von Änderungen des Plasmainsulinspiegels und gastrointestinalen Hormonen [79]. Ebenso zeigten Walls und Mitarbeiter diesen anorexigenen Effekt bei Nagern durch intravenöse Gabe von Makronährstoffen [82]. Zusätzlich regulieren Makronährstoffe indirekt die spontane Nahrungsaufnahme über eine Erhöhung der Adipositassignale Leptin und Insulin [43, 83, 84], welche unter anderem ATP-sensitive K^+ -Neuronenkanäle aktivieren [85-87]. Langkettige Fettsäuren können außerdem ATP-sensitive K^+ -Kanäle in nichtneuronalen Zellen aktivieren [88, 89]. Der intrazerebrale Lipidmetabolismus kann des Weiteren durch die appetitzügelnde Wirkung von Fettsäure-Synthase-Inhibitoren beeinflusst werden [90].

Hierbei bleibt unklar, ob der Anstieg des zellulären Malonyl- CoA oder die scheinbar direkte stimulierende Wirkung von C75 (Inhibitor der Fettsäuresynthase) auf die CPT1-Aktivität (Transport der Fettsäuren vom Zytosol in die mitochondriale Matrix) in den betroffenen Zellen des Hypothalamus in vivo überwiegt [79].

Die intensive Erforschung der Bedeutung der Fettsäuren in der Energiehomöostase ist von hohem wissenschaftlichem Interesse. Im Rahmen der hier beschriebenen Studie soll der Einfluss einer intravenösen Gabe von Fett auf die Regulation der humanen Nahrungsaufnahme näher untersucht werden.

1.3 Ziele und Fragestellung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, in wie weit sich Veränderungen der Konzentration von freien Fettsäuren im Plasma auf das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten sowie das subjektive Empfinden von Hunger und Appetit auswirken. Hierbei sollen orexigene beziehungsweise anorexigene Effekte weitestgehend unabhängig von gastrointestinalen oder tageszeitabhängigen Faktoren untersucht werden.

Folgende Fragestellung wurde dabei eingehend untersucht:

- 1) Führt eine intravenöse Lipidinfusion bei jungen, gesunden Männern zu einer Beeinflussung des Hungergefühls?
- 2) Führt eine intravenöse Lipidinfusion bei jungen, gesunden Männern zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme?

Material und Methoden

2.1 Probanden

Fünfzehn gesunde, männliche Probanden wurden an jeweils 4 verschiedenen Tagen untersucht. Die Testpersonen wurden über Aushänge am Universitätsklinikum Schleswig – Holstein Campus Lübeck, über Internetanzeigen auf der Homepage des allgemeinen Studierendenausschusses der Universität zu Lübeck und über eine Liste von ehemaligen Probanden anderer Studien gewonnen. Die Männer waren 20 bis 40 Jahre alt (Durchschnittsalter: 25,1 Jahre \pm Standardfehler (SE) 0,6 Jahre), sowie normalgewichtig mit einem Body Mass Index von 20,2 bis 25,1 kg/m² (22,8 \pm 0,4 kg/m²). Alle Probanden wurden vor Einschluss in die Studie ausführlich untersucht. Durch ein Anamnesegespräch wurden Lebensgewohnheiten erfasst und Vorerkrankungen oder Erkrankungen in der Familie ersten Grades (insbesondere Störungen im Glukose- oder Fettstoffwechsel wie z.B. Diabetes mellitus oder familiäre Hypercholesterinämie) ausgeschlossen. Auch die nachfolgende klinische Untersuchung einschließlich Blutabnahme ergab keinen Hinweis auf psychiatrische, neurologische, kardiovaskuläre, pulmonale, endokrinologische oder gastrointestinale Erkrankungen. Die untersuchten Blutwerte (kleines Blutbild, Nierenretentionswerte, Leberparameter, Blutfettwerte und Elektrolyte) befanden sich im Normbereich. Weiterhin wurden mittels eines standardisierten Fragebogens zum Essverhalten [91, 92] die kognitive Kontrolle und Störbarkeit des Essverhaltens, sowie empfundene Hungergefühle evaluiert. Dabei waren die Werte der Probanden für alle untersuchten Qualitäten, insbesondere für die der kognitiven Kontrolle, im Normbereich. Insbesondere wurden Personen mit einem gezügelten Essverhalten (>10 von insgesamt 21 Punkten auf der kognitiven Kontrolle Skala) von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren: Unregelmäßiges Essverhalten, Diät, vegetarische/vegane Ernährungsgewohnheiten, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Rauchen und Substanzmissbrauch (Alkohol, Drogen).

Für den Zeitraum dieser Studie verzichteten die Probanden auf Schichtarbeit, schwere körperliche Tätigkeit, Blutspenden, sowie die Teilnahme an weiteren Studien. Sie wurden des Weiteren gebeten, einen regelmäßigen Tag- Nachtrhythmus einzuhalten.

Alle Testpersonen wurden vor Beginn der Studie ausführlich über den Ablauf der Versuche aufgeklärt. Als Zielsetzung wurde ihnen die Messung verschiedener Blutparameter genannt, jedoch nicht die eigentliche Hauptzielsetzung der Untersuchung des Nahrungsaufnahmeverhaltens. Sie nahmen freiwillig an der Studie teil und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung der Versuche. Vor Beginn wurde die Studie gemäß der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt. Jeder Proband erhielt nach Abschluss der Studie eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 400.- €.

2.2 Studiendesign

Die Durchführung der Experimente erfolgte im balanzierten Cross-over Design. Vier unterschiedliche Versuchsbedingungen wurden im Abstand von mindestens 14 Tagen in randomisierter und balancierter Reihenfolge durchgeführt. Jeder der 15 Probanden nahm an allen 4 verschiedenen Versuchsbedingungen teil und stellte somit seine eigene Kontrolle dar, um inter-individuelle Unterschiede der Probanden zu relativieren. Die jeweilige Reihenfolge der Versuchsbedingungen war den Probanden am Tag der Experimente unbekannt und wurde somit einfach-verblindet durchgeführt.

Unter Tageszeitdeprivation wurden die spontane Nahrungsaufnahme, Blutparameter und Befindlichkeit der Probanden während 4 unterschiedlicher Infusionsgaben gemessen.

Die 4 Infusionsgaben waren folgendermaßen gegliedert:

Bedingung 1: Gabe einer intravenösen Dauerinfusion einer Fettlösung (200 ml 20 % Clinoleic[®]R, Bexter; 200 ml entsprechen 40 g Fett als Mischung aus gereinigtem Olivenöl (ca. 80%) und gereinigtem Sojaöl (ca. 20%), entsprechend einem Gehalt an essentiellen Fettsäuren von 8,00 g, Phospholipiden 3 mmol (94 mg) und sonstigen Bestandteilen; 400kcal) von 08:00 bis 18:00 Uhr, isokalorisch zu den Infusionen aus Bedingung 3 und 4

Bedingung 2: Kontrollbedingung- Gabe einer intravenösen Dauerinfusion einer kalorienfreien, isovolämischen Plazebolösung (1000 ml 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung, Berlin- Chemie- AG) von 08:00 bis 18:00 Uhr

Bedingung 3: Gabe einer intravenösen Kurzinfusion von insgesamt 100g Glukose (1000ml 10% Glukoselösung, DeltaSelect, Pfullingen; 400kcal) aufgeteilt in zwei gleiche, pulsatile Gaben über je eine Stunde (09:00 bis 10:00 Uhr sowie von 15:00 bis 16:00 Uhr).

Bedingung 4: Gabe einer intravenösen Dauerinfusion von insgesamt 100g Glukose (1000ml 10% Glukoselösung, DeltaSelect, Pfullingen; 400kcal) von 08:00 bis 18:00 Uhr

Die Darstellung der Ergebnisse in dieser Arbeit ist auf die Untersuchungsbedingungen 1 und 2 beschränkt; übrige Ergebnisse und Informationen der Bedingungen 3 und 4 werden von Herrn Felix de Courbiere in einer gesonderten Arbeit berichtet. *Abbildung 4* zeigt schematisch den Versuchsablaufs.

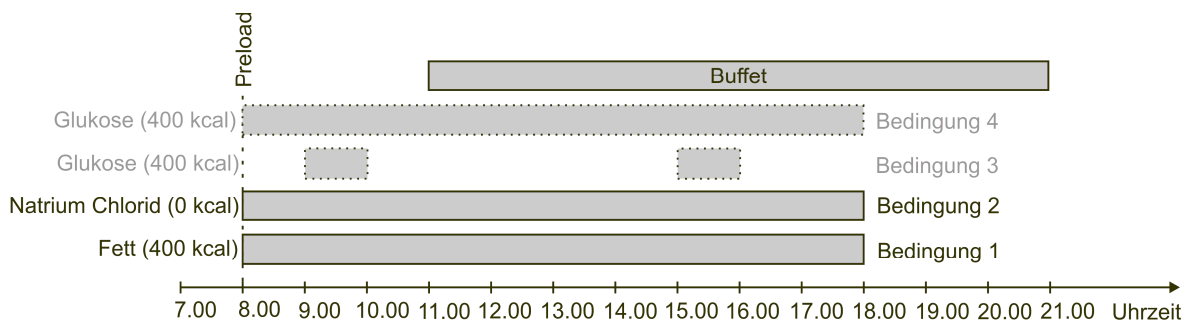


Abbildung 4: Organigramm des Versuchsablaufs.

2.3 Versuchsaufbau

Am Versuchstag wurden die Probanden stets um 7.20 Uhr ins Untersuchungslabor des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck gebeten. Sie hatten am Vorabend des jeweiligen Versuchstages ab 22.00 Uhr keine Nahrung mehr zu sich genommen und sich auf das Trinken von ungesüßtem Kräutertee und Mineralwasser beschränkt. Während der gesamten Versuchszeit (7.20 - 21.30 Uhr) hielten sich die Testpersonen in einem schallgedämpften, separaten Raum auf, der auch über ein kleines Badezimmer verfügte. Dieser Bereich war durch lichtdichte Jalousien abgegrenzt um Anhaltspunkte über die Tageszeit für den Probanden auszuschließen. Außerdem wurden den Probanden Armbanduhren und sonstige Gegenstände, die Informationen über die Tageszeit geben konnten (Messenger, Handy, etc.) abgenommen und für sie während der Versuchszeit verwahrt. Über eine Videokamera und eine Gegensprechanlage wurde der Proband zu jeder Zeit überwacht und konnte sich seinerseits bemerkbar machen. Die Probanden konnten sich in dem tageszeit-deprivierten Bereich frei bewegen. Zur

Beschäftigung waren Lesen, Musikhören und das Spielen von Computerspielen ohne Zeitangabe erlaubt.

Um 7.20 Uhr wurden dem Probanden 2 intravenöse Kunststoff- Verweilkanülen ((Braunüle®, 20G, B.Braun Melsungen AG, Deutschland) in Venen im Bereich der distalen Unterarme gelegt. Eine diente zur kontinuierlichen Infusion der jeweils nach Bedingung definierten Versuchslösung mithilfe eines Infusomaten (Infusomat®R, fmS, B Braun Melsungen AG, Deutschland), über die andere Verweilkanüle wurden die zahlreichen Blutabnahmen im Verlauf des Tages vorgenommen. Diese Kunststoff-Verweilkanüle wurde jeweils nach Blutentnahme über ein Infusionssystem (TUTOPLUS, PLASTIMEDICAL S.p.A, Italy, transparent) mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung (Natriumchlorid-Infusionslösung, Berlin-Chemie-AG, Deutschland) gespült, um ein Verkleben der Verweilkanüle zu vermeiden. Heparin wurde nicht verwendet, da es die Lipoproteinlipase und somit die Fettsäurekonzentration erhöht hätte. Zur Messung des Basalwerts des nüchternen Probanden zu Beginn des Versuchstages wurde im direkten Anschluss Blut zur Bestimmung von Insulin, freien Fettsäuren und des Blutzuckers (EDTA-K, 1,6mg EDTA/ml Blut, S-Monovette®R, 2,7ml K3E, Sarstedt, Nürnberg; EDTA-K, 1,6mg EDTA/ml Blut, S-Monovette®R, 4,9ml K3E, Sarstedt, Nürnberg; Serumgel S, S-Monovette®R, 4,9ml Z- Gel, Sarstedt, Nürnberg; 10ml Spritzen) entnommen. Um 7.30 Uhr wurden erste Psychologische Tests durchgeführt (Symptome, PANAS, Sleepiness, Wordlist, Stroop). Unmittelbar vor jeder Blutentnahme wurde mit einer Spritze (BD Discardit™ II, BD, USA) über den dazu vorgesehenen Zugang 2 ml Blut entnommen und verworfen um Verfälschungen der Blutwerte durch die Natriumchloridspülung auszuschließen.

Um 8.00 Uhr wurde dem Probanden ein oraler Preload bestehend aus 2 Corny-Müsliriegeln (218 kcal entsprechen 3,4 g Eiweiß, 31,6 g KH, 8,6 g Fett, davon gesättigte FS 6,6 g) gereicht. Je nach Bedingung wurde gleichzeitig die Infusion begonnen (Plazebo, Glukose kontinuierlich, Fettlösung) und kontinuierlich bis 18.00 Uhr verabreicht, oder die Infusion wurde lediglich angeschlossen (Glukose pulsatil). Die pulsatile Gabe der je 500 ml der 10% Glukoselösung erfolgte dann in Bedingung 1 von 9.00 bis 10.00 Uhr und von 15.00 bis 16.00 Uhr. Um die einfache Verblindung des Versuches wahren zu können wurden die Verpackungen aller Infusionslösungen mit undurchsichtiger Plastikfolie abgeklebt. Außerdem wurden die Infusionen über schwarze und somit undurchsichtige Kunststoffinfusionsschläuche (schwarze Infusionssysteme, 100 Original- Infusomat®R- Leitung TK 2000, Braun, Typ Opaque 250 cm) durchgeführt.

Um 8.00 Uhr erfolgte ebenfalls eine weitere Blutentnahme, die von nun an stündlich bis zum Ende des Versuchstages (21.00 Uhr) fortgeführt wurde. Zusätzlich zu diesen 15 größeren Blutentnahmen (22,5 ml) wurden 21 kleine Blutentnahmen (2 ml) unternommen, um genaue Blutzuckermessungen durchführen zu können. Im Zeitraum von 8.00 bis 9.00 Uhr, 11.00 bis 15 Uhr und 17.00 bis 21.00 Uhr wurde je halbstündlich (zur vollen und zur halben Stunde) der Blutzucker gemessen; im Zeitraum von 9.00 bis 11.00 und von 15.00 bis 17.00 wurde die Blutzuckermessung jede 15 Minuten durchgeführt. Die Messung des Blutzuckers erfolgte als Vollblutmessung mittels HemoCue (HemoCue[®]R, B-Glukose-Analyzer, Glukose 201 DM, HemoCue AB, Ängelholm, Schweden). Ab 9.00 Uhr erfolgten außerdem bis zum Ende des Versuchstages (21.00 Uhr) weitere psychologische Tests (Symptome, PANAS, Sleepiness), je zur vollen Stunde unmittelbar vor einer größeren Blutentnahme. Die Probanden wurden zu keinem Zeitpunkt der Studie durch die Laborarbeiten und die dadurch verursachten Geräusche gestört.

2.4 Nahrungsangebot/Buffer

Den Probanden wurde ein standardisiertes Angebot an Essen in Form eines Buffets (Frühstück, Snacks, Mittagessen) offeriert, von welchem sie sich ad libitum bedienen konnten (siehe Anhang, Essenstabellen I und II). Ein zusätzlicher Verzehr von eigenen Getränken oder Speisen war nicht möglich.

Um 11.00 Uhr wurde den Probanden ein reichhaltiges Frühstücksbuffet (5060 kcal) gereicht. Zusätzlich wurde den Testpersonen eine vielseitige Auswahl an süßen und salzigen Snacks mit 5010 kcal angeboten. Außerdem konnten sie von nun an jederzeit eine standardisierte warme Mahlzeit (1200 kcal) abrufen. Die Nahrungsaufnahme während des Tages wurde durch genaues Abwiegen der Essenskomponenten vor dem Servieren und nach dem Abservieren gemessen. Die effektive orale Energieaufnahme ergab sich somit aus der Differenz der gewogenen Werte. Die totale Energieaufnahme während des Versuchstages setzte sich zusammen aus der oralen Energieaufnahme, der oralen Preloadaufnahme (218 kcal) und der Energieaufnahme durch die Infusionslösung (400 kcal). Die Auswertung der Nährwerte erfolgte über ein Softwareprogramm für Makronährstoffanalysen (DGE-PC professional 3.3, Stuttgart, Deutschland).

2.5 Symptomfragebögen und kognitive Funktionstests

Zur Darstellung von körperlichen und psychologischen Symptomen, insbesondere im Hinblick auf Hunger- bzw. Sättigungsgefühle, bearbeiteten die Probanden stündlich entsprechende Fragebögen.

Der Symptomfragebogen [93] ist ein semiquantitativer Fragebogen zur Erfassung von körperlichen Symptomen. Dem Versuchsteilnehmer werden hierbei 27 verschiedene Symptome vorgelegt. Auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis neun (sehr stark) kann der Proband angeben, wie stark das jeweilige körperliche Symptom auf ihn zutrifft. Der Fokus der Auswertung im Rahmen dieser Arbeit lag insbesondere auf den Symptomen „Hunger“, „Appetit“ und „Sättigung“, wobei „Hunger“ ein physiologisches Gefühl und Appetit (lat. *appetitus cibi* – Verlangen nach Speise) ein psychologisches Phänomen darstellt. Des Weiteren wurden neuroglykopenie Symptome (Schwindel, verschwommenes Sehen, Konzentrationsschwäche, Hautkribbeln und Schwächegefühl) und autonome Symptome (Angst, Schwitzen, Zittern, Hunger, Herzklopfen, Nervosität) gemäß der Einteilung nach Mitrakou [94] erfasst.

Psychologische Symptome wurden mittels des Test **„Positive and negative affect schedule“**, PANAS, erfasst [95]. Hierbei kann der Proband 20 Gefühle und Empfindungen gemäß seiner Gefühlslage auf einer fünfstufigen Skala von „gar nicht zutreffend“ bis „äußerst zutreffend“ angeben. Die Symptome werden schließlich in eine Gruppe mit „positiven“ Eigenschaften (z.B. aktiv, angeregt, interessiert) und eine mit „negativen“ Eigenschaften (z.B. ängstlich, bekümmert, nervös) eingeteilt.

Die **Stanford Schläfrigkeitsskala** wurde 1973 von Hoddes et al. entwickelt [93]. Hierbei wird der Proband gebeten seinen momentanen Schläfrigkeitzzustand selbst einzuschätzen. Mithilfe einer 7- stufigen Skala können Zustandsbeschreibungen von 1 (aktiv und munter; aufmerksam; hellwach) bis zu 7 (fast schon träumend; kurz vor Schlafbeginn; ringen um das Wachbleiben verloren) ausgewählt werden.

Hungermotivation: Die Hungermotivation der Probanden wurde jeweils zu Beginn und am Ende des Versuchstages durch die kognitiven Funktionstests „modifizierter Stroop Interferenztest“ und „Wortwiedergabetest“ eruiert. Außerdem wurde das subjektive Hungergefühl über die oben genannten Symptomfragebögen stündlich eruiert.

„Modifizierter Stroop Interferenztest“: der sogenannte „Stroop-Effekt“ wurde erstmalig 1935 von Stroop beschrieben. Hierbei handelt es sich um das Phänomen des Erschweren

Vorlesens von Farben bei Inkongruenz zwischen den Farben der abgedruckten Wörter und deren Bedeutung. Beim Stroop Test wird die Versuchsperson aufgefordert, von einer Liste mit farbigen Wörtern lediglich deren Farbe laut anzugeben. Im ursprünglichen Testverfahren wurde die Geschwindigkeit von inkongruenten Farbwörtern mit der Lesegeschwindigkeit von kongruenten Farbwörtern verglichen [96]. Er beinhaltet drei Untertests: den Lesetest, den Farbbenntest und den Interferenztest (Wort- Farben-Konflikttest) [97].

Für unseren Versuch konzentrierten wir uns auf den Interferenztest. Hierfür bekamen die Probanden je eine farbig gedruckte Liste mit 100 neutralen Wörtern und eine Liste mit 100 Wörtern welche Lebensmittel benennen. Sie hatten 45 Sekunden Zeit dafür, so viele Schriftfarben wie möglich fehlerfrei zu benennen. Die Anzahl der korrekt genannten Farben wurde notiert und entsprechend der möglichen Interferenz zur Wortbedeutung bewertet [97].

Der Wortwiedergabetest [98, 99] ist ein deklarativer Gedächtnistest. Er beinhaltet 30 Wörter, welche sich in drei semantische Kategorien einteilen lassen: neutral (z.B. „Baum“), essensbezogen (z.B. „Schinken“) und emotional (z.B. „Freund“, „Liebe“). Diese Wörter wurden per Kassettenrekorder abgespielt (1 Wort/ Sekunde). Daraufhin wurden die Probanden aufgefordert 45 Sekunden Rechenaufgaben zu lösen. Anschließend hatten sie 3 Minuten Zeit die noch erinnerten Wörter aufzuschreiben.

2.6 Labormethoden

Bestimmung des Blutzuckers

Zur Messung der Blutglukosekonzentration wurde eine Blutentnahme von 2ml durchgeführt, wovon ein Tropfen Blut auf einen Objektträger aufgetragen wurde. Anschließend wurde die Spitze einer Mikroküvette eingetaucht und automatisch durch Kapillarwirkung mit dem erforderlichen Volumen gefüllt. Nach Einlegen der Mikroküvette in den Photometer wurde das laborgenaue Ergebnis mittels der Glukose- Dehydrogenase-Methode gemessen (HemoCue Glukose 201 DM, HemoCue AB, Ängelholm, Schweden) und automatisch angezeigt. Die intra- und inter-assay Variationskoeffizienten (VK) betragen hierbei <3,5 % bzw. <2,7 %.

Bestimmung von Insulin und Fettsäuren

Das Blut zur Messung der Insulin- und Fettsäurenkonzentrationen wurde in den Blutentnahmeröhrchen (Serumgel S, S- Monovette®R, 4.9ml Z- Gel, Sarstedt, Nürnberg) zentrifugiert (Heraeus Labofuge 400 R, Thermo Fisher Scientific Inc., USA). Der Überstand wurde abpipetiert (Finpipette® Thermo Fisher Inc., USA) und in 1,5 ml große Eppendorfggefäße (Eppendorf AG, Deutschland) gefüllt, welche bis zur Durchführung der Analysen bei -80°C gelagert wurden.

Die Serumkonzentrationen von Insulin wurden mithilfe von kommerziell erhältlichen enzymgebundenen Immunoassays (Immulite, DPC, Los Angeles, USA) bestimmt. Die intra- bzw. inter-assay Variationskoeffizienten und analytischen Sensitivitäten (aS) betragen hierbei: Insulin: VK <5,2 % bzw. <6,1 %, aS 12,0 pmol/l. Die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren wurden durch enzymatische Tests bestimmt gemäß Shimizu und Kollegen [100].

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows. Die Daten der Blutparameter und die der Symptomfragebögen und kognitiven Funktionstests wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) als abhängige Variable nach dem allgemeinen linearen Modell mit den Faktoren „Bedingung“ (für den Vergleich der Bedingung „Fett“ versus „Plazebo“), „Zeit“ (für die wiederholten Messungen während des Versuchstages), „Makronährstoffe“ (für den Vergleich der Makronährstofffraktionen Kohlenhydrate, Fett und Eiweiß) und „Kategorie“ (für den Vergleich essensbezogener, emotionaler und neutraler Wörter) ausgewertet. Für paarweise Vergleiche wurde der T-Test für gepaarte Stichproben bzw. der Chi-Quadrat-Test verwandt. Die Ergebnisse wurden, falls notwendig, nach dem Greenhouse-Geisser-Verfahren korrigiert. Alle Ergebnisse wurden, soweit nicht anders beschrieben, in Einheiten des Systeme international (SI) als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben. *P*-Werte \leq 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die graphische Auftragung der Daten erfolgte mit Sigma Plot 11.0 für Windows.

Ergebnisse

3.1 Freie Fettsäuren

Die Basalwerte der FFA waren vor Beginn der Infusionen sowie vor Einnahme der Snacks vergleichbar ($0,44 \pm 0,05$ mmol/l (Fett) vs. $0,47 \pm 0,08$ mmol/l (Plazebo), $P=0,65$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Nach Start der Lipidinfusion zeigte sich erwartungsgemäß eine signifikante Erhöhung der FFA Konzentration im Vergleich zur Plazebobedingung ($P=0,001$ für den ANOVA Haupteffekt Bedingung; $P=0,045$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“), siehe *Abbildung 5*.

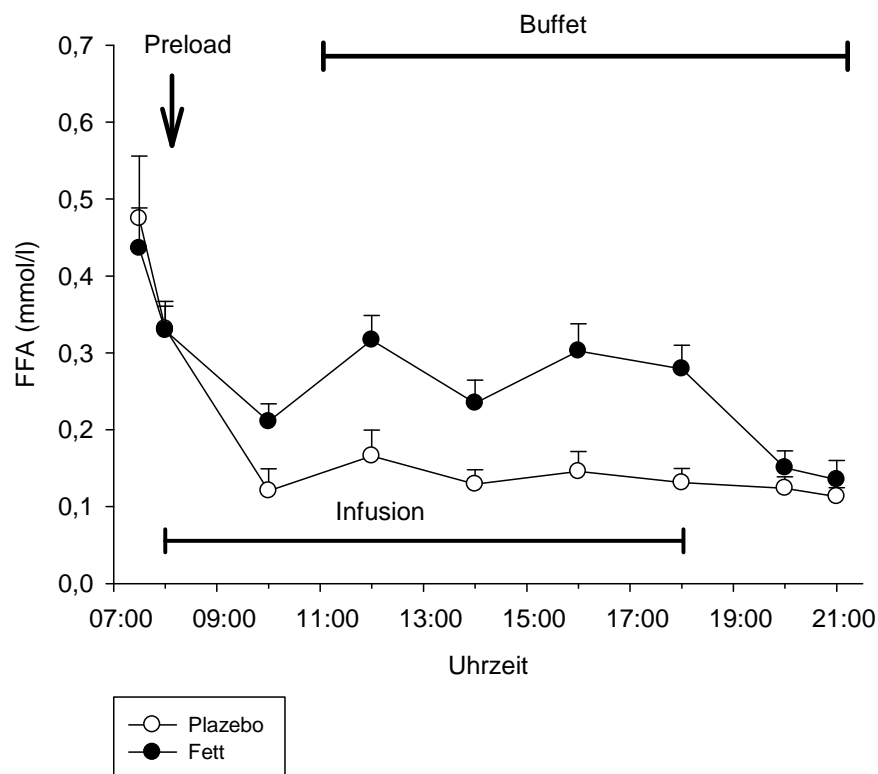


Abbildung 5: Konzentration der freien Fettsäuren im Verlauf des Versuchstages in den unterschiedlichen Bedingungen (Fett versus Plazebo).

Nach Beendigung der Infusion um 18:00 Uhr nähern sich die Plasmaspiegel bis 21:00 Uhr erneut an ($0,14 \pm 0,01$ mmol/l (Fett) vs. $0,12 \pm 0,01$ mmol/l (Plazebo), $P=0,26$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“).

3.2 Nahrungsaufnahme vom Buffet

Unter der Fettinfusionsbedingung betrug die oral aufgenommene Energiemenge während eines Versuchstages durchschnittlich 3155 ± 162 kcal (Kilokalorien). Dem gegenüber betrug die orale Energiezufuhr in der Kontrollbedingung 3340 ± 139 kcal. Im Vergleich wurden somit durchschnittlich unter der Lipidinfusionsbedingung 185 kcal weniger konsumiert als in der Plazebobedingung, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ($P=0,11$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“, siehe *Tabelle 2, Abbildung 6*).

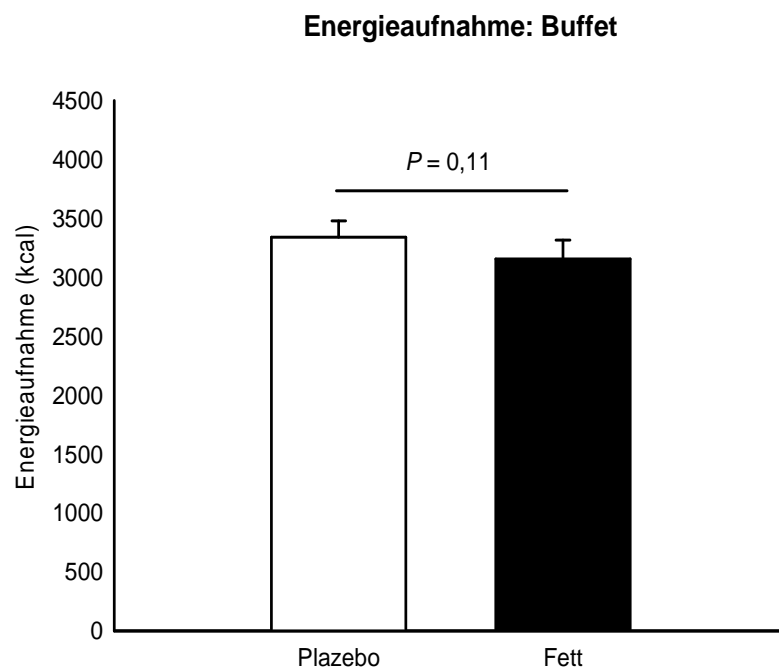


Abbildung 6: Balkendiagramm der mittleren Werte der Nahrungsaufnahme vom Buffet am Versuchstag in kcal in den Bedingungen Fett und Plazebo mit Standardabweichungen und T-Test.

Die Makronährstoffzusammensetzung der aufgenommenen Nahrung unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsbedingungen ($P=0,11$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“, siehe auch Essenstabelle II im Anhang).

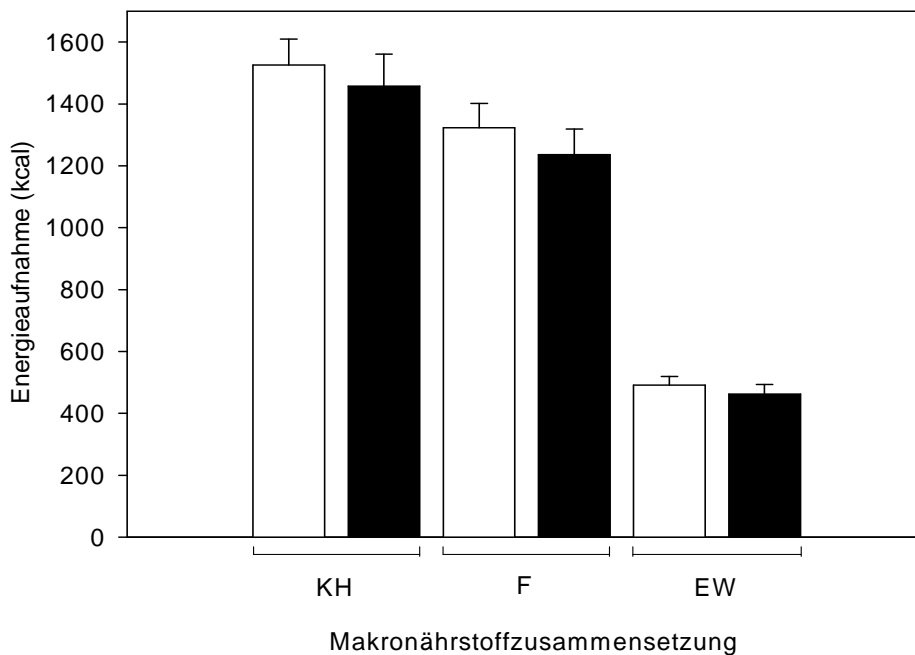


Abbildung 7: Nahrungsaufnahme vom Buffet in kcal unterteilt in Makronährstoffe (KH: Kohlenhydrate, F: Fett, EW: Eiweiß) in der Bedingung Plazebo (weiß) und Fett (schwarz). Angaben als MW.

In beiden Bedingungen stellte die Aufnahme von Kohlenhydraten den größten Anteil dar, gefolgt von Fetten und einer geringeren Eiweißaufnahme ($P<0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „Makronährstoffe“). Der Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Makronährstoffe“ blieb unter dem Signifikanzniveau ($P=0,72$), siehe Tabelle 2, Abbildung 7.

	Plazebo	Fett	P-Wert	ANOVA
Energieaufnahme oral kcal	3340 ± 139	3155 ± 162	0,111	
KH kcal	1526 ± 84	1457 ± 104	0,402	
KH %	45,8 ± 1,7	45,9 ± 2,0		
Fett kcal	1323 ± 79	1236 ± 83	0,198	Bed x Makro: P = 0,724
Fett %	39,5 ± 1,4	39,0 ± 1,8		Bed x Makro: P = 0,863
EW kcal	491 ± 28	463 ± 31	0,250	
EW %	14,8 ± 0,7	15,1 ± 1,2		

Tabelle 2: Nahrungsaufnahme/Energieaufnahme oral: vom Buffet (Frühstück + Snack + Mittagessen), unterteilt in einzelne Makronährstoffkomponenten (KH: Kohlenhydrate, Fett, EW: Eiweiß). Angaben in kcal und Prozent in unterschiedlichen Bedingungen (Fett versus Plazebo). Angaben als MW±SE. Siehe auch Essenstabelle II im Anhang.

3.3 Gesamtenergieaufnahme am Versuchstag

Die Gesamtmenge der Energieaufnahme setzt sich zusammen aus dem Preload (Müsliriegel), der Nahrungsaufnahme vom Buffet sowie den Hauptmahlzeiten und dem Energiegehalt der Infusionslösung. Durch die Gabe der Fettlösung war die Gesamtenergieaufnahme am Versuchstag tendenziell höher als in der Kontrollbedingung ($P = 0,067$ für den ANOVA Haupteffekt, „Bedingung“), siehe *Tabelle 3, Abbildung 8*.

	Plazebo	Fett	<i>P</i>
Energieaufnahme gesamt kcal/d	3558 ± 139	3773 ± 162	0,067

Tabelle 3: mittlere Gesamtenergieaufnahme pro Versuchstag (Preload + aktive Nahrungsaufnahme vom Buffet + Infusionslösung) in kcal in unterschiedlichen Bedingungen (Fett versus Plazebo). Angaben als MW±SE. Die P-Werte wurden mittels T-Test für gepaarte Stichproben ermittelt.

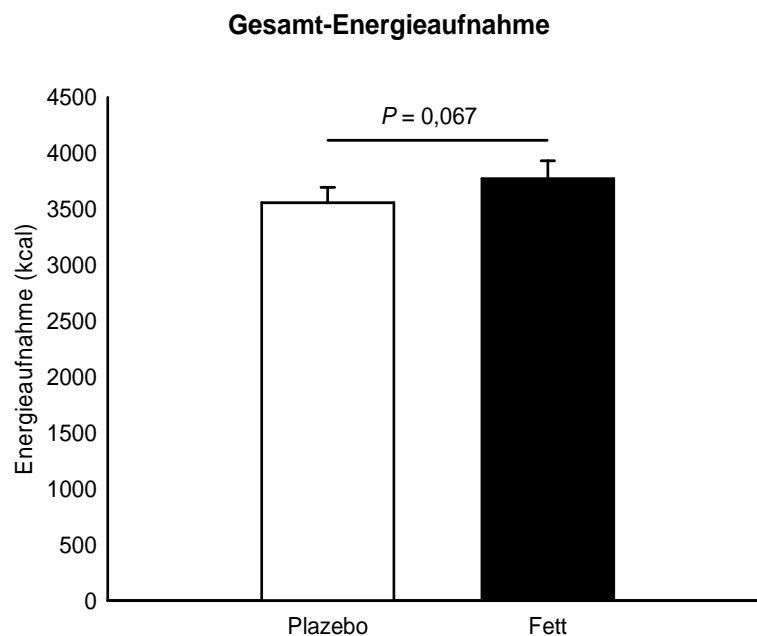


Abbildung 8: Balkendiagramm der mittleren Werte ±SE der Gesamtenergieaufnahme in kcal in den Bedingungen Fett und Plazebo mit Standardabweichungen.

3.4 Blutzucker

Die basalen Blutglukosewerte zu Beginn des Versuchstages waren gut vergleichbar (4,32±0,15 mmol/l (Fett) vs. 4,31±0,18 mmol/l (Plazebo), *P*=0,95). Die Blutglukosewerte während des Tages waren in der Bedingung Fett bei vergleichbarer Dynamik (*P*=0,17 für

den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“) signifikant höher als in der Kontrollbedingung ($P=0,026$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“, *Abbildung 9*).

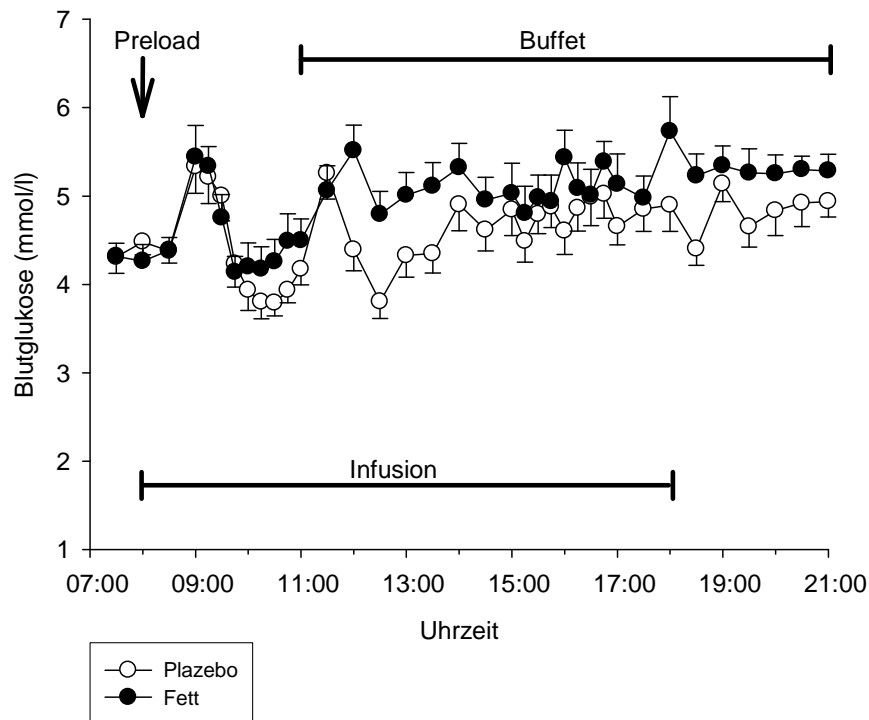


Abbildung 9: Verlauf der Blutglukosewerte $MW \pm SE$ in mmol/l während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Plazebo.

In beiden Bedingungen konnte erwartungsgemäß ein erster Anstieg der Blutglukose nach Gabe des Preloads mit einem Spitzenwert von $5,44 \pm 0,36$ mmol/l (Fett) bzw. $5,33 \pm 0,30$ mmol/l (Plazebo, $P=0,792$) um 9:00 Uhr und einem nachfolgenden Abfall bis auf $4,14 \pm 0,18$ mmol/l (Fett) bzw. $3,79 \pm 0,15$ mmol/l (Plazebo, $P=0,084$) verzeichnet werden. Die Blutglukosewerte nach Beginn des Buffets bis zum Ende des Versuchstages waren in der Versuchsbedingung mit Fettinfusion deutlich höher als in der Kontrollbedingung ($P=0,007$).

3.5 Insulin

Die Basalwerte zu Beginn des Versuchstages waren gut vergleichbar ($19,35 \pm 2,33$ pmol/l (Fett) vs. $22,72 \pm 2,63$ pmol/l (Plazebo), $P=0,27$ für den ANOVA Haupteffekt

„Bedingung“). Die Seruminsulinspiegel zeigten sich während der Fettinfusion erwartungsgemäß signifikant erhöht ($176,33 \pm 24,90$ pmol/l (Fett) vs. $134,70 \pm 18,15$ pmol/l (Plazebo), $P=0,012$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Bis zur Darreichung des Buffets waren die Insulinwerte in beiden Bedingungen gut vergleichbar ($P=0,355$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Nach Gabe des Preloads um 8:00 Uhr stiegen die Insulinwerte in beiden Bedingungen zunächst für eine Stunde an ($P<0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „Zeit“) und näherten sich dann bis zu Beginn des Buffets wieder dem Ausgangswert ($23,56 \pm 3,72$ pmol/l (Fett) vs. $20,76 \pm 3,18$ pmol/l (Plazebo), $P=0,178$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“).

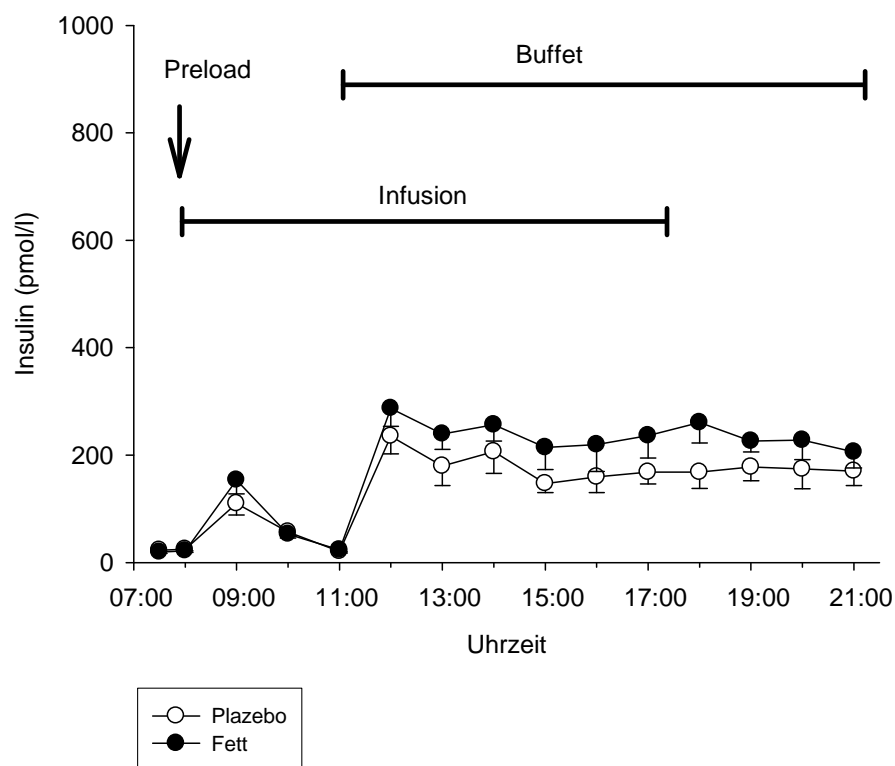


Abbildung 10: Plasmaspiegel des Insulin im Verlauf des Versuchstages in pmol/l in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Während der Darreichung des reichhaltigen Buffets (11:00 Uhr bis 21:00 Uhr) stiegen die Plasmaspiegel wie erwartet in beiden Bedingungen deutlich an und hielten sich im weiteren Tagesverlauf bei nun ständiger Nahrungsaufnahme merklich über den basalen Ausgangswerten ($P<0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „Zeit“). Hierbei ergab sich eine

signifikante Erhöhung der Insulinwerte in der Bedingung Fett ($P=0,002$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“) bei gleicher Dynamik ($P=0,72$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“), siehe *Abbildung 10*.

3.6 Symptomfragebögen und kognitive Funktionstests

Die Basalwerte der **neuroglykopenen Symptome** waren in beiden Bedingungen vergleichbar ($8,1 \pm 1,0$ Punkte (Fett) vs. $6,7 \pm 1,1$ Punkte (Plazebo), $P=0,27$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Im gesamten Tagesverlauf wie auch während der Infusion der jeweiligen Lösung (08:00 bis 18:00 Uhr) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen erkennbar ($P=0,53$ bzw. $P=0,73$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“, *Abbildung 11*).

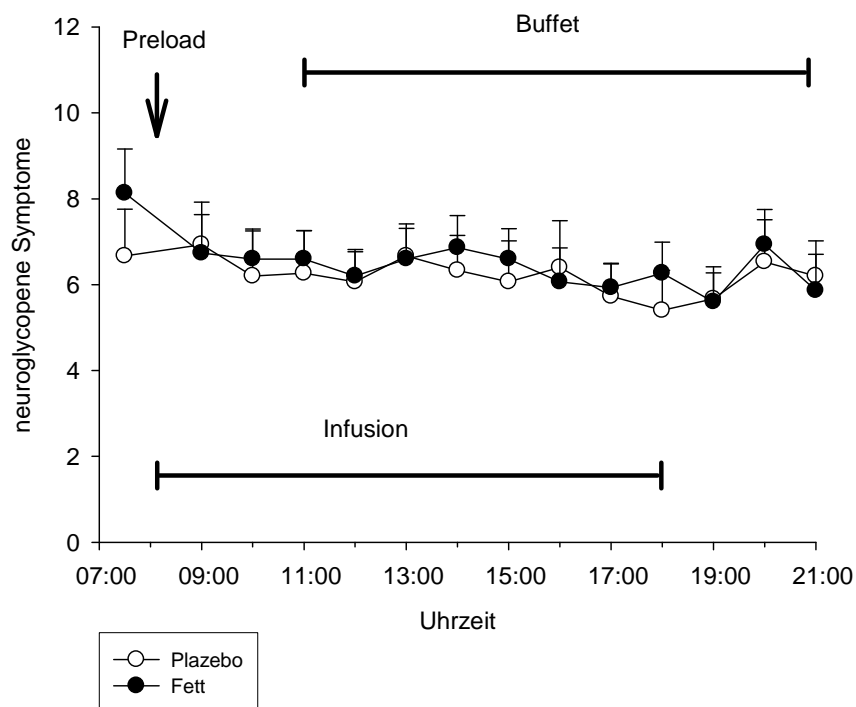


Abbildung 11: neuroglykopenic Symptome während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Plazebo.

Die Basalwerte der **autonomen Symptome** waren gut vergleichbar ($7,9 \pm 1,4$ Punkte (Fett) vs. $7,7 \pm 1,4$ Punkte (Plazebo), $P=0,88$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Es zeigte sich weder im Tagesverlauf noch im Zeitraum der jeweiligen Infusion bei gleicher

Dynamik ($P=0,54$ bzw. $P=0,52$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“) ein signifikanter Unterschied in der Bedingung Fett im Vergleich zur Kontrollbedingung ($P=0,13$ bzw. $P=0,37$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Nach einem anfänglichen Plateau ($P=0,84$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“) kam es unter der Nahrungsaufnahme ad libitum in beiden Bedingungen zu einem deutlichen Abfall der Symptomscores. Bis zum Ende des Versuchstages hielten sich die Punktwerte der autonomen Symptome nach 11 Uhr auf einem tieferen Skalenniveau ($P<0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „Zeit“). Während des Buffets konnten signifikant niedrigere Werte in der Bedingung Fett vermerkt werden ($P=0,04$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“), siehe *Abbildung 12*.

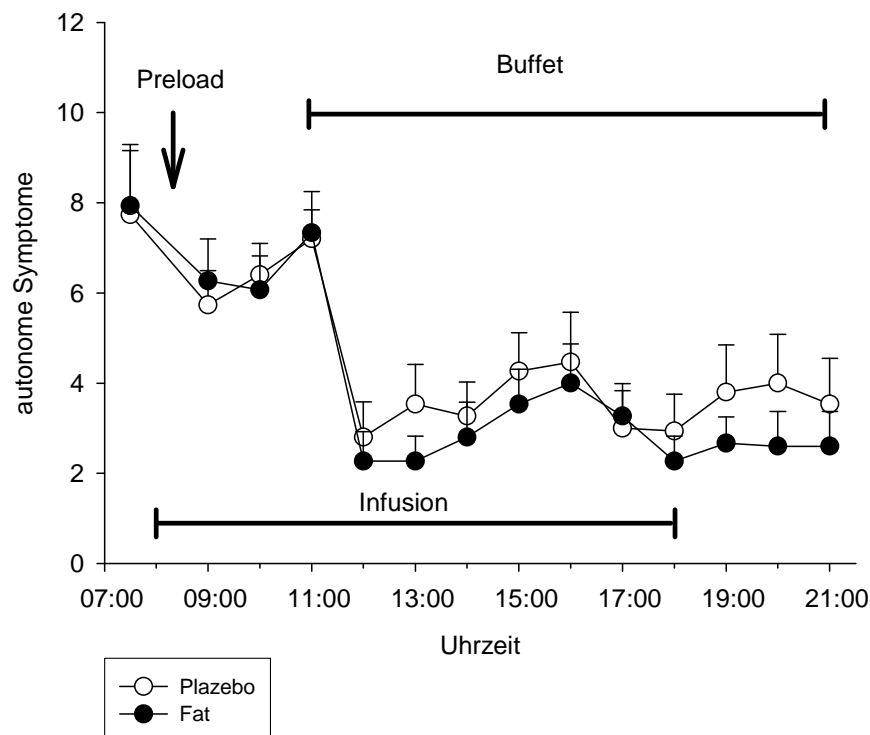


Abbildung 12: autonome Symptome während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Placebo.

Das **subjektive Hungergefühl** war zu Beginn des Versuchstages in den Bedingungen vergleichbar ($4,5\pm 0,6$ Punkte (Fett) vs. $3,9\pm 0,7$ Punkte (Placebo), $P=0,29$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Im Tagesverlauf sowie unter den jeweiligen Infusionsgaben konnte kein Unterschied zwischen den Bedingungen festgestellt werden ($P=0,22$ bzw. $0,39$

für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“. Betrachtet man die Stärke des subjektiven Hungergefühls im Verlauf des Versuchstages, so stieg das Hungergefühl bis zur Darreichung des reichhaltigen Buffets in beiden Bedingungen an. Nach der Eröffnung des Buffets sank das Hungergefühl deutlich, wobei die Tagesdynamik in den Bedingungen vergleichbar blieb ($P=0,39$ bzw. $P=0,45$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“) siehe *Abbildung 13*.

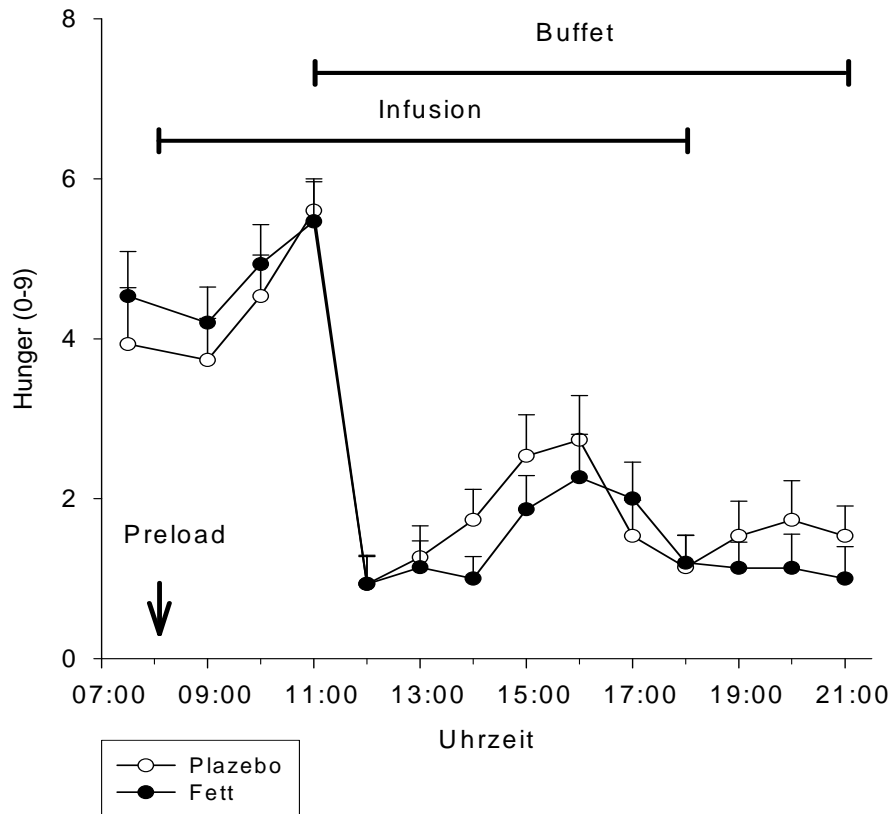


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Hungergefühls auf einer Skala von 0 (gar nicht hungrig) bis 9 (sehr hungrig) in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Der **Appetit** zeigte sich in den Bedingungen vergleichbar zu Beginn des Versuchstages ($5,2 \pm 0,6$ (Fett) vs. $4,5 \pm 0,7$ (Plazebo), $P=0,44$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Im gesamten Tagesverlauf wie auch während der Infusion der jeweiligen Lösung (08:00 bis 18:00 Uhr) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Bedingung Fett im Vergleich zur Kontrollbedingung ($P=0,24$ bzw. $P=0,49$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“).

Die Basalwerte des **subjektiven Sättigungsgefühls** waren vergleichbar ($1,3 \pm 0,4$ (Fett) vs. $1,1 \pm 0,04$ (Plazebo), $P=0,60$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Im gesamten Tagesverlauf sowie während der jeweiligen Infusionslösung wurden in beiden Bedingungen ähnliche Angaben über das Sättigungsgefühl gemacht ($P=0,68$ bzw. $P=0,40$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). In beiden Bedingungen stieg wie erwartet das Sättigungsgefühl ab dem Zeitpunkt der Darreichung des standardisierten Buffets insbesondere innerhalb der ersten Stunde, merklich an ($P<0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „Zeit“) und hielt sich anschließend deutlich über dem Ausgangsniveau ($P=0,27$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“), siehe *Abbildung 14*.

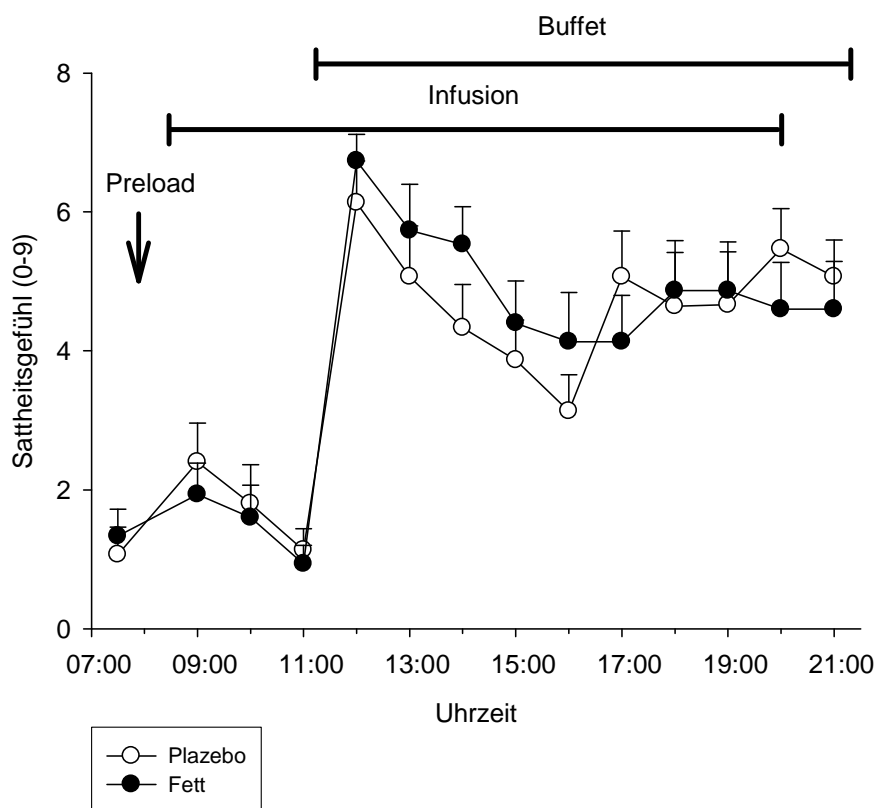


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Sättigungsgefühls auf einer Skala von 0 (gar nicht satt) bis 9 (sehr satt) in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Das **Durstgefühl** der Probanden war zu Beginn des Versuchstages vergleichbar ($4,3 \pm 0,7$ (Fett) vs. $3,7 \pm 0,4$ (Plazebo), $P=0,15$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Im gesamten Tagesverlauf konnte ebenso wie im Zeitraum der Infusionsgabe bei gleicher Tagesdynamik ($P=0,44$ bzw. $P=0,44$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x

„Zeit“) kein signifikanter Unterschied zwischen der Bedingung Fett und der Kontrollbedingung festgestellt werden ($P=0,49$ bzw. $P=0,36$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“).

In der Bewertung der Gemütszustandes (**PANAS**) gaben die Probanden bei der Bewertung negativ besetzter Gemütszustände (z.B. ängstlich, bekümmert, nervös) keinerlei negative Gemütszustände an. In den „positiven Eigenschaften“ (z.B. aktiv, angeregt, interessiert) waren tendenziell höhere Werte in der Bedingung Fett gegenüber der Kontrollbedingung zu vermerken ($1,4\pm 0,04$ Punkte (Fett) vs. $1,3\pm 0,03$ Punkte (Plazebo), $P=0,08$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“).

Der subjektive Schläfrigkeitzustand zeigte auf der **Stanford Schläfrigkeitsskala** in der Bedingung Fett ähnliche Werte wie in der Kontrollbedingung ($2,6\pm 0,04$ Punkte (Fett) vs. $2,5\pm 0,07$ Punkte (Plazebo), $P=0,43$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“).

Hungermotivation

Im Rahmen des **Modifizierten Stroop Interferenztest** zeigten sich bei den essensbezogenen Wörtern vergleichbare Basalwerte ($76,2\pm 3,4$ (Fett) vs. $70,2\pm 2,8$ (Plazebo) richtig benannte Farben, $P=0,09$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“). Im gesamten Tagesverlauf waren keine Unterschiede in der selektiven Aufmerksamkeit auf nahrungsbezogene Wörter zwischen den einzelnen Bedingungen feststellbar ($P=0,11$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung“ x „Zeit“).

Im **Wortwiedergabetest** erinnerten die Probanden während des Versuchstages in beiden Bedingungen eine vergleichbare Anzahl von Wörtern ($P=0,48$ für den ANOVA Haupteffekt „Bedingung“), wobei im zeitlichen Verlauf die Dynamik der einzelnen Wortkategorien essensbezogen, emotional und neutral änderte ($P=0,02$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Kategorie“ x „Zeit“), *Tabelle 4*. Im speziellen Vergleich der morgendlich erinnerten essensbezogenen Wörter mit den abendlich erinnerten essensbezogenen Wörtern lies sich in der Bedingung Plazebo ein Abfall der erinnerten Wörter auf 89,7% erkennen. Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der Bedingung Fett der abendliche Wert im Vergleich zum morgendlichen Wert erhöht auf 110,2%.

Kategorie	essensbezogen		Emotional		Neutral	
	morgens	abends	morgens	abends	morgens	abends
Fett	3,9±0,5	4,3±0,4	4,9±0,4	4,7±0,5	4,1±0,5	3,3±0,4
Plazebo	3,9±0,4	3,5±0,4	4,8±0,5	4,4±0,4	3,7±0,4	3,6±0,4
Erinnerte Wörter morgens		25,3 Wörter gesamt, davon 12,9 (Fett) und 12,4 (Plazebo)				
Erinnerte Wörter abends		23,7 Wörter gesamt, davon 12,3 (Fett) und 11,5(Plazebo)				

Tabelle 4: Anzahl der erinnerten Wörter in den Kategorien essensbezogen, emotional und neutral zu Beginn und Ende des Versuchstages in Bedingung Fett versus Kontrollbedingung.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der intravenösen Gabe einer Fettinfusion auf das Nahrungsaufnahmeverhalten an fünfzehn männlichen gesunden Testpersonen untersucht. Ausgangspunkt war die Hypothese, dass die Infusion einer Fettlösung einen Einfluss auf das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme hat. In dieser Arbeit zeigte sich in der Nahrungsaufnahme sowie im subjektiven Hungergefühl keine signifikante Verminderung unter der Fettinfusion. Somit wurden die zusätzlich über die Infusion zugeführten Kalorien nicht über eine Reduktion der Nahrungsaufnahme vollständig kompensiert.

4.1 Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren zeigten sich in beiden Bedingungen zu Beginn des Versuchstages höher als im weiteren Tagesverlauf. Der tagesrhythmisch bedingte, morgendlich erhöhte Spiegel wurde durch die Nahrungsaufnahme und die damit verbundene Insulinwirkung reduziert. Im Vergleich zur Plazebobedingung waren in der Fettinfusionsbedingung die freien Fettsäuren erwartungsgemäß ab Infusionsbeginn signifikant erhöht. In der Plazebobedingung sanken die Werte initial ab und hielten sich im Tagesverlauf auf einem niedrigeren Level. Folgende geringe Schwankungen des Plasmaspiegels in beiden Bedingungen sind beispielsweise auf die Darreichung des Buffets und die daraus resultierende Nahrungsaufnahme zurückzuführen. In der Fettinfusionsbedingung kam es nach Beendigung der Infusion um 18:00 Uhr kam es zum erwarteten Abfall der freien Fettsäuren im Plasma in der Bedingung Fett. Als methodische Einschränkung sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass in der Betrachtung der Fettsäurespiegel die Verläufe nach 11:00 Uhr aufgrund der ad libitum Nahrungsaufnahme nicht alleinig auf die Infusion der Fettlösung zurückzuführen sind. Dass die erhöhten Fettsäurespiegel durch den vermehrten Verzehr bestimmter Makronährstoffe (beispielsweise durch die Aufnahme von Fetten) mitverursacht wurden ist jedoch eher unwahrscheinlich, da Nahrungsfette nicht als freie FS zirkulieren.

4.2 Nahrungsaufnahme vom Buffet

In der oralen Energieaufnahme zeigte sich unter der Bedingung Fett im Vergleich zur Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. Dies entspricht früheren Studien [82, 101, 102], in welchen ebenfalls kein signifikanter Effekt der intravenösen Fettsäureinfusionen auf die spontane Nahrungsaufnahme gefunden werden konnte. Im Gegensatz hierzu wurde jedoch in mehreren tierexperimentellen Studien nach intravenösen Lipidinfusionen eine Reduzierung der Nahrungsaufnahme von 60% bis zu 160% der infundierten Kalorien z.B. bei Ratten [103, 104] und Affen [81] gezeigt, wobei erhöhte, intravenöse Lipidkonzentrationen (Triglyceride, Glycerol, langkettige FS) zu einer Verminderung der spontanen Nahrungsaufnahme führten [79, 81]. Obici und Kollegen konnten in einer Studie über Ratten zeigen, dass intracerebroventricular verabreichte Fettsäuren eigenständig die Verfügbarkeit von Nährstoffen an das zentrale Nervensystem melden können, was eine weitere Ausschüttung von Signalstoffen in den Blutkreislauf beeinflusst, welche eine Reduzierung des Seruminsulinspiegels und der Glukosekonzentration im Blut induzieren [35]. Die Studie von Obici und Kollegen ist jedoch mit der vorliegenden Studie schwer zu vergleichen, da es sich um verschiedene Applikationsformen (intracerebroventrikular versus intravenös) handelt. Die periphere Gabe der Fettinfusionslösung scheint qualitativ einen geringeren Einfluss auf das Nahrungsaufnahmeverhalten zu haben als die zerebrale bzw. intraventrikuläre Gabe. Zudem sind die in Ratten gewonnenen Ergebnisse möglicherweise auch nicht direkt auf den Menschen übertragbar.

Ein interessanter Aspekt der hier vorgestellten Arbeit ist die unveränderte Makronährstoffzusammensetzung der oralen Energieaufnahme unter beiden Versuchsbedingungen. Eine derartige Übereinstimmung in der Nährstoffzusammensetzung lässt vermuten, dass die orale Nahrungsaufnahme durch Mechanismen reguliert und kontrolliert wird, welche unabhängig von dem potentiellen Einfluss einer intravenösen Lipidinfusionen sind.

Eine methodische Einschränkung des Versuchsaufbaus könnte die Tatsache sein, dass lediglich zum Ende des Versuchstages die Menge der oralen Energieaufnahme erfasst

wurde. Kurzfristige qualitative oder quantitative Änderungen der Nahrungsaufnahme während oder nach der Lipidinfusion ließen sich dadurch nicht erheben. So könnte beispielsweise eine geringere orale Aufnahme von Nahrungsfetten unter der Fettinfusionsgabe durch eine erhöhte Fettaufnahme nach Infusionsende kaschiert worden sein. Eine Untersuchung dieser Frage könnte genaueren Aufschluss über eine zeitliche Beeinflussung der Zusammensetzung aufgenommener Makronährstoffe und somit eine Beeinflussung der Energiehomöostase durch eine Lipidinfusion geben. Außer einer verlängerten Zeitspanne des Untersuchungszeitraumes könnten analoge Studien mit einem gesteigerten Fettanteil in den intravenösen Fettsäureinfusionslösungen klären, ob eine weitere Steigerung von Blutfetten eine Beeinflussung des aktiven Nahrungsaufnahmeverhaltens herbeiführen könnte.

4.3 Gesamtenergieaufnahme am Versuchstag

Die Gesamtkalorienmenge lag in der Bedingung Fett tendenziell höher als in der Kontrollbedingung, was dafür sprechen könnte, dass die Testperson die intravenöse Gabe der Fettlösung in der vorgegebenen Zeitspanne nicht wahrnahmen, beziehungsweise nicht durch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme ausglich. Dieses Ergebnis entspricht der Aussage einer Studie von Walls et al. aus dem Jahr 1989 [82], in welcher Nagetiere (Ratten) ihr Fressverhalten unter der Infusion einer Fettlösung kaum änderten, wohingegen sie unter einer isokalorischen Infusion von Glukose und Aminosäuren deutlich weniger fraßen. Die durch Walls und Kollegen untersuchte Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut führte somit zu keiner signifikanten Reduzierung der Nahrungsaufnahme im Gegensatz zur Glukoseinfusionslösung. Auch kam es zu keiner Zunahme der Nahrungsaufnahme nach Beendigung der Fettinfusion [82]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Fettinfusion lediglich über einen Tag infundiert. Die erhöhten freien Fettsäuren im Blut führten zu keiner Verminderung der spontanen Nahrungsaufnahme. Insgesamt wurden von den Testpersonen im Tagesverlauf folglich mehr Kalorien aufgenommen (Infusion+Mahlzeit) als in der Plazebobedingung, was auf längere Sicht (über Wochen und Monate) unter anderem in einer Fettgewebsvermehrung und Gewichtszunahme resultieren könnte. Interessanterweise zeigten frühere Studien [102], dass eine Fettinfusion direkt in das Ileum nachfolgend zu einer deutlichen Reduktion der während einer Mahlzeit

aufgenommenen Kalorien führte. Ein vergleichbarer Effekt wurde hingegen nicht nach einer intravenösen Fettinfusion vor der Mahlzeit gefunden.

Betrachtet man die Gesamtmenge der verzehrten Kalorien in den beiden Bedingungen der aktuellen Studie, so fällt eine insgesamt recht hohe Kalorienaufnahme pro Versuchstag auf (>3500 kcal/d), welche sicher den Energiebedarf der körperlich nicht aktiven Probanden deutlich übertraf. Raynor und Kollegen konnten in ihrer Studie beweisen, dass das Nahrungsaufnahmeverhalten deutlich durch die Art und Menge der angebotenen Nahrung beeinflusst wird [105]. Da in unserer Studie nach der Preloadaufnahme von 218 kcal ein reichhaltiges Frühstücksbuffet von insgesamt 5060 kcal, eine standardisierte warme Mahlzeit mit 1200 kcal und letztlich auch noch ein Snackbuffet mit einer vielseitigen Auswahl an süßen und salzigen Snacks von insgesamt nochmals 5010 kcal den Probanden offeriert wurde, muss eine Beeinflussung des Nahrungsaufnahmeverhaltens durch das hochkalorische Nahrungsangebot in Betracht gezogen werden.

4.4 Blutzuckerverläufe

Die Blutglukosewerte während des Versuchstages zeigten erwartungsgemäß sowohl nach der Kalorienaufnahme durch den Preload als auch nach der ersten Darreichung des reichhaltigen Buffets innerhalb der folgenden Stunde einen Anstieg in beiden Bedingungen. Die Schwankungen der Blutzuckerspiegel nach 11:00 Uhr sind in der ständigen Nahrungsaufnahme ad libitum in Form des reichhaltigen Buffets begründet. Der Blutzuckerspiegel in der Bedingung Fett lag im Zeitraum der Infusion der Fettlösung erwartungsgemäß signifikant höher als in der Kontrollbedingung. Aus früheren Studien ist bekannt, dass eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma zu einem verminderten Glukoseverbrauch und zu einer gesteigerten Glukoseproduktion in der Leber führt [106]. Dies wiederum hat einen erhöhten Blutglukosespiegel zur Folge. Die Erhöhung der Blutglukose brachte jedoch nicht den erwarteten Effekt der verminderten Nahrungsaufnahme mit sich. Dies könnte bedeuten, dass die erhöhte Blutglukose in Verbindung mit den erhöhten Fettsäuren eine differente Wertigkeit als Signal in der Energiehomöostase mit sich bringt als eine reine Erhöhung der Glukose im Plasma.

4.5 Insulinspiegel

Die Insulinspiegel zeigten in beiden Bedingungen ein erwartetes Maximum nach der Preloadaufnahme mit einem Anstieg des Seruminsulinspiegels während einer Stunde nach der Energieaufnahme und einem Abfall innerhalb der folgenden zwei Stunden. Währenddessen stieg vor 11:00 Uhr das Hungergefühl der Testpersonen deutlich an. Der erneute deutliche Anstieg des Insulinspiegels zwischen 11:00 Uhr und 12:00 Uhr wird ausgelöst durch die Energieaufnahme vom Buffet, anschließend erhöhte Plasmainsulinwerte spiegeln die von nun an spontane Nahrungsaufnahme ad libitum wieder. Insgesamt konnte in der Zeitspanne der Fettinfusion (08:00 Uhr bis 18:00 Uhr) ein erhöhtes Plasmainsulin im Vergleich zu der Placeboinfusion nachgewiesen werden. Die Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut führt wie erwartet zu einer kompensatorischen Insulinausschüttung [51, 106]. An dieser Stelle muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass eine Erhöhung der freien Fettsäuren ebenfalls eine Erhöhung der Plasmaglukose durch verminderten Glukoseverbrauch und gesteigerte Glukoseproduktion in der Leber [106] zur Folge hat, was wiederum zu einer Ausschüttung von Insulin aus den pankreatischen β -Zellen führt. Insgesamt spricht die Kombination von erhöhten Glukosewerten und Insulinwerten unter der Lipidinfusion für eine Verminderung der Insulinsensitivität bzw. der Entstehung einer relativen Insulinresistenz.

4.6 Symptomfragebögen und kognitive Funktionstests

Die **neuroglykopenen Symptome** zeigten im Tagesverlauf in beiden Bedingungen ähnliche und relativ konstante Verläufe. Dies ist dadurch erklärbar, als dass die Testpersonen durch den Preload um 8:00 Uhr und das folgende reichhaltige Buffet ab 11:00 Uhr bis zum Versuchsende zu keiner Zeit hypoglykämische Werte aufwiesen.

Die Gesamtwerte der **autonomen Symptome** unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Bedingungen. Trotz des von Obici und Kollegen vermuteten direkten Einflusses der freien Fettsäuren im Gehirn [35] und der sekundären Veränderung der Dynamik der Blutglukosekonzentration durch Fettsäuren [26, 27, 30] ließen sich weder in der isolierten Betrachtung des **Hungergefühls** oder **Appetits** noch bei der Untersuchung

des **Sättigungsgefühls** signifikante Unterschiede unter der Fettinfusion im Vergleich zur Kontrolllösung darstellen.

Die Erfassung des Gemütszustandes durch psychologische Symptome (**PANAS**) ergab in beiden Bedingungen sowohl bei den positiven als auch bei den negativen Eigenschaften keinen signifikanten Unterschied. Hier spiegelte sich folglich in den positiven Eigenschaften (aktiv, angeregt, interessiert) keine erhöhte Leistungsfähigkeit der Probanden unter Fettinfusion wieder. Die negativen Eigenschaften (ängstlich, bekümmert, nervös) befanden sich stets auf einem auffallend geringen Level, sodass hier ebenfalls keine Beeinflussung durch die Fettinfusion bemerkt werden konnte. Es konnte somit kein Einfluss auf Kognition oder Befindlichkeit der Testpersonen festgestellt werden.

In der **Stanford Schläfrigkeitsskala** konnte analog in den verschiedenen Bedingungen kein signifikanter Unterschied des Wachheitszustandes vermerkt werden, was gegen eine Beeinflussung der Vigilanz durch erhöhte Fettsäurespiegel spricht.

Die **Hungermotivation** wurde durch den modifizierten Stroop Interferenztest und den Wortwiedergabetest gemessen. Hierbei ergab sich entgegen unserer Erwartungen keine signifikante Erhöhung der Hungermotivation im **modifizierten Stroop Interferenztest**. Im **Wortwiedergabetest** zeigte sich kein signifikant erhöhtes Erinnerungsvermögen unter der Fettinfusionslösung wobei sich im zeitlichen Verlauf die Dynamik der einzelnen Wortkategorien änderte.

Ausblick

Der Fettstoffwechsel stellt einen wichtigen Faktor in der menschlichen Energiehomöostase dar. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Dauerinfusion einer Fettlösung mit einem Energiegehalt von 400 kcal über einen Zeitraum von zehn Stunden bei gesunden Testpersonen keinen signifikanten Einfluss auf das Nahrungsaufnahmeverhalten oder das Hungergefühl hat. Im klinischen Alltag bedeutet dies, dass beispielsweise auf onkologischen oder intensivmedizinischen Stationen zahlreiche Menschen, welche eine intravenöse parenterale Ernährung erhalten, dennoch unter einem Hungergefühl leiden könnten. Unter anderem im Hinblick darauf, dass einige Patientenverfügungen den Zusatz enthalten, dass „Hunger und Durstempfinden“ in jedem Fall gelöscht werden soll (künstliche Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme) stehen Ärzte hier möglicherweise vor einem ethischen Problem. Weiterführende Studien, welche die Effekte von verschiedenen Zusammensetzungen parenteraler Ernährungslösungen auf das Hungergefühl untersuchen, wären somit nicht nur von wissenschaftlichem sondern auch von klinischem Interesse.

Da zudem in der aktuellen Studie gesunde Testpersonen untersucht wurden, wären weitere ähnliche Untersuchungen bei Personen mit metabolischer Störung wie Adipositas oder Typ 2 Diabetes von großem Interesse.

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der bedrohlich rasant steigenden Prävalenz der Adipositas ist es von großem, wissenschaftlichem Interesse, die Regulation der Energiehomöostase genauer zu verstehen. Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Regulation des Nahrungsaufnahmeverhaltens, welche wahrscheinlich durch metabolische Signale stark beeinflusst wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob durch eine Beeinflussung der Energiezufuhr in Form einer intravenösen Infusion von Lipiden das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten beeinflusst werden kann. Hierfür wurde das spontane Nahrungsaufnahmeverhalten von 15 gesunden jungen Männer einmal während einer zehnstündigen Fettinfusion (400 kcal) und ein weiteres mal während einer gleich lang dauernden energieneutralen Natriumchlorid-Infusionslösung (0 kcal) untersucht. Die Versuche wurden einfach blind, in balancierter Reihenfolge und unter Tageszeitdeprivationsbedingungen durchgeführt. Die Untersuchung ergab unter der Gabe der Fettinfusionslösung keine signifikant verminderte Nahrungsaufnahme, wobei sich das Hungergefühl ebenfalls als nicht signifikant vermindert darstellte. Die Blutzucker-, Insulin- und Fettsäurespiegel im Blut verhielten sich erwartungsgemäß: die Fettinfusionslösung führte zu einem erhöhten Blutglukosespiegel sowie auch zu einer leichten Erhöhung der Insulinkonzentrationen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der aktuellen Studie durch die Gabe einer intravenösen Lipidinfusion beziehungsweise die dadurch bedingte Konzentrationserhöhung von freien Fettsäuren im Blut keine signifikanten Effekte auf Hungergefühle und das Nahrungsaufnahmeverhalten nachgewiesen werden konnten. In wie fern eine größere Menge oder Prolongation der Lipidinfusion zu einer signifikanten Veränderung des Nahrungsaufnahmeverhaltens führt, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Hypothetisches und vereinfachtes Modell der Energiehomöostase.

Abbildung 2: Modell der negativen Feedbackregulation durch Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit des Körperfettgehaltes.

Abbildung 3: Pathophysiologisches Modell des Energiestoffwechsels bei erhöhter Fettsäurezufuhr und Insulin-/Leptinresistenz.

Abbildung 4: Organigramm des Versuchsablaufs.

Abbildung 5: Konzentration der freien Fettsäuren im Verlauf des Versuchstages in den unterschiedlichen Bedingungen (Fett versus Plazebo).

Abbildung 6: Balkendiagramm der mittleren Werte der Nahrungsaufnahme vom Buffet am Versuchstag in kcal in den Bedingungen Fett und Plazebo mit Standardabweichungen und T- Test.

Abbildung 7: Nahrungsaufnahme vom Buffet in kcal unterteilt in Makronährstoffe (KH: Kohlenhydrate, F: Fett, EW: Eiweiß) in der Bedingung Plazebo (weiß) und Fett (schwarz).

Abbildung 8: Balkendiagramm der mittleren Werte der Gesamtenergieaufnahme in kcal in den Bedingungen Fett und Plazebo mit Standardabweichungen.

Abbildung 9: Verlauf der Blutglukosewerte in mmol/l während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Plazebo.

Abbildung 10: Plasmaspiegel des Insulin im Verlauf des Versuchstages in pmol/l in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Abbildung 11: neuroglykopen Symptome während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Plazebo.

Abbildung 12: autonome Symptome während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Plazebo.

Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Hungergefühls auf einer Skala von 0 (gar nicht hungrig) bis 9 (sehr hungrig) in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Sättigungsgefühls auf einer Skala von 0 (gar nicht satt) bis 9 (sehr satt) in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der subjektiven Aktivität auf einer Skala von 0 (gar nicht aktiv) bis 9 (sehr aktiv) in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Abbildung 12: autonome Symptome während des Versuchstages in den Bedingungen Fett und Plazebo.

Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Hungergefühls auf einer Skala von 0 (gar nicht hungrig) bis 9 (sehr hungrig) in den Bedingungen Fett versus Plazebo.

Tabelle 1: Überblick über orexigene und anorexigene Neuropeptide.

Tabelle 2: Nahrungsaufnahme/Energieaufnahme oral: vom Buffet (Frühstück + Snack + Mittagessen), unterteilt in einzelne Makronährstoffkomponenten (KH: Kohlenhydrate, Fett, EW: Eiweiß).

Tabelle 3: mittlere Gesamtenergieaufnahme pro Versuchstag (Preload + aktive Nahrungsaufnahme vom Buffet + Infusionslösung) in kcal in unterschiedlichen Bedingungen (Fett versus Plazebo).

Tabelle 4: Anzahl der erinnerten Wörter in den Kategorien essensbezogen, emotional und neutral zu Beginn und Ende des Versuchstages in Bedingung Fett versus Kontrollbedingung.

Anhang:

Essenstabelle I: Beispiel einer Auswertung der konsumierten Nahrung während eines Versuchstages

Essenstabelle II: orale Makronährstoff- bzw. Kcal-Zufuhr der Probanden 1-15

Literaturverzeichnis

1. WHO. *Obesity and overweight*. Fact sheet N°311; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html> 2006 [cited cited 2010].
2. Campfield, L.A. and F.J. Smith, *Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory*. *Physiol Rev*, 2003. **83**(1): p. 25-58.
3. Westerterp-Plantenga, M.S., *Protein intake and energy balance*. *Regul Pept*, 2008. **149**(1-3): p. 67-69.
4. Beller, M., et al., *COPI complex is a regulator of lipid homeostasis*. *PLoS Biol*, 2008. **6**(11): p. e292.
5. WHO, *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
6. Spiotta, R.T. and G.B. Luma, *Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents*. *Am Fam Physician*, 2008. **78**(9): p. 1052-1058.
7. Wyatt, S.B., K.P. Winters, and P.M. Dubbert, *Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem*. *Am J Med Sci*, 2006. **331**(4): p. 166-174.
8. Ford, E.S., W.H. Giles, and A.H. Mokdad, *Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(10): p. 2444-2449.
9. Schauder, O., *Ernährungsmedizin, 3. Auflage*, ed. E. GmbH. 2006, München.
10. Leyk, D., et al., *Sporting Activity, Prevalence of Overweight, and Risk Factors: Cross-Sectional Study of More Than 12 500 Participants Aged 16 to 25 Years*. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. **105**(46): p. 793-800.
11. Katzmarzyk, P.T., I. Janssen, and C.I. Ardern, *Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality*. *Obes Rev*, 2003. **4**(4): p. 257-290.
12. DGE, *Ernährungsbericht.Bonn*. 2004.
13. WHO, *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. **916**: p. i-viii, 1-149, backcover.
14. Ludwig, D.S., K.E. Peterson, and S.L. Gortmaker, *Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis*. *Lancet*, 2001. **357**(9255): p. 505-508.
15. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-1607.
16. Kopelman, P.G., *Obesity as a medical problem*. *Nature*, 2000. **404**(6778): p. 635-643.
17. Hubert, H.B., et al., *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1983. **67**(5): p. 968-977.
18. Kopelman, P.G. and C. Grace, *New thoughts on managing obesity*. *Gut*, 2004. **53**(7): p. 1044-1053.
19. Wirth, A., *[Obesity. Increased mortality caused by arteriosclerotic sequelae and carcinomas]*. *Internist (Berl)*, 1997. **38**(3): p. 214-223.

20. Fontaine, K.R., et al., *Years of life lost due to obesity*. *Jama*, 2003. **289**(2): p. 187-193.
21. Morton, G.J., et al., *Central nervous system control of food intake and body weight*. *Nature*, 2006. **443**(7109): p. 289-295.
22. Seeley, R.J. and S.C. Woods, *Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity*. *Nat Rev Neurosci*, 2003. **4**(11): p. 901-909.
23. Kalra, S.P., et al., *Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight*. *Endocr Rev*, 1999. **20**(1): p. 68-100.
24. Lenard, N.R. and H.R. Berthoud, *Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. **16 Suppl 3**: p. S11-22.
25. Schultes, B., et al., *Modulation of food intake by glucose in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(12): p. 2884-2889.
26. Peters, A., et al., *The selfish brain: competition for energy resources*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004. **28**(2): p. 143-180.
27. Mayer, J., *The glucostatic theory of regulation of food intake and the problem of obesity*. *Bull New Engl Med Cent*, 1952. **14**(2): p. 43-49.
28. Amiel, S.A., et al., *Ketone infusion lowers hormonal responses to hypoglycaemia: evidence for acute cerebral utilization of a non-glucose fuel*. *Clin Sci (Lond)*, 1991. **81**(2): p. 189-194.
29. Maran, A., et al., *Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia*. *Lancet*, 1994. **343**(8888): p. 16-20.
30. Schultes, B., et al., *Modulation of hunger by plasma glucose and metformin*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(3): p. 1133-1141.
31. Yang, X.J., et al., *Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms*. *Diabetes*, 1999. **48**(9): p. 1763-1772.
32. Levin, B.E., A.A. Dunn-Meynell, and V.H. Routh, *Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes*. *Am J Physiol*, 1999. **276**(5 Pt 2): p. R1223-1231.
33. Kennedy, G.C., *The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1953. **140**(901): p. 578-596.
34. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994. **372**(6505): p. 425-432.
35. Obici, S., et al., *Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake*. *Diabetes*, 2002. **51**(2): p. 271-275.
36. Stellar, E., *The physiology of motivation*. 1954. *Psychol Rev*, 1994. **101**(2): p. 301-311.
37. Gibbs, J., R.C. Young, and G.P. Smith, *Cholecystokinin decreases food intake in rats*. *J Comp Physiol Psychol*, 1973. **84**(3): p. 488-495.
38. Schmid, S.M., et al., *Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(8): p. 3044-3051.
39. Moran, T.H., *Gut peptides in the control of food intake: 30 years of ideas*. *Physiol Behav*, 2004. **82**(1): p. 175-180.
40. Strader, A.D. and S.C. Woods, *Gastrointestinal hormones and food intake*. *Gastroenterology*, 2005. **128**(1): p. 175-191.
41. Wren, A.M., *Gut and hormones and obesity*. *Front Horm Res*, 2008. **36**: p. 165-181.
42. Martin, L.J., et al., *Postprandial response of plasma insulin, amylin and acylated ghrelin to various test meals in lean and obese cats*. *Br J Nutr*, 2010: p. 1-10.

43. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake*. Nature, 2000. **404**(6778): p. 661-671.
44. Miyauchi, S., et al., *New frontiers in gut nutrient sensor research: free fatty acid sensing in the gastrointestinal tract*. J Pharmacol Sci, 2010. **112**(1): p. 19-24.
45. Murphy, K.G. and S.R. Bloom, *Gut hormones in the control of appetite*. Exp Physiol, 2004. **89**(5): p. 507-516.
46. Woods, S.C. and D.A. D'Alessio, *Central control of body weight and appetite*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11 Suppl 1): p. S37-50.
47. Yaswen, L., et al., *Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin*. Nat Med, 1999. **5**(9): p. 1066-1070.
48. Hagan, M.M., et al., *Long-term orexigenic effects of AgRP-(83---132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **279**(1): p. R47-52.
49. Niswender, K.D. and M.W. Schwartz, *Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities*. Front Neuroendocrinol, 2003. **24**(1): p. 1-10.
50. Bagdade, J.D., E.L. Bierman, and D. Porte, Jr., *The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects*. J Clin Invest, 1967. **46**(10): p. 1549-1557.
51. Elmadfa, I., *Ernährungslehre, 2. Auflage*, ed. V.E.U.G.C. Stuttgart. 2009, Stuttgart.
52. Wallum, B.J., et al., *Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(1): p. 190-194.
53. Baura, G.D., et al., *Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain*. J Clin Invest, 1993. **92**(4): p. 1824-1830.
54. Baskin, D.G., et al., *Insulin and insulin-like growth factors in the CNS*. Trends Neurosci, 1988. **11**(3): p. 107-111.
55. Zhao, W.Q. and D.L. Alkon, *Role of insulin and insulin receptor in learning and memory*. Mol Cell Endocrinol, 2001. **177**(1-2): p. 125-134.
56. Bohannon, N.J., et al., *Identification of binding sites for an insulin-like growth factor (IGF-I) in the median eminence of the rat brain by quantitative autoradiography*. Endocrinology, 1986. **119**(2): p. 943-945.
57. Corp, E.S., et al., *Localization of 125I-insulin binding sites in the rat hypothalamus by quantitative autoradiography*. Neurosci Lett, 1986. **70**(1): p. 17-22.
58. Hallschmid, M., et al., *Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man*. Physiol Behav, 2004. **83**(1): p. 55-64.
59. Hallschmid, M., et al., *Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women*. Diabetes, 2004. **53**(11): p. 3024-3029.
60. Woods, S.C., et al., *Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons*. Nature, 1979. **282**(5738): p. 503-505.
61. Banting, F.G., et al., *Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus*. Can Med Assoc J, 1922. **12**(3): p. 141-146.
62. Bado, A., et al., *The stomach is a source of leptin*. Nature, 1998. **394**(6695): p. 790-793.
63. Masuzaki, H., et al., *Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans*. Nat Med, 1997. **3**(9): p. 1029-1033.
64. Morash, B., et al., *Leptin gene expression in the brain and pituitary gland*. Endocrinology, 1999. **140**(12): p. 5995-5998.

65. Park, A.J. and S.R. Bloom, *Neuroendocrine control of food intake*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2005. **21**(2): p. 228-233.
66. Jequier, E., *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **967**: p. 379-388.
67. Wang, M.Y., et al., *Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(11): p. 4813-4819.
68. Chawla, A., et al., *Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files*. *Science*, 2001. **294**(5548): p. 1866-1870.
69. Oakes, N.D., et al., *Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding*. *Diabetes*, 1997. **46**(11): p. 1768-1774.
70. Ellmerer, M., et al., *Reduced access to insulin-sensitive tissues in dogs with obesity secondary to increased fat intake*. *Diabetes*, 2006. **55**(6): p. 1769-1775.
71. Halseth, A.E., D.P. Bracy, and D.H. Wasserman, *Limitations to basal and insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake in the high-fat-fed rat*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000. **279**(5): p. E1064-1071.
72. Boden, G., *Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance*. *Endocr Pract*, 2001. **7**(1): p. 44-51.
73. Krebs, M. and M. Roden, *Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature*. *Diabetes Obes Metab*, 2005. **7**(6): p. 621-632.
74. Kruszynska, Y.T., et al., *Fatty acid-induced insulin resistance: decreased muscle PI3K activation but unchanged Akt phosphorylation*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(1): p. 226-234.
75. Le Marchand-Brustel, Y., et al., *Fatty acid-induced insulin resistance: role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling*. *Biochem Soc Trans*, 2003. **31**(Pt 6): p. 1152-1156.
76. Boden, G., *Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver*. *Curr Diab Rep*, 2006. **6**(3): p. 177-181.
77. Boden, G., *Obesity and free fatty acids*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. **37**(3): p. 635-646, viii-ix.
78. Rapoport, S.I., *In vivo labeling of brain phospholipids by long-chain fatty acids: relation to turnover and function*. *Lipids*, 1996. **31 Suppl**: p. S97-101.
79. Lam, T.K., G.J. Schwartz, and L. Rossetti, *Hypothalamic sensing of fatty acids*. *Nat Neurosci*, 2005. **8**(5): p. 579-584.
80. Miller, J.C., J.M. Gnaedinger, and S.I. Rapoport, *Utilization of plasma fatty acid in rat brain: distribution of [¹⁴C]palmitate between oxidative and synthetic pathways*. *J Neurochem*, 1987. **49**(5): p. 1507-1514.
81. Woods, S.C., et al., *Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon*. *Am J Physiol*, 1984. **247**(2 Pt 2): p. R393-401.
82. Walls, E.K. and H.S. Koopmans, *Effect of intravenous nutrient infusions on food intake in rats*. *Physiol Behav*, 1989. **45**(6): p. 1223-1226.
83. Ahima, R.S., et al., *Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting*. *Nature*, 1996. **382**(6588): p. 250-252.
84. Wang, J., et al., *A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat*. *Nature*, 1998. **393**(6686): p. 684-688.
85. Spanswick, D., et al., *Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels*. *Nature*, 1997. **390**(6659): p. 521-525.
86. Spanswick, D., et al., *Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats*. *Nat Neurosci*, 2000. **3**(8): p. 757-758.

87. Harvey, J., et al., *Essential role of phosphoinositide 3-kinase in leptin-induced K(ATP) channel activation in the rat CRI-G1 insulinoma cell line*. J Biol Chem, 2000. **275**(7): p. 4660-4669.
88. Larsson, O., et al., *Activation of the ATP-sensitive K⁺ channel by long chain acyl-CoA. A role in modulation of pancreatic beta-cell glucose sensitivity*. J Biol Chem, 1996. **271**(18): p. 10623-10626.
89. Gribble, F.M., et al., *Mechanism of cloned ATP-sensitive potassium channel activation by oleoyl-CoA*. J Biol Chem, 1998. **273**(41): p. 26383-26387.
90. Loftus, T.M., et al., *Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors*. Science, 2000. **288**(5475): p. 2379-2381.
91. Westenhoefer, J., et al., *Cognitive control of eating behaviour and the disinhibition effect*. Appetite, 1994. **23**(1): p. 27-41.
92. Stunkard, A.J. and S. Messick, *The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger*. J Psychosom Res, 1985. **29**(1): p. 71-83.
93. Hoddes, E., et al., *Quantification of sleepiness: a new approach*. Psychophysiology, 1973. **10**(4): p. 431-436.
94. Veneman, T., et al., *Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia*. Diabetes, 1993. **42**(9): p. 1233-1237.
95. Watson, D., L.A. Clark, and A. Tellegen, *Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales*. J Pers Soc Psychol, 1988. **54**(6): p. 1063-1070.
96. Proctor, R.W., *Sources of color-word interference in the Stroop color-naming task*. Percept Psychophys, 1978. **23**(5): p. 413-419.
97. Schultes, B., et al., *Processing of food stimuli is selectively enhanced during insulin-induced hypoglycemia in healthy men*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30**(5): p. 496-504.
98. Bremer, J.P., et al., *Hormonal, subjective, and neurocognitive responses to brief hypoglycemia in postmenopausal women and age-matched men with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2006. **55**(3): p. 331-338.
99. Benedict, C., et al., *Intranasal insulin improves memory in humans*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(10): p. 1326-1334.
100. Shimizu, S., et al., *Enzymatic determination of serum-free fatty acids: a colorimetric method*. Anal Biochem, 1980. **107**(1): p. 193-198.
101. Nicolaidis, S. and N. Rowland, *Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance*. Am J Physiol, 1976. **231**(3): p. 661-668.
102. Welch, I., K. Saunders, and N.W. Read, *Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers*. Gastroenterology, 1985. **89**(6): p. 1293-1297.
103. Carpenter, R.G. and S.P. Grossman, *Plasma fat metabolites and hunger*. Physiol Behav, 1983. **30**(1): p. 57-63.
104. Piquard, F., A. Schaefer, and P. Haberey, *[Effects of glucose, aminoacid or lipid infusion on dietary self-selection in the rat]*. Physiol Behav, 1975. **15**(1): p. 41-46.
105. Raynor, H.A. and R.R. Wing, *Package unit size and amount of food: do both influence intake?* Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(9): p. 2311-2319.
106. Han, P., et al., *Effects of different free fatty acids on insulin resistance in rats*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008. **7**(1): p. 91-96.

Anhang

Essenstabelle I: Beispiel einer Auswertung der konsumierten Nahrung während eines Versuchstages

Ausgelieferte Menge	Cluster Code	Lebensmittel	Verzehrte Menge	KH (g)	Fett (g)	Protein (g)	Kalorien
Buffet:							
Frühstück							
4 Port. à 7,5 ml (30ml)		Kondensmilch	30 ml	3,24	1,20	2,25	33,52
6 Port. à 4g (24g)		Zucker	24 g	23,95	0,00	0,00	97,72
4 Pckg. a 250 ml (1000ml)		Milch	1000 g	47,60	35,00	33,00	652,49
2 x 200ml (400ml)		Erdbeermilch	400 ml	20,00	0,40	5,20	106,60
4 x 200ml (800ml)		Hohes C	800 ml	72,00	3,20	7,20	352,80
125ml		Vanillepudding	125 ml	20,75	3,50	3,50	131,31
5 Stück à 45g		Brötchen	225 g	114,08	3,04	16,72	561,97
3 Sch. à 55 g (165 g)		Vollkornbrot	165 g	67,49	2,15	11,93	344,02
1 Sch. à 30g		Weißbrot	30 g	14,43	0,38	2,12	71,09
6 Pckg. à 15g (105 g)		Butter	105 g	0,63	87,36	0,70	811,79
2 Pckg. à 25g (50g)		Konfitüre	50 g	33,55	0,08	0,17	138,25
2 Pckg. à 20g (40g)		Nutella	40 g	23,84	11,84	1,73	213,63
2 Pckg. à 20g (40g)		Honig	40 g	30,04	0,00	0,15	123,19
5 Sch. à 20g (100g)		Geflügelwurst	100 g	0,32	9,80	21,00	177,82
5 Sch. a 17 g (85g)		Cervelatwurst	85 g	0,23	27,54	17,09	325,14
5 Sch. à 20g (100g)		Schnittkäse	100 g	0,00	27,00	25,30	352,89
2 Pckg. à 16,65g (33,3g)		Philadelphia	33,3 g	1,03	9,16	2,00	96,92
1 Becher à 150g		Fruchtquark	150 g	25,95	3,90	7,50	172,61
2 Pckg. a 20g (40g)		Buko Kräuter	40 g	0,80	12,00	3,20	127,14
		Apfel	100 g	11,40	0,40	0,34	51,60
		Banane	100 g	21,40	0,18	1,15	93,69
		Birne	100 g	12,40	0,30	0,50	55,41
		Orange	100 g	9,19	0,20	1,00	43,44
Snacks							
40g		Chips	40 g	19,60	14,00	2,40	219,02
40g		Erdnusslocken	40 g	21,60	9,60	5,60	199,68
200g		Erdnüsse	200 g	18,54	96,80	50,20	1174,83
50g		Brotchips	50 g	32,35	6,90	5,90	219,85
3 x25g (75g)		Knoppers	75 g	39,00	24,00	6,00	405,23
15 à 8,33 (125g)		Toffifee	125 g	72,50	38,75	7,50	684,20
125g		Lachgummi	125 g	90,75	0,25	10,00	413,55
6 à 16g		Lakritz	96 g	64,32	0,10	2,40	273,15
3 à 25g (75g)		Müsliriegel	75 g	46,43	12,98	5,18	330,38
4 à 20g (80g)		Choco Cookies	80 g	48,40	19,84	5,36	402,56
100g		Alpenmilchschokolade	100 g	58,80	29,50	6,60	539,24
2 x 125g		Erdbeerjogurt	250 g	36,50	7,25	9,75	255,79
warme Mahlzeit							
2 x 250g		Kartoffeln	500 g	71,00	0,50	9,80	334,46
2 x 250g		Reis	500 g	120,00	0,85	11,10	542,93
		Kaisergemüse	100 g	2,38	0,21	2,10	20,25
		Bratensoße	10 g	0,61	0,82	0,49	12,08
		Tomatensalat	100 g	2,60	0,21	0,95	16,44
		Dressing	10 ml	0,63	1,08	0,29	13,73
		Schweineschnitzel	100 g	4,77	5,72	28,30	188,23
		Hähnchenbrust	100 g	0,27	0,84	25,20	112,12
15g		Magarine	15 g	0,06	12,00	0,03	111,13
		Gesamt		1305,42	520,81	358,88	11603,88

Essenstabelle II: orale Makronährstoff- bzw. Kcal-Zufuhr der Probanden 1-15

(KH: Kohlenhydrate, F: Fett, EW: Eiweiß; Angaben jeweils in Gramm)

Unter Fettinfusionslösung:

Proband	KH	F	EW	Kcal
1	269	119	166	2874
2	231	138	94	2609
3	234	128	177	2865
4	311	102	118	2700
5	410	162	132	3714
6	425	164	109	3692
7	304	54	96	2131
8	420	117	84	3140
9	436	131	90	3356
10	274	97	85	2360
11	550	145	107	4022
12	419	184	118	3893
13	421	193	99	3904
14	219	136	82	2483
15	432	137	135	3582

Unter Plazeboinfusionslösung:

Proband	KH	F	EW	Kcal
1	389	149	139	3531
2	270	148	95	2853
3	330	113	140	2965
4	413	140	124	3484
5	441	169	136	3922
6	349	120	112	2992
7	279	106	120	2604
8	475	127	92	3492
9	390	94	69	2736
10	310	118	102	2774
11	457	152	130	3799
12	307	225	170	4025
13	526	183	112	4296
14	273	150	103	2923
15	402	155	153	3699

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. H. Lehnert für die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. B. Schultes für die Überlassung des Themas, das mir entgegengebrachte Vertrauen, die ausgezeichnete Betreuung und die sehr gute wissenschaftliche Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte besonders Herrn Dr. med. S. Schmid für die hervorragende Betreuung dieser Studie, Unterstützung und Hilfsbereitschaft sowie die wertvollen Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit danken.

Frau Dr. B. Wilms und Herrn Dr. M. Hallschmid gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit und ihre stete Hilfsbereitschaft bei Fragen zur Statistik.

Für die organisatorische Hilfestellung im Schlaflabor bedanke ich mich an dieser Stelle ebenso ausdrücklich bei Frau Dr. med. C. Jauch-Chara und allen Mitarbeitern der Klinischen Forschergruppe Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck für ihre stetige Unterstützung und für die Bestimmung der Hormonkonzentrationen.

Ich danke meinem Mitdoktoranden Herrn F. Courbiere für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die mir sehr viel Freude bereitet hat.

Besonderer Dank gilt meinem Freund Sebastian für seine Hilfe, sein Verständnis und seine Geduld, während der Zeit meiner Promotion und darüber hinaus.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die motivierende Unterstützung. Insbesondere meinen Eltern und meinen Geschwistern sei auf diesem Weg herzlich für ihren Rat und Ihre liebevolle Unterstützung gedankt.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Inga Birgit Frey, an Eides statt, dass ich die vorliegende Doktorarbeit mit dem Titel „Modulation von spontanem Nahrungsaufnahmeverhalten durch intravenöse Gabe von Fetten“ selbständig verfasst habe und die Literaturquellen vollständig angegeben sind. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Dissertationsschrift dienten mir die darin angegebenen Materialien und Geräte.

Inga Birgit Frey

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Inga Birgit Frey
Anschrift: Gartenstrasse 48
76133 Karlsruhe
Geburtsdatum: 20. September 1982
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang

Seit 01.08.10 Assistenzärztin an der Klinik für Herzchirurgie, Intensivstation

Studium

SS 10 Promotionssemester an der Universität zu Lübeck
11.11.09 Erteilung der Approbation als Ärztin
10.11.09 Bestehen des „zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung“
WS 05/06 - WS 09 Humanmedizinstudium in Lübeck
09.09.2005 Bestehen des „Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung“
WS 03/04 - SS 05 Zahnmedizinstudium Universität Heidelberg

Schulische Ausbildung

25.06.2002 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife
(Markgrafengymnasium Karlsruhe Durlach)