Aus der Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hendrik Lehnert

Zerebraler Energiestoffwechsel und Wachheit bei psychosozialem Stress

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Hannah Dorothea Berg, geb. Wischnath

aus Frankenberg/Eder

Lübeck 2019

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2020

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 15.09.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**

Abbildungsverzeichnis ..... **V**

Tabellenverzeichnis ..... **VII**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VIII**

1. Einleitung **1**

1.1. Die Sonderstellung des Gehirns in der Energieversorgung **1**

1.1.1. „Selfish Brain"-Theorie: Die Lieferkette des Gehirns 3

1.1.2. „brain-pull" durch Stresssystemaktivierung 4

1.2. Stress **6**

1.2.1. Stresstheorien 6

1.2.2. Verschiedene Arten von Stress 7

1.2.3. Unsicherheit und die akute Stressreaktion 7

1.2.4. Auswirkungen von akutem Stress auf die Vigilanz 9

1.3. Auswirkungen von Stress auf Lernprozesse **10**

1.3.1. Einfluss von Glukokortikoiden auf die synaptische Plastizität 10

1.4. Habituation an chronische Stressbelastungen als Beispiel für Toleranzausbildung **11**

1.5. Das Konzept der Allostase und toxischer Stress **12**

2. Material und Methoden **15**

2.1. Probandenrekrutierung **15**

2.2. Studienprotokoll **17**

2.3. Trier Social Stress Test **23**

2.4. Messung von autonomen und neuroglukopenischen Symptomen, Stimmung und Wachheit **24**

2.5. Labormethoden **25**

2.6. Statistik **26**

3. Ergebnisse **27**

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation **27**

3.2. HPA-Reaktivität bei normalgewichtigen und übergewichtigen Männern **29**

3.3. Keine Hypervigilanz bei übergewichtigen Männern **33**

3.4. Keine Neuroglukopenie im Anschluss an eine psychosoziale Stressbelastung bei übergewichtigen Männern ... 35
3.5. Gute Stimmung erfordert die Erholung von HPA-Überaktivierung und Neuroglukopenie ... 37
4. Diskussion ... 41
4.1. HPA-Reaktivität bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern ... 41
4.2. Unterschiede im Vigilanzzustand und im Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen ... 44
4.3. Einfluss von Stress auf die Stimmung und die Nahrungsaufnahme ... 46
4.4. Mögliche Mechanismen einer Habituation ... 48
4.4.1. Die Rolle des Endocannabinoid-Systems bei der Habituation ... 49
4.4.2. Locus coeruleus Aktivität als Vermittler einer Habituation ... 51
4.4.3. Unterschiedliche genetische und epigenetische Regulation in PFC, Amygdala und Hippocampus und Einfluss auf LTP ... 53
4.5. Auswirkungen von chronischem Stress auf die Energieversorgung des Gehirns und die Körperform ... 56
4.5.1. Phänotypische Plastizität ... 57
4.5.2. Das Adipositas-Paradoxon – Zeichen einer Habituation oder Folge eines „ungenauen" anthropometrischen Parameters? ... 58
4.5.3. Stressreduktion als Therapieansatz ... 61
5. Zusammenfassung ... 65
6. Literaturverzeichnis ... 67
7. Anhang ... 81
7.1. Ethik-Votum ... 81
7.2. Aushang ... 82
7.3. Probandeninformation und Einwilligungserklärung ... 83
7.4. Randomisierung der Versuchsbedingungen ... 90
7.5. Fragebogen zum Essverhalten (FEV) ... 91
7.6. Beck-Depressions-Inventar (BDI) ... 93
7.7. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) ... 95
7.8. Symptom-Rating-Skala ... 96
7.9. Fatigue Severity Scale (FSS) prä ... 97
7.10. FSS post ... 98

7.11. Stress-Reaktivitäts-Skala (SRS) 100
7.12. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS) 104
7.13. TSST Instruktion Versuchsleiter 109
7.14. TSST Fragen 110
7.15. TSST Rechenaufgabe 111

8. Danksagung 113

9. Lebenslauf 114

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Die Lieferkette des Gehirns (nach Peters und Langemann, 2009) 4
- Abbildung 2: ACTH- und Cortisolkonzentrationen unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern 30
- Abbildung 3: Konzentrationen der Katecholamine unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern 31
- Abbildung 4: Reaktion des autonomen Nervensystems unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern 32
- Abbildung 5: Angaben zur Vigilanz unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern 34
- Abbildung 6: Neuroglukopenische Symptome unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern 36
- Abbildung 7: Die Stimmung besserte sich mit dem Rückgang der HPA-Aktivierung und der neuroglukopenischen Symptome.....38
- Abbildung 8: Depolarisationsinduzierte Suppression der Inhibition im präfrontalen Kortex (nach Peters und McEwen 2015) 50

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ablauf eines Versuchstages (verkürzt, exemplarisch für die Stressbedingung) 21
- Tabelle 2: Zusammensetzung und Nährwerte des reichhaltigen Buffets 22
- Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation 28
- Tabelle 4: Überblick über den Zusammenhang zwischen Neuroglukopenie, HPA-Überaktivierung und schlechter Stimmung (übergewichtige Probanden). .39
- Tabelle 5: Überblick über den Zusammenhang zwischen Neuroglukopenie, HPA-Überaktivierung und schlechter Stimmung (normalgewichtige Probanden) 39

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonylglycerol
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACE	*Adverse childhood experiences*, ungünstige Kindheitserfahrungen
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AEA	N-Arachidonylethanolamid
AMPA	*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	*Brain derived neurotrophic factor*
BE	Blutentnahme
BMI	Body-Mass-Index
CIS	*Cerebral insulin suppression*, zerebrale Insulinsuppression
CB	Cannabinoid-Rezeptor
CNH	Zentrales Homöostasenetzwerk
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DSI	Depolarisationsinduzierte Suppression der Inhibition
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
FSS	*Fatigue severity scale*
GABA	γ-Aminobuttersäure
GLUT	Glukosetransporter
GR	Glukokortikoidrezeptor
GSK-3β	Glykogen-Synthase-Kinase-3β
HPA	*Hypothalamic-pituitary-adrenal*, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
HRV	*Heart rate variability,* Variabilität der Herzfrequenz
IUGR	*Intrauterine growth restriction*, intrauterine Wachstumsverzögerung
KEF	Klinisch-experimentelle Forschung

LC	Locus coeruleus
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
mGlu	Metabotroper Glutamatrezeptor
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPY	Neuropeptid Y
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
Prä-SMA	Präsupplementärer motorischer Kortex
PVN	Nucleus paraventricularis
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SRS	Stress-Reaktivitäts-Skala
SUPRIM	Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care Project
SVF	Stressverarbeitungsfragebogen
SWITCHD	Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease
TICS	Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress
TrkB	Tropomyosin Rezeptor Kinase B
TSST	*Trier Social Stress Test*
vlPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
VMH	Ventromedialer Hypothalamus
vmPFC	Ventromedialer Hypothalamus
WC	*Waist circumference,* Taillenumfang
WHR	*Waist-to-hip-ratio*, Taille-Hüft-Verhältnis
WHtR	*Waist-to-height-ratio*, Taille-Größen-Verhältnis

1. Einleitung

1.1. Die Sonderstellung des Gehirns in der Energieversorgung

Das menschliche Gehirn hat eine Sonderstellung in der Energieversorgung des Körpers (Peters et al., 2004). Es steht in der Hierarchie an erster Stelle vor allen anderen Organen. Ohne ein gut versorgtes Gehirn gibt es auch für den Rest des Körpers kein Überleben. Dies konnte schon kurz nach dem ersten Weltkrieg durch Untersuchungen an Menschen, die an Unterernährung verstorben waren, gezeigt werden. Das Abwiegen der Organe ergab, dass das Gehirn unter Hungerbedingungen nur 2% oder weniger an Masse verlor. Andere innere Organe wie Herz, Leber und Nieren hatten im Gegensatz dazu bis zu 40% ihrer Masse verloren (Krieger, 1921). In aktuellen Studien werden moderne bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt um Organvolumina und davon ausgehend die Masse der Organe zu bestimmen. So wurde beispielsweise der Einfluss einer Kalorienreduktionsdiät auf die Masse des Gehirns sowie der übrigen Körperorgane untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei übergewichtigen Probanden nach einer solchen Diät nur die Masse des Gehirns konstant blieb, während alle anderen Organe an Masse abnahmen (Bosy-Westphal et al., 2009; Peters et al., 2011). Eine Untersuchung an Patientinnen mit Anorexia nervosa konnte ebenfalls keine Volumenunterschiede des Gehirns im Vergleich zu normalgewichtigen gesunden Frauen nachweisen (Fuglset et al., 2016). Auch aus dem Bereich der Pränatalmedizin könnten Untersuchungen aus dem Schwangerschaftsverlauf wachstumsretardierter Feten Hinweise für die Sonderstellung des Gehirns geben. Die Ursachen für eine Wachstumsverzögerung (IUGR[1]) können maternale, plazentare, fetale und genetische Abnormalitäten sein (Sharma et al., 2016). In den meisten Fällen (70-80%) ist die Ursache eine Plazentainsuffizienz, die zu Versorgungsschwierigkeiten beim Fetus mit Sauerstoff- und Nährstoffmangel führt (Cohen et al., 2015, Sharma et al., 2016). Dann kann es im Rahmen eines kardiovaskulären Anpassungsmechanismus zum Auftreten eines erhöhten zerebralen Blutflusses kommen, der sich im Ultraschall

[1] englisch *intrauterine growth restriction*. Geburtsgewicht <10. Perzentile entsprechend des Gestationsalters (Cohen et al., 2015)

als „brain-sparing“ [2] darstellen lässt. Durch die Umverteilung in der fetalen Blutzirkulation entsteht ein asymmetrisches Wachstum der Feten mit einem im Vergleich zum Körper höheren Kopfwachstum. In einer weiteren MRT-Studie wurde das pränatale Wachstum von normal entwickelten Feten und von Feten mit verschiedenen Grunderkrankungen im Schwangerschaftsverlauf beobachtet. Bei den Feten mit Grunderkrankung zeigte sich in 87,5% eine Wachstumsverzögerung mit einem Körpervolumen unter der 10. Perzentile. Das Hirnvolumen dieser Feten lag jedoch nur in 37,5% unter der 10. Perzentile (Gong et al., 1998).

Neben dieser Sonderstellung fällt das Gehirn durch einen besonders hohen Energieverbrauch auf. Obwohl das Gehirn nur 2% des Körpergewichts ausmacht, verbraucht es ca. 65% der zirkulierenden Blutglukose. Dies entspricht ungefähr 130g Glukose pro Tag (Reinmuth et al., 1965). Dabei ist das Gehirn fast ausschließlich auf Glukose als Energieträger angewiesen. Andere Körperorgane und die Skelettmuskulatur können hingegen auch Proteine und Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzen. Nur in Energiemangelsituationen, wie z.B. bei Hungerbedingungen, körperlicher Belastung oder psychischem Stress, kann das Gehirn auf alternative Substrate wie Laktat und Ketonkörper ausweichen (Kubera et al., 2012b; Mansell und Macdonald, 1989; Owen et al., 1967). Dass das Gehirn Laktat als Substrat nutzen kann, haben Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien gezeigt: unter intravenöser Applikation von Laktat nahm die zerebrale Glukoseaufnahme ab (Smith et al., 2003). Dies zeigt, dass Laktat die Blut-Hirn-Schranke überwinden und den Energiebedarf des Gehirns decken kann.

Da das Gehirn nur über eine sehr geringe Speicherkapazität verfügt, muss es kontinuierlich Energie aus dem Körper anfordern. Dies geschieht in Abhängigkeit von dem Energiebedarf der Neurone: im Tiefschlaf sinkt der Glukosebedarf des Gehirns um 27% (Boyle et al., 1994), während zerebrale Aktivierung zu einer Steigerung des Glukosebedarfs führt (Madsen et al., 1995).

[2] englisch wörtlich „Schonung des Gehirns“

1.1.1. „Selfish Brain“-Theorie: Die Lieferkette des Gehirns

In der „Selfish Brain“ [3] -Theorie ist beschrieben, wie das Gehirn seine Energieversorgung sicherstellt (Peters et al., 2004). Mit Hilfe eines Lieferketten-Modells, wie es auch in der Ökonomie verwendet wird, wird der Energiefluss zum Endverbraucher Gehirn dargestellt (siehe Abbildung 1, nach Peters und Langemann, 2009). In dem Modell gelangt die Energie beispielsweise durch einen Einkauf aus der entfernten Umgebung in die nahe Umgebung, über Nahrungsaufnahme in das Blut und von dort in das Gehirn. Bei Überkapazitäten im Blut kann Energie in Muskulatur und Fettgewebe gespeichert werden.

Im Bereich der Logistik werden in solchen Lieferketten zwei Regulationsmechanismen unterschieden, das sogenannte „push“-Prinzip und das „pull“-Prinzip. „Push“ beschreibt die Regulation des Waren- oder Energieflusses durch den Anbieter, während „pull“ die Regulation durch die Nachfrage des Empfängers („on-demand“) beschreibt (Peters und Langemann, 2009). Dabei hat die Versorgung über das „pull“-Prinzip für den Endverbraucher ökonomische Vorteile: schnelle Verfügbarkeit bei nur minimaler Speicherkapazität (Slack et al., 2004).

[3] englisch egoistisches Gehirn

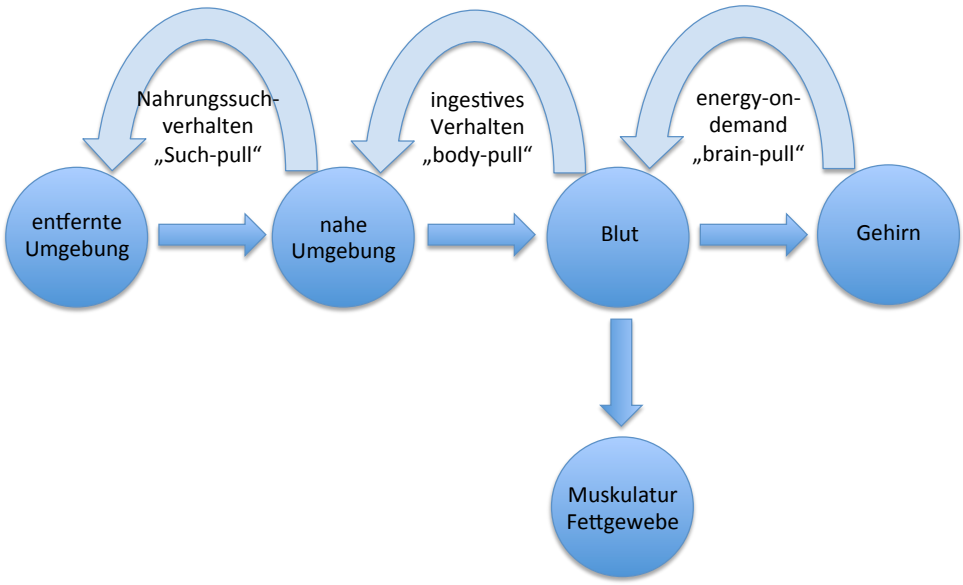


Abbildung 1: Die Lieferkette des Gehirns (nach Peters und Langemann, 2009)

1.1.2. „brain-pull“ durch Stresssystemaktivierung

Die „Selfish-Brain“-Theorie beschreibt, wie das Gehirn über einen aktiven Prozess, den sogenannten „brain-pull“, Energie aus dem Körper anfordern kann (siehe Abbildung 1). Die Energieanforderung erfolgt dabei über eine Aktivierung des Stresssystems bestehend aus HPA-Achse[4] und sympathischem Nervensystem.

Ein wichtiger „brain-pull“-Mechanismus ist die zerebrale Insulinsuppression (CIS) (Hitze et al., 2010; Kubera et al., 2012a; Zug, 2015). Im Fall eines zerebralen Energiemangels wird über Glukose-sensitive Neurone im Bereich der medialen Amygdala und des ventromedialen Hypothalamus das sympathische Nervensystem aktiviert (Miki et al., 2001; Zhou et al., 2010). Sympathische Efferenzen inhibieren die Insulinsekretion aus den β-Zellen des Pankreas (Ahrén, 2000). Außerdem inhibieren Noradrenalin und Adrenalin an Adipozyten die Translokation des insulinabhängigen Glukosetransporters-4 (GLUT-4) an die Zellmembran, so dass dort eine geringere Glukoseaufnahme erfolgt (Mulder et al.,

[4] englisch hypothalamic-pituitary-adrenal-axis, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

2005). Dadurch gelangt ein großer Teil der im Blut zirkulierenden Glukose über den insulinunabhängigen GLUT-1 über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn (Hasselbalch et al., 1995; Seaquist et al., 2001) und wird nicht im peripheren Muskel- und Fettgewebe gespeichert.

Ein weiterer „brain-pull"-Mechanismus ist die Anforderung von Laktat („cerebral lactate demand") unter psychosozialen Stressbedingungen (Kubera et al., 2012b). Dabei stammt das Laktat zum einen aus den Nachbarzellen der Neuronen, den Astrozyten (Pellerin und Magistretti, 1994), und zum anderen aus dem Körper. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt im Skelettmuskel zu einer erhöhten Produktion von Laktat (Hamann et al., 2001; James et al., 1999; Meyer et al., 2005).

Auch die Anforderung von Ketonkörpern stellt einen „brain-pull"-Mechanismus dar (Kubera et al., 2014). Über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems erfolgt eine Freisetzung von freien Fettsäuren aus viszeralen Fettdepots in die Pfortader (Davis und Tate, 2001). In der Leber werden diese freien Fettsäuren in β-Hydroxybutyrat umgewandelt und dienen der Deckung des zerebralen Energiebedarfs (Newman und Verdin, 2017). Bei einer experimentell erzeugten psychosozialen Stressbelastung steigt die Konzentration von β-Hydroxybutyrat im Serum um mehr als 400% an (Kubera et al., 2014).

Außerdem wird durch die Aktivierung des Stresssystems die Herzfrequenz erhöht, so dass über das gesteigerte Herzminutenvolumen die Versorgung des Gehirns mit Energie und Sauerstoff ebenfalls erhöht wird (Jones et al., 2011).

1.2. Stress

1.2.1. Stresstheorien

„Stress“ ist eine Übersetzung aus dem Englischen und bedeutet so viel wie „Hektik, Anstrengung“ [5] (Kluge, 1989). Obwohl in der heutigen westlichen Welt jede Person ein individuelles Verständnis dafür hat, was sie als Stress empfindet, gibt es keine einheitliche wissenschaftliche Definition.

Historisch entstand die Stressforschung aus der physiologischen Beschreibung der „fight-or-flight“-Reaktion durch Cannon 1914 und die Beschreibung des „Allgemeinen Anpassungssyndroms“ durch Selye (nach Goldstein und Kopin, 2007; Selye, 1950). Sowohl Cannon als auch Selye konnten nachweisen, dass verschiedene innere und äußere Stressoren eine gleich ablaufende Stressreaktion im Körper auslösten. Cannon stellte dabei die Aktivierung des sympathischen Nervensystems in den Vordergrund, Selye die HPA-Achsenaktivierung. Dass sowohl HPA-Achse als auch sympathisches Nervensystem Teil der Stressreaktion sind, konnte in der Zwischenzeit in vielen verschiedenen Studien gezeigt werden (Godoy et al., 2018).

Daneben gibt es auch eine psychologische Dimension von Stress. Lazarus hob mit dem „Transaktionalen Stressmodell“ die Bedeutung der individuellen Wahrnehmung und Bewertung eines Stressors („appraisal“) sowie des Umgehens mit einem solchen Stressor („coping“) hervor (Lazarus, 1991). Nach Mason sind für das Auslösen einer Stressreaktion vor allem die Neuartigkeit, Unvorhersehbarkeit und Unbeherrschbarkeit einer Situation grundlegend (Mason, 1968). De Berker et al. konnten zeigen, dass die subjektive Bewertung einer Situation als „unsicher“ mit einer erhöhten Stressreaktion verbunden war (de Berker et al., 2016). Nach der aktuellen Definition von Peters, McEwen und Friston wird Stress hervorgerufen, wenn nicht sicher ist, mit welcher Handlungsmöglichkeit das eigene zukünftige physische, mentale und soziale Wohlergehen gewahrt werden kann (Peters et al., 2017). Grundlage dieser Definition von Stress als Unsicherheit waren dabei Aspekte aus der

[5] von lateinisch *stringere* straff anziehen, zusammenziehen

Wahrscheinlichkeitsrechnung und der Informationstheorie zur Funktionsweise des menschlichen Gehirns nach bayesianischem Prinzip[6]. Die metabolischen Energiekosten des Gehirns hängen vom Grad der Unsicherheit ab, welcher durch die informationstheoretische Größe der „Freien Energie" abgebildet werden kann[7] (Peters, 2018).

1.2.2. Verschiedene Arten von Stress

Obwohl „Stress" umgangssprachlich negativ besetzt ist, lassen sich verschiedene Arten von Stress unterscheiden. 1) Positiver Stress, der mit einem guten, befriedigenden Ergebnis Sicherheit wieder herstellen kann und Selbstvertrauen schafft. 2) Tolerierbarer Stress, der zwar nicht die Sicherheit wiederherstellen kann, bei dem durch Puffermechanismen wie Habituation, Bewältigungsstrategien oder Unterstützung durch Bezugspersonen ein stabiler Zustand erreicht wird. 3) Toxischer Stress, bei dem die Puffermechanismen versagen und das Individuum einem hohen Risiko für physische und psychische Morbidität und Mortalität ausgesetzt ist (Crum et al., 2013; McEwen, 2017; Peters und McEwen, 2015). Der individuelle Umgang mit Stressbelastungen bestimmt somit das Auftreten schädlicher Stressfolgeerkrankungen.

1.2.3. Unsicherheit und die akute Stressreaktion

Am Anfang einer Stressreaktion steht die Wahrnehmung und Bewertung eines Stressors. Stressoren können physiologischer Art sein (beispielsweise Blutungen, Sauerstoffmangel, Infektionen) oder psychologischer Art (beispielsweise Konflikte im Privat- oder Berufsleben). Alle Stressoren bedeuten eine potentielle oder reale Bedrohung des gegenwärtigen oder zukünftigen individuellen Wohlergehens und somit Unsicherheit (Godoy et al., 2018; Peters, 2018). Nach aktuellem

[6] nach dem englischen Mathematiker Thomas Bayes (1701-1761). Annäherung an eine Wahrscheinlichkeit („Posterior") ausgehend von persönlichem Vorwissen oder Überzeugungen („Prior") mit Erkenntnissen aus neuen Informationen (nach Peters, 2018).

[7] Freie Energie in der Informationstheorie bezeichnet dabei „die Menge an Information, die einer Person fehlt [...] die Realität bestmöglich mit ihrem internen Modell abzubilden" und wird in Bit gemessen (Peters, 2018). Vorhersagefehler sind wiederum gleichbedeutend mit Freier Energie und bilden den Grad an Unsicherheit ab. Information kann demnach dazu beitragen, Unsicherheit zu reduzieren (nach Peters, 2018).

Forschungsstand ist die höchste Ebene von Wahrnehmung und Bewusstsein in unserem Gehirn im lateralen präfrontalen Kortex (PFC) lokalisiert (Odegaard et al., 2017). Wichtig für die Bewertung einer Stresssituation sind individuelle Zielerwartungen und Überzeugungen, die im Gehirn im ventromedialen PFC (vmPFC) sowie dem orbitofrontalen Kortex (OFC) kodiert sind. Außerdem sind bereits bekannte Lösungsstrategien von Bedeutung, die im prä-supplementären motorischen Kortex (prä-SMA) gespeichert sind (Boorman et al., 2013; Peters et al., 2017). Durch Verbindungen dieser Areale mit dem anterioren cingulären Kortex (ACC) erfolgt eine Einschätzung, ob die gegenwärtige Situation mit bekannten Strategien im Einklang mit den individuellen übergeordneten Zielen gelöst werden kann (Kolling et al., 2016; Lee et al., 2007). Wird eine Situation als sicher eingeschätzt, erfolgt über prä-SMA und motorischen Kortex die Einleitung der entsprechenden Verhaltensantwort. Wird jedoch im ACC die Auswahl der richtigen Strategie als unsicher bewertet, erfolgt über die Aktivierung der Amygdala die Einleitung der akuten Stressreaktion. Funktionelle MRT (fMRT)-Studien zeigen, dass Unsicherheit zu einer Aktivierung des ACC und der Amygdala führt (Sarinopoulos et al., 2010). Die Amygdala spielt eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Gefühlen, der Entstehung von Ängsten und daraus resultierend in der Vermittlung von vegetativen Reaktionen und Verhaltensweisen (Janak und Tye, 2015; McEwen, 2007). Von der Amygdala aus reichen Projektionen zu Teilen des ventromedialen Hypothalamus (VMH) und zum Nucleus paraventriculairs (PVN) sowie zum Locus coeruleus (LC) (Peters et al., 2017; Ulrich-Lai und Herman, 2009). Diese Hirnregionen spielen eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der akuten Stressreaktion durch Aktivierung der HPA-Achse (VMH), des sympathischen Nervensystems (PVN) und Erhöhung der Vigilanz (LC). Dies lässt sich in erhöhten Blutkonzentrationen der Stresshormone Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin sowie autonomen Symptomen wie beispielsweise einer erhöhten Herzfrequenz nachweisen. Die neuroendokrine und autonome Stresssystemaktivierung stellt als „brain-pull“ die Energieversorgung des Gehirns bei erhöhtem Bedarf sicher. Cortisol und die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind darüber hinaus wichtig für

Lernprozesse und die Gedächtnisbildung, um gefährliche, unsichere Situationen in Zukunft zu vermeiden (Peters et al., 2017).

1.2.4. Auswirkungen von akutem Stress auf die Vigilanz

Der Locus coeruleus (LC) umfasst eine noradrenerge Zellgruppe im Hirnstamm und spielt eine wichtige Rolle in der Vermittlung von Wachheit und Aufmerksamkeit (Berridge et al., 2012; Reyes et al., 2011; Valentino und van Bockstaele, 2008). Dies spiegelt sich in den weit verteilten Projektionen wider, die vom LC in fast alle anderen Hirnregionen reichen. Gleichzeitig erhält der LC Afferenzen aus nahezu allen Hirnregionen (Schwarz et al., 2015).

Die Neurone des LC weisen zwei verschiedene Aktivitätsmuster auf, phasische und tonische Aktivität (Berridge und Waterhouse, 2003). Im entspannten Wachzustand zeigen die Neurone bei einer moderaten tonischen Grundaktivität ein phasisches Entladungsmuster und ermöglichen so selektive Aufmerksamkeit. Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich währenddessen ein für die Reizverarbeitung spezifisches Erregungsmuster in einer begrenzten Anzahl kortikaler Regionen (Berridge et al., 2012). Während einer Stressreaktion ändert sich die tonische Aktivität und zeigt ein hochfrequentes Entladungsmuster. Dadurch sind keine phasischen Aktivierungsschübe mehr möglich. Auch die Fähigkeit zu gerichteter Aufmerksamkeit ist eingeschränkt (Berridge und Waterhouse, 2003). Stattdessen besteht bei sehr hoher tonischer Aktivität eine Hypervigilanz mit einer erhöhten Distraktibilität, d.h. erhöhten Ablenkbarkeit durch andere Reize. Dies erleichtert die Suche nach neuen, alternativen Verhaltensstrategien (Aston-Jones und Cohen, 2005). Im EEG spiegelt sich dies in einer neuronalen Aktivierung in vielen verschiedenen Hirnarealen wider, u.a. im Hippocampus, den Bereichen des basalen Vorderhirns und anderen kortikalen Regionen (Berridge und Waterhouse, 2003). Die Wirkung des LC-Transmitters Noradrenalin beruht auf einer Modulation der synaptischen Übertragung (Aston-Jones und Waterhouse, 2016). Hohe neuronale Aktivität im Rahmen einer Hypervigilanz bedeutet neben einer erhöhten kortikalen Informationsübertragung jedoch auch einen gesteigerten zerebralen Energieverbrauch (Harris et al., 2012; Madsen et al., 1995). Dieser kann durch die gleichzeitige Aktivierung der „brain-

pull"-Mechanismen gedeckt werden. Außerdem bewirkt das Noradrenalin aus den LC-Neuronen eine schnell einsetzende Glykogenolyse in den Nachbarzellen der Nervenzellen, den Astrozyten, was zu einer erhöhten Glukoseverfügbarkeit führt (Berridge und Waterhouse, 2003).

1.3. Auswirkungen von Stress auf Lernprozesse

Durch die Vigilanzerhöhung im Rahmen einer Stressreaktion können durch eine gesteigerte kortikale Informationsübertragung potentiell Strategien und Verhaltensantworten gefunden werden, die zur Bewältigung der stressauslösenden Situation führen. Um eine erfolgreich gemeisterte Stresssituation auch zukünftig bewältigen zu können, spielt die Speicherung von Gedächtnisinhalten ein Rolle (Peters, 2018).

Lernen ist Ausdruck neuronaler Plastizität, die sich im Bereich von Synapsen in Form von strukturellen und funktionellen Veränderungen äußert. Dazu gehören die Verstärkung der synaptischen Übertragung (Langzeitpotenzierung, LTP) und die Abnahme der synaptischen Übertragung (Langzeitdepression, LTD). Vermittelt wird die synaptische Plastizität vor allem durch die präsynaptische Ausschüttung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat und ihre Bindung an postsynaptische Glutamatrezeptoren (AMPA[8], NMDA[9], mGlu[10]), die wiederum weitere intrazelluläre Signalkaskaden auslösen und strukturelle Veränderungen an den prä- und postsynaptischen Neuronen bedingen.

1.3.1. Einfluss von Glukokortikoiden auf die synaptische Plastizität

Studien zeigen, dass Glukokortikoide einen Einfluss auf die synaptische Plastizität im Hippocampus, der Amygdala und der Großhirnrinde unter Stressbedingungen haben (Maggio und Segal, 2007 und 2009). Glukokortikoide binden im Gehirn an zumeist intrazellulär lokalisierte Mineralokortikoidrezeptoren (MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR), die sich in ihrer Affinität für Cortisol unterscheiden und gegensätzliche Auswirkungen auf die Transkription von

[8] α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

[9] N-Methyl-D-Aspartat

[10] metabotrope Glutamatrezeptoren

Genen haben. Bei niedrigen Konzentrationen bindet Cortisol vor allem an den hochaffinen MR. Unter Stressbedingungen mit hohen Cortisolkonzentrationen überwiegt die Bindung an den niedrigaffinen GR (de Kloet et al., 1998). Zu den Genen, deren Transkription durch Glukokortikoide reguliert wird, gehören u.a. zwei Gene, die für Rezeptoren des BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) codieren. Über die Bindung von BDNF an diese Rezeptoren wird die Speicherung von Gedächtnisinhalten im Hippocampus beeinflusst. Die Bindung von BDNF an den TrkB-Rezeptor[11] erleichtert die LTP, während eine Aktivierung des p75-Rezeptor[12] die LTD erleichtert (Mizuno et al., 2003, Peters et al., 2018). Dabei wird bei niedrig-normalen Glukokortikoidkonzentrationen über den MR die Transkription des TrkB-Rezeptors mit hoher Affinitiät für BDNF erleichtert. Bei hohen Glukokortikoidkonzentrationen wird hingegen über den GR die Transkription des p75-Rezeptors mit geringer Affinität für BDNF vermittelt (Peters et al., 2018). Dies bedeutet, dass Lernprozesse am besten bei niedrig-normalen Glukokortikoidkonzentrationen ablaufen. Unter anhaltenden Stressbedingungen mit hohen Glukokortikoidkonzentrationen ist die Speicherung von neuen Gedächtnisinhalten hingegen nur schwer möglich (Peters et al., 2017, Peters et al., 2018). Verhaltensweisen, die Stress nicht befriedigend lösen können, werden so nicht gespeichert.

1.4. Habituation an chronische Stressbelastungen als Beispiel für Toleranzausbildung

Unter anhaltenden, d.h. chronischen Stressbedingungen mit hohen Glukokortikoidkonzentrationen lassen sich gegensätzliche Reaktionsweisen beobachten. In einer Studie von Kirschbaum und Kollegen wurde die Reaktion von 20 Probanden auf eine wiederholt gleiche psychosoziale Stressbelastung untersucht (Kirschbaum et al., 1995). Zwei Drittel der Probanden zeigten im Verlauf eine abgeschwächte Stressreaktion; sie bildeten eine Habituation aus. Ein

[11] Tropomyosin Rezeptor Kinase B-Rezeptor, auch Tyrosin Rezeptor Kinase B-Rezeptor. Durch Bindung von BDNF wird u.a. eine Phosphorylierung des für die LTP wichtigen NMDA-Rezeptors (ein ionotroper Glutamatrezeptor) vermittelt.

[12] p75-Neurotrophin-Rezeptor, der BDNF mit geringer Affinität, jedoch die Vorstufe proBDNF mit hoher Affinität bindet (Yang et al., 2014).

Drittel der Probanden reagierte anhaltend mit einem hohen Anstieg der Stresshormone. Diese Männer habituierten nicht.

Habituation ist als eine reizspezifische Reaktionsabschwächung definiert und gilt dementsprechend nicht für andere Auslöser oder Situationen. Habituation ist ein Lernprozess und somit Ausdruck neuronaler Plastizität (Hanser, 2000). Diese Anpassung an chronische Stressbelastungen ist kein bewusst ablaufender Prozess und hängt neben individuellen genetischen Voraussetzungen auch von epigenetischen Prägungen und Lernerfahrungen ab, die ein Individuum macht (McEwen, 2012).

Durch die Habituation an einen bestimmten Stressor wird die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der HPA-Achse abgeschwächt, eine Erhöhung der Vigilanz bleibt aus (Peters und McEwen, 2015). Eine Auflösung der stressverursachenden Unsicherheit wird jedoch durch eine Habituation nur teilweise erreicht.

1.5. Das Konzept der Allostase und toxischer Stress

Das Konzept der Allostase[13] beschreibt die Fähigkeit des Körpers sich durch physiologische und psychologische Veränderungen an äußere Stressbelastungen anzupassen (McEwen und Wingfield, 2003; Sterling und Eyer, 1988). Diese adaptiven Vorgänge des Körpers werden durch Neurotransmitter, Neuropeptide, Hormone, Zytokine und das Immunsystem vermittelt. Die Steuerung erfolgt durch das Gehirn und erfordert einen erhöhten Energiebedarf. Das Stresssystem in Form der HPA-Achse und des vegetativen Nervensystems stellt einen wichtigen Teil des Allostasenetzwerks dar und versorgt das Gehirn mit zusätzlicher Energie, die zur Bewältigung „unsicherer" Situationen erforderlich ist (Peters und McEwen, 2015; Peters et al., 2017).

In der heutigen Zeit leben wir in einer komplexen Umwelt mit vielen potentiellen Stressfaktoren (z. B. Konflikte in Familie oder Partnerschaft, im Berufsleben, in der Gesellschaft, finanzielle Unsicherheit, Krankheiten, Drogen, Schlafstörungen,

[13] von griechisch *allo* = variabel, *stase* = stehend. Wörtlich „Erhalt der Stabilität durch Veränderung" (nach McEwen, 2003)

Umweltverschmutzung, aber auch Hunger und Nahrungsmittelknappheit in anderen Teilen der Welt) (Peters und McEwen, 2012). Diese Faktoren bedeuten zum Teil große Unsicherheit und treten nicht nur kurzzeitig, sondern auch chronisch über einen längeren Zeitraum auf.

Bei dauerhaft bestehenden äußeren Stressfaktoren hat die ständige Aktivität des Allostasenetzwerks auch negative Auswirkungen auf den Körper („wear-and-tear“[14]). Man spricht dann von allostatischer Belastung und bei Auftreten von manifesten Pathologien von allostatischer Überlastung (McEwen und Stellar, 1993; McEwen und Wingfield, 2003). Dabei sind die Folgen der dauerhaften neuroendokrinen, autonomen, metabolischen und immunologischen Anpassungsvorgänge vielfältig. Allostatische Überlastung kann sich unter anderem in Gewichtsverlust, Muskelschwund, Osteoporose, einem chronisch inflammatorischen Zustand, der Einwanderung von Makrophagen in Gewebe, oxidativem Stress, Turbulenzen im Blutfluss, Bluthochdruck, Atherosklerose, Depression, Gedächtnisstörungen, Wachstumsverzögerung und Fertilitätsstörungen äußern (Herman, 2013; Peters und McEwen, 2012). Menschen, die in einer unsicheren Umgebung leben, haben ein höheres Risiko für das Auftreten von Depressionen, kognitiven Beeinträchtigungen, Herzinfarkten und Schlaganfällen (Peters und McEwen, 2015). Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cortisolspiegel und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (Kumari et al., 2011; Schoorlemmer et al., 2009; Vogelzangs et al., 2010). Chronischer Stress, z.B. in Form von Arbeitslosigkeit, finanziellen Problemen, Einsamkeit oder Partnerschaftsproblemen kann zur Akkumulation von viszeralen Fettdepots führen (Björntorp, 2001). Epidemiologische Studien wiederum zeigen, dass viszerale Fettdepots mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind (Berentzen et al., 2010). Als Ursache für die Zunahme des viszeralen Fettgewebes konnten im Tiermodell erhöhte Konzentrationen von Neuropeptid Y (NPY) identifiziert werden (Kuo et al., 2007). NPY wird bei Stress aus sympathischen Nervenendigungen freigesetzt und führt über den NPY-2-Rezeptor zu einer Proliferation von viszeralen Adipozyten.

[14] englisch Abnutzung, Verschleiß

Durch Cortisol wird dieser Effekt verstärkt. Bei chronisch gestressten Frauen korreliert eine hohe NPY-Konzentration mit einem hohen Taillenumfang (Aschbacher et al., 2014). Chronischer Stress kann somit zu Veränderungen der Körperform führen.

Bei chronischem Stress wird durch eine Habituation Schutz vor dauerhaft erhöhten Stresshormonspiegeln und deren langfristigen negativen Folgen erreicht. Im Hinblick auf die Energieversorgung des Gehirns führt eine Habituation jedoch zu einer Schwächung des „brain-pull“ mit Folgen für die zerebrale Energieversorgung und Auswirkungen auf die Körperform.

Vor diesem Hintergrund möchte ich in dieser klinisch-experimentellen Dokotorarbeit die Zusammenhänge zwischen einer psychosozialen Stressbelastung und der Vigilanz, der Stimmung und dem Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen als Zeichen eines zerebralen Energiemangels bei übergewichtigen Männern untersuchen. Ich möchte überprüfen, ob sie ebenso wie normalgewichtige Männer mit einer Hypervigilanz auf die Stressbelastung reagieren und ob sich mögliche Unterschiede in der Vigilanz durch eine Habituation an chronische Stressbelastungen erklären lassen.

2. Material und Methoden

In meiner Doktorarbeit untersuchte ich den Einfluss von psychosozialem Stress auf den zerebralen Energiestoffwechsel und die Wachheit bei zwanzig übergewichtigen jungen Männern. Für die Durchführung der Versuche war die Zusammenarbeit mit einer weiteren Doktorandin nötig. Gemeinsam mit meiner ehemaligen Kommilitonin Frau Dr. med. Sophia Zug führte ich die Probandenrekrutierung sowie die einzelnen Versuchstage mit Datenerhebung und Ergebnisprotokollierung aus. Frau Dr. Zug promovierte thematisch abgegrenzt, ihre Dissertation trägt den Titel „Zerebraler Energiestoffwechsel unter psychosozialem Stress bei adipösen jungen Männern“ (Zug, 2015).

Für den methodischen Aufbau und die praktische Durchführung der Versuche orientierte ich mich an einer Studie der Klinischen Forschergruppe „Selfish Brain“ aus dem Jahr 2010 (Hitze et al., 2010). In der Vorgängerstudie war das Verhalten und die Reaktion normalgewichtiger junger Männer (BMI < 25 kg/m^2) auf eine Stressbelastung untersucht worden. Zu Vergleichszwecken zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Männern verwendete ich in meiner Doktorarbeit Ergebnisse der Vorgängerstudie aus dem Jahr 2010. Die Vorgängerstudie mit vierzig normalgewichtigen Probanden wurde von vier Doktorandinnen der Universität zu Lübeck, Irena Zeiß, Dr. med. Saskia Otte, Dr. med. Ann-Sophie Lindenberg und Dr. med. Kristin Schlichting durchgeführt. Für diese Studie und entsprechend unsere Studie lag eine Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vor (Aktenzeichen 06-050; Datum der Ausstellung: 30.08.2006. Siehe Anhang 7.1).

2.1. Probandenrekrutierung

Über Aushänge (siehe Anhang 7.2), E-Mails sowie Annoncen in Zeitungen und Internet rekrutierten wir zwanzig übergewichtige Männer im Alter von 18 bis 35 Jahren, die sich dazu bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Alle Probanden wurden vor der Studienteilnahme umfassend mündlich und schriftlich über den Ablauf der Studie und möglicherweise damit verbundene Risiken aufgeklärt. Außerdem wurden die Probanden auf ihr Recht hingewiesen, die Teilnahme an

der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Durch Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung (siehe Anhang 7.3) erklärten sich alle Probanden mit der Studienteilnahme einverstanden.

Als Einschlusskriterien für die Studienteilnahme galten:

- männliches Geschlecht
- Alter zwischen 18 und 35 Jahren
- BMI > 30 kg/m^2
- keine bekannten Erkrankungen aus den Fachgebieten Innere Medizin, Neurologie oder Psychiatrie
- keine Auffälligkeiten im Rahmen einer körperlichen Untersuchung
- keine auffälligen Laborwerte im Rahmen einer Routineblutabnahme[15]
- kein Nikotinkonsum
- kein Drogen- oder Alkoholabusus
- keine regelmäßige Medikamenteneinnahme
- keine Schichtarbeit mit Nachtschichten innerhalb der letzten sechs Wochen vor Versuchsteilnahme
- keine anderen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus oder außergewöhnliche Stressbelastungen innerhalb der letzten zwei Wochen vor den Versuchen
- keine Blutspenden innerhalb der letzten vier Wochen vor den Versuchsterminen

In der Vorgängerstudie mit normalgewichtigen Männern wurden Probanden mit gestörtem Essverhalten und chronischer Stressbelastung von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Diese Faktoren stellten keine Ausschlusskriterien für die übergewichtigen Probanden dar. Die Werte wurden dennoch mit Hilfe des Fragebogens zum Essverhalten (FEV, siehe Anhang 7.5)

[15] bestimmt wurden kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thombozyten), Blutgerinnung (QUICK, INR, PTT), Elektrolyte (Na^+, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-), Metabolite (Glukose, Laktat, Kreatinin, Harnstoff, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride), Enzyme (ASAT, ALAT, γ-GT, CK) sowie Albumin und TSH.

(Pudel und Westenhöfer, 1989) und mittels des Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS, siehe Anhang 7.12) (Schulz et al., 2004) erhoben.

2.2. Studienprotokoll

Die Versuche wurden im Haus für klinisch-experimentelle Forschung (KEF, Haus 35) auf dem Campus der Universität zu Lübeck durchgeführt. Vor Durchführung der Versuche wurde entsprechend der Vorgängerstudie ein Studienprotokoll erstellt (siehe Tabelle 1). Im Folgenden werde ich nur auf die Parameter eingehen, die für die in der Einleitung formulierten Fragestellungen relevant sind.

Insgesamt waren für jeden Probanden zwei Versuchstermine im Abstand von sieben bis 14 Tagen vorgesehen. An einem der beiden Termine erfolgte eine psychosoziale Stressbelastung mittels des Trier Social Stress Test (TSST) (Kirschbaum et al., 1993). Der andere Termin diente als Kontrolltermin ohne Stressbelastung, wobei die Reihenfolge der beiden Termine randomisiert erfolgte (siehe Anhang 7.4). Durch eine weitere Randomisierung wurden die Probanden in zwei verschiedene Experimentalgruppen eingeteilt. Den beiden Gruppen wurden nach der Stressbelastung (bzw. am Kontrolltermin um 16.30 Uhr) unterschiedliche Lebensmittel angeboten. Gruppe 1 erhielt ein reichhaltiges Buffet, Gruppe 2 lediglich einen Salat mit kalorienarmer Salatsauce.

Im Folgenden schildere ich den genauen Ablauf der Versuchstage. Die Aufgabenverteilung zwischen Frau Dr. Zug und mir erfolgte an den einzelnen Versuchstagen im Wechsel, so dass jeweils eine von uns beiden für die direkte Probandenbetreuung und die andere für Blutentnahmen und Stressbelastung zuständig war.

Die Versuchstage dauerten von 12.30 bis 19.30 Uhr. Während dieser Zeit hielten sich die Probanden in einem schallisolierten und schlicht eingerichteten Raum mit einem Bett auf. In einem Vorgespräch hatten sie die Instruktion erhalten, wie gewohnt zu frühstücken, aber spätestens ab 10 Uhr nichts mehr zu essen. Das Trinken von Wasser und ungesüßtem Tee war erlaubt. Nach dem Eintreffen der Probanden um 12.30 Uhr führten wir ein kurzes Einführungs- und Anamnesegespräch mit den Probanden durch und stellten ihnen zusätzlich

Fragen bezüglich ihres Schulabschlusses und ihrer weiteren Ausbildung zur Ermittlung des sozioökonomischen Status. Dann erfolgte eine körperliche Untersuchung. Dabei wurde das Körpergewicht auf ein Gramm und die Körpergröße auf 0,5 cm genau gemessen, um anschließend den BMI aus *Gewicht (kg) / Größe (m^2)* zu errechnen. Danach erfolgte das Legen von je einem venösen Zugang in die linke und rechte Ellenbeuge. Über die eine Venenverweilkanüle wurde eine Ringer-Lösung infundiert, über die andere Kanüle erfolgten im Laufe des Versuchstages in festen Zeitabständen mehrere Blutabnahmen. Um die Blutentnahmen mit möglichst wenig Stress für die Probanden zu verbinden, wurde an die Venenverweilkanüle ein langer, dünner Schlauch angeschlossen, der durch ein Loch in der Wand in den Nebenraum reichte und es uns so ermöglichte, Blut abzunehmen, ohne dass die Probanden es bemerkten. Damit wir aus diesem Nebenraum heraus mit den Probanden kommunizieren und ihre Sicherheit überwachen konnten, waren in dem Aufenthaltsraum der Probanden ein Mikrofon, ein Lautsprecher sowie eine Kamera installiert worden.

Um 13.15 Uhr erhielten die Probanden ein Mittagessen mit standardisierter Kalorienmenge, bestehend aus Kartoffeln, Kaisergemüse, Butter, magerer Hühnerbrust, Margarine, Bratensoße und Tomatensalat mit Joghurt-Dressing. Im Anschluss daran wurde ihnen die deutschsprachige Fassung des Beck-Depressions-Inventar (BDI, siehe Anhang 7.6) (Lustman et al., 1997) sowie der FEV ausgehändigt. Danach durften die Probanden ruhige, entspannte Tätigkeiten ausüben (z.B. lesen oder Musik hören), allerdings durften sie weder schlafen noch das Stresssystem alarmierende Dinge tun (z.B. Computerspiele spielen). Um den Flüssigkeitshaushalt der Probanden auszugleichen und um die folgenden Blutentnahmen zu kompensieren, infundierten wir den Probanden ab 14.30 Uhr eine Ringer-Lösung mit einer Flussrate von 250 ml/h. Gleichzeitig teilte ich zu diesem Zeitpunkt den Probanden Fragebögen zu ihrer Stimmungslage und körperlichen Symptomen aus, die sie bis 15 Uhr ausfüllen mussten. Dazu gehörten der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) (siehe Anhang 7.7) (Steyer et al., 1997), eine Ratingskala von autonomen und neuroglukopenischen

Symptomen (siehe Anhang 7.8) und die deutsche Fassung der Fatigue Severity Scale (FSS) (siehe Anhang 7.9).

Zwischen 15 und 16 Uhr wurde in 15-minütigen Abständen Blut über den an den Schlauch angeschlossenen venösen Zugang abgenommen. Im Anschluss daran wurde der Schlauch mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, um den Gefäßzugang offen zu halten. Bei jeder Blutentnahme wurden jeweils drei S-Monovetten (Fluoridplasma Füllmenge 2,6 ml; Kalium EDTA Füllmenge 4,9 ml; Serum-Gel Füllmenge 4,9 ml) sowie ein ClinRep-Entnahme-System (Füllmenge 5 ml) abgenommen. Um 16 Uhr wurde allen Probanden erneut eine mit Alufolie verblindete Ringer-Infusion gegeben, wobei den Probanden gesagt wurde, sie erhielten entweder eine Glukose-, Laktat-, oder Kochsalzlösung. Diese Ringer-Infusion lief mit einer Rate von 7,5 ml/h/kg Körpergewicht über 40 Minuten. In der Vorläuferstudie wurde zu diesem Zeitpunkt tatsächlich eine der drei oben genannten Infusionslösungen infundiert, die aber jeweils keine signifikanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse hatten (Hitze et al., 2010), so dass wir uns in unserer Studie gegen eine erneute Testung entschieden.

Direkt nach dem Infusionswechsel um 16 Uhr begann am Versuchstag die Stressbelastung mit dem TSST in einem eigens dafür vorgesehenen Raum. Dazu wurden die Probanden von dem Blutentnahmeschlauch getrennt und mit einem Infusionsständer in einen separaten Raum geführt. Der Ablauf des TSST wird im Abschnitt 2.3 genauer beschrieben. Unmittelbar im Anschluss an den TSST wurden die Probanden in ihren Aufenthaltsraum zurückgeführt und wieder an das Blutentnahmesystem angeschlossen. Am Kontrolltag blieben die Probanden in der Zeit zwischen 16 und 16.25 Uhr ruhig in ihrem Aufenthaltsraum. Um 16.25, 16.30 und 16.40 Uhr erfolgten Blutentnahmen.

Um 16.30 Uhr wurde den Probanden je nach Gruppenzugehörigkeit für eine Stunde ein reichhaltiges Buffet bzw. ein einfacher Salat angeboten. Die Probanden der Buffetgruppe konnten beim Essen frei wählen zwischen Vollkornbrot, verschiedenen Brötchen, Schokoladenmuffins, Chips, Erdnüssen, Vollmilchschokolade, Gummibärchen, Lachs, Käse, Frischkäse, Salami, Wurstsalat, Butter, Kakao, Kaffee, Orangensaft und Orangenlimonade (Nährwerte

siehe Tabelle 2) Die Probanden der Salatgruppe erhielten 200g einer Blattsalatmischung sowie 10g einer kalorienarmen Salatsauce (Nährwerte: Salatmischung Kohlenhydrate 5,5g; Fett 0,2g; Eiweiß 1,1g. Salatsauce Kohlenhydrate 5,7g; Fett 0,15g; Eiweiß 0,2g). Durch Abwiegen der einzelnen Lebensmittel vor und nach dem Essen konnten wir durch den Vergleich mit Nährwerttabellen den Energiegehalt und die Makronährstoffe berechnen, die die Probanden zu sich genommen hatten.

Um 16.40 Uhr wurde in beiden Gruppen die Ringerinfusion beendet und der venöse Zugang mit einem Mandrin verschlossen. Während und nach der Essenszeit wurden insgesamt neun weitere Blutabnahmen durchgeführt, und zwar um 16.40 Uhr, danach zwischen 17 und 18 Uhr alle 15 Minuten und zwischen 18 und 19.30 Uhr alle 30 Minuten.

Um 17 Uhr erhielten die Probanden drei weitere Fragebögen zur Beantwortung, die Stress-Reaktivitäts-Skala (SRS, siehe Anhang 7.11) (Schulz et al., 2005), TICS und den Stressverarbeitungsbogen (SVF78) (Janke und Erdmann, 2002). Um 18 Uhr erfolgte eine erneute Abfrage der Stimmungslage mit MDBF und FSS post (siehe Anhang 7.10). Außerdem erfragte ich zu diesem Zeitpunkt erneut autonome und neuroglukopenische Symptome. Die Probanden der Salatgruppe erhielten am Ende des Versuchstages noch die Möglichkeit ein Abendessen zu sich zu nehmen, bevor sie verabschiedet wurden.

Tabelle 1: Ablauf eines Versuchstages (verkürzt, exemplarisch für die Stressbedingung)

Uhrzeit	**Vorkommnisse**	**BE**
12.30	Eintreffen des Probanden, Aufklärung*, Einverständniserklärung*	
12.45	Anamnese*, klinische Untersuchung*, Venenverweilkanülen	Routinelabor*
13.15	Mittagessen	
14.00	FEV, BDI	
14.30	MDBF, Symptome, FSS prä	
15.00	Ringerinfusion (250 ml/h)	BE 1
15.15		BE 2
15.30		BE 3
15.45		BE 4
16.00	Infusionswechsel, Vorbereitung TSST[1]	BE 5
16.10	Beginn TSST	
16.20	Ende TSST	
16.25	MDBF, Symptome	BE 6
16.30	Buffet (Gruppe 1) /Salat (Gruppe 2)	BE 7
16.40	Infusion Stopp	BE 8
17.00	SRS, TICS, SVF78	BE 9
17.15	Hinweis für den Probanden (Buffet noch 15 min.)	BE 10
17.30	Buffet / Salat raustragen	BE 11
17.45		BE 12
18.00	MDBF, Symptome, FSS post[2]	BE 13
18.30		BE 14
19.00		BE 15
19.30	Abendessen für Gruppe 2, Verabschiedung des Probanden	BE 16

* nur am ersten Versuchstag

[1] am Kontrolltag nur Infusionswechsel und anschließend Ruhephase

[2] am Kontrolltag wurde die 2. Seite weggelassen

BE = Blutentnahme, FEV = Fragebogen zum Essverhalten (Pudel und Westenhöfer, 1989), BDI = Beck-Depressions-Inventar (Lustman et al., 1997), MDBF = Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (Steyer et al., 1997), FSS = deutsche Fassung der Fatigue Severity Scale, TSST = Trier Social Stress Test (Kirschbaum et al., 1993), SRS = Stress-Reaktivitäts-Skala (Schulz et al., 2005), TICS = Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (Schulz et al., 2004), SVF78 = Stressverarbeitungsfragebogen (Janke und Erdmann, 2002)

Tabelle 2: Zusammensetzung und Nährwerte des reichhaltigen Buffets

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

2.3. Trier Social Stress Test

Die Stressinduktion bei unseren Probanden erfolgte mit Hilfe des TSST, der als gut standardisiert und validiert gilt, um bei gesunden Probanden eine Stressantwort auszulösen (Dickerson und Kemeny, 2004). Dabei müssen die Probanden nach einer kurzen Antizipationsphase eine freie Rede vor einem Publikum sowie im Anschluss daran eine Kopfrechenaufgabe erbringen.

Im Rahmen unseres Studienprotokolls begann die Antizipationsphase um 16 Uhr. Zu diesem Zeitpunkt teilten wir den Probanden mit, dass sie nun in einen anderen Raum zu einem besonderen Test gebracht würden. In diesem Raum saß bereits eine Kommission bestehend aus je einem weiblichen und einem männlichen Mitglied in weißen Arztkitteln. Die Rolle des weiblichen Jurymitglieds wurde entweder von Frau Dr. Zug oder von mir, die des männlichen Jurymitglieds von einem Kommilitonen übernommen. Außerdem hatten wir in dem Raum eine Videokamera und ein Mikrofon installiert, und erklärten den Probanden, dass wir sie für spätere Analysen von Körpersprache und Stimme filmen würden. Dann erhielten die Probanden die Instruktion, sie sollten sich vorstellen, sie würden sich um eine neue, ihrer bisherigen ähnlichen Arbeitsstelle bewerben und befänden sich nun in einem Bewerbungsgespräch (siehe Anhang 7.13). Sie hätten fünf Minuten Zeit, mit einem Vortrag in freier Rede die Kommission von ihren Fähigkeiten und ihrer Eignung für die Stelle zu überzeugen. Nach diesen fünf Minuten würde eine zweite Aufgabe folgen, diese aber erst zu gegebenem Zeitpunkt erklärt. Als Vorbereitungszeit für den Vortrag hatten die Probanden nur drei Minuten Zeit, in denen sie sich Notizen machen konnten, die sie jedoch nicht während ihres Vortrags nutzen durften. Die Zeiten wurden mit einer großen sichtbaren Stoppuhr gemessen. Alle diese Maßnahmen dienten dazu, die Nervosität der Probanden zu steigern.

Die Aufgabe der Kommissionsmitglieder war in dieser Testsituation, Gestik und Mimik möglichst neutral zu halten und dem Probanden keinerlei Form von sozialer Rückmeldung wie beispielsweise ein aufmunterndes Lächeln oder Hilfestellung in Form von Fragen zu geben. Wenn der Proband schon nach weniger als fünf Minuten mit seinem Vortrag aufhörte, machte die Kommission

ihn darauf aufmerksam, dass er seine zur Verfügung stehende Zeit noch nicht genutzt habe. Sollte er ein zweites Mal vorzeitig aufhören, sahen die Kommissionsmitglieder ihn einige Sekunden lang schweigend an und begannen dann damit, ihm vorgegebene Fragen zu stellen (siehe Anhang 7.14). Nach fünf Minuten wurde das Gespräch abgebrochen und dem Probanden die zweite Aufgabe näher erklärt. Dabei handelte es sich im eine Kopfrechenaufgabe, die für einen Zeitraum von fünf Minuten vorgesehen war: von der Zahl 2023 ausgehend sollten die Probanden zügig und fehlerfrei jeweils die Zahl 17 subtrahieren. Bei einer falschen Zahl mussten sie von vorn beginnen (siehe Anhang 7.15). Danach wurden die Probanden, ohne von der Jury weitere Rückmeldung oder Kommentare zu erhalten, wieder in ihren Aufenthaltsraum zurückgeführt.

2.4. Messung von autonomen und neuroglukopenischen Symptomen, Stimmung und Wachheit

Mit Hilfe von Fragebögen erhob ich bei den Probanden autonome und neuroglukopenische Symptome und befragte sie nach ihrer Stimmung. Dies erfolgte an drei festgelegten Zeitpunkten: um 14.30 Uhr in einer Ruhephase nach dem Mittagessen, um 16.25 Uhr direkt nach der Stressbelastung und um 18 Uhr, eineinhalb Stunden nach Beginn der Erholungsphase (siehe Anhang 7.8).

Zu den erfragten autonomen Symptomen zählten Angst, Schwitzen, Zittern, Herzrasen und Nervosität. Zu den neuroglukopenischen Symptomen zählten verschwommenes Sehen, Schwindel, Kribbelparästhesien, Konzentrationsfähigkeit (zur Auswertung umgepolt) und Schwächegefühl. Alle Symptome sollten jeweils auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 9 (sehr) bewertet werden. Außerdem wurde auf dem Fragebogen nach der Müdigkeit gefragt. Die Werte für die Müdigkeit wurden im Zuge der Auswertung in Wachheit (Vigilanz) umgepolt.

In der deutschsprachigen Fassung der FSS werden verschiedene Stimmungslagen und Gefühle erfragt. Dazu gehören u.a. Stressgefühl, Aufgeregtheit, Ängstlichkeit, Bedrohungsgefühl, Wohlgefühl und Ärger. Im Rahmen meiner Doktorarbeit teilte ich diese Fragebögen vor der Stressbelastung (FSS prä, siehe Anhang 7.9) und

nach der Stressbelastung aus, wobei am Kontrolltermin die Fragen mit Bezug zum TSST weg gelassen wurden (FSS post, siehe Anhang 7.10).

Zur Evaluation der Stimmung händigte ich den Probanden eine kürzere Version des MDBF aus. Die Probanden mussten ihre Stimmung auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) bezüglich folgender Eigenschaften bewerten: zufrieden, schlecht, gut, unwohl. Zur Auswertung polte ich die Werte für schlecht und unwohl um und bestimmte anschließend aus allen vier Eigenschaften den Mittelwert für die Stimmung.

2.5. Labormethoden

Im Rahmen jeder der unter Tabelle 1 aufgeführten Blutentnahmen wurden drei S-Monovetten (Fluoridplasma, Füllmenge 2,6ml; Kalium-EDTA, Füllmenge 4,9ml; Serum Gel, Füllmenge 4,9ml) sowie ein ClinRep-Entnahme-System zur Bestimmung der Katecholamine (Füllmenge 5ml) entnommen. Nach der Blutentnahme wurden die Kalium-EDTA-Monovetten und die Katecholaminröhrchen sofort gekühlt und zeitnah für 15 Minuten bei 1000 Umdrehungen pro Minute bei 4°C zentrifugiert. Die Überstände pipettierten wir anschließend und froren sie bis zu den nächsten Analyseschritten bei -60°C ein. Die Serum-Monovetten ließen wir zunächst bei Raumtemperatur für 20 Minuten stehen und zentrifugierten sie anschließend für 10 Minuten bei 2500 Umdrehungen pro Minute. Auch hier pipettierten wir die Überstände und froren sie bei -60°C ein.

Die nachfolgenden Laboranalysen wurden von Frau Jutta Schwanbon und ihrem Team im Zentrallabor der Universität zu Lübeck durchgeführt. Es erfolgten die Bestimmung von Plasma-Glukosekonzentration, Serum-Insulinkonzentration sowie die Messung der Stresshormone ACTH, Adrenalin und Noradrenalin im Plasma sowie von Cortisol im Serum.

Die Glukosekonzentration im Plasma wurde mittels Hexokinase-Methode bestimmt (Abbott Clinical Chemistry, IL, USA, intra-assay und inter-assay CV: <5%).

Das Serum-Insulin, das Plasma-ACTH und das Serum-Cortisol wurden mit dem Immulite 2000 System (Siemens, Los Angeles, USA) im immunometrischen Assay bestimmt (Insulin: intra-assay CV: 3,3% - 5,5%; inter-assay CV: 4,1% - 7,3%; ACTH: intra-assay CV: 6,7% - 9,5%; inter-assay CV: 6,1% - 10,0%; Cortisol: intra-assay CV: 5,2% - 7,4%; inter-assay CV: 7,2% - 9,4%).

Sowohl das Adrenalin als auch das Noradrenalin im Plasma wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen (Chromsystems Diagnostics by HPLC, München, Deutschland, intra-assay CV: 1,7 - 11,4%, inter-assay CV: 3,7 - 12,7%).

2.6. Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten verwendete ich die SPSS Software (SPSS 24.0, Inc., Chicago, USA). Deskriptive Statistiken wurden als Mittelwert ± Standardfehler (MW ± SF) angegeben. Unterschiede zwischen Stress- und Nicht-Stress-Bedingungen berechnete ich mit Hilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben. Ich nutzte den χ^2-Test, um Unterschiede in Häufigkeitsverteilungen zu analysieren. Außerdem führte ich eine Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen durch, um Unterschiede im Zeitverlauf zwischen Stress- und Nicht-Stress-Bedingung zu testen. Dabei benutzte ich die Variablen „Zeit“ und „Stressintervention“ als „within-subject-factors“ und als „between-subject-factors“ die Experimentalgruppen (reichhaltiges Buffet bzw. Salat) sowie die Gewichtsgruppen (normalgewichtig bzw. übergewichtig). Ein zweiseitiger P-Wert von 0,05 galt als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 3 ist die Charakterisierung meiner Studienpopulation im Vergleich zu den normalgewichtigen Probanden der Vorgängerstudie (Hitze et al., 2010) dargestellt. Die übergewichtigen Probanden waren im Durchschnitt 4 Jahre älter und hatten einen geringeren sozioökonomischen Status als die normalgewichtigen Probanden. Außerdem zeigten die übergewichtigen Studienteilnehmer im BDI vermehrt Symptome, die kennzeichnend für eine Depression sind. Im TICS gaben die übergewichtigen Probanden eine höhere chronische Stressbelastung an. Der chronische Stress äußerte sich dabei in dem Gefühl einer verminderten sozialen Akzeptanz sowie dem Empfinden, einem höheren sozialen Druck ausgesetzt zu sein. Im FEV ließ sich bei den übergewichtigen Männern gestörtes Essverhalten sowie eine erhöhte kognitive Kontrolle ihres Essverhaltens nachweisen. Bei den übergewichtigen Studienteilnehmern lagen deutlich erhöhte Insulinwerte bei normalen Blutzuckerspiegeln (Hyperinsulinämie) vor.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation

	Übergewichtige Männer (n = 20)	**Normalgewichtige Männer (n = 20)**	**P-Wert[1]**
Alter [Jahre]	26,6 ± 1,2	22,7 ± 0,6	0,008
Körpergewicht [kg]	120,4 ± 4,3	72,5 ± 2,0	<0,001
Körpergröße [m]	1,73 ± 0,009	1,78 ± 0,02	0,572
BMI [kg/m²]	35,8 ± 1,0	22,7 ± 0,4	<0,001
niedriger sozioökonomischer Status [%]	55,0	17,6	0,020
sozialer Druck[2]	10,1 ± 1,1	5,1 ± 1,1	0,004
verminderte soziale Akzeptanz[2]	6,6 ± 0,8	3,4 ± 0,5	0,002
„social overload“[2]	11,4 ± 1,3	6,5 ± 1,0	0,005
Depressionsindex[3]	7,3 ± 1,4	3,3 ± 0,7	0,015
Störung des Essverhaltens[4]	6,7 ± 0,6	4,3 ± 0,5	0,005
Kognitive Kontrolle des Essverhaltens[4]	5,5 ± 0,9	4,0 ± 0,6	0,162
Basaler Blutzuckerspiegel [mmol/L][5]	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,2	0,435
Basaler Serum-Insulinspiegel [pmol/L][5]	221,2 ± 34,7	78,3 ± 7,8	<0,001

Die Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardfehler

[1] Die P-Werte zeigen Unterschiede zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Männern mittels unabhängigem Zweistichproben-t-Test oder χ^2-Test

[2] nach Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS) (Schulz et al., 2004)

[3] nach Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Lustman et al., 1997)

[4] nach der deutschen Version des Dreidimensionalen Fragebogens zum Essverhalten (FEV) (Pudel und Westenhöfer, 1989)

[5] Basalwert um 15:00 Uhr während der Nicht-Stress-Bedingung

3.2. HPA-Reaktivität bei normalgewichtigen und übergewichtigen Männern

Zunächst untersuchte ich, ob und in welchem Ausmaß psychosozialer Stress das Stresssystem der Probanden aktivierte. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen als Ausdruck der körperlichen Stressantwort die Konzentrationen der Stresshormone ACTH, Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin im Blut. Abbildung 4 zeigt die Aktivierung des autonomen Nervensystems.

Die normalgewichtigen Probanden der Vorgängerstudie reagierten auf die psychosoziale Stressbelastung sowie die nachfolgende Nahrungsaufnahme mit einem deutlichen Anstieg der Stresshormone und einer Aktivierung des autonomen Nervensystems (Hitze et al., 2010). Auch die übergewichtigen Männer zeigten eine deutliche Stressreaktion auf den TSST. Die Abbildungen 2 bis 4 zeigen, dass sich diese Stressantwort (gemessen an ACTH-, Cortisol-, Adrenalin- und Noradrenalin-Spiegeln sowie den autonomen Symptomen) nicht wesentlich von der Antwort der normalgewichtigen Männer unterschied (alle P-Werte > 0,05).

Die normalgewichtigen Männer zeigten darüber hinaus auch einen „meal-related-peak“, das heißt einen Anstieg der Stresshormone ACTH und Cortisol nach der Mahlzeit im Anschluss an die Stressbelastung. Dieser meal-related-peak blieb bei den übergewichtigen Probanden aus. Während bei den normalgewichtigen Probanden die Cortisol-Konzentration um 23,5 ± 18,9% stieg, sank sie bei den übergewichtigen Männern sogar um 31,9 ± 2,6% ($P < 0,01$) [*Interaktion Zeit (17:00-17:30 Uhr) x Gewichtsgruppe F = 10,0, P = 0,005; Haupteffekt Zeit F = 0,2, P = 0,682; Haupteffekt Gewichtsgruppe F = 0,4, P = 0,570; Effekt der Kovariate Alter F = 0,2, P = 0,629*].

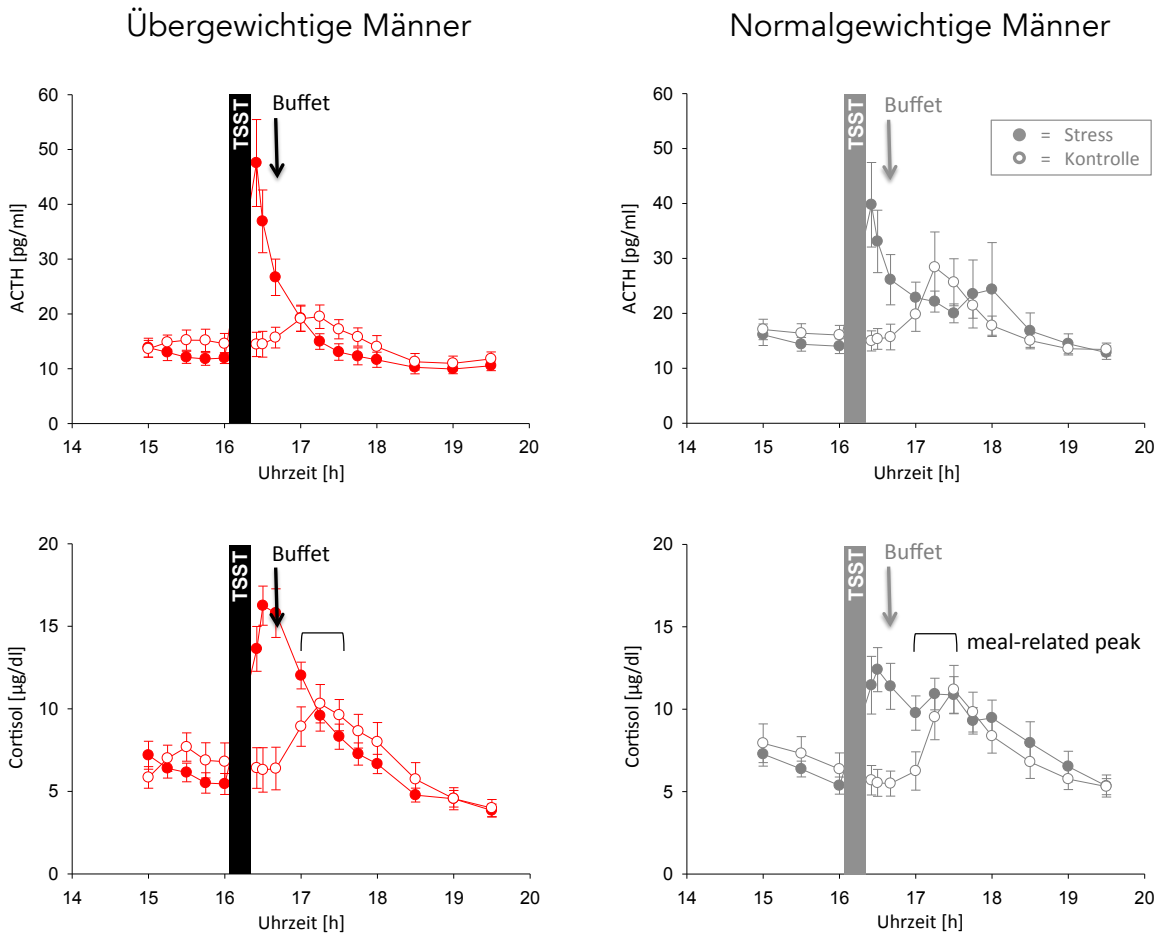


Abbildung 2: ACTH- und Cortisolkonzentrationen unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern

Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten (siehe Pfeil). Der nahrungsabhängige Cortisol-Peak nach dem TSST blieb bei den übergewichtigen Probanden aus.

Werte als Mittel ± Standardfehler des Mittelwertes

rot = übergewichtige Männer; grau = normalgewichtige Männer

geschlossene Symbole = Stressbelastung mittels TSST; offene Symbole = Kontrollbedingung

Daten der normalgewichtigen Probanden aus Hitze et al., 2010

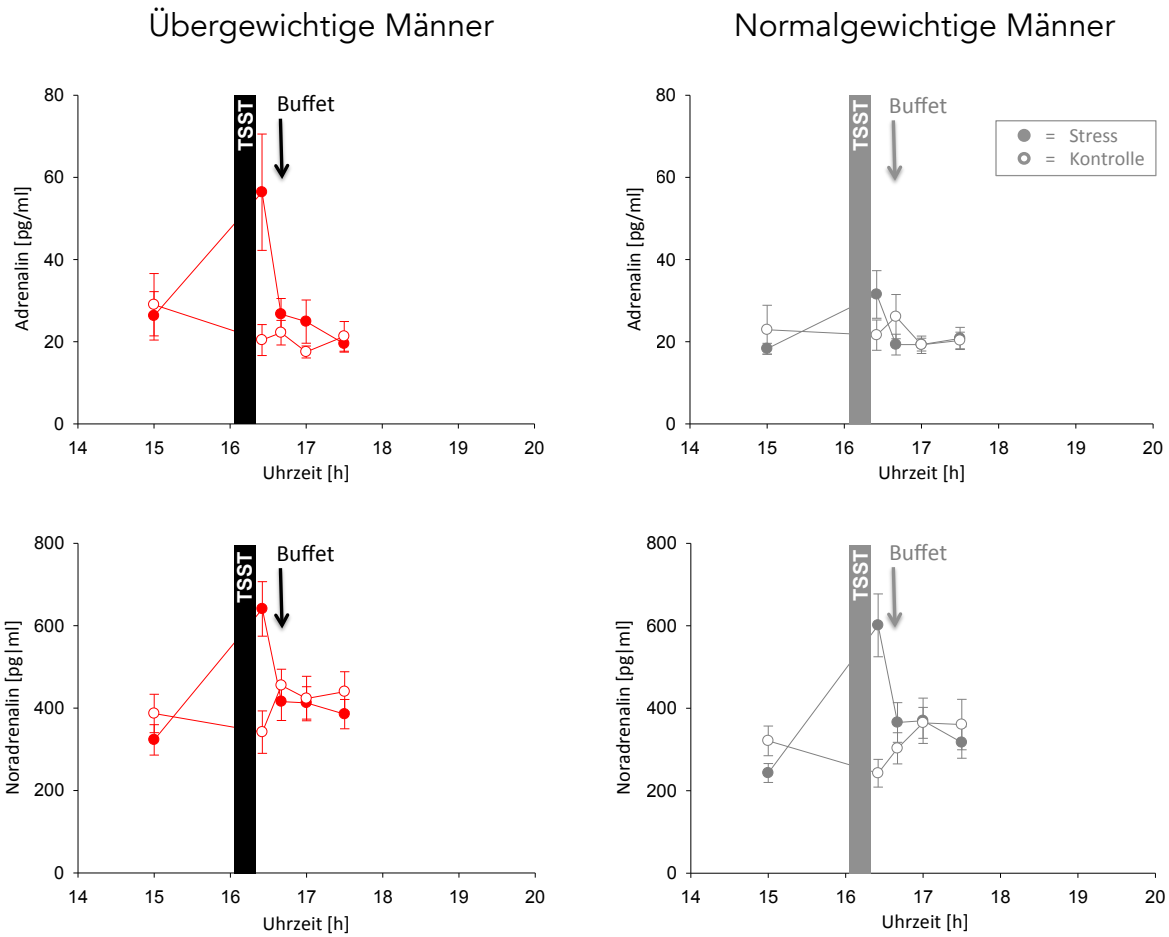


Abbildung 3: Konzentrationen der Katecholamine unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern

Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten (siehe Pfeil)

Werte als Mittel ± Standardfehler des Mittelwertes

rot = übergewichtige Männer; grau = normalgewichtige Männer

geschlossene Symbole = Stressbelastung mittels TSST; offene Symbole = Kontrollbedingung

Daten der normalgewichtigen Probanden aus Hitze et al., 2010

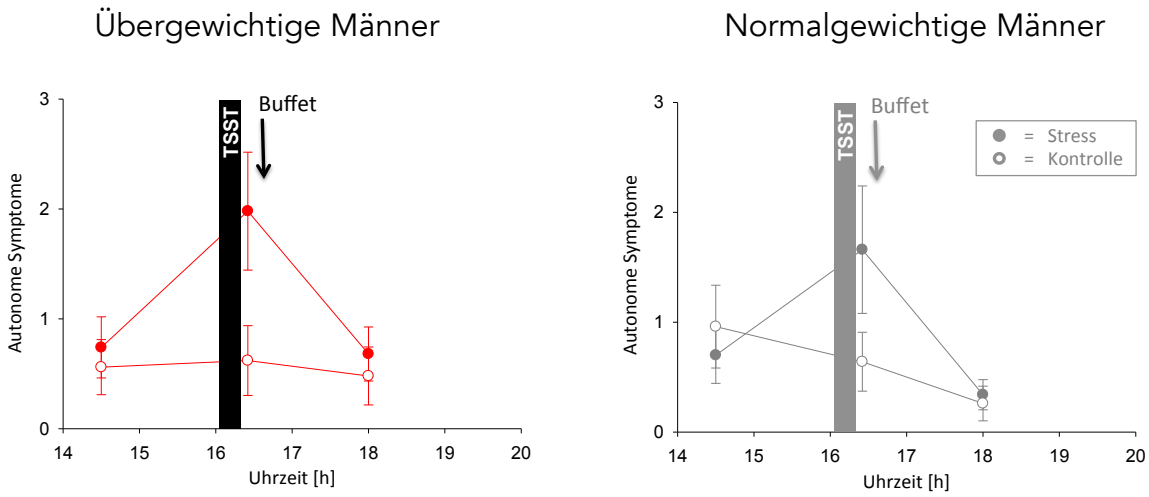


Abbildung 4: Reaktion des autonomen Nervensystems unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern

Allen Probanden wurde zeitgleich ein reichhaltiges Buffet angeboten (siehe Pfeil)

Werte als Mittel ± Standardfehler des Mittelwertes

rot = übergewichtige Männer; grau = normalgewichtige Männer

geschlossene Symbole = Stressbelastung mittels TSST; offene Symbole = Kontrollbedingung

Daten der normalgewichtigen Probanden aus Hitze et al., 2010

3.3. Keine Hypervigilanz bei übergewichtigen Männern

Als nächstes untersuchte ich, ob auch die übergewichtigen Männer mit einer Hypervigilanz auf den psychosozialen Stress reagierten.

In der Vorgängerstudie hatten die normalgewichtigen Männer auf die psychosoziale Stressintervention mit erhöhter Aufmerksamkeit und Wachheit reagiert (siehe Abbildung 5) [*Interaktion Zeit (14:30-16:25 Uhr) x Stress F = 8,0, P = 0,011; Haupteffekt Zeit F = 1,5, P = 0,234; Haupteffekt Stress F = 0,0, P = 0,856*]. Trotz eines vergleichbaren Anstiegs der Stresshormonspiegel im Blut konnte ich bei den übergewichtigen Probanden keine Änderung der Vigilanz im Anschluss an den TSST feststellen. Die übergewichtigen Probanden verblieben in ihrem zuvor bestehenden Wachheits- und Aufmerksamkeitszustand [*Interaktion Zeit (14:30-16:25 Uhr) x Stress F = 0,4, P = 0,555; Haupteffekt Zeit F = 0,0, P = 0,915; Haupteffekt Stress F = 4,1, P = 0,057*].

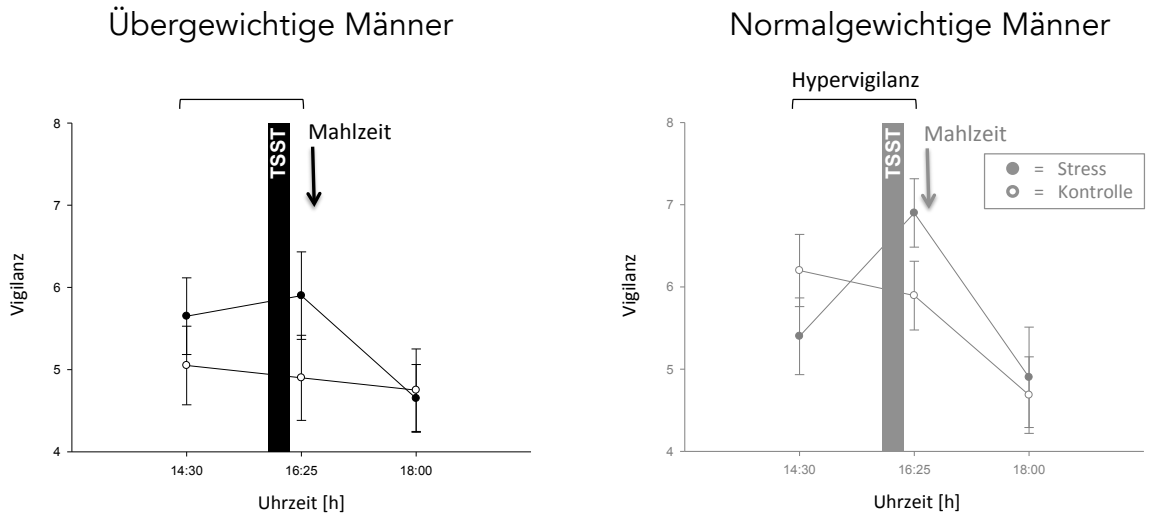


Abbildung 5: Angaben zur Vigilanz unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern

Psychosozialer Stress führte zu einer Hypervigilanz bei normalgewichtigen Männern, nicht aber bei übergewichtigen Männern

Skalierung der Angaben zur Vigilanz im Original zwischen 0 bis 9

Werte als Mittel ± Standardfehler des Mittelwertes

rot = übergewichtige Männer; grau = normalgewichtige Männer

geschlossene Symbole = Stressbelastung mittels TSST; offene Symbole = Kontrollbedingung

Daten der normalgewichtigen Probanden aus Hitze et al., 2010

3.4. Keine Neuroglukopenie im Anschluss an eine psychosoziale Stressbelastung bei übergewichtigen Männern

Die bei den normalgewichtigen Probanden beobachtete stress-induzierte Hypervigilanz ging einher mit dem Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen (Hitze et al., 2010). Die übergewichtigen Probanden zeigten nach der psychosozialen Stressbelastung weder Anzeichen einer Hypervigilanz noch Symptome, die kennzeichnend für eine Neuroglukopenie sind (siehe Abbildung 6) [*Interaktion Zeit (14:30-16:25 Uhr) x Stress F = 1,5, P = 0,241; Haupteffekt Zeit F = 5,0, P = 0,037; Haupteffekt Stress F = 0,02, P = 0,899*].

Die Vorgängerstudie hatte gezeigt, dass die im Anschluss an die Stressbelastung aufgetretenen neuroglukopenischen Symptome durch eine energiereiche Mahlzeit wieder beseitigt werden konnten. Jedoch blieben die neuroglukopenischen Symptome auf hohem Niveau bestehen, sofern die Probanden lediglich einen energiearmen Salat in der Erholungsphase erhielten (Hitze et al., 2010).

Bei den übergewichtigen Probanden zeigte sich kein Zusammenhang zwischen neuroglukopenischen Symptomen und dem Energiegehalt der auf die Stressbelastung folgenden Mahlzeit [*Interaktion Zeit (16:25-18:00 Uhr) x Stress F = 0,03, P = 0,869; Interaktionszeit x Stress x Experimentalgruppe F = 0,5, P = 0,511; Haupteffekt Zeit F = 0,2, P = 0,682; Haupteffekt Stress F = 0,7, P = 0,421; Haupteffekt Experimentalgruppe F = 0,01, P = 0,915*].

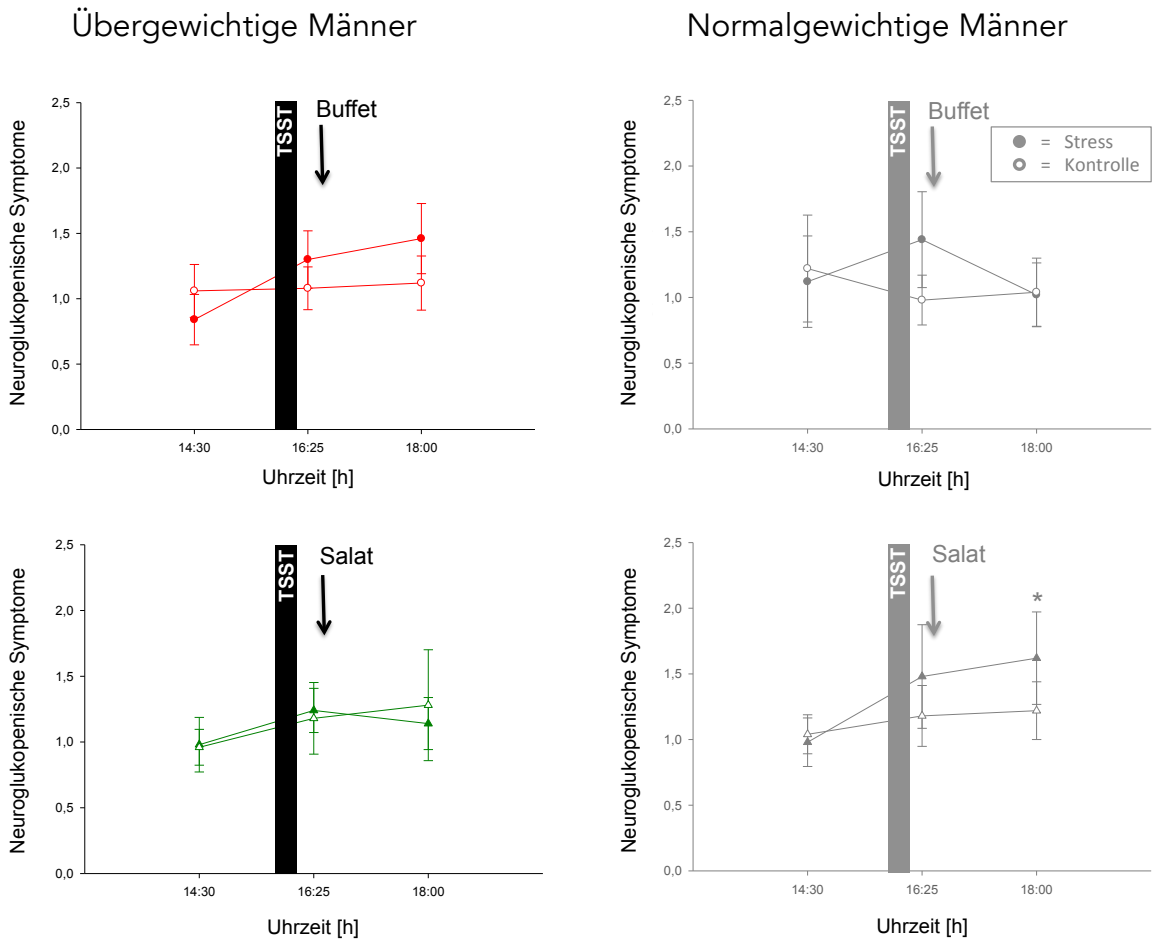


Abbildung 6: Neuroglukopenische Symptome unter Stressbelastung und Kontrollbedingung bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern

Psychosozialer Stress führte zum Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen bei normalgewichtigen Männern, nicht aber bei übergewichtigen Männern

Skalierung der neuroglukopenischen Symptome im Original zwischen 0 und 9

Werte als Mittel ± Standardfehler des Mittelwertes

rot = übergewichtige Männer; grau = normalgewichtige Männer

geschlossene Symbole = Stressbelastung mittels TSST; offene Symbole = Kontrollbedingung

Daten der normalgewichtigen Probanden aus Hitze et al., 2010

* P < 0,05: signifikanter Unterschied zur Kontrollbedingung, abhängiger t-Test

3.5. Gute Stimmung erfordert die Erholung von HPA-Überaktivierung und Neuroglukopenie

Zuletzt untersuchte ich die Frage, ob die Stimmung der Probanden durch die psychosoziale Stressbelastung beeinflusst wurde.

Die Vorgängerstudie hatte gezeigt, dass sich bei den normalgewichtigen Männern die Stimmung unmittelbar nach dem Stress verschlechterte. Ob sich die Stimmung wieder besserte, hing ebenso wie die Besserung der neuroglukopenischen Symptome von der Art der Nahrungsaufnahme ab: gab es im Anschluss an die Stressbelastung ein energiereiches Buffet, besserte sich die Stimmung und erreichte am Ende des Versuchstages ein ähnlich hohes Niveau wie im Rahmen der Kontrollbedingung. Gab es jedoch einen einfachen grünen Salat, blieb die Stimmung am Ende des Versuchstages signifikant unter den Stimmungswerten der Kontrollbedingung (Hitze et al., 2010) (siehe Abbildung 7).

Auch bei den übergewichtigen Männern zeigte sich eine Verschlechterung der Stimmungslage unmittelbar im Anschluss an die Stresssituation [*Interaktion Zeit (14:30-16:25 Uhr) x Stress F = 8,5, P = 0,009; Haupteffekt Zeit F = 23,7, P < 0,001; Haupteffekt Stress F = 8,2, P = 0,010*]. In der Erholungsphase nach der Stressintervention kam es jedoch zu einer Erholung der Stimmungswerte auf das Ausgangsniveau [*Interaktion Zeit (16:25-18:00 Uhr) x Stress F = 22,1, P < 0,001; Haupteffekt Zeit F = 27,4, P < 0,001; Haupteffekt Stress F = 3,8, P = 0,070*]. Im Gegensatz zu den normalgewichtigen Probanden besserte sich die Stimmung der übergewichtigen Männer auch nach Verzehr des energiearmen Salates. Ich konnte keinen Unterschied zwischen den beiden Experimentalgruppen (d.h. reichhaltiges Buffet vs. energiearmer Salat) feststellen [*Interaktion Zeit x Stress x Gruppe F = 0,0, P = 0,935; Haupteffekt Gruppe F = 0,2, P = 0,637*]. Dabei ist zu beachten, dass die übergewichtigen Probanden weder an neuroglukopenischen Symptomen litten noch eine erhöhte Vigilanz zeigten (siehe Tabellen 4 und 5).

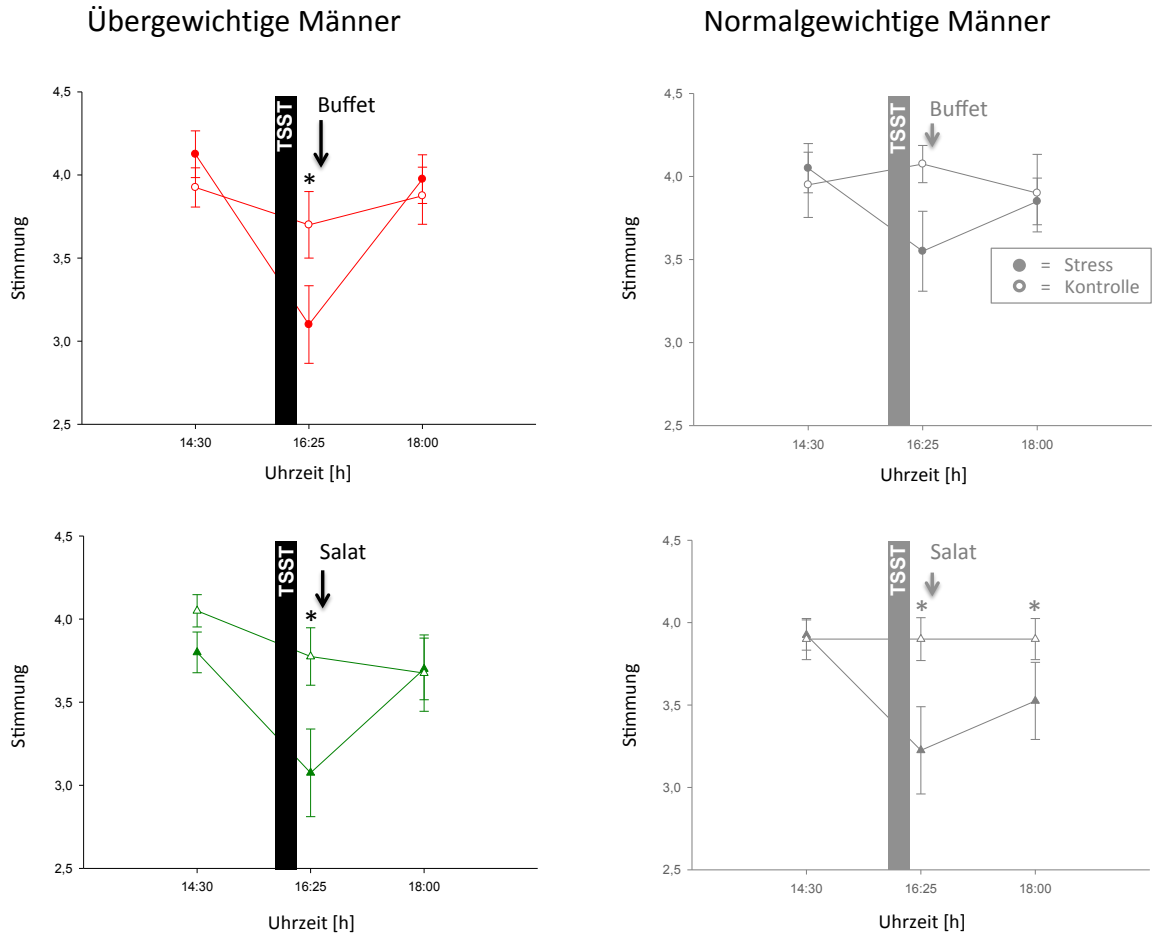


Abbildung 7: Die Stimmung besserte sich mit dem Rückgang der HPA-Aktivierung und der neuroglukopenischen Symptome

Skalierung der Symptome im Original zwischen 0 bis 9

Werte als Mittel ± Standardfehler des Mittelwertes

rot = übergewichtige Männer; grau = normalgewichtige Männer

geschlossene Symbole = Stressbelastung mittels TSST; offene Symbole = Kontrollbedingung

Daten der normalgewichtigen Probanden aus Hitze et al., 2010

* P < 0,05: signifikanter Unterschied zur Kontrollbedingung, abhängiger t-Test

Tabelle 4: Überblick über den Zusammenhang zwischen Neuroglukopenie, HPA-Überaktivierung und schlechter Stimmung (übergewichtige Probanden).

	Übergewichtige Männer					
	Buffet			**Salat**		
	14.30	16.25	18.00	14.30	16.25	18.00
Neuroglukopenie (Zustand A)	-	-	-	-	-	-
HPA-Überaktivierung (Zustand B)	-	+	-	-	+	-
Schlechte Stimmung (Zustand C)	-	+	-	-	+	-

Vorliegen eines Zustands ist durch „+" gekennzeichnet, Nichtvorliegen durch „-". Der Zusammenhang zwischen den drei Zuständen ist folgender: wenn A oder B vorliegen, dann liegt auch C vor.

Tabelle 5: Überblick über den Zusammenhang zwischen Neuroglukopenie, HPA-Überaktivierung und schlechter Stimmung (normalgewichtige Probanden)

	Normalgewichtige Männer					
	Buffet			**Salat**		
	14.30	16.25	18.00	14.30	16.25	18.00
Neuroglukopenie (Zustand A)	-	+	-	-	+	+
HPA-Überaktivierung (Zustand B)	-	+	-	-	+	-
Schlechte Stimmung (Zustand C)	-	+	-	-	+	+

Vorliegen eines Zustands ist durch „+" gekennzeichnet, Nichtvorliegen durch „-". Der Zusammenhang zwischen den drei Zuständen ist folgender: wenn A oder B vorliegen, dann liegt auch C vor.

4. Diskussion

In meiner Dissertation habe ich den Einfluss von psychosozialem Stress auf den zerebralen Energiestoffwechsel, die Wachheit und die Stimmung von übergewichtigen Männern untersucht. Diese Ergebnisse habe ich mit Daten von normalgewichtigen Männern verglichen (Hitze et al., 2010). Ich konnte zeigen, dass übergewichtige und normalgewichtige Männer auf eine akute psychosoziale Stressbelastung in gleichem Maße mit einer Stresssystemaktivierung reagieren. Eine Stresssystemaktivierung in Folge einer Nahrungsaufnahme im Anschluss an die Stressbelastung („meal-related peak“) blieb bei den übergewichtigen Männern aus. Außerdem zeigten die übergewichtigen Männer keine Hypervigilanz und keine neuroglukopenischen Symptome im Gegensatz zu den normalgewichtigen Männern. Sowohl übergewichtige als auch normalgewichtige Männer reagierten mit schlechter Stimmung auf die psychosoziale Stressbelastung. Den übergewichtigen Männern gelang es unabhängig von der Experimentalgruppe (Salat oder Buffet), am Ende des Tages ihr Ausgangsstimmungsniveau zu erreichen. Den normalgewichtigen Männern gelang dies nur, wenn sie die neuroglukopenischen Symptome durch eine kalorienreiche Nahrungsaufnahme an einem Buffet beseitigen konnten.

4.1. HPA-Reaktivität bei übergewichtigen und normalgewichtigen Männern

Übergewichtige Männer reagierten genauso wie normalgewichtige Männer mit einer Aktivierung der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems auf eine psychosoziale Stressbelastung, zeigten jedoch keine Erhöhung der Cortisolkonzentration nach einer Nahrungsaufnahme im Anschluss an die Stressbelastung im Sinne eines „meal-related-peaks“ (siehe Abbildungen 2, 3 und 4). Dies könnte Ausdruck einer geringeren Reaktivtät des Stresssystems bei übergewichtigen Männern sein.

Verschiedene Studien an Tieren und Menschen zeigen, dass übergewichtige Individuen eine geringere Stressreaktivität aufweisen als die jeweiligen normalgewichtigen Vergleichsgruppen. Im Tiermodell an Ratten konnte dies für Stressoren wie Insulin-induzierte Hypoglykämien (Tkacs und Levin, 2004), eine

fettreiche Diät (Shin et al., 2010) sowie für eine Vielzahl an verschiedenen, unvorhersehbaren Stressoren (Levin et al., 2000) gezeigt werden. Bei Menschen wurde beispielsweise die Reaktivität auf Stressoren wie Kälteexposition (Nielsen et al., 1993), eine orale Glukosebelastung (oGTT[16]) (Spraul et al., 1994) und körperliche Anstrengung (Azarbayjani et al., 2011; Eliakim et al., 2006) untersucht. Auch in diesen Studien zeigten die Gruppen der übergewichtigen Probanden eine geringer ausgeprägte Stressantwort als die Gruppen der Normalgewichtigen. Gemessen wurde die Stressantwort in den Studien mit Hilfe verschiedener Parameter, die die Aktivität der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems abbilden. Die übergewichtigen Probanden zeigten als Ausdruck einer geringeren Stresssystem-Aktivität entweder eine verminderte Wärmeproduktion, einen verminderten Energieumsatz, niedrigere Plasma-Katecholaminkonzentrationen oder niedrigere Speichel-Cortisolkonzentrationen (Azarbayjani et al., 2011; Eliakim et al., 2006; Nielsen et al., 1993; Spraul et al., 1994). Ein weiterer Marker für die autonom-viszeromotorische Stressreaktion ist die Variabilität der Herzfrequenz (HRV). Bei übergewichtigen Teilnehmern einer Studienkohorte zeigte sich die HRV[17] eingeschränkt (Felber Dietrich et al., 2006). Eine geringe Herzfrequenzvariabilität war in zwei weiteren Studien ein Parameter, der mit der Entstehung von Hyperglykämie und Typ-2-Diabetes assoziiert war (Carnethon et al., 2003; Hemingway et al., 2005).

Eine norwegische Längsschnittstudie wies nach, dass man anhand der Höhe der Aktivierung des sympathoadrenergen Stresssystems zukünftiges Übergewicht vorhersagen kann (Flaa et al., 2008). Dabei zeigten über den achtzehnjährigen Untersuchungszeitraum vor allem die Probanden eine Zunahme des BMI, der waist-to-hip-ratio (WHR[18])und der Trizepshautfaltendicke, die nur mit einer gering ausgeprägten HPA-Aktivierung auf einen mentalen Stresstest in der Eingangsuntersuchung reagiert hatten. Flaa et al. sehen die niedrigere Stresshormonantwort als ursächlich für die Entstehung von Übergewicht, da

[16] oraler Glukosetoleranz-Test

[17] englisch heart rate variability

[18] englisch Taille-Hüft-Verhältnis

durch die niedrigeren Adrenalin- und Noradrenalinspiegel eine geringere Aktivierung von β-Adrenorezeptoren erfolge. Durch die geringere β-Adrenorezeptor-Stimulation komme es zu einer niedrigeren Stoffwechselleistung und als Folge dessen zu einer Gewichtszunahme. Frau Dr. Zug konnte in ihrer Dissertation zeigen, dass nur normalgewichtige junge Männer im Anschluss an eine dem Stress folgende Nahrungsaufnahme CIS ausüben (Zug, 2015). Das Ausbleiben von CIS und die somit im Vergleich höhere Insulinkonzentration bei übergewichtigen Männern führt zu einer vermehrten Speicherung von Energie in Muskulatur und Fettgewebe.

Bei den Ergebnissen meiner Doktorarbeit muss einschränkend bedacht werden, dass die Stressbelastung mit Hilfe des TSST für die übergewichtigen Probanden möglicherweise ein anderes Ausmaß hatte als die gleiche Stressbelastung bei den normalgewichtigen Probanden. Die übergewichtigen Männer sahen sich in der Testsituation einem Prüfungskomitee aus normalgewichtigen Mitgliedern gegenüber. Aus anderen Studien ist bekannt, dass Übergewichtige vermehrt unter Gewichtsdiskriminierung leiden (Puhl und Heuer, 2009). Auch in unserer Studie gaben die Probanden in den eingangs ausgehändigten Fragebögen an, einem hohen sozialen Druck bzw. sozialer Überlastung ausgesetzt zu sein. Dies war mit einer höheren Anzahl von depressiven Symptomen und der subjektiven Wahrnehmung einer verminderten sozialen Akzeptanz verbunden. Außerdem zeigte die Charakterisierung des Studienkollektivs, dass die übergewichtigen Probanden einen geringeren sozio-ökonomischen Status hatten (siehe Tabelle 2). Ein niedriger sozioökonomischer Status war in der Whitehall-II-Studie im Beobachtungszeitraum von 25 Jahren mit einer Zunahme von BMI und WHR verbunden (Martikainen und Marmot, 1999). Allerdings lässt die Interpretation der Whitehall-II-Daten offen, ob die Zunahme im BMI durch die mit einem niedrigen sozialen Status verbundenen Stressfaktoren und andere gesundheitsschädliche Verhaltensweisen bedingt wurde oder ob nicht im Gegenteil der hohe BMI einen sozialen Aufstieg in unserer Gesellschaft mit Schlankheitsideal erschwerte. Auch in meiner Doktorarbeit lässt sich nicht ausschließen, dass die übergewichtigen Probanden den TSST angesichts der

normalgewichtigen Prüfungskommission als belastender empfanden als die normalgewichtigen Probanden in der Vorgängerstudie. Falls die psychosoziale Belastung für die übergewichtigen Männer tatsächlich höher war als für die normalgewichtige Vergleichsgruppe, muss die augenscheinlich gleiche Stresshormonantwort beider Probandengruppen mit Vorsicht interpretiert werden.

4.2. Unterschiede im Vigilanzzustand und im Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen

Obwohl übergewichtige und normalgewichtige Männer gleichermaßen mit einer Aktivierung des Stresssystems auf die Stressbelastung reagierten, konnte ich in meiner Doktorarbeit Unterschiede in ihrem Vigilanzzustand sowie im Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen nachweisen. Übergewichtige Männer zeigten im Anschluss an eine psychosoziale Stressbelastung keinen erhöhten Vigilanzzustand, während normalgewichtige Männer mit einer Hypervigilanz auf die psychosoziale Stressbelastung reagierten (Hitze et al., 2010). Außerdem traten bei den übergewichtigen Männern keine neuroglukopenischen Symptome auf. Bei den normalgewichtigen Männern kam es zu neuroglukopenischen Symptomen, wenn sie im Anschluss an die Stressbelastung nur eine kalorienarme Mahlzeit erhielten.

Die neuronalen Mechanismen, die dieser Beobachtung zugrunde liegen, lassen sich aus meinen Daten nicht ableiten. Jedoch deuten andere neurobiologische Studien darauf hin, dass eine Habituation an Stressbelastungen solch eine niedrigere Reaktivität in der Änderung des Vigilanzzustands bewirken könnte (Berridge und Waterhouse, 2003). Da der Vigilanzzustand wiederum den zerebralen Glukoseverbrauch beeinflusst (Madsen et al., 1995), kann eine erhöhte Vigilanz bei unzureichendem Glukoseangebot zu neuroglukopenischen Symptomen führen.

Die Regulation des Vigilanzzustandes unter akuten Stressbedingungen ist bekannt (siehe Kapitel 1.2.4). Akuter Stress führt zu einer erhöhten neuronalen Aktivität u.a. in der Amygdala, die über Projektionen zum LC eine Hypervigilanz mit

Aktivierung von vielen verschiedenen Hirnarealen vermittelt (Berridge und Waterhouse, 2003; Reyes et al., 2011; Valentino und van Bockstaele, 2008). Dies geht mit einem erhöhten zerebralen Energiebedarf einher (Madsen et al., 1995). Insbesondere die erhöhte Informationsübertragung an Synapsen ist energieintensiv (Harris et al., 2012). Wenn die gehirneigenen Glukosespeicher zur Neige gehen und gleichzeitig der Blutzuckerspiegel nicht ausreichend hoch ist, um den zerebralen Energiebedarf zu decken, erfolgt ein aktiv gesteuerter Prozess zur Neuroprotektion (Peters et al., 2007). Um in Situationen kritischer Energieversorgung wie z.B. bei Hypoglykämien die zerebrale Energiehomöostase aufrecht zu erhalten, fährt das Gehirn in eine Art Energiesparmodus. Eine wichtige Rolle dabei spielen ATP-sensitive Kaliumkanäle in den Zellmembranen von Nervenzellen in der Substantia nigra und im Hippocampus, die im Falle eines Energiemangels zu einer Hyperpolarisation und somit Abnahme der neuronalen Aktivität führen (Fujimura et al., 1997; Yamada et al., 2001). Dadurch erfolgt eine Hemmung von zerebralen Funktionen, die für das Bewältigen der Krisensituation nicht unbedingt notwendig sind. Als Folge treten neuroglukopenische Symptome auf, deren Ausprägung vom Schweregrad des Energiemangels abhängig ist. Dass dabei letztlich das gesamte Gehirn betroffen sein kann, zeigt sich daran, dass bei schwerem zerebralen Energiemangel nahezu alle Gehirnfunktionen beeinträchtigt sein können (Brabant et al., 1998).

Die genaue Ursache für das Auftreten von neuroglukopenischen Symptomen bei den normalgewichtigen Männern konnte ich aus den vorliegenden Daten nicht identifizieren. Möglicherweise bewirkte die bei den normalgewichtigen Männern aufgetretene Hypervigilanz einen erhöhten zerebralen Energieverbrauch und führte ohne eine hochkalorische Nahrungszufuhr zu einem Erschöpfungszustand des Gehirns mit neuroglukopenischen Symptomen. Da die übergewichtigen Männer keine Hypervigilanz mit einem erhöhten zerebralen Energiebedarf ausbildeten, traten bei ihnen auch keine neuroglukopenischen Symptome auf.

Frau Dr. Zug konnte in Ihrer Dissertation nachweisen, dass das Gehirn von normalgewichtigen Männern nach einer psychosozialen Stressbelastung nach zusätzlicher Energie verlangt, indem durch eine Unterdrückung der

Insulinausschüttung nach der Nahrungsaufnahme (CIS) vorrangig das Gehirn mit Glukose versorgt wird (Zug, 2015). Dies ist ebenfalls ein Hinweis auf einen erhöhten Glukoseverbrauch des Gehirns unter Stressbedingungen, der mutmaßlich durch die Hypervigilanz bedingt wurde. CIS allein war jedoch nicht ausreichend, um neuroglukopenische Symptome zu verhindern (siehe Tabellen 4 und 5). Bei den übergewichtigen Probanden konnte weder eine Hypervigilanz noch CIS festgestellt werden.

Eine fehlende Vigilanzsteigerung kann als Ausdruck einer Habituation an eine chronische Stressbelastung gewertet werden. Allerdings ist eine Habituation als reizspezifisch definiert und entsteht nach wiederholter Präsentation dieses Reizes. In meiner Doktorarbeit habe ich die Probanden nur einmal der psychosozialen Stressbelastung in Form des TSST ausgesetzt. Dennoch können vergleichbare Situationen, die eine psychosoziale Stressbelastung darstellen, auch in unserem Alltagsleben stattfinden. Bei der Beantwortung der Fragebögen hatten insbesondere die übergewichtigen Männer vermehrt Zeichen von sozialem Druck, sozialer Überlastung und verminderter sozialer Akzeptanz sowie depressive Symptome angegeben (siehe Tabelle 2). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sie in ihrem Alltagsleben wiederholt psychosozialen Stressbelastungen ausgesetzt waren.

4.3. Einfluss von Stress auf die Stimmung und die Nahrungsaufnahme

Der TSST führte bei den Probanden aller Experimentalgruppen unmittelbar zu einer Verschlechterung der Stimmung. Im Zeitverlauf besserte sich die Stimmung bei allen übergewichtigen Männern wieder unabhängig von der Experimentalgruppe. Bei den normalgewichtigen Probanden besserte sich die Stimmung nur dann, wenn neben dem Rückgang der HPA-Aktivierung auch eine Besserung der neuroglukopenischen Symptome auftrat. Dies war nur bei der Buffet-Experimentalgruppe der Fall (siehe Tabellen 4 und 5).

Wie Stress bzw. die hormonelle und neurologische Stressreaktion unsere Gefühle beeinflusst, ist eine zentrale Frage der psychologischen und medizinischen Forschung. Dass Stress die Stimmung negativ beeinflusst, haben auch andere

Studien gezeigt, die den TSST als Mittel zur psychosozialen Stressbelastung verwendeten (Kuhlmann et al., 2005; Het und Wolf, 2007; Hitze et al., 2010).

Die Entstehung und Wahrnehmung von Stimmung und Gefühlen in unserem Gehirn wird in der aktuellen Forschung als ein komplexer Prozess beschrieben, der nicht streng begrenzt in einer bestimmten Hirnregion verortet werden kann[19] (Feldman Barrett, 2017). Auch in diesem Zusammenhang spielt das Konzept der Funktionsweise des Gehirns nach bayesianischem Prinzip eine wichtige Rolle. Die Wahrnehmung von Sinneseindrücken entsteht demnach „top-down" aus einem Abgleich zwischen Annahmen über die Zusammenhänge der Welt und eingehenden Reizen aus Umwelt (Exterozeption) und Körper (Interozeption).

Moderne diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungen, die den Verlauf von Nervenbahnen darstellen können (Traktographie), legen eine enge Verbindung zwischen Hippocampus und Amygdala, Hirnrindenarealen des Vorderhirns sowie Kerngebieten des Hirnstamms nahe (Edlow et al., 2016; Venkatraman et al., 2017). Diese Strukturen wurden von Edlow et al. zusammenfassend als „Zentrales Homöostase-Netzwerk" (CNH) bezeichnet. Demnach reguliert dieses Netzwerk nicht nur autonome und kardiorespiratorische Funktionen, sondern auch Emotionen und Affekt. Der Begriff „Netzwerk" verdeutlicht die enge Verflechtung von aufsteigenden Verbindungen aus dem Hirnstamm, die Rückmeldungen über den aktuellen Zustand des Körpers geben, und Informationen aus dem „erweiterten limbischen System" über die Einschätzung und Bewertung von Situationen[20] (Edlow et al., 2016). In diesem Kontext kann die Persistenz der schlechten Stimmung bei Neuroglukopenie als Beispiel für die Verknüpfung von körperlichem bzw. zerebralem Ist-Zustand und emotionalem Erleben gedeutet werden. Das Erleben und die Bewertung von körperlichen Zuständen in „stressigen" Situationen als negativ und unangenehm könnte einen Impuls zur Änderung der Situation darstellen (Peters, 2018).

[19] wie in älterer Literatur beispielsweise in Form des „limbischen Systems" beschrieben.

[20] Edlow et al. untersuchten in ihrer Studie Hippocampus, Subiculum, entorhinalen Cortex, Amygdala, superioren temporalen Gyrus und Insula als Teile des „erweiterten limbischen Systems" (Edlow et al., 2016).

In der „comfort food“-Theorie wird der dämpfende Einfluss von energiereichem „comfort food“ auf das Stresssystem beschrieben (Dallman et al., 2003; Dallman, 2010). Umgangssprachlich werden als „comfort food“ Nahrungsmittel bezeichnet, die eine hohe Energiedichte aufweisen und in Stresssituationen „tröstend“ wirken sollen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass chronisch stressexponierte Ratten eine abgeschwächte Stressreaktion aufweisen, wenn sie Schmalz und Zuckerlösung zu sich nehmen (Dallman, 2010). Auch für rangniedere weibliche Rhesusaffen ist postuliert, dass sie als Reaktion auf eine akute Stressbelastung mehr Kalorien zu sich nehmen und eine abgeschwächte Cortisolausschüttung zeigen (Arce et al., 2010). Frauen mit einer hohen chronischen Stressbelastung gaben in einer Untersuchung an, in Stresssituationen vermehrt zu essen. Dies wird auch als „emotional eating“ bezeichnet. Gleichzeitig war ihre Cortisolausschüttung im Anschluss an eine akute psychosoziale Stressbelastung herabgesetzt (Tomiyama et al., 2011). In diesem Kontext könnten meine Ergebnisse stehen, die darauf hindeuten, dass die Nahrungsaufnahme nach der Stressbelastung zur Besserung des emotionalen Zustands erforderlich war. Neben dem Rückgang der HPA-Achsenaktivität musste die zerebrale Energiehomöostase wieder ausgeglichen sein, damit sich die Stimmung der normalgewichtigen Probanden besserte. Wie sich chronischer Stress auf das Essverhalten auswirkt, und ob eine Nahrungsaufnahme Einfluss auf die HPA-Achsenaktivität hat oder vielmehr die HPA-Achsenaktivität die Nahrungsaufnahme bestimmt, ist dennoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu sagen.

4.4. Mögliche Mechanismen einer Habituation

In meiner Studie zeigten die übergewichtigen Männer keine erhöhte Vigilanz nach der psychosozialen Stressbelastung. Wie bereits in Kapitel 4.2 diskutiert, könnte dies als Ausdruck einer Habituation an chronisch bestehende psychosoziale Belastungssituationen im Alltagsleben der Männer interpretiert werden. Dennoch sind die genauen neuropsychologischen Mechanismen, warum ein Teil der Menschen mit einer Habituation auf wiederholte Stressbelastungen reagiert und der andere nicht, gegenwärtig nicht bekannt und lassen sich aus meinen Daten nicht ableiten (Kirschbaum et al., 1995).

Da an der Vermittlung der Stressreaktion und auch an Lernvorgängen viele verschiedene Hirnregionen und Botenstoffe beteiligt sind, sind die Ursachen für Unterschiede in Stressbewertung und entsprechendem Verhalten an einer Vielzahl von Schaltstellen möglich. Im Zusammenhang mit der Habituation an chronische Stressbelastungen sind Glukokortikoide von großer Bedeutung. Dementsprechend sind insbesondere genetische Unterschiede in den Rezeptoren für diese Botenstoffe von Interesse für die Forschung. Die Tatsache, dass Glukokortikoid-Rezeptoren selbst als Transkripitionsfaktoren wirken können und Einfluss auf die Expression einer Vielzahl an Genen haben, zeigt, wie komplex das Thema ist (Spijker und van Rossum, 2009). Tierexperimente geben Hinweise darauf, dass Glukokortikoide strukturelle Änderungen der Hirnarchitektur, insbesondere im Hippocampus sowie der Amygdala, verursachen können (Brown, 2009; Cheng et al., 2019).

Im Folgenden möchte ich daher nur beispielhaft auf einige mögliche potentielle Vermittler einer Habituation eingehen.

4.4.1. Die Rolle des Endocannabinoid-Systems bei der Habituation

Neben Glukokortikoiden ist das Endocannabinoid-System in unserem Gehirn bedeutend für die Ausbildung einer Habituation. Studien belegen, dass eine enge Beziehung zwischen beiden Transmittersystemen besteht, da Endocannabinoide u.a. die Beendigung der Stressantwort vermitteln (Hill und Tasker, 2012). Zwei wichtige Botenstoffe des Endocannabinoid-Systems sind N-Arachidonylethanolamid (AEA) sowie 2-Arachidonylglycerol (2-AG), die im Gehirn an den Cannabinoid-Rezeptor-1 (CB_1)-Rezeptor binden. Dieser Rezeptor befindet sich u.a. in den Bereichen, die auch für die Steuerung der neuroendokrinen Stressantwort und des Verhaltens in einer Stresssituation wichtig sind: PFC, Hypothalamus und Amygdala. Das Endocannabinoid-System nimmt über einen Mechanismus, der „Depolarisationsinduzierte Suppression der Inhibition“ (DSI) genannt wird, einen wichtigen Einfluss auf die synaptische Plastizität im PFC (siehe Abbildung 8, Peters und McEwen 2015).

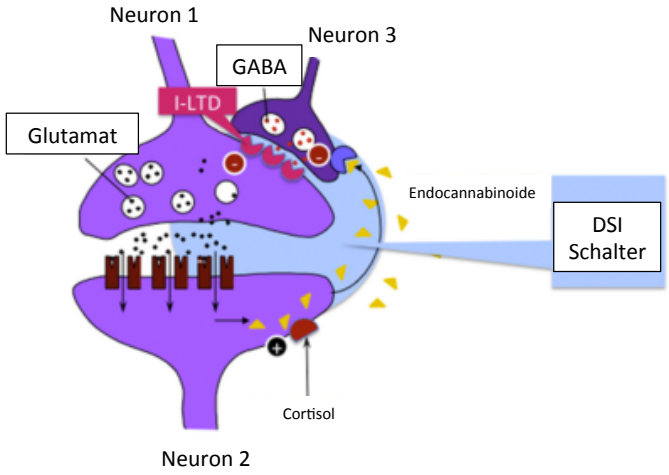


Abbildung 8: Depolarisationsinduzierte Suppression der Inhibition im präfrontalen Kortex (nach Peters und McEwen 2015)

Stress führt zu einer erhöhten Freisetzung von Glutamat aus dem präsynaptischen Neuron im PFC (Neuron 1), was wiederum ab einem gewissen Schwellenwert zur Freisetzung von Endocannabinoiden aus dem postsynaptischen Neuron (Neuron 2) führt. Unter normalen Bedingungen wird die Glutamatausschüttung aus Neuron 1 durch den inhibitorischen Transmitter γ-Aminobuttersäure (GABA) aus Neuron 3 gehemmt. Durch die Bindung von Endocannabinoiden an CB_1-Rezeptoren an Neuron 3 erfolgt jedoch eine Hemmung der GABA-Ausschüttung und somit eine Aufhebung der inhibitorischen GABA-Wirkung („Suppression der Inhibition“). Insgesamt resultiert durch den Stressreiz eine erhöhte Übertragungsrate an der Synapse zwischen Neuron 1 und Neuron 2. Dieser Mechanismus ist mit einem Schalter vergleichbar, da diese Erhöhung der Übertragungsrate nur bei einem ausreichend starken Stressreiz erfolgt. Ist der Stressreiz nicht stark genug, bleibt der Schalter ausgeschaltet, da nicht genügend Endocannabinoide ausgeschüttet werden um die GABA-Ausschüttung aus Neuron 3 zu hemmen. Bei chronischem Stress wird die Freisetzung von Endocannabinoiden durch die Anwesenheit von Cortisol zusätzlich verstärkt. Dadurch werden zahlreiche DSI-Schalter im PFC angeschaltet und über LTP ein Lernprozess eingeleitet, bei dem die Stressfaktoren, die zu chronischem Stress

geführt haben, in Form eines Stressgedächtnisses gespeichert werden. Über Projektionen von PFC-Neuronen zur Amygdala wird die Habituation weiter vermittelt. Dort erfolgt eine Dämpfung der neuronalen Aktivität (Peters und McEwen 2015).

Endocannabinoide haben nicht nur indirekt über Projektionen aus dem PFC einen Einfluss auf die Amygdala, sondern wirken auch direkt in der Amygdala. Experimente zeigen, dass bei wiederholtem Stress eine erhöhte Konzentration von 2-AG in der basolateralen Amygdala nachweisbar ist (Hill et al., 2010). Dieser Anstieg der 2-AG-Konzentration ist nur bei wiederkehrendem Stress zu verzeichnen und geht mit einer erniedrigten Cortisolkonzentration im Anschluss an die Stressbelastung einher.

4.4.2. Locus coeruleus Aktivität als Vermittler einer Habituation

Übergewichtige Männer reagierten nicht mit einer erhöhten Vigilanz auf die psychosoziale Stressbelastung. Die Ursachen für das Ausbleiben der Hypervigilanz könnten auf verschiedenen Ebenen der Stressverarbeitung liegen. Der Einfluss von Endocannabinoiden auf PFC und Amygdala bewirkt eine Dämpfung der neuronalen Aktivität in der Amygdala, so dass eine Aktivierung des LC und somit die Vigilanzerhöhung ausbleiben könnte. Außerdem reagieren laterale und zentrale Anteile der Amygdala sowie der Ncl. striae terminalis sensibel auf Glukokortikoide, die ebenfalls über negative Feedbackmechanismen zu einer Habituation führen könnten (Lechner und Valentino, 1999). Bei einer Habituation auf dieser Ebene würde ebenfalls die CRH-abhängige Aktivierung der LC-Neurone abnehmen.

Ein weiterer potentieller Mechanismus auf Ebene des LC könnte eine verminderte CRH-Sensitivität der LC-Neurone bei wiederholten gleichartigen Stressreizen sein, die vermutlich durch Internalisation der CRH-Rezeptoren bedingt wird (Chaijale et al., 2013; Valentino und van Bockstaele, 2015). Andere Studien an Ratten zeigen, dass die LC-Aktivität neben CRH auch durch endogene Opioide[21] reguliert wird,

[21] Entsprechend der Vorläuferpeptide werden drei Gruppen von endogenen Opioiden unterschieden: Endorphine, Enkephaline und Dynorphine (Lüllmann et al., 2016).

die ebenfalls einen Einfluss auf die Habituation haben könnten (Chaijale et al., 2013; Curtis et al., 2001; Patel und Hillard, 2008; Tjoumakaris et al., 2003; Valentino und van Bockstaele, 2015). Die endogenen Opioide werden genauso wie CRH während einer akuten Stresssituation ausgeschüttet, haben aber über den μ-Opioidrezeptor im Vergleich zu CRH eine gegensätzliche Wirkung auf die LC-Aktivität. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Beendigung der Stressantwort, indem sie eine moderate tonische Entladungsrate der LC-Neurone begünstigen und so zur Normalisierung des Vigilanzzustandes beitragen (Valentino und van Bockstaele, 2015). Experimente an Ratten, die wiederholt sozialem Stress ausgesetzt wurden, zeigen, dass die zunächst erhöhte Entladungsrate der LC-Neurone im Zeitverlauf auf moderate Werte absinkt, die auch bei Kontrolltieren ohne Stressbelastungen zu finden ist (Chaijale et al., 2013). Diese Beobachtung impliziert eine Habituation auf Ebene der LC-Neurone. Als potentielle Vermittler der Habituation wurden in dieser Studie endogene Opioide identifiziert, da die Gabe eines Opioid-Antagonisten wie Naloxon die Habituation wieder aufhebt. Naloxon führte bei den chronisch stressexponierten Ratten zu einem erneuten Anstieg der LC-Entladungsrate und sogar leichten Opioid-Entzugssymptomen (Chaijale et al., 2013).

Die Ko-Regulation des LC durch CRH und endogene Opioide verdeutlicht, dass ein Ungleichgewicht zu einer Störung des Systems und somit zu unterschiedlichen Verhaltensweisen als Reaktion auf Stressbelastungen führen kann. So ist ein genetischer Polymorphismus des μ-Opioidrezeptors bekannt, der mit einer verminderten Opioidsensitivität einhergeht[22] (Mague und Blendy, 2010). Mit diesem Polymorphismus sind unterschiedliche Verhaltensweisen wie die Schmerzempfindlichkeit gegenüber physischen und psychischen Reizen oder die Stressreaktion assoziiert (Mague und Blendy, 2010; Peciña et al., 2015).

Diese Beobachtungen gehen mit der Hypothese einher, dass die LC-Funktion über die bloße Vermittlung der Aufweckreaktion hinaus reicht und auch die Optimierung von bestimmten Verhaltensweisen und Reaktionsmustern auf Reize

[22] OPMR1 A118G ist ein Single Nucleotide Polymorphism (SNP) im Exon 1 des Gens für den μ-Opioidrezeptor (OPMR) (Peciña et al., 2015).

aus der Umgebung im Sinne einer Habituation umfasst (Aston-Jones und Cohen, 2005).

4.4.3. Unterschiedliche genetische und epigenetische Regulation in PFC, Amygdala und Hippocampus und Einfluss auf LTP

Einen möglichen Erklärungsansatz für die Unterschiede im Habituationsverhalten könnten genetische Polymorphismen in den an der Habituation beteiligten Strukturen darstellen. So lassen sich verschiedene Polymorphismen im Gen für den Glukokortikoidrezeptor (GR) identifizieren, die mit einer unterschiedlichen Stresssuszeptibilität assoziiert sind (Van Rossum und Lamberts, 2004). Je nach Polymorphismus äußert sich das veränderte Ansprechen auf Glukokortikoide auch in geänderten metabolischen Parametern wie Nüchtern-Insulin-, Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentration. Außerdem besteht bei manchen der bekannten Polymorphismen ein Zusammenhang zu BMI, der Körperform, der Knochendichte sowie dem Gesamtüberleben (Van Rossum und Lamberts, 2004).

Neben den bekannten Polymorphismen im Gen für den GR und dem μ-Opioidrezeptor könnten auch Polymorphismen im Gen für den Endocannabinoid-Rezeptor und im Gen des für den Abbau der Endocannabinoide zuständigen Enzyms für Unterschiede bei der Habituation sorgen (Patel und Hillard, 2008). In einer aktuellen Studie wurde der Einfluss eines häufigen Polymorphismus im CB1-Rezeptor[23] auf die affektive Verarbeitung nach einer Stressbelastung mittels TSST untersucht (Wirz et al., 2018). In der Literatur ist beschrieben, dass das Vorliegen dieses SNP das Risiko für die Entstehung von Depressionen verringern könnte (Agrawal et al., 2012). Bei den Trägern der Genvariante zeigte sich in der fMRT-Bildgebung eine vermehrte Aktivität des vmPFC nach der Stressbelastung. Gleichzeitig war unter Nicht-Stress-Kontrollbedingungen die Aktivität im vlPFC erhöht. Aufgrund der Projektionen des PFC zur Amygdala folgern die Autoren, dass die Stressbewertung bei den Trägern der Genvariante unter einer höheren kognitiven Kontrolle steht. Auch wenn sich anhand der Bildgebungsdaten keine

[23] rs1049353 ist ein SNP im CNR1-Gen auf Chromosom 6q14-q15 (A versus G Allel) (Wirz et al., 2018).

sicheren Rückschlüsse ziehen lassen, so könnten diese Unterschiede in der neuronalen Aktivität Unterschiede in der Bewertung von stressigen, „unsicheren“ Situationen widerspiegeln. Im Kontext der DSI könnte der Polymorphismus im CB1-Rezeptor beispielsweise durch eine geänderte Affinität für Endocannabinoide die Ausschüttung von Glutamat aus präsynaptischen PFC Neuronen und somit die Habituation durch LTP beeinflussen.

Die Expression von Genen und somit letztlich auch das Verhalten mit Stressbelastungen umzugehen, wird außerdem durch Umweltfaktoren und individuelle Erfahrungen durch epigenetische Prägung beeinflusst (McEwen, 2017). Der Einfluss von DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung auf die Genexpression wird beispielsweise anhand von Untersuchungen an eineiigen Zwillingen deutlich. Je mehr unterschiedliche Erfahrungen die genetisch identischen Zwillinge im Laufe des Lebens machen, desto größer sind die Unterschiede im epigenetischen Muster ihrer DNA und auch in der daraus resultierenden Genexpression (Fraga et al., 2005). Unterschiede im Umgang mit Stressbelastungen zeigen beispielsweise Studien, die die Auswirkungen von Adverse Childhood Experiences (ACE) auf den weiteren Lebensverlauf untersuchen (McEwen, 2017). Bereits pränatal beeinflussen maternale Ernährung und maternale Stressbelastungen die fetale Programmierung und haben Auswirkungen auf die Entstehung von chronischen Krankheiten, die Stoffwechsellage und die spätere Körperform (Entringer und Wadhwa, 2013).

Aufgrund der Vielzahl an mutmaßlichen und unkontrollierbaren Faktoren, die die Stresssuszeptibilität beeinflussen, werden viele Untersuchungen an Tiermodellen durchgeführt. So konnte an Labormäusen ebenfalls ein gegensätzliches Verhalten nach chronischem Stress beobachtet werden. Ein Teil der Tiere reagierte mit einer erhöhten Stresssuszeptibilität, die sich u.a. in einem gesteigerten ängstlichen Verhalten äußerte. Ein anderer Teil der Tiere war hingegen stressresistent („resilient“) (Krishnan et al., 2007; Laine et al., 2018; Nasca et al., 2015a). Es wurden verschiedene Botenstoffe und Schaltstellen identifiziert, die zur Vermittlung dieses unterschiedlichen Verhaltens beitragen könnten. Anhand von Knockout-Mäusen, deren Gen für den metabotropen Glutamatrezeptor Typ 2

(mGlu2) inaktiviert war und die besonders anfällig für Stress waren, konnte der mGlu2-Rezeptor als möglicher Vermittler für die unterschiedliche Stresssuszeptibilität identifiziert werden. Eine Genexpressionsanalyse bei den Wildtyp-Labormäusen zeigte, dass die besonders stressanfällige Gruppe eine signifikant geringere mGlu2-Expression im Hippocampus aufwies als die resiliente Gruppe. Dabei zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen einer MR-Aktivierung durch Glukokortikoide und der mGlu2-Expression im Anschluss an die Stressbelastung, so dass eine Regulation der mGlu2-Expression durch den MR naheliegt (Nasca et al., 2015a). Für diesen Rezeptor konnte in einer weiteren Studie der selben Arbeitsgruppe eine epigenetische Regulation gefunden werden (Nasca et al., 2015b).

Eine andere Studie analysierte die RNA-Transkription im Anschluss an wiederholte Stressbelastungen in bestimmten für die Stressverarbeitung wichtigen Hirnarealen (vmPFC, ventraler Hippocampus, Ncl. striae terminalis). Bei allen untersuchten Mäusen traten vor allem Veränderungen im Expressionsmuster von Genen auf, die die Myelinisierung betreffen. Es zeigten sich Unterschiede zwischen stressanfälligen und resilienten Mäusestämmen, wobei die genaue Bedeutung dieser Befunde zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sicher einzuordnen ist. Da die Myeliniserung für die Nervenleitgeschwindigkeit und das Knüpfen neuer Nervenzellverbindungen von großer Relevanz ist, könnten auf diese Weise Kreisläufe und Prozesse, die die gesamte Gehirnfunktion betreffen, durch die Stresserfahrung beeinflusst werden (Laine et al., 2018).

Ebenfalls in Experimenten an Nagetieren konnte ein Enzym identifiziert werden, dessen Regulation eine Rolle bei der Habituation an chronische Stressbelastungen spielen könnte: das Enzym Glykogen-Synthase-Kinase-3β (GSK-3β) bzw. die durch Phosphorylierung inaktivierte Form (p-GSK-3β-S9) (Bali und Singh Jaggi, 2017). GSK-3β kommt im Gehirn u.a. im PFC, der Amygdala und im Hippocampus vor (Gould und Manji, 2005) und spielt bei einer Vielzahl von Signalketten eine Rolle, die Teilung, Wachstum, Differenzierung sowie Adhäsion von Zellen vermitteln (Beurel et al., 2015; Peineau et al., 2008). Erhöhte Konzentrationen der aktiven Form GSK-3β werden u.a. mit der Entstehung von

Depressionen, Psychosen und der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht (Peineau et al., 2008; Zhu et al., 2007). Die inaktivierte Form p-GSK-3β-S9 scheint hingegen einen positiven Einfluss auf die synaptische Plastizität und insbesondere die LTP zu haben. Eine einmalige akute Stressexposition führte im PFC von Ratten zu einer Abnahme der inaktiven Form p-GSK-3β-S9 und ging mit erhöhten Glukokortikoid-Konzentrationen im Serum und ängstlichem Verhalten einher. Wiederholte Stressexpositionen mit dem gleichen Stressor hingegen normalisierten die Konzentration von p-GSK-3β-S9 wieder. Gleichzeitig bestanden bei den chronisch stressexponierten Ratten keine erhöhten Glukokortikoid-Konzentrationen und keine ängstlichen Verhaltensmuster mehr (Bali und Singh Jaggi, 2017). Diese Gewöhnung der chronisch stressexponierten Ratten könnte einen Lernvorgang im Sinne einer Habituation widerspiegeln. Die wieder normalisierten p-GSK-3β-S9-Konzentrationen im PFC könnten dabei eine LTP erleichtern. Eine Folge des Lernprozesses könnte sein, dass diese Ratten keine ängstlichen Verhaltensmuster mehr zeigten. Mäuse, die eine besonders hohe Stresssuszeptibilität hatten, wiesen ebenfalls erhöhte GSK-3β-Konzentrationen auf im Gegensatz zu Mäusen, die resilient gegenüber chronischer Stressexposition waren (Krishnan et al., 2007). Wie genau Stress jedoch die GSK-3β-Aktivität beeinflusst und eine Phosphorylierung bewirkt, ist aus den gegenwärtigen Daten nicht abzuleiten, jedoch sind eine Vielzahl an Enzymen und Proteinen bekannt, die die Aktivität von GSK-3β regulieren können (Beurel et al., 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass an der Habituation viele verschiedene Hirnregionen und Botenstoffe beteiligt sind. Mit einer Habituation einhergehende strukturelle und funktionale Veränderungen im Gehirn stellen Erklärungsansätze für unterschiedliche Verhaltensmuster im Hinblick auf Stressbelastungen dar.

4.5. Auswirkungen von chronischem Stress auf die Energieversorgung des Gehirns und die Körperform

Im Folgenden möchte ich die unterschiedlichen Reaktionsmuster auf chronische Stressbelastungen (Habituation vs. Nicht-Habituation) und ihre Auswirkungen auf die Energieversorgung des Gehirns und die Körperform gegenüberstellen.

4.5.1. Phänotypische Plastizität

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen chronischer Stressbelastung und dem Körpergewicht gibt (Kivimäki et al., 2006; Kubera et al., 2017). Dabei kann Stress verschiedene Effekte auf das Gewicht haben: bei einem Teil der Menschen führt Stress zu einer Zunahme des Körpergewichts, während andere Menschen an Gewicht abnehmen und ein dritter Teil sein Gewicht unverändert hält. Diese Anpassung des Körpers an äußere Faktoren ist ein Zeichen für einen allostatischen Vorgang und wird phänotypische Plastizität genannt (Kubera et al., 2017). Phänotypische Plastizität konnte beispielsweise anhand von Studienanfängern des University College in London gezeigt werden, die nach ihrem ersten Jahr an der Universität zu Veränderungen ihres Gewichts und ihrer Stressbelastung befragt wurden. 55% nahmen im Zeitraum von einem Jahr an Gewicht zu, 12% verloren an Gewicht und 33% hatten ein stabiles Körpergewicht (Serlachius et al., 2007). Auch nach einem Herzinfarkt wird beobachtet, dass ungefähr ein Viertel der Überlebenden an Gewicht zunimmt, ein weiteres Viertel an Gewicht verliert und die übrige Hälfte ihr Gewicht hält (Lopez-Jimenez et al., 2008). Die Whitehall-II-Studie an einer Kohorte von englischen Beamten zeigte, dass chronischer Stress im Berufsleben bidirektionale Effekte auf den BMI hatte (Kivimäki et al., 2006).

Kubera et al. analysierten die Whitehall-II-Kohorte nicht nur im Hinblick auf den BMI, sondern betrachteten die Folgen chronischer Stressbelastung in Abhängigkeit von der Reaktivität des Stresssystems (Kubera et al., 2017). Sie charakterisierten vier verschiedene Phänotypen mit unterschiedlichem Muster in der Körperfettverteilung durch die Kombination zweier anthropometrischer Parameter, BMI und WHR. Ein hoher BMI zeigt vor allem einen hohen Anteil an subkutanem Fettgewebe an, während eine hohe WHR[24] mit einem hohen Anteil an viszeralem Fettgewebe einhergeht. Als Phänotypen wurden folgende Körperformen beschrieben: schlank[25] mit normaler WHR, schlank mit erhöhter

[24] Erhöhte Werte nach Definition der WHO (World Health Organization, 2011): Männer ≥ 0,9, Frauen ≥ 0,85

[25] BMI ≤ 25 kg/m²

WHR, korpulent[26] mit normaler WHR sowie korpulent mit erhöhter WHR. Als Parameter für die Reaktivität des Stresssystems wurde die Variabilität der Herzfrequenz bestimmt. Eine hohe HRV zeigt ein hochreaktives Stresssystem an, während eine niedrige HRV ein niedrigreaktives Stresssystem und somit bei chronischer Stressbelastung eine Habituation kennzeichnet. Die Ergebnisse zeigten, dass Männer mit einer hohen psychosozialen Stressbelastung und einer niedrigen HRV als Zeichen einer Habituation die größte Gewichtszunahme (BMI) und größte Zunahme im Hüftumfang hatten (hip-to-height-ratio[27]). Dies ist kennzeichnend für den korpulenten Phänotyp mit einer überwiegend subkutanen Fettgewebsverteilung. Die Männer, die eine hohe psychosoziale Stressbelastung und gleichzeitig eine hohe HRV als Zeichen einer fehlenden Habituation aufwiesen, hatten die höchste Zunahme im Taillenumfang (waist-to-height-ratio, WHtR[28]). Dies ist kennzeichnend für eine Zunahme an viszeralem Fettgewebe (Kubera et al, 2017).

Eine experimentelle Querschnittsuntersuchung an Frauen, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen einer psychosozialen Stressbelastung ausgesetzt wurden, zeigte eine ähnliche Beobachtung. Frauen mit persistierend hoher Stressreaktion hatten eine höhere WHR als Kennzeichen für einen höheren Anteil an viszeralem Fettgewebe als Frauen, die eine Habituation zeigten (Epel et al., 2000).

4.5.2. Das Adipositas-Paradoxon – Zeichen einer Habituation oder Folge eines „ungenauen" anthropometrischen Parameters?

Verschiedene Studien deuten auf ein Phänomen hin, das als „Adipositas-Paradoxon" bezeichnet wird (Peters und McEwen, 2015). Übergewicht gilt allgemein als Risikofaktor für das Entstehen von Krankheiten und eine erhöhte Mortalität. Als paradox wird die Beobachtung beschrieben, dass bei einer Reihe von schweren Krankheitsbildern übergewichtige Patienten ein höheres Überleben

[26] BMI ≥ 25 kg/m²

[27] englisch für Hüft-Größen-Verhältnis

[28] englisch für Taillen-Größen-Verhältnis

haben als normalgewichtige Patienten. Dieser Überlebensvorteil eines hohen BMI konnte beispielsweise für Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, gezeigt werden (Garrouste-Orgeas et al., 2004; Sakr et al., 2015). Außerdem zeigte sich der Überlebensvorteil bei weiteren Krankheitsbildern. Dazu gehören beispielsweise Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz (Kalantar-Zadeh und Kopple, 2006), schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Hallin et al., 2007), akutem Koronarsyndrom (Buettner et al., 2007), intrazerebraler Blutung (Kim et al., 2011) und ischämischem Schlaganfall bzw. transitorischer ischämischer Attacke (Doehner et al., 2012; Vemmos et al., 2011).

In einer Metaanalyse über den Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität konnte dieser Überlebensvorteil von leichtem Übergewicht auch für die Allgemeinbevölkerung gezeigt werden (Flegal et al., 2013). Menschen mit moderatem Übergewicht[29] haben demnach die geringste Mortalität und auch Menschen mit Adipositas Grad I[30] haben kein erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko. In einer populationsbasierten Studie wurde die Mortalität von normalgewichtigen und übergewichtigen Menschen unter Berücksichtigung von auffälligen Stoffwechselparametern[31] in England und Schottland verglichen (Hamer und Stamatakis, 2012). Besondere Aufmerksamkeit wurde auf die Gruppe der stoffwechselgesunden übergewichtigen Menschen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² gelegt. Diese Gruppe hatte im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Menschen kein erhöhtes kardiovaskuläres und Gesamtmortalitätsrisiko. Im Vergleich zu normalgewichtigen Menschen mit auffälligen Laborbefunden hatte diese Gruppe sogar eine niedrigere Mortalität. Diese Studie zeigt, dass das Risiko für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor allem von dem

[29] BMI ≥ 25 und ≤ 30 kg/m² (Flegal et al., 2013)

[30] BMI ≥ 30 und ≤ 35 kg/m² (Flegal et al., 2013)

[31] als auffällig galt das Vorliegen von zwei oder mehr metabolischen Risikofaktoren: Taillenumfang > 102 cm bei Männern und > 88 cm bei Frauen, Blutdruck > 130/85 mmHg oder ärztlich diagnostizierter Bluthochdruck oder Einnahme antihypertensiver Medikamente, ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus, CRP ≥ 3 mg/l, HDL-Cholesterin ≤ 1,03 mmol/l bei Männern oder < 1,30 mmol/l bei Frauen (Hamer und Stamatakis, 2012)

Vorliegen von metabolischen Risikofaktoren abhängig ist und nicht von einem erhöhten BMI.

Den BMI als alleinigen Parameter für die Beurteilung von Übergewicht und damit in Verbindung gebrachter Morbidität zu verwenden, ist schon seit längerer Zeit umstritten (Després et al., 2001; Schneider et al., 2010). Eine Schwäche des BMI ist, dass er nicht zwischen einem hohen Muskel- oder Fettanteil unterscheiden kann und auch keine Unterschiede im Fettverteilungsmuster detektieren kann. Gerade die Unterschiede im Fettverteilungsmuster sind aber neben weiteren metabolischen Risikofaktoren (Hamer und Stamatakis, 2012) entscheidend für die allostatische Last eines Individuums und hängen von der Anpassungsfähigkeit an chronischen Stress ab (Kubera et al., 2017). Um eine genauere Unterscheidung zwischen viszeraler und subkutaner Fettverteilung zu erreichen, kommen als anthropometrische Maße neben dem BMI auch die WHR, WHtR und hip-to-height-ratio zum Einsatz (Després et al., 2001; Peters und McEwen, 2015; Schneider et al., 2010).

Eine mögliche Erklärung für das Adipositas-Paradoxon bietet das unterschiedliche Reaktionsmuster von Menschen im Umgang mit chronischen Stressbelastungen. Die Habituation an chronische Stressbelastungen bewirkt einen Überlebensvorteil durch Reduktion der Stresshormonkonzentrationen und somit der allostatischen Last. Äußerlich sichtbar kann der Habituationsprozess in der Körperform werden. Als Folge einer Habituation ist durch die niedrigere Stresssystemaktivität die Fähigkeit des Gehirns zur Energieanforderung („brain-pull“) geschwächt und bei ausreichend großem Nahrungsangebot in der Umgebung wird die Nahrungsaufnahme erhöht (vgl. Abbildung 1, Peters und Langemann, 2009). Die Folge ist die Entstehung von Übergewicht in Form eines Phänotypen mit vor allem hüftbetonter Fettverteilung (Kubera et al., 2017) und die Entstehung von Diabetes mellitus Typ II (Peters und Langemann, 2009). Im Gegensatz dazu ist die Herausbildung von viszeraler Fettverteilung ein Zeichen von hoher Stressbelastung bei fehlender Habituation mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und einer erhöhten Mortalität (Berentzen et al., 2010;

Björntorp, 2001; Després et al., 2001; Kuk et al., 2006). Diese Unterschiede in der Körperform werden durch den BMI nicht ausreichend erfasst.

4.5.3. Stressreduktion als Therapieansatz

Die Entstehung von Übergewicht kann als eine Anpassungsstrategie des Körpers an äußere Stressbelastungen aufgefasst werden. Durch Habituation wird in einer stressvollen Umgebung ein Überlebensvorteil erreicht. Die Alternative – das Ausbleiben einer Habituation – umfasst eine ständig erhöhte Stresssystemaktivität mit negativen Folgen. Wenn man also die Entstehung von Übergewicht als Überlebensvorteil in einer stressvollen Umgebung begreift, muss eine absichtlich herbeigeführte Gewichtsabnahme z.B. in Form von Diäten oder einer bariatrischen Operation mit Nachteilen verbunden sein. So führte eine Kalorienrestriktionsdiät bei den Teilnehmerinnen einer randomisiert-kontrollierten Studie zu erhöhten Cortisolkonzentrationen und die Kontrolle der Kalorienzufuhr rief das Gefühl von Stress hervor (Tomiyama et al., 2010). Eine Metaanalyse über den Zusammenhang von Kalorienrestriktion und Cortisolkonzentration zeigte ebenfalls, dass eine starke Einschränkung der Kalorienzufuhr von einem starken Anstieg der Cortisolkonzentration begleitet wird (Nakamura et al., 2016). Diese Befunde lassen sich so interpretieren, dass Diäten zusätzliche Stressfaktoren darstellen und zu einer erhöhten allostatischen Belastung führen könnten. Die Ergebnisse der Look AHEAD Studienkohorte legen ebenfalls nahe, dass eine Diät und körperliche Bewegung bei übergewichtigen Patienten mit Typ-II-Diabetes im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität keinen Vorteil darstellt (The Look AHEAD Research Group, 2013).

Als wirksam zur Senkung der Mortalität haben sich dagegen Stressreduktionstherapien bei kardiovaskulär erkrankten Patienten erwiesen (Orth-Gomér et al., 2009; Gulliksson et al., 2011). In diesen beiden schwedischen randomisiert-kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit von Stressreduktionsprogrammen in der Nachsorge von Patienten untersucht, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms im Krankenhaus behandelt worden waren. Alle Patienten erhielten die medikamentöse Standardtherapie zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse. Die Patienten der

Interventionsgruppen wurden zusätzlich im Zeitraum von einem Jahr in zwanzig Kleingruppensitzungen nach dem Ansatz einer kognitiven Verhaltenstherapie behandelt. Der Schwerpunkt lag auf dem Umgang mit Stress. Dies umfasste Patientenschulung, Selbstwahrnehmungsstrategien, verhaltensorientiertes Fertigkeitstraining, kognitive Umstrukturierung und Entspannungstechniken. In beiden Studien zeigten sich Vorteile bei den Patienten der Interventionsgruppen. Bei den SWITCHD [32] -Teilnehmerinnen ergab sich im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren ein dreifach positiver Effekt des Stressreduktionsprogramms auf die Gesamtmortalität (Orth-Gomér et al., 2009). Auch in der SUPRIM[33]-Studie zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zu einer niedrigeren Gesamtmortalität sowie ein signifikant niedrigeres Auftreten von kardiovaskulären Folgeereignissen (Gulliksson et al., 2011).

Betrachtet man psychotherapeutische Behandlungsansätze unter dem Licht des bayesianischen Gehirns, so wird deutlich, dass sie letztlich darauf beruhen, Unsicherheit zu minimieren. Ein Ansatz besteht darin, Erwartungen und Vorhersagen von alten Reaktionsmustern zu hinterfragen bzw. zu entkoppeln und eine Verknüpfung mit alternativen Lösungsstrategien zu schaffen (Holmes und Nolte, 2019).

In der Debatte um „Übergewicht“, „Risikofaktoren“ und „Lebensstil“ wäre es wünschenswert, Stressbelastungen der heutigen Zeit und Strategien zu deren Bewältigung in den Vordergrund zu rücken. Eine fehlende Habituation bei anhaltendem, toxischem Stress bedeutet eine hohe allostatische Belastung durch die negativen Folgen der permanenten Stresssystemaktivierung mit dem Risiko der Entwicklung einer Depression uvm. Andererseits ist auch eine Habituation an chronische Stressbelastungen mit Nachteilen verbunden, indem durch eine Herabsetzung der Stressreaktivität Übergewicht entsteht und persönliche Zielerwartungen und Motivationen weniger eng gesteckt werden (Peters, 2018). Auch dies könnte sich letztlich auf gesellschaftlicher Ebene auswirken, in dem wenig Anreiz zur Änderung bestehender Verhältnisse vorliegt.

[32] Stockholm Women’s Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD)

[33] Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM)

Die Reduktion von Stress sollte dabei neben individuellen Bewältigungsstrategien auch veränderte gesellschaftliche und politische Rahmenbedingungen umfassen. Auch der Einfluss von fetaler Programmierung und frühen Kindheitserlebnissen auf die Entstehung von Übergewicht und dem Umgang mit Stressbelastungen sollte Anlass sein, verbesserte soziale Strukturen zu schaffen um „Unsicherheit“ zu minimieren und einen guten Start ins Leben zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen meiner Doktorarbeit untersuchte ich zwanzig übergewichtige Männer an zwei Versuchstagen (Stress- und Nicht-Stress-Bedingung) und bot ihnen entweder ein reichhaltiges Buffet oder einen kalorienarmen Salat an. Ich bestimmte ACTH-, Cortisol- und Katecholaminkonzentrationen im Blut und erhob autonome und neuroglukopenische Symptome sowie Angaben zu Wachheit und Stimmung. Diese Werte verglich ich mit den Ergebnissen normalgewichtiger Männer.

Übergewichtige Männer reagierten auf eine psychosoziale Stressbelastung wie normalgewichtige Männer mit einem Anstieg der Stresshormone. Allerdings zeigten die übergewichtigen Männer keine erhöhte Vigilanz im Anschluss an die Stressbelastung. Auf eine nachfolgende Nahrungsaufnahme reagierte ihr Stresssystem weniger reaktiv. Der Vergleich zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Männern zeigte, dass die Stimmung nach der psychosozialen Stressbelastung von der Aktivität der HPA-Achse und der Energieversorgung des Gehirns abhängig war.

Die Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Männern im Hinblick auf Stressreaktivität, Vigilanz und Stimmung könnten durch eine Habituation an psychosozialen Stress erklärbar sein. Chronische Stressbelastungen und der Umgang mit diesen Belastungen haben Einfluss auf die Körperform. „Übergewicht“ könnte als allostatischer Anpassungsvorgang an chronische Stressbelastungen unserer heutigen Zeit begriffen werden; als eine Strategie des Organismus zur Vermeidung eines dauerhaft aktivierten Stresssystems und somit zur Senkung der allostatischen Last.

Mit meiner Doktorarbeit möchte ich dazu beitragen, „Übergewicht“ differenzierter zu betrachten. Die engen Zusammenhänge zwischen Stress und der Entstehung von Übergewicht sollten Anlass für eine ganzheitliche, aber auch individuelle Sichtweise bei Prävention und auch Therapie von Übergewicht sein. Stress als Zeichen von Unsicherheit sollte durch ein geändertes gesellschaftliches und soziales Miteinander minimiert werden.

6. Literaturverzeichnis

Agrawal, A., Nelson, E. C., Littlefield, A. K., Bucholz, K. K., Degenhardt, L., Henders, A. K., Madden, P. A. F., Martin, N. G., Montgomery, G. W., Pergadia, M. L., Sher, K. J., Heath, A. C. und Lynskey, M. T. (2012). Cannabinoid Receptor (CNR1) Genotype Moderates the Effects of Childhood Physical Abuse on Anhedonia and Depression. *Arch Gen Psychiatry, 69,* 732-740.

Ahrén, B. (2000). Autonomic Regulation of Islet Hormone Secretion - Implications for Health and Disease. *Diabetologia, 43,* 393–410.

Arce, M., Michopoulos, V., Shepard, K. N., Ha, Q. und Wilson, M. E. (2010). Diet Choice, Cortisol Reactivity and Emotional Feeding in Socially Housed Rhesus Monkeys. *Physiol Behav, 101,* 446-455.

Aschbacher, K., Kornfeld, S., Picard, M., Puterman, E., Havel, P., Stanhope, K., Lustig, R. und Epel, E. (2014). Chronic Stress Increases Vulnerability to Diet-Related Abdominal Fat, Oxidative Stress, and Metabolic Risk. *Psychoneuroendocrinology, 46,* 14–22.

Aston-Jones, G. und Cohen, J. D. (2005). An Integrative Theory of Locus Coeruleus-Norepinephrine Function: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annu Rev Neurosci, 28,* 403–450.

Aston-Jones, G. und Waterhouse, B. (2016). Locus Coeruleus: From Global Projection System to Adaptive Regulation of Behavior. *Brain Res, 1645,* 75-78.

Azarbayjani, M. A., Vaezepor, F., Rasaee, M. J., Tojaril, F., Pournemati, P., Jourkesh, M., Ostojic, S. und Stannard, S. R. (2011). Daily Timing of Salivary Cortisol Responses and Aerobic Performance in Lean and Obese Active Females. *Bratisl Lek Listy, 112,* 213–217.

Bali, A. und Singh Jaggi, A. (2017). Anti-Stress Effects of a GSK-3□ Inhibitor, AR-A014418, in Immobilization Stress of Variable Duration in Mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol, 28,* 315–325.

Berentzen, T. L., Jakobsen, M. U., Halkjaer, J., Tjønneland, A., Overvad, K. und Sørensen, T. I. A. (2010). Changes in Waist Circumference and Mortality in Middle-Aged Men and Women. *PLoS One, 5,* e13097.

Berridge, C. W., Schmeichel, B. E. und España, R. A. (2012). Noradrenergic Modulation of Wakefulness/Arousal. *Sleep Med Rev, 16,* 187–197.

Berridge, C. W. und Waterhouse, B. D. (2003). The Locus Coeruleus-Noradrenergic System: Modulation of Behavioral State and State-Dependent Cognitive Processes. *Brain Res Rev, 42,* 33–84.

Beurel, E., Grieco, S. F. und Jope, R. S. (2015). Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Regulation, Actions, and Diseases. *Pharmacol Ther, 148,* 114–131.

Björntorp, P. (2001). Do Stress Reactions Cause Abdominal Obesity and Comorbidities? *Obes Rev, 2,* 73–86.

Boorman, E. D., Rushworth, M. F. und Behrens, T. E. (2013). Ventromedial

Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex Adopt Choice and Default Reference Frames during Sequential Multi-Alternative Choice. *J Neurosci, 33,* 2242–2253.

Bosy-Westphal, A., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Hitze, B., Settler, U., Heller, M., Glüer, C., Heymsfield, S. und Müller, M. J. (2009). Contribution of Individual Organ Mass Loss to Weight Loss-Associated Decline in Resting Energy Expenditure. *Am J Clin Nutr, 90,* 993–1001.

Boyle, P. J., Scott, J. C., Krentz, A. J., Nagy, R. J., Comstock, E. und Hoffman, C. (1994). Diminished Brain Glucose Metabolism is a Significant Determinant for Falling Rates of Systemic Glucose Utilization during Sleep in Normal Humans. *J Clin Invest, 93,* 529–535.

Brabant, G., Schöfl, C. und von zur Mühlen, A. (1998). Hypoglykämien beim Erwachsenen. *Dtsch Arztebl, 95,* 1022–1026.

Brown, E. S. (2009). Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory and the Hippocampus. Treatment and Preventive Therapy. *Ann N Y Acad Sci, 1179,* 41–55.

Buettner, H. J., Mueller, C., Gick, M., Ferenc, M., Allgeier, J., Comberg, T., Werner, K., Schindler, C. und Neumann, F.-J. (2007). The Impact of Obesity on Mortality in UA/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Eur Heart J, 28,* 1694–1701.

Carnethon, M. R., Golden, S. H., Folsom, A. R., Haskell, W. und Liao, D. (2003). Prospective Investigation of Autonomic Nervous System Function and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation, 107,* 2190–2195.

Chaijale, N. N., Curtis, A. L., Wood, S. K., Zhang, X.-Y., Bhatnagar, S., Reyes, B. A. S., van Bockstaele, E. und Valentino, R. J. (2013). Social Stress Engages Opioid Regulation of Locus Coeruleus Norepinephrine Neurons and Induces a State of Cellular and Physical Opiate Dependence. *Neuropsychopharmacology, 38,* 1833–1843.

Cheng W., Han, F. und Shi, Y. (2019). Neonatal Isolation Modulates Glucocorticoid-Receptor Function and Synaptic Plasticity of Hippocampal and Amygdala Neurons in a Rat Model of Single Prolonoged Stress. *J Affect Disord, 246,* 682-694.

Cohen, E., Baerts, W. und van Bel, F. (2015). Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology, 108,* 269–276.

Crum, A. J., Salovey, P. und Achor, S. (2013). Rethinking Stress: The Role of Mindsets in Determining the Stress Response. *J Pers Soc Psychol, 104,* 716–733.

Curtis, A. L., Bello, N. T. und Valentino, R. J. (2001). Evidence for Functional Release of Endogenous Opioids in the Locus Ceruleus During Stress Termination. *J Neurosci, 21,* RC152.

Dallman, M. F. (2010). Stress-Induced Obesity and the Emotional Nervous System. *Trends Endocrinol Metab, 21,* 159-165.

Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., la Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D. und Manalo, S. (2003). Chronic Stress and Obesity: A New View of "Comfort Food". *Proc Natl Acad Sci U S A, 100,* 11696-11701.

Davis, S. N. und Tate, D. (2001). Effects of Morning Hypoglycemia on Neuroendocrine and Metabolic Responses to Subsequent Afternoon Hypoglycemia in Normal Man. *J Clin Endocrinol Metab, 86,* 2043–2050.

de Berker, A. O., Rutledge, R. B., Mathys, C., Marshall, L., Cross, G. F., Dolan, R. J. und Bestmann, S. (2016). Computations of Uncertainty Mediate Acute Stress Responses in Humans. *Nat Commun, 7,* 1–11.

de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. und Joëls, M. (1998). Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease. *Endocrine Reviews, 19,* 269–301.

Després, J. P., Lemieux, I. und Prud'homme, D. (2001). Treatment of Obesity: Need to Focus on High Risk Abdominally Obese Patients. *BMJ, 322,* 716–720.

Dickerson, S. S. und Kemeny, M. E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychol Bull, 130,* 355–391.

Doehner, W., Schenkel, J., Anker, S. D., Springer, J. und Audebert, H. J. (2012). Overweight and Obesity are Associated with Improved Survival, Functional Outcome, and Stroke Recurrence after Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack: Observations from the TEMPiS Trial. *Eur Heart J, 34,* 268–277.

Edlow, B. L., McNab, J. A., Witzel, T. und Kinney, H. C. (2016). The Structural Connectome of the Human Central Homeostatic Network. *Brain Connect, 6,* 187–200.

Eliakim, A., Nemet, D., Zaldivar, F., McMurray, R. G., Culler, F. L., Galassetti, P. und Cooper, D. M. (2006). Reduced Exercise-Associated Response of the GH-IGF-I Axis and Catecholamines in Obese Children and Adolescents. *J Appl Physiol, 100,* 1630–1637.

Entringer, S. und Wadhwa, P. D. (2013). Developmental Programming of Obesity and Metabolic Dysfunction: Role of Prenatal Stress and Stress Biology. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 74,* 107–120.

Epel, E. S., McEwen, B. S., Seeman, T., Matthews, K., Castellazzo, G., Brownell, K. D., Bell, J. und Ickovics, J. R. (2000). Stress and Body Shape: Stress-Induced Cortisol Secretion is Consistently Greater Among Women with Central Fat. *Psychosom Med, 62,* 623–632.

Felber Dietrich, D., Schindler, C., Schwartz, J., Barthélémy, J.-C., Tschopp, J.-M., Roche, F., von Eckardstein, A., Brändli, O, Leuenberger, P., Gold, D., Gaspoz, J. und Ackermann-Liebrich, U. (2006). Heart Rate Variability in an Ageing Population and its Association with Lifestyle and Cardiovascular Risk Factors: Results of the SAPALDIA Study. *Europace, 8,* 521–529.

Feldman Barrett, L. (2017). The Theory of Constructed Emotion: An Active Inference Account of Interoception and Categorization. *Soc Cogn Affect Neur,*

12, 1-23.

Flaa, A., Sandvik, L., Kjeldsen, S. E., Eide, I. K. und Rostrup, M. (2008). Does Sympathoadrenal Activity Predict Changes in Body Fat? An 18-Y Follow Up Study. *Am J Clin Nutr, 87,* 1596–1601.

Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H. und Graubard, B. I. (2013). Association of All-Cause Mortality with Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA, 309,* 71–82.

Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suner, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y., Plass, C. und Esteller, M. (2005). Epigenetic Differences Arise during the Lifetime of Monozygotic Twins. *Proc Natl Acad Sci U S A, 102,* 10604-10609.

Fuglset, T. S., Endestad, T., Hilland, E., Bang, L., Tamnes, C. K., Landrø, N. I. und Rø, Ø. (2016). Brain Volumes and Regional Cortical Thickness in Young Females with Anorexia Nervosa. *BMC Psychiatry, 16,* 404.

Fujimura, N., Tanaka, E., Yamamoto, S., Shigemori, M. und Higashi, H. (1997). Contribution of ATP-Sensitive Potassium Channels to Hypoxic Hyperpolarization in Rat Hippocampal CA1 Neurons In Vitro. *J Neurophysiol, 77,* 378–385.

Garrouste-Orgeas, M., Troché, G., Azoulay, E., Caubel, A., de Lassence, A., Cheval, C., Montesino, L., Thuong, M., Vincent, F., Cohen, Y. und Timsit, J.-F. (2004). Body Mass Index. An Additional Prognostic Factor in ICU Patients. *Intensive Care Med, 30,* 437–443.

Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N. und De Lima Umeoka, E. H. (2018). A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci, 12,* 127.

Goldstein, D. S. und Kopin, I. J. (2007). Evolution of Concepts of Stress. *Stress, 10,* 109–120.

Gong, Q. Y., Roberts, N., Garden, A. S. und Whitehouse, G. H. (1998). Fetal and Fetal Brain Volume Estimation in the Third Trimester of Human Pregnancy Using Gradient Echo MR Imaging. *Magn Reson Imaging, 16,* 235–240.

Gould, T. D. und Manji, H. K. (2005). Glycogen Synthase Kinase-3: A Putative Molecular Target for Lithium Mimetic Drugs. *Neuropsychopharmacology, 30,* 1223–1237.

Gulliksson, M., Burell, G., Vessby, B., Lundin, L., Toss, H. und Svärdsudd, K. (2011). Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Therapy vs Standard Treatment to Prevent Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med, 171,* 134–140.

Hallin, R., Gudmundsson, G., Suppli Ulrik, C., Nieminen, M. M., Gislason, T., Lindberg, E., Brøndum, E., Aine, T., Bakke, P. und Janson, C. (2007). Nutritional Status and Long-Term Mortality in Hospitalised Patients with

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med, 101,* 1954–1960.

Hamann, J. J., Kelley, K. M. und Gladden, L. B. (2001). Effect of Epinephrine on Net Lactate Uptake by Contracting Skeletal Muscle. *J Appl Physiol, 91,* 2635–2641.

Hamer, M. und Stamatakis, E. (2012). Metabolically Healthy Obesity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *J Clin Endocrinol Metab, 97,* 2482–2488.

Hanser, H. (2000). Lexikon der Neurowissenschaft. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg. http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/habituation/5127 (Tag des Zugriffs 11.06.2019)

Harris, J. J., Jolivet, R. und Attwell, D. (2012). Synaptic Energy Use and Supply. *Neuron, 75,* 762–777.

Hasselbalch, S. G., Knudsen, G. M., Jakobsen, J., Hageman, L. P., Holm, S. und Paulson, O. B. (1995). Blood-Brain Barrier Permeability of Glucose and Ketone Bodies during Short-Term Starvation in Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab, 268,* E1161–E1166.

Hemingway, H., Shipley, M., Brunner, E., Britton, A., Malik, M. und Marmot, M. (2005). Does Autonomic Function Link Social Position to Coronary Risk? The Whitehall II Study. *Circulation, 111,* 3071–3077.

Herman, J. P. (2013). Neural Control of Chronic Stress Adaptation. *Front Behav Neurosci, 7,* 61.

Het, S. und Wolf, O. T. (2007). Mood Changes in Response to Psychosocial Stress in Healthy Young Women: Effects of Pretreatment with Cortisol. *Behav Neurosci, 121,* 11-20.

Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Bingham, B., Shrestha, L., Lee, T. T. Y., Gray, J. M., Hillard, C. J., Gorzalka, B. und Viau, V. (2010). Endogenous Cannabinoid Signaling is Essential for Stress Adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A, 107,* 9406–9411.

Hill, M. N. und Tasker, J. G. (2012). Endocannabinoid Signaling, Glucocorticoid-Mediated Negative Feedback and Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Neuroscience, 204,* 5–16.

Hitze, B., Hubold, C., van Dyken, R., Schlichting, K., Lehnert, H., Entringer, S. und Peters, A. (2010). How the Selfish Brain Organizes its Supply and Demand. *Front Neuroenergetics, 2,* 7.

Holmes, J. und Nolte, T. (2019). "Surprise" and the Bayesian Brain: Implications for Psychotherapy Theory and Practice. *Front Psychol, 10,* 592.

James, J. H., Wagner, K. R., King, J. K., Leffler, R. E., Upputuri, R. K., Balasubramaniam, A., Friend, L., Shelly, D., Paul, R. und Fischer, J. E. (1999). Stimulation of Both Aerobic Glycolysis and Na^+-K^+-ATPase Activity in Skeletal Muscle by Epinephrine or Amylin. *Am J Physiol, 277,* E176-E186.

Janak, P. H. und Tye, K. M. (2015). From Circuits to Behaviour in the Amygdala.

Nature, 517, 284–292.

Janke, W. und Erdmann, G. (2002). SVF78 - Kurzform des Stressverarbeitungsbogens SVF120. Hogrefe, Göttingen.

Jones, A., Steeden, J. A., Pruessner, J. C., Deanfield, J. E., Taylor, A. M. und Muthurangu, V. (2011). Detailed Assessment of the Hemodynamic Response to Psychosocial Stress Using Real-Time MRI. *J Magn Reson Imaging, 33,* 448-454.

Kalantar-Zadeh, K. und Kopple, J. D. (2006). Obesity Paradox in Patients on Maintenance Dialysis. *Contrib Nephrol, 151,* 57–69.

Kim, B. J., Lee, S.-H., Ryu, W.-S., Kim, C. K., Lee, J. und Yoon, B.-W. (2011). Paradoxical Longevity in Obese Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Neurology, 76,* 567–573.

Kirschbaum, C., Pirke, K. M. und Hellhammer, D. H. (1993). The "Trier Social Stress Test" - A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology, 28,* 76–81.

Kirschbaum, C., Prüssner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N. und Hellhammer, D. H. (1995). Persistent High Cortisol Responses to Repeated Psychological Stress in a Subpopulation of Healthy Men. *Psychosom Med, 57,* 468–474.

Kivimäki, M., Head, J., Ferrie, J., Shipley, M., Brunner, E., Vahtera, J. und Marmot, M. (2006). Work Stress, Weight Gain and Weight Loss: Evidence for Bidirectional Effects of Job Strain on Body Mass Index in the Whitehall II Study. *Int J Obes, 30,* 982–987.

Kluge, F. (1989). *Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache*. Bearbeitet von E. Seebold, 22. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin.

Kolling, N., Behrens, T. E. J., Wittmann, M. K. und Rushworth, M. F. S. (2016). Multiple Signals in Anterior Cingulate Cortex. *Curr Opin Neurobiol, 37,* 36–43.

Krieger, M. (1921). Über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition. *Zeitschrift Für Angewandte Anatomie Und Konstitutionslehre, 7*, 87–134.

Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., LaPlant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D. C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T. A., Neve, R. L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A. J., Self, D. W., Lee, F. S., Tamminga, C. A., Cooper, D. C., Gershenfeld, H. K. und Nestler, E. J. (2007). Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell, 131,* 391-404.

Kubera, B., Hubold, C., Otte, S., Lindenberg, A.-S., Zeiss, I., Krause, R., Steinkamp, M., Klement, J., Entringer, S., Pellerin, L. und Peters, A. (2012b). Rise in Plasma Lactate Concentrations with Psychosocial Stress: A Possible Sign of Cerebral Energy Demand. *Obes Facts, 5,* 384–392.

Kubera, B., Hubold, C., Wischnath, H., Zug, S. und Peters, A. (2014). Rise of Ketone Bodies with Psychosocial Stress in Normal Weight Men. *Psychoneuroendocrinology, 45,* 43–48.

Kubera, B., Hubold, C., Zug, S., Wischnath, H., Wilhelm, I., Hallschmid, M., Entringer, S., Langemann D. und Peters, A. (2012a). The Brain's Supply and Demand in Obesity. *Front Neuroenergetics, 4,* 4.

Kubera, B., Leonhard, C., Rößler, A. und Peters, A. (2017). Stress-Related Changes in Body Form: Results from the Whitehall II Study. *Obesity (Silver Spring), 25,* 1625–1632.

Kuhlmann, S., Piel, M. und Wolf, O. T. (2005). Impaired Memory Retrieval after Psychosocial Stress in Healthy Young Men. *J Neurosci, 25,* 2977-2982.

Kuk, J. L., Katzmarzyk, P. T., Nichaman, M. Z., Church, T. S., Blair, S. N. und Ross, R. (2006). Visceral Fat Is an Independent Predictor of All-cause Mortality in Men. *Obesity (Silver Spring), 14,* 336–341.

Kumari, M., Shipley, M., Stafford, M. und Kivimaki, M. (2011). Association of Diurnal Patterns in Salivary Cortisol with All-Cause and Cardiovascular Mortality: Findings from the Whitehall II Study. *J Clin Endocrinol Metab, 96,* 1478–1485.

Kuo, L. E., Kitlinska, J. B., Tilan, J. U., Li, L., Baker, S. B., Johnson, M. D., Lee, E., Burnett, M., Fricke, S., Kvetnansky, R., Herzog, H. und Zukowska, Z. (2007). Neuropeptide Y Acts Directly in the Periphery on Fat Tissue and Mediates Stress-Induced Obesity and Metabolic Syndrome. *Nat Med, 13,* 803–811.

Laine, M. A., Trontti, K., Misiewicz, Z., Sokolowska, E., Kulesskaya, N., Heikkinen, A., Saarnio, S., Balcells, I., Ameslon, P., Greco, D., Mattila, P., Ellonen, P., Paulin, L., Auvinen P., Jokitalo, E. und Hovatta, I. (2018). Genetic Control and Myelin Plasticity after Chronic Psychosocial Stress. *eNeuro 5,* ENEURO.0166-18.2018

Lazarus, R. S. (1991). Progress on a Cognitive-Motivational-Relational Theory of Emotion. *Am Psychol, 46,* 819–834.

Lechner, S. M. und Valentino, R. J. (1999). Glucocorticoid Receptor-Immunoreactivity in Corticotrophin-Releasing Factor Afferents to the Locus Coeruleus. *Brain Res*, *816*, 17–28.

Lee, D., Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Watanabe, M. und Sakagami, M. (2007). Functional Specialization of the Primate Frontal Cortex during Decision Making. *J Neurosci, 27,* 8170–8173.

Levin, B. E., Richard, D., Michel, C. und Servatius, R. (2000). Differential Stress Responsivity in Diet-Induced Obese and Resistant Rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 279,* R1357–R1364.

Lopez-Jimenez, F., Wu, C. O., Tian, X., O'Connor, C., Rich, M. W., Burg, M. M., Sheps, D., Raczynski, J., Somers, V. und Jaffe, A. S. (2008). Weight Change after Myocardial Infarction - the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Experience. *Am Heart J, 155,* 478–484.

Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. und Hein, L. (2016). *Pharmakologie und Toxokologie*, 18. Auflage, Thieme, Stuttgart.

Lustman, P. J., Clouse, R. E., Griffith, L. S., Carney, R. M. und Freedland, K. E.

(1997). Screening for Depression in Diabetes Using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med, 59,* 24–31.

Madsen, P. L., Hasselbalch, S. G., Hagemann, L. P., Olsen, K. S., Bülow, J., Holm, S., Wildschiødtz, G, Paulson, O. und Lassen, N. A. (1995). Persistent Resetting of the Cerebral Axygen/Glucose Uptake Ratio by Brain Activation: Evidence Obtained with the Kety-Schmidt Technique. *J Cereb Blood Flow Metab, 15,* 485–491.

Maggio, N. und Segal, M. (2007). Striking Variations in Corticosteroid Modulation of Long-Term Potentiation along the Septotemporal Axis of the Hippocampus. *J Neurosci, 27,* 5757–5765.

Maggio, N. und Segal, M. (2009). Differential Modulation of Long-Term Depression by Acute Stress in the Rat Dorsal and Ventral Hippocampus. *J Neurosci, 29,* 8633–8638.

Mague, S. D. und Blendy, J. A. (2010). OPRM1 SNP (A118G): Involvement in Disease Development, Treatment Response, and Animal Models. *Drug Alcohol Depend, 108,* 172–182.

Mansell, P. I. und Macdonald, I. A. (1989). Underfeeding and the Physiological Responses to Infused Epinephrine in Lean Women. *Am J Physiol, 256,* R583-R589.

Martikainen, P. T. und Marmot, M. G. (1999). Socioeconomic Differences in Weight Gain and Determinants and Consequences of Coronary Risk Factors. *Am J Clin Nutr, 69,* 719–726.

Mason, J. W. (1968). A Review of Psychoendocrine Research on the Pituitary-Adrenal Cortical System. *Psychosom Med, 30,* 576-607.

McEwen, B. S. (2003). Interacting Mediators of Allostasis and Allostatic Load: Towards an Understanding of Resilience in Aging. *Metabolism, 52,* 10–16.

McEwen, B. S. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev, 87,* 873–904.

McEwen, B. S. (2012). Brain on Stress: How the Social Environment Gets Under the Skin. *Proc Natl Acad Sci U S A, 109,* 17180–17185.

McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks), 1,* 10.1177/2470547017692328.

McEwen, B. S. und Stellar, E. (1993). Stress and the Individual - Mechanisms Leading to Disease. *Arch Intern Med, 153,* 2093–2101.

McEwen, B. S. und Wingfield, J. C. (2003). The Concept of Allostasis in Biology and Biomedicine. *Horm Behav, 43,* 2–15.

Meyer, C., Saar, P., Soydan, N., Eckhard, M., Bretzel, R. G., Gerich, J. und Linn, T. (2005). A Potential Important Role of Skeletal Muscle in Human Counterregulation of Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab, 90,* 6244–6250.

Miki, T., Liss, B., Minami, K., Shiuchi, T., Saraya, A., Horiuchi, M., Ashcroft, F., Minokoshi, Y., Roeper, J. und Seino, S. (2001). ATP-sensitive K^+ channels in the Hypothalamus are Essential for the Maintenance of Glucose Homeostasis.

Nat Neurosci, 4, 507–512.

Mizuno, M., Yamada, K., He, J., Nakajima, A. und Nabeshima, T. (2003). Involvement of BDNF Receptor TrkB in Spatial Memory Formation. *Learn Mem, 10,* 108–115.

Mulder, A. H., Tack, C. J., Olthaar, A. J., Smits, P., Sweep, F. C. G. J. und Bosch, R. R. (2005). Adrenergic Receptor Stimulation Attenuates Insulin-Stimulated Glucose Uptake in 3T3-L1 Adipocytes by Inhibiting GLUT4 Translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab, 289,* E627-E633.

Nakamura, Y., Walker, B. R. und Ikuta, T. (2016). Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Acutely Elevated Plasma Cortisol Following Fasting but not Less Severe Calorie Restriction. *Stress, 19,* 151–157.

Nasca, C., Bigio B., Zelli, D., Nicoletti, F. und McEwen, B. S. (2015a). Mind the Gap: Glucocorticoids Modulate Hippocmapal Glutamate Tone Underlying Individual Differences in Stress Susceptibility. *Mol Psychiatry, 20,* 755-763.

Nasca, C., Zelli, D., Bigio, B., Piccinin, S., Scaccianoce, S., Nisticò, R. und McEwen, B. S. (2015b). Stress Dynamically Regulates Behavior and Glutamatergic Gene Expression in Hippocampus by Opening a Window of Opportunity. *Proc Natl Acad Sci U S A, 112,* 14960-14965.

Newman, J. C. und Verdin, E. (2017). beta-Hydroxybutyrate. A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr, 37,* 51-76.

Nielsen, B., Astrup, A., Samuelsen, P., Wengholt, H. und Christensen, N. J. (1993). Effect of Physical Training on Thermogenic Responses to Cold and Ephedrine in Obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord, 17,* 383–390.

Odegaard, B., Knight, R. T. und Lau, H. (2017). Should a Few Null Findings Falsify Prefrontal Theories of Conscious Perception? *J Neurosci, 37,* 9593-9602.

Orth-Gomér, K., Schneiderman, N., Wang, H.-X., Walldin, C., Blom, M. und Jernberg, T. (2009). Stress Reduction Prolongs Life in Women with Coronary Disease: The Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2,* 25–32.

Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G. und Cahill, G. F. (1967). Brain Metabolism during Fasting. *J Clin Invest, 46,* 1589–1595.

Patel, S. und Hillard, C. (2008). Adaptations in Endocannabinoid Signaling in Response to Repeated Homotypic Stress: A Novel Mechansim for Stress Habituation. *Eur J Neurosci, 27,* 2821-2829.

Peciña, M., Love, T., Stohler, C. S., Goldman, D. und Zubieta, J.-K. (2015). Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures. *Neuropsychopharmacology, 40,* 957–965.

Peineau, S., Bradley, C., Taghibiglou, C., Doherty, A., Bortolotto, Z. A., Wang, Y. T. und Collingridge, G. L. (2008). The Role of GSK-3 in Synaptic Plasticity. *Br J Pharmacol, 153,* S428-S437.

Pellerin, L. und Magistretti, P. J. (1994). Glutamate Uptake into Astrocytes Stimulates Aerobic Glycolysis: A Mechanism Coupling Neuronal Activity to Glucose Utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A, 91,* 10625–10629.

Peters, A. (2018). *Unsicherheit*. 1. Auflage, 25-94, C. Bertelsmann, München.

Peters, A., Bosy-Westphal, A., Kubera, B., Langemann, D., Goele, K., Later, W., Heller, M., Hubold, C. und Müller, M. J. (2011). Why Doesn't the Brain Lose Weight, when Obese People Diet? *Obes Facts, 4,* 151–157.

Peters, A. und Langemann, D. (2009). Build-Ups in the Supply Chain of the Brain: On the Neuroenergetic Cause of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Neuroenergetics, 1,* 2.

Peters, A. und McEwen, B. S. (2012). Introduction to the Allostatic Load Special Issue. *Physiol Behav, 106,* 1–4.

Peters, A. und McEwen, B. S. (2015). Stress Habituation, Body Shape and Cardiovascular Mortality. *Neurosci Biobehav Rev, 56,* 139–150.

Peters, A., McEwen, B. S. und Friston, K. (2017). Uncertainty and Stress: Why it Causes Diseases and How it is Mastered by the Brain. *Prog Neurobiol, 156,* 164–188.

Peters, A., Pellerin, L., Dallman, M. F., Oltmanns, K. M., Schweiger, U., Born, J. und Fehm, H. L. (2007). Causes of Obesity: Looking Beyond the Hypothalamus. *Prog Neurobiol, 81,* 61–88.

Peters, A., Reisch, C. und Langemann, D. (2018). LTP or LTD? Modeling the Influence of Stress on Synaptic Plasticity. *eNeuro, 5,* ENEURO.0242-17.2018.

Peters, A., Schweiger, U., Pellerin, L., Hubold, C., Oltmanns, K. M., Conrad, M., Schultes, B., Born, J. und Fehm, H. L. (2004). The Selfish Brain: Competition for Energy Resources. *Neurosci Biobehav Rev, 28,* 143–180.

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

Puhl, R. M. und Heuer, C. A. (2009). The Stigma of Obesity: A Review and Update. *Obesity (Silver Spring), 17,* 941–964.

Reinmuth, O. M., Scheinberg, P. und Bourne, B. (1965). Total Cerebral Blood Flow And Metabolism. *Arch Neurol, 12,* 49.

Reyes, B. A. S., Carvalho, A. F., Vakharia, K. und van Bockstaele, E. J. (2011). Amygdalar Peptidergic Circuits Regulating Noradrenergic Locus Coeruleus Neurons: Linking Limbic and Arousal Centers. *Exp Neurol, 230,* 96–105.

Sakr, Y., Alhussami, I., Nanchal, R., Wunderink, R. G., Pellis, T., Wittebole, X., Martin-Loeches, I., François, B., Leone, M. und Vincent, J.-L. (2015). Being Overweight Is Associated With Greater Survival in ICU Patients. *Crit Care Med, 43,* 2623–2632.

Sarinopoulos, I., Grupe, D. W., Mackiewicz, K. L., Herrington, J. D., Lor, M., Steege, E. E. und Nitschke, J. B. (2010). Uncertainty during Anticipation Modulates Neural Responses to Aversion in Human Insula and Amygdala. *Cereb Cortex, 20,* 929–940.

Schneider, H. J., Friedrich, N., Klotsche, J., Pieper, L., Nauck, M., John, U., Dö, M., Felix, S., Lehnert, H., Pittrow, D., Silber, S., Vö, H., Nter, G., Stalla, K., Wallaschofski, H. und Wittchen, H.-U. (2010). The Predictive Value of Different Measures of Obesity for Incident Cardiovascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab, 95,* 1–9.

Schoorlemmer, R. M. M., Peeters, G. M. E. E., van Schoor, N. M. und Lips, P. (2009). Relationships Between Cortisol Level, Mortality and Chronic Diseases in Older Persons. *Clin Endocrinol (Oxf), 71,* 779–786.

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

Schulz, P., Jansen, L. J. und Schlotz, W. (2005). Stressreaktivität: Theoretisches Konzept und Messung. *Diagnostica, 51,* 124-133.

Schwarz, L. A., Miyamichi, K., Gao, X. J., Beier, K. T., Weissbourd, B., DeLoach, K. E., Ren, J., Ibanes, S., Malenka, R. C., Kremer, E. J. und Luo, L. (2015). Viral-Genetic Tracing of the Input-Output Organization of a Central Norepinephrine Circuit. *Nature, 524,* 88-92.

Seaquist, E. R., Damberg, G. S., Tkac, I. und Gruetter, R. (2001). The Effect of Insulin on in vivo Cerebral Glucose Concentrations and Rates of Glucose Transport/Metabolism in Humans. *Diabetes, 50,* 2203–2209.

Selye, H. (1950). Stress and the General Adaptation Syndrome. *Br Med J, 1,* 1383–1392.

Serlachius, A., Hamer, M. und Wardle, J. (2007). Stress and Weight Change in University Students in the United Kingdom. *Physiol Behav, 92,* 548–553.

Sharma, D., Shastri, S. und Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr, 10,* 67–83.

Shin, A. C., MohanKumar, S. M. J., Sirivelu, M. P., Claycombe, K. J., Haywood, J. R., Fink, G. D. und MohanKumar, P. S. (2010). Chronic Exposure to a High-Fat Diet Affects Stress Axis Function Differentially in Diet-Induced Obese and Diet-Resistant Rats. *Int J Obes, 34,* 1218–1226.

Slack, N., Chambers, S. und Johnston, R. (2004). *Operations Management*. 4. Auflage, FT Prentice Hall, Harlow.

Smith, D., Pernet, A., Hallett, W. A, Bingham, E., Marsden, P. K. und Amiel, S. S. (2003). Lactate: A Preferred Fuel for Human Brain Metabolism in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab, 23,* 658–664.

Spijker, A. T. und van Rossum, E. F. C. (2009). Glucocortiocoid Receptor Polymorphisms in Major Depression. Focus on Glucocortiocoid Sensitivity and Neurocognitive Functioning. *Ann N Y Acad Sci, 1179,* 199-215.

Spraul, M., Anderson, E. A., Bogardus, C. und Ravussin, E. (1994). Muscle Sympathetic Nerve Activity in Response to Glucose Ingestion. Impact of Plasma Insulin and Body Fat. *Diabetes, 43,* 191–196.

Sterling, P. und Eyer, J. (1988). Allostasis: A New Paradigm of Arousal Pathology. In S. Fisher und J. Reason (Hrsg.): Handbook of Life Stress, Cognition and

Health. 629-649, John Wiley & Sons, New York.

Steyer, R., Schwenkmezger, O., Notz, P. und Eid, M. (1997). *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen.

The Look AHEAD Research Group (2013). Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med, 369,* 145–154.

Tjoumakaris, S. I., Rudoy, C., Peoples, J., Valentino, R. J. und van Bockstaele, E. J. (2003). Cellular Interactions between Axon Terminals Containing Endogenous Opioid Peptides or Corticotropin-Releasing Factor in the Rat Locus Coeruleus and Surrounding Dorsal Pontine Tegmentum. *J Comp Neurol, 466,* 445–456.

Tkacs, N. C. und Levin, B. E. (2004). Obesity-Prone Rats Have Preexisting Defects in their Counterregulatory Response to Insulin-Induced Hypoglycemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 287,* R1110-1115.

Tomiyama, A. J., Mann, T., Vinas, D., Hunger, J. M., DeJager, J. und Taylor, S. E. (2010). Low Calorie Dieting Increases Cortisol. *Psychosom Med, 72,* 357–364.

Tomiyama, A. J., Dallman, M. F. und Epel, E. S. (2011). Comfort Food is Comforting to those Most Stressed: Evidence of the Chronic Stress Response Network in High Stress Women. *Psychoneuroendocrinology, 36,* 1513-1519.

Ulrich-Lai, Y. M. und Herman, J. P. (2009). Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses. *Nat Rev Neurosci, 10,* 397–409.

Valentino, R. J. und van Bockstaele, E. J. (2008). Convergent Regulation of Locus Coeruleus Activity as an Adaptive Response to Stress. *Eur J Pharmacol, 583,* 194–203.

Valentino, R. J. und van Bockstaele, E. J. (2015). Endogenous Opioids: Opposing Stress with a Cost. *F1000Prime Rep, 7,* 58.

Van Rossum, E. F. C. und Lamberts, S. W. J. (2004). Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene and Their Associations with Metabolic Parameters and Body Composition. *Recent Prog Horm Res, 59,* 333–357.

Vemmos, K., Ntaios, G., Spengos, K., Savvari, P., Vemmou, A., Pappa, T., Manios, E., Georgiopoulos, G. und Alevizaki, M. (2011). Association between Obesity and Mortality After Acute First-Ever Stroke: The Obesity-Stroke Paradox. *Stroke, 42,* 30–36.

Venkatraman, A., Edlow, B. L. und Immordino-Yang, M. H. (2017). The Brainstem in Emotion: A Review. *Front Neuroanat, 11,* 15.

Vogelzangs, N., Beekman, A. T. F., Milaneschi, Y., Bandinelli, S., Ferrucci, L. und Penninx, B. W. J. H. (2010). Urinary Cortisol and Six-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Clin Endocrinol Metab, 95,* 4959–4964.

Wirz, L., Reuter, M., Felten, A. und Schwabe, L. (2018). An Endocannabinoid Receptor Polymorphism Modulates Affective Processing under Stress. *Soc Cogn Affect Neurosci, 13,* 1177-1189.

World Health Organization (2011). *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008*. WHO Document

Production Services, Genf.

Yamada, K., Ji, J. J., Yuan, H., Miki, T., Sato, S., Horimoto, N., Shimizu, T., Seione, S. und Inagaki, N. (2001). Protective Role of ATP-Sensitive Potassium Channels in Hypoxia-Induced Generalized Seizure. *Science, 292,* 1543–1546.

Yang, J., Harte-Hargrove., L. C., Siao, C. J., Marinic, T., Clarke, R., Ma, Q., Jing, D., LaFrancois, J. J., Bath, K. G., Mark, W., Ballon, D., Lee, F. S., Scharfman, H. E. und Hempstead, B. L. (2014). proBDNF Negatively Regulates Neuronal Remodeling, Synaptic Transmission and Synaptic Plasticity in Hippocampus. *Cell Rep, 7,* 796-806.

Zhou, L., Podolsky, N., Sang, Z., Ding, Y., Fan, X., Tong, Q., Levin, B. und McCrimmon, R. J. (2010). The Medial Amygdalar Nucleus: A Novel Glucose-Sensing Region that Modulates the Counterregulatory Response to Hypoglycemia. *Diabetes, 59,* 2646–52.

Zhu, L.-Q., Wang, S.-H., Liu, D., Yin, Y.-Y., Tian, Q., Wang, X.-C., Wang, Q., Chen, J.-G. und Wang, J.-Z. (2007). Activation of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibits Long-Term Potentiation with Synapse-Associated Impairments. *J Neurosci, 27,* 12211–12220.

Zug, S. *Zerebraler Energiestoffwechsel unter psychosozialem Stress bei adipösen jungen Männern*. Med. Diss. Lübeck, 2015.

7. Anhang

7.1. Ethik-Votum

Faxabsender: +49 451 5003626 DEKANAT MED.FAK. 06-07-10 08:59 S.: 1/1

=> Dr. Hubold

Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Peters
Medizinische Klinik I

im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 30.08.06
Aktenzeichen:
(immer angeben !) 06-050

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Fehm
Direktor der Medizinischen Klinik I

Sitzung der Ethik-Kommission am 26. April 2006
Antragsteller: Herr Prof. Peters / Herr Prof. Fehm
Titel: Die Rolle energiereicher Substrate für die neuroendokrine Reaktion auf psychische, physikalische oder chemische Streßbelastungen Kurztitel: Energieversorgung und Streßreaktion

Sehr geehrter Herr Prof. Peters,
der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe (Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
Prof. Dr. F. Hohagen (Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominiak (Pharmakologie)
☒ Frau H. Müller (Pflege)
☒ Prof. Wessel (Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
☒ Herr Dr. Fieber (Richter am Landgericht Lübeck)
☒ Prof. Schwinger (Humangenetik)
☒ Herr Prof. Dr. H. L. Fehm (Medizinische Klinik I)
☒ Frau Prof. Dr. M. Schrader (Plastische Chirurgie)
☒ Herr Dr. Schultz (Pädiatrie)
Herr D. Stojan (Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

7.2. Aushang

Männer gesucht!

Die Studie beschäftigt sich mit der Rolle von Energiezufuhr im Rahmen einer Reaktion auf akute Stressbelastung. Der Zeitaufwand beträgt je 7 Stunden an 2 Versuchstagen. Ihnen werden venöse Zugänge in beide Arme gelegt, aus denen in festgelegten Zeitabständen kleine Mengen Blut entnommen werden. Außerdem wird Ihnen eine Infusion mit Zucker- / Milchsäure- oder Kochsalzlösung verabreicht. Während des Versuches werden Ihnen Fragebögen zur Beantwortung gereicht.
Insgesamt gibt es eine

Aufwandsentschädigung von: 150 Euro

Voraussetzungen für die Teilnahme:
- Männliches Geschlecht
- Alter von 18 bis 35 Jahre
- **Adipositas:** Body Mass Index (BMI) **≥ 30** [Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m^2)]
- Keine bekannte Erkrankung aus den Fachgebieten Innere Medizin, Nervenheilkunde, Psychiatrie
- Keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten oder Konsum von Drogen
- Nichtraucher
- Keine Blutspende / anderweitige Studienteilnahme im letzten Monat
- Keine Nachtdienste oder nächtliches Durchfeiern in den letzten 2 Wochen
- Kein Leistungssport oder andere außergewöhnliche Stresssituationen

stresstest@web.de

7.3. Probandeninformation und Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Anschrift

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein
Campus Lübeck

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

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

Probandeninformation und Einverständniserklärung

Die Rolle einer Energiezufuhr für die Reaktion auf Stressbelastungen

Sehr geehrter Proband,

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

Hintergrund der Studie

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

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

Studienablauf

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

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

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

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

Ablauf in Kurzform

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

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

Nutzen und Risiken der Studie

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

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

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

Datenschutzrechtliche Informationen

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

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

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

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

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Anschrift

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

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

Einwilligungserklärung

Die Rolle einer Energiezufuhr für die Reaktion auf Stressbelastungen

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

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

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

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

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

7.4. Randomisierung der Versuchsbedingungen

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

7.5. Fragebogen zum Essverhalten (FEV)

Fragebogen zum Eßverhalten (FEV)

von Volker Pudel und Joachim Westenhöfer

Name: _____ Datum: _____

Lesen Sie bitte die Aussagen genau durch und beantworten Sie bitte jede Frage sorgfältig und möglichst schnell. Lassen Sie keine Frage aus!

1. Geschlecht: ..... weiblich ☐
..... männlich ☐

2. Wie groß sind Sie? ☐☐☐ cm

3. Wieviel wiegen Sie? ☐☐☐ kg

4. Welches war Ihr niedrigstes (Erwachsenen-)Gewicht?
..... ☐☐ kg
Das war vor ☐☐ Jahren
Das war vor ☐☐ Monaten

5. Welches war Ihr höchstes Gewicht? ☐☐☐ kg
Das war vor ☐☐ Jahren
Das war vor ☐☐ Monaten

6. Welches ist Ihr Schulabschluß?
Hauptschule ohne Lehre ..... 1 ☐
Hauptschule mit Lehre ..... 2 ☐
Weiterführende Schule ..... 3 ☐
Abitur/Hochschule ..... 4 ☐

7. Wie alt sind Sie? .... ☐☐ Jahre

8. Wie ist Ihre Lebenssituation?
Ich lebe allein ..... 1 ☐
Ich lebe mit Kind/Kindern ..... 2 ☐
Ich lebe mit Partner ..... 3 ☐
Ich lebe mit Partner und Kind/Kindern ..... 4 ☐
Ich lebe bei den Eltern ..... 5 ☐
Keine der angeführten ..... 6 ☐

Für die Fragen 9 bis 44 bitte Zustimmung oder Ablehnung ankreuzen:

	trifft zu	trifft nicht zu
9. Ich kann mich bei einem leckeren Duft nur schwer vom Essen zurückhalten, auch wenn ich vor kurzer Zeit erst gegessen habe	☐	☐
10. Ich esse gewöhnlich zuviel, wenn ich in Gesellschaft bin, z. B. bei Festen und Einladungen	☐	☐
11. Ich bin meistens so hungrig, daß ich öfter zwischen den Mahlzeiten esse	☐	☐
12. Wenn ich die Kalorienmenge erreicht habe, die ich mir als Grenze gesetzt habe, gelingt es mir meistens, mit dem Essen aufzuhören	☐	☐
13. Weil ich zu großen Appetit habe, fällt es mir schwer, eine Diät einzuhalten	☐	☐
14. Ich esse absichtlich kleine Portionen, um nicht zuzunehmen	☐	☐
15. Manchmal schmeckt es mir so gut, daß ich weiter esse, obwohl ich schon satt bin ...	☐	☐
16. Manchmal wünsche ich mir, daß mir ein Fachmann sagt, ob ich satt bin oder noch mehr essen darf	☐	☐
17. Wenn ich ängstlich oder angespannt bin, fange ich oft an zu essen	☐	☐
18. Das Leben ist zu kurz, um sich auch noch mit Diät herumzuschlagen	☐	☐
19. Ich habe schon mehr als einmal eine Schlankheitsdiät gemacht	☐	☐
20. Oft habe ich ein so starkes Hungergefühl, daß ich einfach etwas essen muß	☐	☐
21. Wenn ich mit jemandem zusammen bin, der kräftig ißt, esse ich meistens zuviel	☐	☐
22. Bei den üblichen Nahrungsmitteln kenne ich ungefähr den Kaloriengehalt	☐	☐
23. Wenn ich mal mit dem Essen begonnen habe, kann ich manchmal nicht mehr aufhören	☐	☐
24. Mir fällt es nicht schwer, Essensreste einfach übrigzulassen	☐	☐
25. Zu den üblichen Essenszeiten bekomme ich automatisch Hunger	☐	☐
26. Wenn ich während einer Diät „sündige", dann halte ich mich anschließend beim Essen zurück, um wieder auszugleichen	☐	☐
27. Wenn andere in meiner Gegenwart essen, möchte ich mitessen	☐	☐
28. Wenn ich Kummer habe, esse ich oft zuviel	☐	☐
29. Essen macht mir viel Spaß, und ich will es mir nicht durch Kalorienzählen oder Gewichtskontrollen verderben	☐	☐
30. Wenn ich leckere Dinge sehe, kriege ich häufig solchen Appetit, daß ich sie sofort esse	☐	☐

Copyright by Verlag für Psychologie, Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen.
Urheberrechtlich geschützt. Nachdruck und Vervielfältigungen jeglicher Art, auch einzelner Teile oder Items, sowie die Speicherung auf Datenträgern oder die Wiedergabe durch optische oder akustische Medien, verboten.

	trifft zu	trifft nicht zu
31. Häufig höre ich auf zu essen, obwohl ich noch gar nicht richtig satt bin	☐	☐
32. Mein Magen kommt mir oft wie ein „Faß ohne Boden" vor	☐	☐
33. In den letzten zehn Jahren hat sich mein Gewicht so gut wie nicht verändert	☐	☐
34. Da ich ständig Appetit habe, fällt es mir schwer, mit dem Essen aufzuhören, bevor der Teller leer ist	☐	☐
35. Wenn ich mich einsam fühle, tröste ich mich mit Essen	☐	☐
36. Ich halte mich beim Essen bewußt zurück, um nicht zuzunehmen	☐	☐
37. Spätabends oder in der Nacht bekomme ich manchmal großen Hunger	☐	☐
38. Ich esse alles, was ich möchte und wann ich es will	☐	☐
39. Ich esse eher langsam, ohne groß darüber nachzudenken	☐	☐
40. Ich zähle Kalorien, um mein Gewicht unter Kontrolle zu halten	☐	☐
41. Bestimmte Nahrungsmittel meide ich, weil sie dick machen	☐	☐
42. Ich könnte zu jeder Tageszeit essen, da ich ständig Appetit habe	☐	☐
43. Ich achte sehr auf meine Figur	☐	☐
44. Wenn ich während einer Diät etwas „Unerlaubtes" esse, dann denke ich oft „Jetzt ist es auch egal", und dann lange ich erst recht zu	☐	☐

Bei den Fragen 45 bis 57 bitte ankreuzen, was am ehesten auf Sie zutrifft:

	immer 1	oft 2	selten 3	nie 4
45. Haben Sie auch zwischen den Essenszeiten Hungergefühle	☐	☐	☐	☐
46. Wenn Sie zuviel gegessen haben, bringen Sie Gewissensbisse dazu, sich eher zurückzuhalten?	☐	☐	☐	☐
47. Wäre es schwierig für Sie, eine Mahlzeit mittendrin zu unterbrechen und dann vier Stunden lang nichts mehr zu essen?	☐	☐	☐	☐
48. Achten Sie darauf, daß Sie keinen Vorrat an verlockenden Lebensmitteln haben?	☐	☐	☐	☐
49. Kaufen Sie häufig kalorienarme Lebensmittel?	☐	☐	☐	☐
50. Essen Sie kontrolliert, wenn Sie mit anderen zusammen sind, und lassen Sie sich dann gehen, wenn Sie allein sind?	☐	☐	☐	☐
51. Essen Sie bewußt langsam, um Ihre Nahrungsaufnahme einzuschränken?	☐	☐	☐	☐
52. Wie oft verzichten Sie auf Nachtisch, weil Sie keinen Appetit mehr haben?	☐	☐	☐	☐
53. Wie häufig kommt es vor, daß Sie bewußt weniger essen, als Sie gern möchten?	☐	☐	☐	☐
54. Kommt es vor, daß Sie Essen verschlingen, obwohl Sie nicht hungrig sind?	☐	☐	☐	☐

	sehr	ziemlich	etwas	nein
55. Trifft diese Aussage auf Ihr Eßverhalten zu? „Morgens halte ich noch Diät, aber durch die Tagesereignisse bin ich am Abend so weit, daß ich wieder esse, was ich will. Ich nehme mir dann vor, ab morgen standhaft zu bleiben."	☐	☐	☐	☐
56. Würden Sie Ihre Lebensweise ändern, wenn Sie eine Gewichtsveränderung von fünf Pfund feststellten?	☐	☐	☐	☐
57. Achten Sie darauf, was Sie essen?	☐	☐	☐	☐

58. Kreuzen Sie an, was auf Ihr Eßverhalten zutrifft (nur eine Antwort):

- Ich esse, was ich will, wann ich will ..... 1 ☐
- Ich esse gewöhnlich, was ich will, wann ich will ..... 2 ☐
- Ich esse oft, was ich will, wann ich will ..... 3 ☐
- Ich halte mich ebenso oft zurück wie ich nachgebe ..... 4 ☐
- Ich halte mich gewöhnlich zurück, gebe selten nach ..... 5 ☐
- Ich halte mich durchweg zurück, gebe nicht nach ..... 6 ☐

59. Wie häufig haben Sie bereits Schlankheitsdiäten gemacht?

- 1–3mal ..... 1 ☐
- 4–8mal ..... 2 ☐
- 9–15mal ..... 3 ☐
- Mehr als 15mal ..... 4 ☐
- In regelmäßigen Abständen ... 5 ☐
- Ich halte so gut wie immer Diät 6 ☐
- Noch nie ..... 7 ☐

Bei der Frage 60 bitte Zutreffendes ankreuzen. Es sind mehrere Angaben möglich.

60. Was bereitet Ihnen in Ihrem Eßverhalten die größten Schwierigkeiten?

- Verlangen nach Süßem ..... ☐
- Alkoholische Getränke ..... ☐
- Essen in Gesellschaft ..... ☐
- Langeweile ..... ☐
- Streß ..... ☐
- Plötzlicher Heißhunger ..... ☐
- Ständiges Kalorienzählen ..... ☐
- Ich traue mich nicht, mich satt zu essen ..... ☐
- Ich habe keine Schwierigkeiten . ☐

7.6. Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Ultimo-Studie 1

BDI-Fragebogen

Name _____ Datum _____

Die folgenden beiden Seiten enthalten Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie die eine Aussage an, die am Besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschl. heute gefühlt haben!
Falls mehrere Aussagen in einer Gruppe gleichermaßen zuzutreffen scheinen, können Sie auch mehrere Ziffern ankreuzen. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie ihre Wahl treffen.

A
0 Ich fühle mich nicht traurig.
1 Ich fühle mich traurig.
2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B
0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

C
0 Ich fühle mich nicht als Versager.
1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D
0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E
0 Ich habe keine Schuldgefühle.
1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F
0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu sein.
2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.

G
0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
1 Ich bin von mir enttäuscht.
2 Ich finde mich fürchterlich.
3 Ich hasse mich.

H
0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle Anderen.
1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler oder Schwächen.
2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
3 Ich gebe mir für alles die Schuld was schiefgeht.

I
0 Ich denke nicht daran, mit etwas anzutun.
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, ich würde es aber nicht tun.
2 Ich möchte mich am Liebsten umbringen.
3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J
0 Ich weine nicht öfter als früher.
1 Ich weine jetzt öfter als früher.
2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K
0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L
0 Ich habe nicht das Interesse an anderen Menschen verloren.
1 Ich interessiere mich jetzt weniger für andere Menschen als früher.
2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M
0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer.
1 Ich schiebe jetzt Entscheidungen öfter als früher auf.
2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N
0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
2 Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eingetreten sind, die mich unattraktiv machen.
3 Ich finde mich hässlich.

O
0 Ich kann genauso gut arbeiten wie früher.
1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P
0 Ich schlafe so gut wie sonst.
1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q
0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
1 Ich ermüde schneller als früher.
2 Fast alles ermüdet mich.
3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R
0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
2 Mein Appetit hat stark nachgelassen.
3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S
0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen:

ja ○ nein ○

T
0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
3 Ich mache mir so große Sorgen über meine gesundheitlichen Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U
0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sexualität bemerkt.
1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Sexualität als früher.
2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
3 Ich habe das Interesse für Sexualität völlig verloren.

Summe Punktzahl Seite 1 _____

Summe Punktzahl Seite 2 _____

Gesamtsumme: _____

7.7. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

MDBF-Kurzform A

Im Moment fühle ich mich	überhaupt nicht				sehr
	1	2	3	4	5
1. zufrieden	○	○	○	○	○
2. ausgeruht	○	○	○	○	○
3. ruhelos	○	○	○	○	○
4. schlecht	○	○	○	○	○
5. schlapp	○	○	○	○	○
6. gelassen	○	○	○	○	○
7. müde	○	○	○	○	○
8. gut	○	○	○	○	○
9. unruhig	○	○	○	○	○
10. munter	○	○	○	○	○
11. unwohl	○	○	○	○	○
12. entspannt	○	○	○	○	○
	überhaupt nicht				sehr

GS ☐ WM ☐ RU ☐

© by Hogrefe- Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen • Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten • Best -Nr. 0117504

7.8. Symptom-Rating-Skala

Datum Proband Nr. Listen Nr.

Symptom- Rating Skala

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

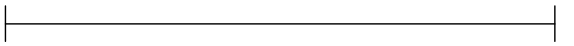
7.9. Fatigue Severity Scale (FSS) prä

FSS_prä

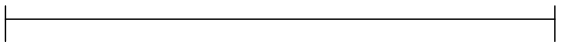
Vp_nr:	**Datum:**	**Zeit:**

Lieber Versuchsteilnehmer,
bitte schätzen Sie ein, wie sie sich **im Moment** fühlen!
Setzen Sie dazu auf den unten stehenden Skalen ein Kreuz an der Stelle, die dem Ausmaß des jeweiligen Gefühls entspricht. Das linke Ende der Skala bedeutet, dass dieses Gefühl gar nicht vorhanden ist. Das rechte Ende der Skala bedeutet, dass das Gefühl sehr stark vorhanden ist.

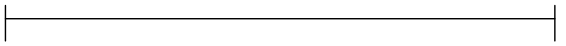
Ich fühle mich gestresst.



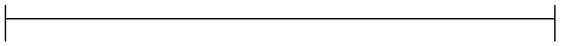
Ich bin aufgeregt.



Ich bin angespannt.



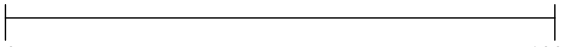
Ich bin ängstlich.



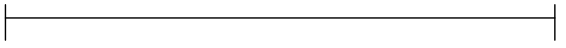
Ich fühle mich bedroht.

Ich fühle mich wohl.

Ich fühle mich belastet.



Ich ärgere mich.



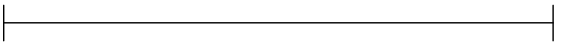
7.10. FSS post

FSS_post

Vp_nr:	**Datum:**	**Zeit:**

Lieber Versuchsteilnehmer,
Bitte schätzen Sie nun ein, wie sie sich **während der Testsituation** gefühlt haben!
Setzen Sie dazu auf den unten stehenden Skalen ein Kreuz an der Stelle, die dem Ausmaß des jeweiligen Gefühls bzw. entspricht. Das linke Ende der Skala bedeutet, dass dieses Gefühl gar nicht vorhanden ist. Das rechte Ende der Skala bedeutet, dass das Gefühl sehr stark vorhanden ist.

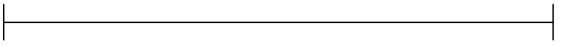
Ich fühlte mich gestresst.



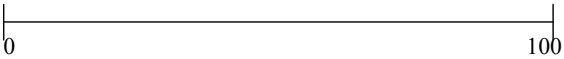
Ich war aufgeregt.

Ich war angespannt.

Ich war ängstlich.



Ich fühlte mich bedroht.



Ich fühlte mich wohl.

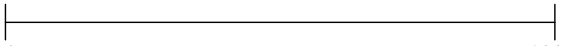
Ich fühlte mich belastet.

Ich war ärgerlich.

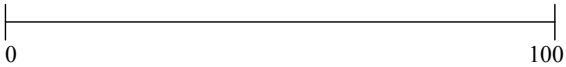
Wie sehr treffen die folgenden Aussagen auf Ihre Gedanken und Gefühle während der Testsituation zu? Das linke Ende der Skala bedeutet, dass diese Aussage überhaupt nicht zutrifft. Das rechte Ende der Skala bedeutet, dass diese Aussage voll und ganz zutrifft.

Ich war verunsichert, weil ich nicht wusste, was mich erwartet.

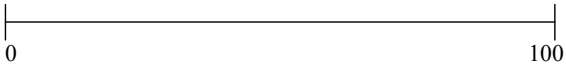
Ich empfand es als unangenehm, „vor Publikum“ reden zu müssen.



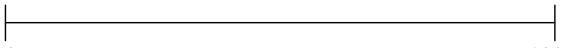
Ich empfand es als unangenehm, laut „vor Publikum“ rechnen zu müssen.



Ich habe mich darüber geschämt, dass mir das Rechnen schwer fällt.

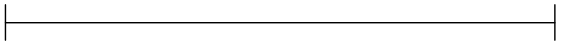


Ich hatte das Gefühl unter kritischer Beobachtung zu stehen.



Ich habe mich gefragt, was das Komitee gerade von mir denkt.

Ich hatte das Gefühl, dass meine Leistung im Rechentest nicht meinem eigentlichen Können entspricht.



7.11. Stress-Reaktivitäts-Skala (SRS)

SRS

Dieser Test fragt nach Ihren **typischen Reaktionen** auf Situationen, die Sie bestimmt schon erlebt haben. Es werden jeweils drei Antworten vorgeschlagen. Bitte kreuzen Sie die Reaktion an, die Sie normalerweise bei sich beobachten. Wenn Sie unsicher sind, entscheiden Sie sich für die Antwort, die für Sie am ehesten zutrifft. Lassen Sie bitte keine Frage aus, auch wenn es Ihnen manchmal schwer fallen sollte, eine Antwort zu finden.

1. Wenn ich etwas vorhabe, das für mich sehr wichtig ist,
- ○ bleibe ich im allgemeinen ziemlich ruhig
- ○ bin ich meist etwas nervös
- ○ bin ich meist sehr angespannt

2. Wenn sich Aufgaben so häufen, dass sie kaum zu schaffen sind,
- ○ lasse ich mich im allgemeinen nicht aus dem Gleichgewicht bringen
- ○ werde ich meist etwas unruhig
- ○ werde ich gewöhnlich ziemlich nervös

3. Wenn ich nach einem anstrengenden Arbeitstag ausspannen möchte,
- ○ fällt mir das meist ziemlich schwer
- ○ gelingt mir das meist einigermaßen
- ○ habe ich damit im allgemeinen keine Probleme

4. Wenn ich mit anderen Konflikte habe, die im Moment nicht zu lösen sind,
- ○ nehme ich das im allgemeinen so hin
- ○ belastet mich das meist doch etwas
- ○ belastet mich das meist sehr

5. Wenn ich etwas falsch gemacht habe,
- ○ behalte ich im allgemeinen mein Selbstvertrauen
- ○ werde ich manchmal unsicher, was meine Fähigkeiten betrifft
- ○ kommen mir oft Zweifel an meinen Fähigkeiten

6. Wenn ich von anderen zu Unrecht kritisiert werde,
- ○ ärgert mich das in der Regel sehr lange
- ○ ärgert mich das nur kurze Zeit
- ○ ärgert mich das im allgemeinen kaum

7. Wenn ich mit anderen Menschen gestritten habe,
- ○ beruhige ich mich meist schnell wieder
- ○ bin ich meist noch einige Zeit lang erregt
- ○ dauert es meist sehr lange, bis ich mich wieder beruhigt habe

8. Wenn ich für meine Arbeit wenig Zeit habe,
- ○ bleibe ich meist ruhig
- ○ werde ich meist unruhig
- ○ werde ich meist ziemlich hektisch

9. Wenn jemand etwas gegen mich hat,
- ○ nehme ich das im allgemeinen so hin, wie es ist
- ○ fällt es mir oft schwer, das einfach so hinzunehmen
- ○ fällt es mir oft sehr schwer, das einfach so hinzunehmen

10. Wenn ich vor schwierigen Aufgaben stehe,
- ○ bin ich meist sehr angespannt
- ○ bin ich oft etwas unruhig
- ○ lasse ich mich meist nicht aus der Ruhe bringen

11. Wenn ich eine Entscheidung treffen muss und unsicher bin, was ich tun soll,
- ○ belastet mich das im allgemeinen sehr
- ○ belastet mich das meist nur wenig
- ○ belastet mich das in der Regel kaum

12. Wenn ich etwas falsch gemacht habe,
- ○ ärgert mich das häufig noch sehr lange
- ○ ärgert mich das häufig noch eine Weile
- ○ komme ich im allgemeinen schnell darüber hinweg

13. Wenn ich in Gegenwart anderer Menschen unsicher bin, was ich tun oder sagen soll,
- ○ bleibe ich gewöhnlich ziemlich kühl
- ○ wird mir oft ganz warm
- ○ fange ich oft an zu schwitzen

14. Wenn ich nach anstrengender Arbeit Freizeit habe,
- ○ fällt es mir oft schwer, abzuschalten und mich zu entspannen
- ○ braucht es meist einige Zeit, bis ich richtig abschalten kann
- ○ kann ich meist gut abschalten und die Probleme des Tages vergessen

15. Wenn ich von anderen kritisiert werde,
- ○ fallen mir meist erst hinterher wichtige Argumente ein, um mich richtig zur Wehr zu setzen
- ○ habe ich oft Schwierigkeiten, eine richtige Antwort zu finden
- ○ fällt mir meist eine Antwort ein, um mich zur Wehr zu setzen

16. Wenn etwas nicht so läuft, wie ich es mir vorgestellt habe,
- ○ bleibe ich meist gelassen
- ○ werde ich oft ungeduldig
- ○ könnte ich meist aus der Haut fahren

17. Wenn ich ein Ziel nicht erreicht habe,
- ○ ärgere ich mich meist noch lange darüber
- ○ bin ich zwar meist enttäuscht, komme aber bald darüber hinweg
- ○ stört mich das im allgemeinen nur wenig

18. Wenn mich andere Menschen kritisieren,
- ○ verunsichert mich das im allgemeinen nicht
- ○ verunsichert mich das im allgemeinen nur wenig
- ○ verunsichert mich das im allgemeinen erheblich

19. Wenn ich eine Niederlage erlitten habe,
- ○ kann ich mich meist schlecht damit abfinden
- ○ kann ich mich meist einigermaßen damit abfinden
- ○ denke ich im allgemeinen wenig darüber nach

20. Wenn ich viele Aufgaben auf einmal zu erledigen habe,
- ○ bleibe ich im allgemeinen gelassen und mache eines nach dem anderen
- ○ werde ich meist ungeduldig, mir geht dann alles nicht schnell genug
- ○ machen mich meist schon kleine Störungen nervös

21. Wenn andere etwas Falsches über mich sagen,
- ○ rege ich mich meist ziemlich darüber auf
- ○ rege ich mich in der Regel nur wenig darüber auf
- ○ ist mir das im allgemeinen ziemlich gleichgültig

22. Wenn mir eine Arbeit misslungen ist,
- ○ ist mir das meist sehr unangenehm
- ○ ist mir das meist etwas unangenehm
- ○ stört mich das im allgemeinen nicht

23. Wenn ich mit anderen Menschen Streit habe,
- ○ bin ich meist sehr erregt
- ○ regt mich das meist nur wenig auf
- ○ regt mich das meist nicht weiter auf

24. Wenn ich unter Stress stehe,
- ○ kann ich die verbleibende Freizeit meist gar nicht mehr genießen
- ○ kann ich die verbleibende Freizeit meist nicht mehr richtig genießen
- ○ kann ich die verbleibende Freizeit meist trotzdem genießen

25. Wenn meine Arbeit kritisiert wird,
- ○ bin ich oft lange niedergeschlagen
- ○ komme ich nach einiger Zeit meist darüber hinweg
- ○ komme ich im allgemeinen schnell darüber hinweg

26. Wenn sich Aufgaben so häufen, dass sie kaum zu bewältigen sind,
- ○ ist mein Schlaf wie immer
- ○ schlafe ich unruhiger als sonst
- ○ ist mein Schlaf deutlich schlechter

27. Wenn ich unsicher bin, ob ich eine für mich wichtige Aufgabe schaffe,
- ○ bleibe ich trotzdem meist ziemlich ruhig
- ○ bin ich meist etwas nervös
- ○ bin ich meist sehr angespannt

28. Wenn ich vor anderen Menschen reden soll,
- ○ bin ich oft sehr aufgeregt
- ○ bin ich oft etwas aufgeregt
- ○ lasse ich mich im allgemeinen nicht aus der Ruhe bringen

29. Wenn ich sehr viele Verpflichtungen/Aufgaben zu erfüllen habe,
- ○ bleibe ich im allgemeinen gelassen
- ○ werde ich meist ziemlich ungeduldig
- ○ werde ich oft richtig hektisch

7.12. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS)

TICS

Auf den folgenden Seiten finden Sie einige Fragen, die Sie danach beurteilen sollen, wie häufig Sie die darin angesprochene Erfahrung bzw. Situation gemacht bzw. erlebt haben. Ihre Aufgabe ist es, anzugeben, ob Sie die darin angesprochenen Erfahrungen bzw. Situationen **nie, selten, manchmal, häufig** oder **sehr häufig** gemacht bzw. erlebt haben. Denken Sie bei der Beantwortung bitte an die, vom heutigen Tag aus gesehen, **vergangenen drei Monate** und versuchen Sie sich daran zu erinnern, wie oft Sie in diesem Zeitraum die jeweilige Erfahrung gemacht haben.

Dabei bedeuten:

⓪ = nie (das habe ich nie erlebt)
① = selten (das habe ich selten erlebt)
② = manchmal (das habe ich manchmal erlebt)
③ = häufig (das habe ich häufig erlebt)
④ = sehr häufig (das habe ich sehr häufig erlebt)

Zum Beispiel könnte eine Frage so lauten:

Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
	nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
Zu viele Kontakte mit anderen Menschen, denen ich lieber ausweichen würde	⓪	①	②	③	④

Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **nie** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ⓪
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **selten** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ①
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **manchmal** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ②
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **häufig** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ③
Haben Sie diese Erfahrung in den letzten 3 Monaten **sehr häufig** gemacht, durchkreuzen Sie bitte: ④

Bitte beantworten Sie **alle** Fragen der Reihe nach, ohne eine auszulassen. Einige Aussagen klingen ähnlich oder haben einen ähnlichen Sinn. Bitte beantworten Sie sie trotzdem. Es kommt bei der Beantwortung nicht auf Schnelligkeit an; nehmen Sie sich Zeit, über die Beantwortung nachzudenken.

Bitte beginnen Sie jetzt.

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
01	Zeiten, in denen ich dringend benötigte Erholung aufschieben muss	⓪	①	②	③	④
02	Ich bekomme zu wenig Anerkennung für das, was ich leiste	⓪	①	②	③	④
03	Ich mache zu viele Fehler, weil ich mit dem, was ich zu tun habe, überfordert bin	⓪	①	②	③	④
04	Ich habe zu wenig Zeit, um meine täglichen Aufgaben zu erfüllen	⓪	①	②	③	④
05	Ich muss Arbeiten erledigen, die mir unsinnig erscheinen	⓪	①	②	③	④
06	Es gibt Meinungsverschiedenheiten zwischen mir und anderen, die zu Spannungen führen	⓪	①	②	③	④
07	Ich habe Arbeiten zu erledigen, bei denen ich sehr viel Verantwortung für andere Menschen trage	⓪	①	②	③	④
08	Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, das Vertrauen anderer zu gewinnen	⓪	①	②	③	④
09	Befürchtung, dass irgendetwas Unangenehmes passiert	⓪	①	②	③	④
10	Mir fehlen interessante Aufgaben, die meinen Tag ausfüllen	⓪	①	②	③	④
11	Zeiten, in denen ich zu viel allein bin	⓪	①	②	③	④
12	Situationen, in denen ich mich um eine gute Beziehung zu anderen bemühen muss	⓪	①	②	③	④
13	Ich muss Aufgaben erledigen, die ich nicht gern mache	⓪	①	②	③	④
14	Ich habe Aufgaben zu erledigen, bei denen ich unter kritischer Beobachtung stehe	⓪	①	②	③	④
15	Ich habe Streit mit anderen, weil diese etwas anderes wollen als ich	⓪	①	②	③	④
16	Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken **nicht** unterdrücken kann	⓪	①	②	③	④

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
17	Zeiten, in denen sich die Termine so häufen, dass sie kaum zu bewältigen sind	⓪	①	②	③	④
18	Ich bemühe mich vergeblich, mit guten Leistungen Anerkennung zu erhalten	⓪	①	②	③	④
19	Zeiten, in denen ich mich zu viel um die Probleme anderer kümmern muss	⓪	①	②	③	④
20	Ich kann meine Aufgaben nur unzureichend erfüllen, obwohl ich mein Bestes gebe	⓪	①	②	③	④
21	Zeiten, in denen mir Aufgaben fehlen, die mir sinnvoll erscheinen	⓪	①	②	③	④
22	Ich habe Arbeiten zu erledigen, bei denen ich andere nicht enttäuschen darf	⓪	①	②	③	④
23	Kontakte mit anderen Personen, bei denen ich einen guten Eindruck hinterlassen muss	⓪	①	②	③	④
24	Ich werde den Anforderungen bei meiner Arbeit nicht mehr gerecht	⓪	①	②	③	④
25	Zeiten, in denen mir die Sorgen über den Kopf wachsen	⓪	①	②	③	④
26	Ich habe Streit mit anderen, weil ich mich nicht so verhalte, wie andere es von mir erwarten	⓪	①	②	③	④
27	Zeiten, in denen ich unter Termindruck/Zeitnot arbeiten muss	⓪	①	②	③	④
28	Ich muss mich zu viel mit Problemen anderer beschäftigen	⓪	①	②	③	④
29	Zeiten, in denen ich keine Möglichkeiten habe, mich mit anderen auszusprechen	⓪	①	②	③	④
30	Situationen, in denen es ganz allein von mir abhängt, ob ein Kontakt zu einem anderen Menschen zufrieden stellend verläuft	⓪	①	②	③	④
31	Obwohl ich mein Bestes gebe, wird meine Arbeit nicht gewürdigt	⓪	①	②	③	④
32	Ich habe Aufgaben zu erfüllen, bei denen ich mich bewähren muss	⓪	①	②	③	④

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
33	Ich habe Konflikte mit anderen, weil sie sich zu viel in meine Angelegenheiten einmischen	⓪	①	②	③	④
34	Zeiten, in denen ich von anderen Menschen isoliert bin	⓪	①	②	③	④
35	Zeiten, in denen ich nicht die Leistung bringe, die von mir erwartet wird	⓪	①	②	③	④
36	Zeiten, in denen ich mir viele Sorgen mache und nicht damit aufhören kann	⓪	①	②	③	④
37	Ich muss Verpflichtungen erfüllen, die ich innerlich ablehne	⓪	①	②	③	④
38	Zeiten, in denen ich zu viele Verpflichtungen zu erfüllen habe	⓪	①	②	③	④
39	Ich muss ständig aufs Neue für das Wohl anderer Menschen sorgen	⓪	①	②	③	④
40	Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, anderen zu gefallen	⓪	①	②	③	④
41	Zeiten, in denen ich nichts Sinnvolles zu tun habe	⓪	①	②	③	④
42	Zeiten, in denen ich zu wenig Kontakte zu anderen Personen habe	⓪	①	②	③	④
43	Ich muss Aufgaben erfüllen, die mit hohen Erwartungen verbunden sind	⓪	①	②	③	④
44	Zeiten, in denen mir die Arbeit über den Kopf wächst	⓪	①	②	③	④
45	Ich habe Auseinandersetzungen mit anderen Menschen, die zu länger andauernden Konflikten führen	⓪	①	②	③	④
46	Für meinen Einsatz werde ich nicht angemessen belohnt	⓪	①	②	③	④
47	Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können	⓪	①	②	③	④
48	Ich muss Arbeiten machen, bei denen meine Fähigkeiten kaum zum Einsatz kommen	⓪	①	②	③	④

	Erfahrung	In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch-mal	häufig	sehr häufig
49	Situationen, in denen das Wohlergehen anderer davon abhängt, wie zuverlässig ich meine Arbeit mache	⓪	①	②	③	④
50	Ich habe zu viele Aufgaben zu erledigen	⓪	①	②	③	④
51	Zeiten, in denen mir Kontakte zu anderen Menschen fehlen	⓪	①	②	③	④
52	Ich habe unnötigen Streit mit anderen Personen	⓪	①	②	③	④
53	Zeiten, in denen mir Aufgaben fehlen, die mir Freude bereiten	⓪	①	②	③	④
54	Erfahrung, dass alles zu viel ist, was ich zu tun habe	⓪	①	②	③	④
55	Obwohl ich mich bemühe, erfülle ich meine Aufgaben **nicht** so, wie es sein sollte	⓪	①	②	③	④
56	Zeiten, in denen mir Freunde fehlen, mit denen ich etwas unternehmen kann	⓪	①	②	③	④
57	Zeiten, in denen mir die Verantwortung für andere zur Last wird	⓪	①	②	③	④

7.13. TSST Instruktion Versuchsleiter

Instruktion Versuchsleiter - TSST

Stellen Sie sich vor, Sie bewerben sich auf
- Schüler: Ihre erste Stelle nach dem Abitur
- Studenten: Ihre erste Stelle nach dem Studium
- Arbeitnehmer: eine Stelle die Ihrer jetzigen entspricht in einer anderen Firma.

Dies ist das Gremium, das darüber entscheidet, ob Sie die Stelle bekommen oder nicht. Das Gremium ist geschult in Verhaltensbeobachtung und wird sich gleich Notizen über das Bewerbungsgespräch machen und dabei insbesondere auch auf Ihre Gestik und Mimik achten. Das Gespräch wird auch von der Kamera und dem Tonbandgerät aufgezeichnet, so daß wir spätere Analysen Ihres Verhaltens und Ihrer Stimme machen können.
Gehen Sie davon aus, daß dem Gremium Ihre Bewerbungsunterlagen schon vorliegen. Sie sollen das Gremium davon überzeugen, daß Ihre persönlichen Charaktereigenschaften Sie für diese Stelle besonders geeignet machen.
Im Laufe des Gespräches wird Ihnen noch eine zweite Aufgabe gestellt, diese wird Ihnen jedoch zu gegebener Zeit vom Gremium erklärt.
Die haben nun etwas Zeit, sich zu überlegen, was sie gleich sagen möchten und sich einige Notizen dazu zu machen. Diese dürfen Sie jedoch während des Gespräches nicht benutzen.
Haben Sie noch Fragen?

7.14. TSST Fragen

VP-Nr.:_____

TSST

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

Fragen:

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

Warum halten Sie sich selber für geeigneter als andere Bewerber?

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

Was schätzen Sie an Freunden?

Was schätzen Sie an Kollegen?

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

Sie haben gerade Ihre besonderen Qualitäten in bezug auf ... aufgezeigt, was halten Sie dennspeziell von ... ?

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

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

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

Welche Stärken haben Sie?

Welche Schwächen haben Sie?

Welche Führungsqualitäten besitzen Sie?

Was halten Sie von Teamarbeit?

Wo sehen Sie Ihre Position in einem Team?

Was können Sie konstruktiv zu einem Team beitragen?

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

Was halten Sie von Bewerbungsgesprächen?

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

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

Was schätzen Ihre Vorgesetzten/ Professoren an Ihnen?

Wären Sie im Bedarfsfall bereit zu unentgeltlichen Überstunden?

Würden Sie in einem solchen Fall auch am Wochenende arbeiten?

Welche Führungsqualitäten erwarten Sie von Ihren Vorgesetzten?

Welche Eigenschaften erwarten Sie von Ihren Mitarbeitern?

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

Würden Sie, um einen Vorteil zu erhalten, lügen?

7.15. TSST Rechenaufgabe

TSST-Rechenaufgabe

Im folgenden bitten wir Sie, von der Zahl 2023 in 17-er Schritten rückwärts zu zählen. Bitte rechnen Sie so schnell und fehlerfrei wie möglich. Wenn Sie sich verrechnen, machen wir Sie darauf aufmerksam und Sie beginnen bitte wieder bei 2023. Haben Sie dazu noch Fragen?

2023	1207	391
2006	1190	374
1989	1173	357
1972	1156	340
1955	1139	323
1938	1122	306
1921	1105	289
1904	1088	272
1887	1071	255
1870	1054	238
1853	1037	221
1836	1020	204
1819	1003	187
1802	986	170
1785	969	153
1768	952	136
1751	935	119
1734	918	102
1717	901	85
1700	884	68
1683	867	51
1666	850	34
1649	833	17
1632	816	0
1615	799	
1598	782	
1581	765	
1564	748	
1547	731	
1530	714	
1513	697	
1496	680	
1479	663	
1462	646	
1445	629	
1428	612	
1411	595	
1394	578	
1377	561	
1360	544	
1343	527	
1326	510	
1309	493	
1292	476	
1275	459	
1258	442	
1241	425	
1224	408	

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei Professor Achim Peters für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung der Promotion. Dem damaligen Direktor der Medizinischen Klinik I des UKSH Lübeck, Professor Hendrik Lehnert möchte ich für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik zu promovieren und die guten Arbeitsbedingungen in der Klinisch Experimentellen Forschung. Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Britta Kubera bedanken für die exzellente Betreuung der Studie, ihre unmittelbare Unterstützung und hilfreichen Anmerkungen auch aus ihrer Elternzeit heraus. Sabine Wittnebel danke ich für ihre herzliche und unkomplizierte Unterstützung in allen organisatorischen Belangen. Die Durchführung der Versuche in der KEF wäre ohne die hervorragende Einarbeitung von Kirstin Nordhausen und ihre Unterstützung während der Versuchstage nicht möglich gewesen, auch bei ihr möchte ich mich herzlich bedanken. Jutta Schwanbom und den Mitarbeitern des Zentrallabors danke ich für die Analysen der Blutproben. Ein großes Dankeschön geht an meine ehemalige Kommilitonin und liebe Freundin Sophia Zug für die gegenseitige Unterstützung und die vielen schönen gemeinsam verbrachten Stunden. Ann-Sophie Lindenberg, Saskia Otte, Kristin Schlichting und Irena Zeiss möchte ich für ihre Arbeit an der Vorgängerstudie danken, die den Vergleich von übergewichtigen und normalgewichtigen Probanden ermöglicht hat. Auch allen Probanden danke ich herzlich für ihre Bereitschaft, an den Studien teilzunehmen. Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden für den Rückhalt und die Unterstützung. Ganz besonders möchte ich meinem Ehemann Thilo Berg danken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Hannah Dorothea Berg, geb. Wischnath

Beruflicher Werdegang

Seit 08/2014	Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck

Ausbildung und Hochschulstudium

05/2014	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2009	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2007 – 05/2014	Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
08/1998 – 06/2007	Gymnasium Marianum Warburg/Westfalen

Zeitraum der Dissertation

10 – 12/2009	Literaturrecherche, Einarbeitung in die klinisch-experimentelle Forschung
12/2009 – 01/2011	Durchführung der Versuche
06/2014 – 09/2019	Ausarbeitung der Promotionsarbeit

Publikationen

03/2014	Kubera, B., Hubold, C., Wischnath, H., Zug, S., Peters, A. (2014). Rise of Ketone Bodies with Psychosocial Stress in Normal Weight Men. *Psychoneuroendocrinology, 45,* 43–48.
02/2012	Kubera, B., Hubold, C., Zug, S., Wischnath, H., Wilhelm, I., Hallschmid, M., Entringer, S., Langemann, D., Peters, A. (2012). The Brain's Supply and Demand in Obesity. *Front Neuroenergetics, 4,* 4.