

Aus der Sektion Medizin
der Universität zu Lübeck
Promotionskommissionsvorsitz: Prof. Dr. med. K.-F. Klotz

**Die Wirkung von intranasalem Insulin auf das Gedächtnis
für Nahrungsaufnahme bei Frauen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Meike Kristina Gaul
aus Bremerhaven

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. hum. biol. Manfred Hallschmid

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Schulte

Tag der mündlichen Prüfung: 20.09.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 20.09.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| 1. EINLEITUNG | 6 |
| 1.1 Nahrungs- und Appetitregulation | 6 |
| 1.1.1 Regulationsmechanismen der Energiehomöostase..... | 7 |
| 1.1.2 Einfluss des Belohnungssystems auf die Nahrungsaufnahme..... | 8 |
| 1.1.3 Einfluss von Kognition auf das Essverhalten und die Nahrungsaufnahme...10 | |
| 1.2 Zentralnervöses Insulin | 13 |
| 1.2.1 Einfluss von Insulin auf die Nahrungsaufnahme | 13 |
| 1.2.2 Einfluss von Insulin auf kognitive Prozesse | 14 |
| 1.2.3 Untersuchung der zentralnervösen Insulinwirkung mithilfe der intranasalen Gabe..... | 15 |
| 1.3 Fragestellung | 17 |
| 2. PROBANDINNEN UND METHODEN | 19 |
| 2.1 Teilnahmebedingungen | 19 |
| 2.2 Voruntersuchung | 19 |
| 2.2.1 Überprüfung des Essverhaltens | 19 |
| 2.2.2 Körperliche Untersuchung und Laborkontrolle..... | 20 |
| 2.3 Aufklärung und Ethikkommission..... | 20 |
| 2.4 Versuchspersonen..... | 21 |
| 2.5 Studiendesign und Versuchsablauf..... | 21 |
| 2.5.1 Studiendesign | 21 |
| 2.5.2 Versuchsablauf..... | 22 |
| 2.6 Testung der Gedächtnisfunktion | 25 |
| 2.6.1 Abfrage des Nahrungsgedächtnisses | 25 |
| 2.6.2 Testung der allgemeinen Gedächtnisfunktion | 26 |
| 2.7 Nahrungsaufnahme: Mittagessen und Snack-/Kekstest..... | 27 |
| 2.8 Testung der Vigilanz und Messung der Stimmung | 29 |
| 2.8.1 Testung der Vigilanz | 29 |
| 2.8.2 Messung der Stimmung und Befindlichkeit..... | 30 |
| 2.9 Blutentnahme und Bestimmung von Vitalparametern | 32 |
| 2.10 Statistik..... | 34 |
| 3. ERGEBNISSE | 35 |
| 3.1 Gedächtnisfunktion..... | 35 |
| 3.1.1 Nahrungsgedächtnis | 35 |
| 3.1.2 Allgemeine Gedächtnisfunktion | 37 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2 Essverhalten | 39 |
| 3.2.1 Keksaufnahme | 39 |
| 3.2.2 Appetit und Durst..... | 41 |
| 3.2.3 Schmackhaftigkeit..... | 43 |
| 3.3 Blutparameter..... | 46 |
| 3.3.1 Blutparameter des Glukosestoffwechsels..... | 46 |
| 3.3.2 Leptin | 48 |
| 3.3.3 Ghrelin | 49 |
| 3.3.4 ACTH und Cortisol | 50 |
| 3.4 Vigilanz..... | 51 |
| 3.5 Stimmung und Befindlichkeit | 51 |
| 3.5.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)..... | 52 |
| 3.5.2 Visuelle Analogskala | 54 |
| 3.5.3 Symptom-Rating-Skala | 54 |
| 3.5.4 Eigenschaftswörterliste-Kurzversion..... | 57 |
| 3.6 Vitalparameter | 58 |
| 3.7 Nebenwirkungen | 59 |
| 4. DISKUSSION | 60 |
| 4.1 Nahrungsgedächtnis und Essverhalten | 60 |
| 4.2 Essverhalten | 62 |
| 4.3 Blutparameter..... | 64 |
| 4.4 Befindlichkeit und Stimmung | 66 |
| 4.5 Vigilanz..... | 68 |
| 4.6 Kontrollparameter Blutdruck und Herzfrequenz | 69 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 70 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 72 |
| 7. ANHÄNGE | 78 |
| 7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen | 78 |
| 7.2 Versuchsprotokoll | 80 |
| 7.3 Genehmigung durch die Ethikkommission..... | 803 |
| 8. DANKSAGUNG | 84 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|-------------------------------------------------------------|
| Abb. | Abbildung |
| AGRP | Agouti-related peptide |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BZ | Blutzucker |
| CART | Cocain- and Amphetamine-regulated transcript |
| CCK | Cholezystokinin |
| DEBQ | Dutch Eating Behaviour Questionnaire |
| EWL-K | Eigenschaftswörterliste in der Kurzversion |
| GLP-1 | Glukagon-like-Peptid 1 |
| i.S. | im Serum |
| in. | intranasal |
| i.Pl. | im Plasma |
| i.v. | intravenös |
| MDBF | Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen |
| MW | Mittelwert |
| NAc | Nucleus accumbens |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NPY | Neuropeptid Y |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| SEM | Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean) |
| SRS | Symptom-Rating-Skala |
| Tab. | Tabelle |
| u.a. | unter anderem |
| TFEQ | Three Factor Eating Questionnaire |
| VAS | visuelle Analogskala |

1. Einleitung

Insulin ist als Hormon, nach seiner Entdeckung 1921, schon lange Gegenstand intensiver Forschung. Lag der Fokus der Forschung zunächst hauptsächlich auf seiner Funktion als regulierendes Hormon bei der peripheren Blutzuckerregulation, hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass die zentralnervöse Funktion von Insulin und sein Einfluss auf verschiedenste Körpersysteme viel komplexer sind, als zunächst angenommen wurde. So hat man mittlerweile nachweisen können, dass Insulin, zum Teil geschlechtsspezifisch, auch Einfluss auf wichtige zentrale Funktionen wie die Regulation von Essverhalten hat und auch kognitive Funktionen beeinflusst (Kleinridders et al, 2014). Im Rahmen dieser Forschung wurde zudem festgestellt, dass die Insulinresistenz, sowohl peripher als auch zentralnervös, ein wichtiger Pathomechanismus bei vielen metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen ist (Santiago und Hallschmid, 2019). Dies ist klinisch von großer Bedeutung, da die weltweit steigende Prävalenz von Adipositas und Diabetes mellitus mit ihren entsprechenden Folgeschäden sowohl die Gesellschaft als auch das Gesundheitssystem vor zunehmend große soziale und wirtschaftliche Herausforderungen stellt.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwiefern sich der Einfluss von intranasalem Insulin auf das Essverhalten auch mit seiner Wirkung auf das Gedächtnis erklären lässt. Im Mittelpunkt stand dementsprechend die Frage, inwiefern Insulin das Gedächtnis für Episoden der Nahrungsaufnahme und sich anschließendes Essverhalten von Frauen beeinflusst.

1.1 Nahrungs- und Appetitregulation

Die Nahrungsaufnahme beim Menschen wird durch verschiedene physiologische Mechanismen reguliert. Langfristiges Ziel ist hierbei, eine ausgeglichene Energiebilanz zu erreichen. Zusätzlich üben allerdings auch psychische und kognitive Faktoren, vor allem in Hinsicht auf den Belohnungseffekt von Essen, einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Regulation der Nahrungsaufnahme aus.

1.1.1 Regulationsmechanismen der Energiehomöostase

Die der Regulation der Energiehomöostase zugrunde liegenden Mechanismen sind sehr komplex und zum Teil noch nicht vollständig erforscht. Sie umfassen die Verarbeitung von sowohl sensorischen als auch metabolischen Informationen zur Beschaffenheit und zum kalorischen Gehalt der präsentierten oder aufgenommenen Nahrung. Die folgenden Erläuterungen bieten eine vereinfachte Übersicht.

Sowohl bei der Nahrungsaufnahme als auch beim Fasten werden im Verdauungsapparat verschiedene Hormone ausgeschüttet, die nicht nur lokal, sondern auch zentral Einfluss auf die Nahrungsaufnahme ausüben. So führen Cholezystokinin (CCK, Antin et al., 1975; Saito et al., 1980) und Glukagon-like-peptid 1 (GLP-1, Turton et al., 1996) bei der Nahrungsaufnahme zu einem Sättigungsgefühl, während Ghrelin beim Fasten eine Appetitsteigerung bewirkt (Nakazato et al., 2001). Leptin und Insulin dienen als direkte Vermittler der Fettreserve bzw. des Energiezustandes des Körpers (Woods und D'Alessio, 2008) und vermitteln eine Reduzierung des Hungergefühls, wobei dies bei Leptin hauptsächlich zentral vermittelt wird (Coppari et al., 2005), während Insulin zusätzlich eine wichtige Rolle bei der peripheren Regulierung des Blutzuckerspiegels einnimmt. Ergänzend werden zudem Informationen von lokalen Mechano- und Chemorezeptoren des Verdauungssystems über den Nervus vagus an das ZNS weitergeleitet und nehmen so ebenfalls Einfluss auf die Nahrungsregulation (Berthoud, 2008; Psichas et al., 2015).

Wichtige zentrale Strukturen bei der Aufnahme, Verarbeitung und Weitergabe der peripheren Signale sind u.a. der Hypothalamus und der kaudale Hirnstamm. Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus agieren zwei gegensätzliche Neuronensysteme (Clemmensen et al., 2017). Das eine produziert anorexigen wirkendes POMC (Proopiomelanocortin) und CART (cocain- and amphetamineregulated transcript) und das andere orexigen wirkendes NPY (Neuropeptid Y) und AGRP (Agouti-related peptide). Die beiden Neuronensysteme interagieren untereinander und verfügen zudem über Rezeptoren für Leptin, Insulin und Ghrelin. Diese agieren nach Rezeptorbindung ihrer Wirkung entsprechend mit den verschiedenen Neuronen und inhibieren oder aktivieren sie. Vereinfacht gesagt, aktivieren Insulin und Leptin die POMC- und CART produzierenden Neuronen (Cowley et al., 2001; Qiu et al., 2018) und inhibieren die NPY- und AGRP produzierenden Neurone (Woods, 2008),

wodurch eine reduzierte Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieumsatzes erfolgt, während Ghrelin genau umgekehrt wirkt (Nakazato et al., 2001, Cowley et al. 2003).

Im kaudalen Hirnstamm spielt v.a. der Bereich des Nucleus tractus solitarii (NST) eine Schlüsselrolle in der Nahrungsregulation (Grill und Hayes, 2012). Der NST erhält vielfältige Informationen über den Energiehaushalt, u.a. über den Nervus vagus aus dem Verdauungstrakt, über die Blutkonzentrationen von Leptin, Ghrelin und Glukose und aus verschiedenen Bereichen des Hypothalamus. Diese leitet er u.a. an vagale Neuronen, das Rückenmark und den Hypothalamus weiter, um entsprechende neuroendokrine und regulatorische Reaktionen auf die Nahrungsaufnahme zu ermöglichen (Gril und Hayes, 2012).

1.1.2 Einfluss des Belohnungssystems auf die Nahrungsaufnahme

Das Belohnungssystem besteht aus einer Gruppe neuronaler Strukturen und übt einen nicht-homöostatischen Einfluss auf die Nahrungsregulation aus. Es ist entscheidend für die Nahrungsaufnahme aus der Lust heraus, ohne das primäre Ziel, den biologischen Nährbedarf zu decken.

Die Aussage „Schokolade macht glücklich“ beschreibt vereinfacht, aber deutlich den Belohnungseffekt von Essen. Attraktive Reize, wie z.B. ein gutaussehendes oder köstlich riechendes Essen können uns wortwörtlich das Wasser im Mund zusammenlaufen lassen und uns motivieren, das entsprechende Nahrungsmittel zu beschaffen und zu konsumieren (Berridge, 1996). Hierbei sind allerdings nicht nur physiologische Prozesse involviert, sondern auch kognitive. So kann schon der reine Gedanke oder die Erinnerung an schmackhaftes Essen unser Essverhalten beeinflussen (Higgs, 2016; s. auch 1.1.3).

Als wichtiger Neurotransmitter ist Dopamin maßgeblich am Verhalten zur Erlangung von Belohnungen, dem Verlangen („wanting“) beteiligt (Berridge, 2007). Es löst ein Wohlgefühl im Körper aus und wird unter anderem bei Kontakt mit Triggern wie z.B. schmackhaftem Essen vermehrt ausgeschüttet. Die neurobiologische Grundlage

hierfür wird aus einem Netzwerk von mesolimbischen Strukturen wie der Area tegmentalis ventralis und dem Nucleus accumbens (NAc) gebildet, welche über dopaminerge Neuronen u.a. mit der Amygdala, dem Striatum und dem präfrontalen Kortex kommunizieren (Berridge und Kringelbach, 2015; Kleinridders et al., 2019).

Das sogenannte „liking“, d.h. die Vorliebe für bestimmte Verstärker (im vorliegenden Fall Nahrungsmittel), entsteht hingegen in einem Netzwerk aus opioidergen und cannabinoidergen Neuronen u.a. im NAc, dem ventralen Pallidum und Hirnstamm. Hier konnten sogenannte „hot spots“ nachgewiesen werden, die als Reaktion auf bestimmte neurochemische oder neurobiologische Stimulationen in der Lage sind, positive affektive Reaktionen auf angenehmen Geschmack („liking“) zu verstärken (Castro und Berridge, 2014). So konnte in Experimenten an Ratten gezeigt werden, dass die Injektion eines μ -Opioid Agonisten in den NAc allgemein zu einer vermehrten Aufnahme von süßer und fettiger Nahrung führte, aber nur in einem ca. 1mm^3 großem Areal im rostralen dorsalen Viertel der mittleren Hülle des NAc ein verstärktes „liking“ bewirkte (Kelley et al., 2002; Peciña und Berridge, 2005).

Während die Nahrungsregulation traditionell noch in ein homöostatisches und nicht-homöostatisches System unterteilt wird, konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass zwischen den Systemen ein fließender Übergang und Ineinandergreifen besteht (Berthoud et al., 2017). Dies bestätigt die schon früh erfolgte Beobachtung, dass der metabolische Zustand Einfluss auf angenehme Essenswahrnehmungen nehmen kann, die bereits 1971 von Cabanac mit dem Begriff „Alliesthesia“ beschrieben wurde (Cabanac, 1971). So kann ein spezifisches Nahrungsmittel allgemein als sehr wohlschmeckend, „liked“, empfunden werden, aber bei gerade erreichter Sättigung kein Verlangen, „wanting“, mehr danach bestehen (West et al., 2011).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Hypothalamus mit dem cortico-limbischen System und Hirnstamm als „Kernprozessor in der Appetitkontrolle“ (Berthoud et al., 2017) angesehen werden kann, und ein Großteil der neuronalen Verarbeitung von Nahrungsinformationen unbewusst erfolgt. Dieses Erkenntnis ist für die Behandlung von Essstörungen wie Adipositas von wichtiger Bedeutung, da angesichts der komplexen und z.T. unbewussten Einflüsse auf das Essverhalten nur Therapien erfolgsversprechend erscheinen, die mehrere Aspekte der Essensregulation erfassen (Tschöp et al., 2016; Higgs et al., 2017).

1.1.3 Einfluss von Kognition auf das Essverhalten und die Nahrungsaufnahme

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass neben den Einflussfaktoren Homöostase und Belohnung auch kognitive Prozesse einen relevanten Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und das Essverhalten ausüben. Diese Prozesse können bewusst oder unbewusst ablaufen.

Unsere Nahrungsaufnahme und Auswahl an Lebensmitteln werden nicht nur durch unseren Appetit oder vom Hunger bestimmt, sondern sie werden auch von der Verfügbarkeit, unseren vorherigen Esserfahrungen und den potenziellen Kurz- und Langzeitkonsequenzen des Essens mitbestimmt (Higgs, 2016; Davidson et al., 2019). Auch verschiedene soziale Faktoren wie z.B. das soziale Umfeld und die Anwesenheit anderer Personen während der Mahlzeit spielen dabei eine wichtige Rolle (de Castro, 1994; Suwalska und Bogdański, 2021). Ein dazu beitragender Mechanismus ist beispielsweise das „social modeling“ in Bezug auf das Essverhalten. Es beschreibt die Anpassung der Art und des Umfangs der Nahrungsaufnahme an die von der anwesenden Begleitperson konsumierte Essensmenge. Weitere Einflussfaktoren sind hierbei u.a. das Alter, Geschlecht und die Konstitution der Begleitperson (Suwalska und Bogdański, 2021). Auch die persönliche Beziehung zu den anwesenden Personen während einer Mahlzeit beeinflusst das Essverhalten. So konnte beobachtet werden, dass im Vergleich zu einer allein eingenommenen Mahlzeit, die Anwesenheit von anderen Mitessern generell zu einer größeren und länger andauernden Mahlzeit führte. Jedoch wurde die Mahlzeit in Anwesenheit der Familie oder des/der Partner/in im Vergleich zur Anwesenheit von Freunden schneller konsumiert (de Castro, 1994).

Ebenso beeinflusst das individuelle Diätverhalten die Nahrungsaufnahme und Empfindlichkeit gegenüber Essensreizen (Fedoroff et al., 1997; Polivy und Herman, 2020). So wird zum Beispiel das Essverhalten eines „restrained eater“, also einer Person, die ein gezügeltes Essverhalten aufzeigt, mehr von dem kognitiven Ziel, das eigene Körpergewicht zu halten oder zu reduzieren, geleitet als von tatsächlichen Hunger- oder Sättigungssignalen (Stroebe, 2002). Auch sind manche Menschen trotz Hunger und körperlichem Verlangen nach Essen in der Lage, sich vom Essen abzuhalten, indem sie sich ablenken oder das Verlangen und die

positive Erinnerung an das Essen unterdrücken (Davidson et al., 2019).

Besonders erwähnenswert ist der kognitive Einfluss des Gedächtnisses auf das Essverhalten. Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass das Arbeitsgedächtnis eine wichtige Rolle dabei spielt, wieviel Aufmerksamkeit wir Essensreizen schenken. Das episodische Gedächtnis, welches Informationen über spezifische Essenssituationen enthält, scheint hingegen die Art, Menge und den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme zu beeinflussen (Higgs, 2016). So konnten Higgs et al. anhand mehrerer Versuche nachweisen, dass die verstärkte Erinnerung an die letzte vorherige Mahlzeit zu einer reduzierten Aufnahme von Snacks führte (Higgs, 2002, 2005; Higgs et al., 2008). Die ursprüngliche Studie (Higgs, 2002) erfolgte in Form von zwei Experimenten als vordergründige Geschmacksstudie mit gesunden Frauen, welche zunächst ein standardisiertes Mittagessen verzehrten und anschließend das Versuchslabor verlassen durften. Nach ihrer Rückkehr, einige Stunden später, wurde im ersten Experiment die Hälfte der Probandinnen gebeten, sich an das Mittagessen zurückzuerinnern und ihre Gedanken hierzu schriftlich festzuhalten. Die andere Hälfte der Versuchsgruppe konnte frei wählen, woran sie denken und was sie niederschreiben wollte. Anschließend erfolgte ein Snacktest, bei dem die Probandinnen drei verschiedene Kekssorten geschmacklich bewerten sollten. Nach Abschluss der Bewertung durften sie ohne Limitierung von den Keksen essen. Nach Auswertung der Daten zeigte sich, dass die Probandinnen, die sich aktiv an das zurückliegende Mittagessen erinnerten, signifikant weniger Kekse aßen als die Probandinnen der anderen Gruppe. Im zweiten Experiment wurde untersucht, ob die reduzierte Snackaufnahme abhängig vom Zeitpunkt der erinnerten Mahlzeit ist. Hierfür wurden die Probandinnen bezüglich der Erinnerungsabfrage vor dem Snacktest in drei Gruppen eingeteilt: jeweils eine Gruppe, die sich an das heutige oder gestrige Mittagessen erinnern sollte, und eine Kontrollgruppe mit freier Gedankenauswahl. Das weitere Studiendesign war identisch zum ersten Experiment. Es zeigte sich, dass die reduzierte Snackaufnahme nur bei der Gruppe mit der Erinnerung an die Mahlzeit des Versuchstages nachweisbar war. Dies deutet daraufhin, dass der beobachtete Effekt nicht durch generelles Denken an Essen hervorgerufen wurde, sondern dass speziell das episodische Gedächtnis mit der Erinnerung an die erst kürzlich erfolgte Mahlzeit relevant ist (Higgs et al., 2008). Erwähnenswert ist zudem, dass die

Bewertungen von Hunger, Appetit und Sättigkeit bei allen Probandinnen vergleichbar waren und somit keinen relevanten Einfluss auf den unterschiedlichen Snackverzehr hatten. In nachfolgenden Experimenten (Higgs et al., 2008) konnte bei gesunden Männern nachgewiesen werden, dass der oben beschriebene Effekt auch bei Snacks mit anderer Schmackhaftigkeit und Kaloriengehalt nachweisbar war. Zudem scheint der zeitliche Abstand zwischen dem Mittagessen und der Erinnerungsabfrage relevant zu sein. Erfolgte die Erinnerungsabfrage bei Frauen schon eine Stunde nach dem Mittagessen, im Gegensatz zu drei Stunden später, zeigte sich keine reduzierte Snackaufnahme. Ergänzend konnte nachgewiesen werden, dass auch das Diätverhalten der untersuchten Frauen einen Einfluss auf den Snackverzehr ausübte. So zeigte sich der hemmende Effekt der Erinnerungsabfrage nur bei Probandinnen, die eine niedrige Tendenz zu enthemmtem Essverhalten aufwiesen.

Wie relevant das episodische Gedächtnis für das Essverhalten ist, zeigt auch die eindrückliche Beobachtung, dass Patienten mit bekannter Amnesie aufgrund ihrer Unfähigkeit, sich an die letzte Mahlzeit zu erinnern, in kurzen Abständen mehrere Mahlzeiten zu sich nahmen (Rozin et al., 1998). Zudem konnte wiederholt gezeigt werden, dass die Störung der Einspeicherung der letzten Mahlzeit in das episodische Nahrungsgedächtnis durch Ablenkung beim Essen wie z.B. Fernsehen, die Nutzung eines Smartphones oder dem Lesen eines ausgedruckten Textes, zu einer vermehrten Snack- bzw. Kalorienaufnahme führte (Higgs und Woodward, 2009; da Mata Gonçalves et al., 2019).

Die oben genannten Beispiele zeigen exemplarisch, wie groß der Einfluss kognitiver Prozesse, speziell des Nahrungsgedächtnisses auf das Essverhalten ist. Manipulationen oder Störungen von Essenserinnerungen können das Essverhalten vielfältig beeinflussen und bieten einen potenziellen therapeutischen Ansatz in der Behandlung von Essstörungen (Higgs, 2008; Higgs et al., 2017).

1.2 Zentralnervöses Insulin

1.2.1 Einfluss von Insulin auf die Nahrungsaufnahme

Schon früh konnte anhand mehrerer Tierexperimente nachgewiesen werden, dass die zentralnervöse Applikation von Insulin zu einer Reduzierung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts führen kann (Chen et al., 1975; Woods et al., 1979). Anfang des 21. Jahrhunderts ließ sich diese Insulinwirkung erstmalig in Experimenten mit Menschen reproduzieren. Allerdings zeigte sich der oben beschriebene Effekt, sowohl bei der Langzeit- als auch Akutgabe von präprandial appliziertem intranasalem Insulin, nur bei Männern, während bei Frauen keine Veränderungen in der Menge der Nahrungsaufnahme bzw. im Körperfettanteil messbar waren (Hallschmid et al., 2004; Benedict et al., 2008). Ebenso war auch bei adipösen Männern kein kataboler Effekt nachweisbar (Hallschmid et al., 2008). Interessanterweise zeigte sich die akute Reduzierung der Nahrungsaufnahme bei nüchternen Probanden sowohl bei der in. Gabe (Benedict et al., 2008) als auch i.v. Gabe (Hallschmid et al., 2010) von Insulin, ohne dass eine vorherige Änderung der Bewertung des subjektiven Hungergefühls erfolgte. Dies deutet darauf hin, dass zentralnervöses Insulin seinen anorexigenen Effekt nicht primär über eine Reduzierung des Hungergefühls ausübt, sondern Mahlzeiten-bezogene Signale vermittelt, die zur Beendigung einer Mahlzeit und Sättigkeit führen (Woods et al., 1998; Benedict et al., 2008).

Zentralnervöses Insulin scheint zudem Einfluss auf die nicht-homöostatische Nahrungsaufnahme auszuüben. So konnte beispielsweise bei Frauen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden, dass die in. Gabe von Insulin einen modulierenden Einfluss auf die neuronale Aktivität des Hypothalamus und orbitofrontalen Kortex ausübt (Kullmann et al., 2013), beides zerebrale Gebiete, die relevant für das nicht-homöostatische System sind (s. 1.1.2).

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Einflusses von zentralnervösem Insulin auf die Nahrungsaufnahme sind bisher noch nicht abschließend geklärt. Daten deuten darauf hin, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine niedrigere Sensitivität für den zentralen anorexigenen Insulineffekt haben als Männer (Hallschmid et al., 2004; Benedict et al., 2008). Bei Experimenten an Ratten konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Östrogenkonzentration im Körper zu einer

Reduzierung der zentralen Insulinsensitivität führt (Clegg et al., 2006). Bei Experimenten an Menschen konnte dies allerdings bisher nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, bei postmenopausalen Frauen, deren Östrogenkonzentration physiologisch reduziert ist, zeigte sich im Vergleich mit prämenopausalen Frauen kein Unterschied bei der zentralen Insulinwirkung auf die Nahrungsaufnahme (Krug et al., 2010). Auch bei Männern, denen über drei Tage transdermal Östrogen zugeführt wurde, konnte kein abgeschwächter Insulineffekt gemessen werden (Krug et al., 2018). Somit können die unterschiedlichen Östrogenkonzentrationen von Männern und Frauen keine ausreichende Erklärung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede der zentralen Insulinwirkung auf die Nahrungsaufnahme liefern, und es bedarf diesbezüglich weiterer Forschung.

1.2.2 Einfluss von Insulin auf kognitive Prozesse

In vielen Studien konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass zentralnervöses Insulin einen fördernden Einfluss auf kognitive Prozesse wie z.B. das Gedächtnis hat (Shemesh et al., 2012).

So konnten Benedict und Kollegen anhand mehrerer Experimente bei gesunden Probanden und Probandinnen nachweisen, dass die in. Gabe von Insulin eine Verbesserung des deklarativen hippocampus-abhängigen Gedächtnisses und der Stimmung verursacht (Benedict et al., 2004, 2007, 2008; Hallschmid et al., 2004). Hierbei zeigten sich allerdings geschlechtsspezifische Unterschiede. So war der gedächtnisfördernde Effekt bei einer Langzeitbehandlung über 8 Wochen sowohl bei Frauen als auch Männern nachweisbar, während die akute einmalige in. Insulingabe nur bei Frauen gedächtnisfördernd wirkte (Benedict et al., 2008). Interessanterweise wurde zwar, wie bereits oben berichtet (s. 1.2.1), bei adipösen Männern keine Reduktion der Nahrungsaufnahme nach der in. Gabe von Insulin beobachtet, aber genau wie bei normalgewichtigen Männern konnte eine gedächtnis- und stimmungsfördernde Wirkung nachgewiesen werden (Hallschmid et al., 2008).

Klinisch interessant ist zudem, dass auch bei neurodegenerativ erkrankten Patienten, wie z.B. Patienten mit Alzheimer-Krankheit ein gedächtnisfördernder Effekt von in. Insulin nachgewiesen wurde (Craft et al., 2012; Hallschmid, 2021).

Die der oben genannten zentralen Insulinwirkung zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex und noch nicht vollständig geklärt. In den für die Gedächtnisfunktion wichtigen Hirnarealen wie dem Hippocampus und dem limbischen System konnte schon früh eine hohe Dichte von Insulinrezeptoren nachgewiesen werden (Unger et al., 1991). Insulin beeinflusst u.a. die synaptische Plastizität und somit Gedächtnisbildung im Hippocampus mittels Verstärkung und Abschwächung synaptischer Übertragungen (Huang et al., 2010). Zudem hat es Einfluss auf für die Gedächtnisfunktion relevante Neurotransmittersysteme (Gerozissis, 2003). Und obwohl die cerebrale Glukoseversorgung als insulinunabhängig gilt (Hasselbach et al., 1999), gibt es Hinweise darauf, dass Insulin die regionale Glukoseverwertung u.a. in gedächtnisrelevanten Hirnarealen verbessern kann (Henneberg und Hoyer, 1994; Bingham et al., 2002). Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass in. Insulin zumindest bei Männern die stressbedingte Antwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse dämpft (Bohringer et al., 2008), welche unter starkem Stress einen negativen Einfluss auf die Hippocampusfunktion ausübt (Oitzl et al., 2010).

Wie bereits berichtet (s. 1.1.3) konnten Higgs und Kollegen mittlerweile mehrfach konsistent nachweisen, dass die bewusste Erinnerung an eine kürzlich erfolgte Mahlzeit zu einer Reduzierung der nachfolgende Snackaufnahme führt (Higgs, 2005; Higgs et al., 2008). Es ist also zu vermuten, dass die in. Gabe von Insulin über seinen gedächtnisfördernden Einfluss den nahrungshemmenden Gedächtniseffekt verstärkt und somit einen relevanten Einfluss auf die Nahrungsaufnahme nimmt. Diese Fragestellung soll mit der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

1.2.3 Untersuchung der zentralnervösen Insulinwirkung mithilfe der intranasalen Gabe

Zentrale Insulinrezeptoren wurden bis dato in hoher Dichte im Hippocampus, zerebralen Kortex, limbischen System, Kleinhirn, Hypothalamus, Bulbus olfactorius und vielen anderen Hirnregionen nachgewiesen (Unger et al., 1991).

Um die zentralnervöse Wirkung von Insulin zu untersuchen, bedarf es idealerweise einer möglichst nebenwirkungsarmen und non-invasiven Applikationsart. Im Humanbereich hat sich dafür in den letzten Jahren die intranasale Gabe etabliert.

Das Gehirn ist von einer aus Endothel bestehenden Blut-Hirn-Schranke umgeben, welche von Insulin aufgrund seiner großen Molekulargröße nicht passiv überquert werden kann. Anhand von Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass intranasal applizierte Medikamente direkt über die Mucosa der Nasenhöhle aufgenommen und entlang des Nervus olfactorius und Nervus Trigemini in das Gehirn transportiert werden. Dies erfolgt über einen intrazellulären und extrazellulären Weg (Crowe et al., 2018). Beim intrazellulären Weg erfolgt nach der Endozytose des Medikaments durch olfaktorische Sinneszellen, ein axonaler Transport und anschließende Exozytose in den synaptischen Spalt des Bulbus olfactorius. Über olfaktorische Neuronen wird die Substanz anschließend in verschiedene Hirnregionen weiterverteilt. Beim extrazellulären Weg erfolgt der Transport der entsprechenden Substanz via tight junctions parazellulär über das Nasenepithel durch den perineuralen Raum in den Subarachnoidalraum und somit direkt in den Liquor (Crowe et al., 2018). In Anbetracht der Tatsache, dass der intrazelluläre Transport bis zu 24 Stunden dauern kann (Illum, 2000) und somit die nachgewiesene schnelle Anflutung von intranasal applizierten Medikamenten innerhalb von bis zu 10 Minuten nicht erklären kann (Illum, 2000; Born et al., 2002), und zudem mehrfach nachgewiesen wurde, dass intranasal verabreichte Substanzen auch in Hirnregionen außerhalb der Reichweite des Bulbus olfactorius verteilt werden, scheint der extrazelluläre Transportweg der klinisch relevantere Verteilmechanismus zu sein (Crowe et al., 2018).

Die in. Gabe von Insulin ist mittlerweile aufgrund der einfachen Applikation und dem guten Sicherheitsprofil (Schmidt et al., 2018) die Methode der Wahl bei der Erforschung seiner zentralnervösen Wirkung. Born und Kollegen konnten nachweisen, dass es nach der in. Gabe von 40 IU Insulin innerhalb von 10 Minuten zu einem ersten Konzentrationsanstieg im Liquor mit einem Peak nach 30 Minuten kommt (Born et al., 2002). Hierbei zeigte sich kein Hinweis auf einen Übergang des in. Insulins in den systemischen Blutkreislauf. Bei den inzwischen verwendeten höheren Insulindosen (bis zu 160 IU) hat man allerdings festgestellt, dass es zu einem vorübergehenden Übergang von geringen Insulinmengen in den Blutkreislauf kommt. Hierbei waren bisher aber keine signifikanten peripheren Auswirkungen im Sinne einer relevanten Hypoglykämie nachweisbar (Schmidt et al., 2018). Somit ermöglicht die intranasale Insulingabe eine gute und sichere Möglichkeit, zentrale und periphere Wirkungen von Insulin getrennt voneinander erforschen zu können.

1.3 Fragestellung

Wie bereits berichtet spielt Insulin eine wichtige Rolle bei der zentralnervösen Regulation der Nahrungsaufnahme. In mehreren Experimenten wurde hierbei gezeigt, dass Frauen vermutlich eine geringere zentrale Insulinsensitivität für den anorexigenen Insulineffekt haben als Männer, da eine präprandiale Langzeit- oder Akutgabe von in. Insulin bisher nur bei Männern zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führte, während die Essensmenge bei Frauen unbeeinflusst blieb (Hallschmid et al., 2004; Benedict et al., 2008). Zudem wurde nachgewiesen, dass in. Insulin sowohl bei Männern als auch bei Frauen das deklarative Gedächtnis verbessert (Benedict et al., 2004, 2007, 2008), und die bewusste Erinnerung an eine vorherige Mahlzeit zu einer Reduzierung der nachfolgenden Nahrungs-/Snackaufnahme führt (Higgs, 2005; Higgs et al., 2008).

Die bisherigen Studien lassen die Frage offen, ob der Einfluss von in. Insulin auf die Nahrungsaufnahme bei Frauen allgemein geschlechtsbedingt sehr schwach ausgeprägt ist, oder ob nicht weitere Faktoren wie der Zeitpunkt der Substanzgabe für die Wirkung relevant sind. Darüber hinaus lässt sich postulieren, dass Insulin über die Beeinflussung des Gedächtnisses auf die Nahrungsaufnahme wirken könnte. In der vorliegenden Arbeit sollte in einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie der Einfluss von intranasalem Insulin auf das Nahrungsgedächtnis und die Nahrungsaufnahme von Frauen untersucht werden, insofern Vorläuferarbeiten sowohl auf einen appetitreduzierenden als auch einen das Gedächtnis verbessernden Effekt von intranasalem, d.h. zentralnervös verabreichtem Insulin hindeuten. Es sollte also untersucht werden, ob Insulin eine Steigerung der Gedächtnisleistung für Essen herbeiführt, und ob eine solchermaßen verbesserte Erinnerung an eine vorherige Mahlzeit mit einer Abnahme des Verzehrs von Nahrung in Form von Snacks einhergeht.

Hierfür rekrutierten wir 30 junge und gesunde Probandinnen, die nach einem standardisierten Mittagessen intranasal Insulin oder Placebo erhielten. Im Verlauf der Studie erfolgten mehrfache nahrungsspezifische und -unspezifische Gedächtnismessungen. Zwei Stunden nach der Substanzgabe erfolgte ein vermeintlicher Geschmackstest, bei dem die aufgenommene Menge einer Zwischenmahlzeit in Form von Keksen gemessen wurde. Um die Auswirkungen von Insulin genauer

untersuchen zu können, erfolgten des Weiteren wiederholte Abfragen von Geschmackswahrnehmung, Appetit und Durst kombiniert mit Messungen von Stimmung und Aufmerksamkeit. Ergänzt wurde dies durch regelmäßige Blutentnahmen, um u.a. den Blutzuckerspiegel zu erfassen.

Mit der vorliegenden Studie untersuchten wir die Hypothese, dass die postprandiale Gabe von in. Insulin eine verbesserte deklarative Gedächtnisleistung für die vorher stattgefundenene Nahrungsaufnahme bewirkt und somit bei den Probandinnen der Insulingruppe zu einer reduzierten Snack/-Keksaufnahme führt.

2. Probandinnen und Methoden

2.1 Teilnahmebedingungen

An der Studie nahmen insgesamt 30 Frauen aus der Hansestadt Lübeck und näheren Umgebung teil. Die Probandinnen wurden randomisiert in eine Insulin- und eine Placebo-Gruppe eingeteilt.

Voraussetzung für die Teilnahme waren nachfolgende Kriterien: Alter zwischen 18 – 35 Jahre, normalgewichtig (BMI 19 – 25 kg/m²), Nichtraucherinnen, keine Schichtarbeit oder Nachtarbeit in den letzten 2 Wochen vor der Studienteilnahme.

Ausschlusskriterien waren bekannte psychiatrische, neurologische, kardiovaskuläre, pulmonale, endokrinologische, gastrointestinale oder sonstige chronische Erkrankungen. Des Weiteren führte regelmäßige Drogen- oder Medikamenteneinnahme (Ausnahme Kontrazeptivum, s.u.), bekannte Essstörung in der Vorgeschichte, Nahrungsmittelallergien, Vegetarismus und die Teilnahme an einer anderen Studie mit Medikamenteneinnahme in den letzten drei Monaten, zum Ausschluss aus der Studie.

Um die zyklusabhängigen Hormonschwankungen der Probandinnen möglichst vergleichbar zu halten war außerdem die regelmäßige Einnahme eines östrogenhaltigen monophasischen Kontrazeptivum Teilnahmevoraussetzung.

2.2 Voruntersuchung

2.2.1 Überprüfung des Essverhaltens

Vor der Teilnahme an der obligaten persönlichen Voruntersuchung erhielten alle Probandinnen einen „Lebensstilfragebogen“ per E-Mail. Dieser umfasste Subskalen zweier standardisierter Fragebögen zur Charakterisierung des Essverhaltens (Higgs, 2002).

Hierbei handelte es sich zum einen um die Subskala des „Dutch Eating Behaviour Questionnaire“ (DEBQ, van Strien et al., 1986), die speziell zur Ermittlung der kognitiven Kontrolle über das Essverhalten diente. Anhand von 10 Items konnte die

Tendenz zu einem „gezügelter“ Essverhalten („restrain“), z.B. eine absichtliche Kalorienbeschränkung zur Gewichtsregulierung, bestimmt werden. Nur Probandinnen mit einem Score von 2,3, dem europäischen Durchschnittswert entsprechend (Gorman und Allison, 1995), oder weniger konnten an der Studie teilnehmen.

Bei dem zweiten Fragebogen handelte es sich um den „Three Factor Eating Questionnaire“ (TFEQ, Stunkard und Messick, 1985) bzw. dessen deutsche Übersetzung, den „Fragebogen zum Essverhalten“ (Pudel und Westenhöfer, 1989). Mit einer der drei im Test enthaltenden Subskalen wurde die Störbarkeit und Beeinflussung des Essverhaltens durch externe, situative oder emotionale Reize gemessen. Hierbei ging es speziell um die Erfassung der Tendenz zu einem enthemmtem Essverhalten („disinhibition“). Nur Probandinnen mit einem Score von 8 oder weniger wurden zur Studie zugelassen.

2.2.2 Körperliche Untersuchung und Laborkontrolle

Bei der Voruntersuchung erfolgte sowohl eine Anamnese bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien als auch eine orientierende körperliche Untersuchung der Probandinnen. Weiter wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz und zusätzlich das Gewicht und die Körpergröße zur Berechnung des BMI gemessen. Zum Ausschluss akuter oder chronischer Erkrankungen erfolgte zusätzlich eine Blutentnahme mit der Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Nieren- und Leberwerten, Schilddrüsen- und Gerinnungsparametern, Fettwerten, Albumin und Harnsäure.

2.3 Aufklärung und Ethikkommission

Alle Probandinnen wurden im Rahmen der Voruntersuchung sowohl mündlich als auch schriftlich über den Versuch und über das Medikament Insulin aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie wurden erst im Anschluss an die Studie über alle Hypothesen aufgeklärt, um eine Beeinflussung bezüglich ihrer individuellen Nahrungsaufnahme und Gedächtnisleistung während des Versuchs zu vermeiden.

Die vorliegende Studie stimmt mit den Maßgaben der Deklaration von Helsinki überein und wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck ohne Einwände begutachtet (Aktenzeichen 08-229, Bescheid vom 05.02.2009). Für die Teilnahme an der Studie erhielten alle Probandinnen eine einmalige Aufwandsentschädigung von 50 Euro.

2.4 Versuchspersonen

Die 30 Probandinnen wurden randomisiert in eine Insulin- u. Placebo-Gruppe eingeteilt. Beide Gruppen waren bezüglich der Teilnahme Kriterien eng vergleichbar. Das Alter der Probandinnen lag zwischen 19-34 Jahren und der Body-Mass-Index zwischen 19,2 – 24,65 kg/m². Einen genauen Vergleich der Teilnahme Kriterien, inklusive der Essverhalten-Scores, ermöglicht die nachfolgende Tabelle.

Tab. 1: Vergleich der Teilnahme Kriterien der Insulin- und Placebo-Gruppe (MW ± SEM)

| | Alter (Jahre) | BMI (kg/m ²) | DEBQ (Punkte) | TFEQ (Punkte) |
|---------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|
| Placebo | 23,13 ± 0,99 | 21,13 ± 0,36 | 1,68 ± 0,08 | 4,87 ± 0,49 |
| Insulin | 22,27 ± 0,73 | 21,47 ± 0,37 | 1,71 ± 0,09 | 4,47 ± 0,41 |
| p-Wert | 0,49 | 0,51 | 0,59 | 0,54 |

DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire).

2.5 Studiendesign und Versuchsablauf

2.5.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie mit einem sogenannten „between-subject“ Design durchgeführt. Die Probandinnen nahmen individuell an einem Versuchstag teil.

Um den Einfluss der zyklusabhängigen Hormonschwankungen möglichst gering zu halten, durften die Probandinnen nur zwischen dem 10. bis 18. Tag ihrer Kontrazeptivum-Einnahme an der Studie teilnehmen. Die möglichen Versuchs-

termine wurden anhand der letzten Menstruation individuell errechnet.

2.5.2 Versuchsablauf

Die Studie wurde am Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck durchgeführt. Die Probandinnen wurden im Voraus angewiesen, am Tag vor dem Versuch ihre Mahlzeiten wie gewohnt zu sich zu nehmen. Ab 20 Uhr des Vortages und am Versuchstag selbst durften sie keine koffeinhaltigen oder alkoholischen Getränke mehr trinken. Mineralwasser war erlaubt. Des Weiteren sollten sie am Versuchstag, nach Einnahme ihres gewohnten Frühstücks, ab 8:00 Uhr nüchtern bleiben.

Der Versuchstag dauerte von 11:00 Uhr bis ca. 16:00 Uhr. Die Probandinnen trafen an ihrem individuellen Versuchstermin um 11:00 Uhr im Labor ein und wurden direkt nach Ankunft in einen schallisolierten Versuchsraum geführt, in dem sie sich für den Rest des Versuches allein aufhielten. Nach Ankunft wurde abgefragt, wann die Probandinnen schlafen gegangen sind, wie viele Stunden sie geschlafen haben, ob sie gefrühstückt, und ob sie koffein- oder alkoholhaltige Getränke zu sich genommen haben. Diese Abfrage diente zur Gewährleistung der vereinbarten Versuchsbedingungen und um im weiteren Verlauf eventuell auftretende Messabweichungen besser interpretieren zu können. Hiernach wurden die Probandinnen angewiesen, dass sie während der Studiendurchführung ihre Mobiltelefone und andere digitale Geräte ausschalten müssen, und dass weder Lesen, Lernen noch Schlafen gestattet seien. Während des Versuches stand den Probandinnen Mineralwasser zur freien Verfügung.

Nach Abklärung eventueller weiterer Fragen startete der Versuch um 11:15 Uhr mit der Durchführung eines Memorytest am Computer, einem Zahlennachsprechtest und einer Vigilanztestung. Anschließend erfolgte eine Grundmessung von Stimmung, Appetit und Durst (1. Kontrollblock) und die Messung der Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck. Zudem erfolgte die erste Blutabnahme inklusive Blutzuckerbestimmung mittels Anlage einer Venenverweilkanüle (BD Venflon Pro™, 20G Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) am Ellenbogen, bevorzugt am nicht-dominanten Arm. Um die nachfolgenden Blutentnahmen zu erleichtern, erfolgte die

zusätzliche Anlage eines 3-Wege-Hahns mit 10 cm langem Verlängerungsschlauch (3-Wegehahn, Angiogard, Medizintechnik GmbH & Co KG, Friedeburg), und bei Bedarf stand ein elektronisches Heizkissen (55°C) zur Verfügung.

Von 12:30 – 12:45 Uhr erhielten die Probandinnen ein vorbereitetes Mittagessen. Anschließend erfolgte die zweite Blutentnahme, Bestimmung der Vitalparameter und der zweite Kontrollblock.

Um 13:00 Uhr erfolgte die beaufsichtigte intranasale Gabe von jeweils Insulin oder Placebo. Innerhalb von 16 Minuten wurde alle 60 Sekunden jeweils ein Sprühstoß (je 0,1 ml) von Insulin oder Placebo abwechselnd in jedes Nasenloch gesprüht (pro Nasenloch 8 Sprühstöße). Dies ergab eine Gesamtdosis von 1,6 ml Insulin (160 IU; Insulin Actrapid; Novo Nordisk, Mainz, Deutschland) oder 1,6 ml Placebo in Form der Trägersubstanz „HOE 31 dilution buffer“ (Aventis Pharma, Bad Soden, Deutschland). Beide Substanzen wurden mit Hilfe von Präzisions-Nasensprays (Aero Pump, Hochheim, Deutschland) verabreicht.

Um 13:20 Uhr wurde ein zweiter Zahlennachsprechtest durchgeführt. Ab 13:45 Uhr erfolgten noch drei halbstündliche Blutentnahmen mit anschließender Vitalparametermessung und Abfragen der Kontrollblöcke (um 13:45 Uhr, 14:15 Uhr und um 14:45 Uhr). Zusätzlich erfolgte nach der Blutentnahme um 13:45 Uhr ein zweiter Memory- und Vigilanztest am Computer (vor dem dritten Kontrollblock). Nach der um 14:15 Uhr durchgeführten Blutentnahme wurde, vor dem vierten Kontrollblock (ohne EWL-K, siehe Kapitel 2.6.2), ein dritter und letzter Zahlennachsprechtest durchgeführt.

Nach der fünften Blutentnahme um 14:45 Uhr erfolgte vor dem Kontrollblock ein letzter Vigilanztest am Computer. Um 15:10 Uhr wurden die Probandinnen gebeten, sich an das zurückliegende Mittagessen zu erinnern. Hierfür standen ihnen 5 Minuten zur Verfügung.

Anschließend erfolgte um 15:15 Uhr der Keks- bzw. Snacktest unter dem Vorwand eines Geschmackstests mit anschließender Bewertung der Kekse. Für den Kekstest standen insgesamt 10 Minuten zur Verfügung. Während des Tests stand den Probandinnen ein Glas Mineralwasser zur Verfügung.

Um 15:25 Uhr erfolgte die letzte Blutentnahme mit erneuter Vitalparameter-

messung und Abfrage des sechsten und letzten Kontrollblocks. Anschließend wurde die Venenverweilkanüle entfernt. Um 15:40 Uhr wurde eine Erinnerungsabfrage bezüglich des Mittagessens und des Kekstests durchgeführt.

Anschließend erfolgte ein Debriefing, bei dem die Probandinnen per Fragebogen u.a. angeben sollten, was ihrer Meinung nach der wahre Hintergrund der Studie sei, und welche Substanz sie glaubten, per Nasenspray erhalten zu haben, außerdem ob sie Auswirkungen des Nasensprays wahrgenommen hatten. Zudem wurde abgefragt, ob sie nach dem Mittagessen über dasselbige nachgedacht hatten. Bezüglich des Kekstests wurde ebenfalls nach dem vermuteten Hintergrund gefragt. Zusätzlich wurde abgefragt, ob sie vermutet hatten, dass die Kekse gezählt werden, und falls ja, ob sie dies beim Keksverzehr beeinflusst habe. Abschließend wurde nach weiteren Störfaktoren (Stress, Krankheit, etc.) gefragt, die ihre Antworten am Versuchstag beeinflusst haben könnten.

Zudem wurden die Probandinnen nachfolgend über den wahren Hintergrund der Studie aufgeklärt und dringlichst gebeten, diese Informationen nicht weiterzugeben, um andere potenzielle Probandinnen nicht zu beeinflussen.

Der Versuchstag endete gegen 16:00 Uhr.

Tab. 2: Versuchsablauf im zeitlichen Überblick

| Uhrzeit | Ereignis |
|--------------|------------------------------------------------------------|
| 11:00 Uhr | Ankunft der Probandin, Abfrage zu Koffein und Nüchternheit |
| 11:15 Uhr | Memory, dann Zahlennachsprechtest, danach Vigilanztest |
| Anschließend | 1. Kontrollblock |
| 11:45 Uhr | 1. Blutentnahme, BZ- und Vitalparameter-Messung |
| 12:30 Uhr | Mittagessen und anschließende Bewertung |
| 12:45 Uhr | 2. Blutentnahme, BZ- und Vitalparameter-Messung |
| Anschließend | 2. Kontrollblock |
| 13:00 Uhr | Insulin- bzw. Placebogabe |
| 13:20 Uhr | Zahlennachsprechtest |
| 13:45 Uhr | 3. Blutentnahme, BZ- und Vitalparameter-Messung |
| Anschließend | Memory- und nachfolgender Vigilanztest |

| | |
|---------------|-------------------------------------------------|
| danach | 3. Kontrollblock |
| 14:15 Uhr | 4. Blutentnahme, BZ- und Vitalparameter-Messung |
| Anschließend | Zahlennachsprechtest |
| danach | 4. Kontrollblock (ohne EWL-K) |
| 14:45 Uhr | 5. Blutentnahme, BZ- und Vitalparameter-Messung |
| Danach | 5. Kontrollblock |
| 15:10 Uhr | Recall Mittagessen |
| 15:15 Uhr | Kekstest und Rating |
| ca. 15:25 Uhr | 6. Blutentnahme, BZ- und Vitalparameter-Messung |
| danach | 6. Kontrollblock |
| ca. 15: 40 | Recall: Abfrage Mittagessen und Kekstest |
| Anschließend | Debriefing |
| ca. 16:00 Uhr | Ende Versuch, Verabschiedung der Probandin |

2.6 Testung der Gedächtnisfunktion

2.6.1 Abfrage des Nahrungsgedächtnisses

Im Rahmen der Studie erhielten die Probandinnen ein Mittagessen und eine Zwischenmahlzeit in Form von Keksen als Geschmackstests (s. 2.7). Nach jeder Mahlzeit erfolgte eine Bewertung der Nahrungsmittel mittels VAS (s. 2.8.2), die u.a. der Festigung und Speicherung der Nahrungsinformationen diene. Zudem erfolgte vor und nach dem Kekstest eine Messung des Nahrungsgedächtnisses mittels einer Reproduktionsabfrage.

Die erste Messung des Nahrungsgedächtnisses erfolgte 2,5 Stunden nach dem Mittagessen, direkt vor dem Kekstest um 15:10 Uhr. Sie erfolgte als freie Abfrage („free recall“), bei der die Probandinnen so genau und vollständig wie möglich in freien Worten aufschreiben sollten, was und wie viel sie zu Mittag gegessen haben (inkl. Art und Menge der verzehrten Lebensmittel). Hierfür standen ihnen 5 Minuten zur Verfügung.

Die zweite Abfrage des Nahrungsgedächtnisses erfolgte am Ende des

Versuchstages um 15:40 Uhr als sogenannter „cued recall“. Hierbei waren auf den Fragebögen sogenannte Abrufhinweise („retrieval cues“), wie die genaue Nennung der Pizza- und Kekssorten, angegeben, um die Erinnerungsabfrage zu unterstützen. Mit Hilfe der oben genannten Abrufhinweise wurde abgefragt, wie viele einzelne Pizzastückchen die Probandinnen insgesamt und jeweils pro Sorte gegessen haben. Des Weiteren sollten sie die „Kekse A, B und C“ in freien Worten beschreiben (Art u. Marke) und die Zahl der gegessenen einzelnen Keksstücke angeben. Anschließend wurden auf der zweiten Seite des Fragebogens die genauen Markennamen als Abrufhinweise angegeben und erneut nach der Anzahl der gegessenen Einzelstücke gefragt.

2.6.2 Testung der allgemeinen Gedächtnisfunktion

Neben der Abfrage des Nahrungsgedächtnisses erfolgte eine Testung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses anhand zwei verschiedener Testverfahren:

Zum einen wurde der Zahlenspanntest („digit span“) zur Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses verwendet. Hierbei handelt es sich um die revidierte Version eines Untertests des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (Tewes, 1994). Beim Test werden einzelne Zahlenreihen mit einer steigenden Anzahl von Ziffern vorgelesen. Die Probandin muss anschließend versuchen, die vorgelesene Zahlenreihe korrekt wiederzugeben. Erfolgt dies fehlerfrei, wird die nächste um eine Ziffer erweiterte Zahlenreihe vorgelesen. Gelingt das fehlerfreie Wiederholen der Zahlenreihe nicht, wird eine zweite Zahlenreihe mit einer gleichen Anzahl von Ziffern vorgelesen. Wenn auch die zweite Zahlenreihe nicht korrekt wiedergegeben werden kann, wird der Durchlauf abgebrochen. Der Test besteht aus insgesamt zwei Durchläufen mit jeweils sieben unterschiedlichen Zahlenreihen. Beim ersten Durchlauf muss die Zahlenreihe vorwärts (3 - 9 Ziffern) und beim zweiten Durchlauf rückwärts (2 - 8 Ziffern), also in umgekehrter Reihenfolge, nachgesprochen werden. Zur Auswertung erhält die Probandin für jede beim ersten Versuch korrekt wiederholte Zahlenreihe 2 Punkte, für jede beim zweiten Versuch korrekt wiederholte Zahlenreihe 1 Punkt und 0 Punkte, wenn beide Versuche fehlschlugen. Die Punkte werden am Ende des Tests addiert, d.h. pro Durchlauf kann ein

Punktwert zwischen 0 und 14 erreicht werden. Der Test zum Zahlennachsprechen wurde während des Versuchstages insgesamt dreimal durchgeführt, einmal vor der Insulin-/Placebogabe und zweimal danach. Um einen möglichen Lerneffekt zu verhindern, wurden jeweils verschiedene Versionen des Tests verwendet, deren Reihenfolge für jede Probandin randomisiert zugeteilt wurde.

Als zweiten Test mussten die Probandinnen eine computerbasierte Version des bekannten „Memory“-Spiels absolvieren. Hierbei handelt es sich um eine 2D-Plazierungsaufgabe, mit der die Funktion des Hippocampus-abhängigen Gedächtnisses getestet wird (Benedict et al., 2008). Das Memory-Spiel enthält insgesamt 15 farbige Kartenpaare mit Bildern von Allgemeingegenständen und Tieren. Diese werden zufällig gemischt und als 30 graue Flächen (Rückseiten der Karten) in 5 Zeilen und 6 Spalten auf dem Bildschirm angeordnet. Das Spiel beginnt mit einer „Lernphase“, bei der zunächst die erste Karte eines Paares für eine Sekunde gezeigt und anschließend die zugehörige zweite Karte für drei Sekunden aufgedeckt wird. So werden alle Kartenpaare, mit einer jeweiligen Pause von drei Sekunden zwischen den Paaren, vorgestellt. Dies erfolgt insgesamt zweimal in unterschiedlicher Reihenfolge. Anschließend erfolgt die „Abfragephase“. Hierbei wird die erste Karte eines Paares aufgedeckt angezeigt, und die Probandin muss die zweite zugehörige Karte per Mausclick lokalisieren. Zur Auswertung wird der Prozentsatz der richtigen Antworten erfasst. Das „Memory“-Spiel wurde am Versuchstag insgesamt zweimal in je unterschiedlichen Versionen absolviert: einmal direkt zu Beginn des Versuchstages und das zweite Mal 45 Minuten nach der Insulin- oder Placebogabe.

2.7 Nahrungsaufnahme: Mittagessen und Snack-/Kekstest

Um 12:30 Uhr erhielten die Probandinnen ein vorbereitetes Mittagessen, bestehend aus insgesamt 6 frisch gebackenen Mini-Pizzen mit einer Gesamtkalorienzahl von ca. 400 kcal (2 × Hawaii, 2 × Schinken, 1 × Drei-Käse und 1 × Salami; Original Wagner, Original Piccolinis, Nestlé, Deutschland). Die Pizzen wurden in insgesamt 24 Stücke geviertelt, um die genaue Anzahl der Mini-Pizzen zu verschleiern. Den Probandinnen stand während des Mittagessens eine Flasche Mineralwasser zur

Verfügung. Die Probandinnen wurden gebeten, das Mittagessen komplett aufzuessen, „um die Ratingbedingungen bei allen Probandinnen möglichst konstant und fair zu halten“ (Higgs, 2002). Nach Beendigung der Mahlzeit erfolgte das Rating des Mittagessens mittels einer visuellen Analogskala (VAS). Die Probandinnen mussten folgende Eigenschaften der Mahlzeit beurteilen: von 0 (gut) bis 100 (schlecht) den optischen Eindruck, Geruch, Geschmack, Nachgeschmack, Schmackhaftigkeit und von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem) Salzigkeit und Süße. Zudem mussten sie auf der Skala angeben, ob sie die Pizza wählen würden, wenn sie die Wahl hätten (0: nie, 100: immer).

Um 15:15 Uhr erfolgte eine Zwischenmahlzeit im Rahmen des Kekstests. Dieser basierte auf den Versuchen von Rogers und Hill (Rogers und Hill, 1989) und Higgs und Kollegen (Higgs, 2002; Higgs et al., 2008). Hierbei standen auf drei verschiedenen Tellern (markiert mit A, B, C – Schildern) drei verschiedene Kekssorten zur Verfügung (Wiener Sandringe, Friesen-Blätter und Schokoladenkekse; Fa. Coppenrath, Geeste/Deutschland).

Tab. 3: Übersicht der Nährwertangaben der verwendeten Kekssorten pro 100g

| | Nährwert (kcal) | Kohlenhydrate (in g) | Fett (in g) | Eiweiß (in g) |
|------------------|-----------------|----------------------|-------------|---------------|
| Wiener Sandringe | 549,2 | 61,7 | 29,3 | 6,6 |
| Friesenblätter | 532,5 | 63,9 | 27,1 | 5,3 |
| Schokoladenkekse | 533,4 | 64,8 | 26,4 | 6,2 |

Pro Sorte wurden 15 Kekse geviertelt und auf dem jeweiligen Teller verteilt, so dass auch nach großzügigem Keksverzehr der Teller noch gut gefüllt aussah. Dies sollte verhindern, dass die Probandinnen ihren Keksverzehr aufgrund der möglichen Sorge, dass die Versuchsleiter anschließend genau sehen könnten, wie viele Kekse gegessen wurden, einschränken. Zudem erschwerte es auch ein eventuelles Abzählen der gegessenen Kekse. Die Anweisungen und Erklärung des Kekstests erfolgten bei allen Probandinnen in jeweils möglichst identischem Wortlaut. Zusammenfassend wurde ihnen gesagt, dass als letztes nun noch ein Geschmackstest mit ihnen durchgeführt wird. Hierbei sei für den Versuch eine möglichst genaue und detaillierte Beurteilung und Bewertung wichtig. Zur

Bewertung dürften sie sich deshalb so viel von den Keksen nehmen, wie sie für die Bewertung für nötig erachten. Zudem wurde ihnen gesagt, dass sie nach Beendigung der Bewertung gerne noch weitere Kekse essen dürfen, da die Kekse nach dem Test sowieso entsorgt werden würden. Die Bewertung der Kekse erfolgte mit Hilfe von visuellen Analogskalen (VAS), auf denen die Probandinnen von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem) jeweils den Geschmack (angenehm, salzig, süß) der Kekse A, B und C bewerten und zusätzlich zum jeweiligen Keks angeben sollten, ob sie, wenn sie die Wahl hätten, sich für den entsprechenden Keks entscheiden würden (0 = nie, 100 = immer). Auf dem Bewertungsbogen waren die oben genannten mündlichen Anweisungen zum Kekstest ebenfalls nochmals schriftlich festgehalten. Zusätzlich war es möglich, freie Bemerkungen zu notieren.

Für den Kekstest standen insgesamt 10 Minuten zur Verfügung. Während des Tests hatten die Probandinnen ein Glas Mineralwasser zur Verfügung. Die Messung der verzehrten Keksmenge erfolgte durch Abwiegen der Kekse vor und nach dem Kekstest. Zusätzlich wurden die Keksstücke gezählt.

Im Rahmen der sechs Kontrollblöcke erfolgten während des Versuchstages darüber hinaus wiederholte Messungen von Hunger, Appetit und Durst mittels visueller Analogskalen (VAS, s. 2.8.2).

2.8 Testung der Vigilanz und Messung der Stimmung

2.8.1 Testung der Vigilanz

Jede Probandin führte während des Versuches drei identische computer-basierte Vigilanztestungen durch. Die Aufmerksamkeit der Probandinnen wurde bei diesen Tests als Reaktionsgeschwindigkeit in Millisekunden gemessen. Auf der Mitte des Computerbildschirms war eine digitale Zeitanzeige zu sehen, die in unregelmäßigen und nicht vorhersehbaren Abständen rot aufleuchtete und anfang von „0“ Millisekunden an aufwärtszuzählen. Die Aufgabe der Probandinnen war es, diesen „Count-up“ so schnell wie möglich durch Drücken der Leertaste zu stoppen. Direkt nach dem Stoppen war die erreichte Reaktionszeit für die Probandinnen auf dem Bildschirm ablesbar. Der Vigilanztest dauerte insgesamt jeweils fünf Minuten,

und für die spätere Auswertung wurde der jeweilige Durchschnittswert der Reaktionszeiten ermittelt.

2.8.2 Messung der Stimmung und Befindlichkeit

In insgesamt sechs Kontrollblöcken wurden während des Versuchs die Stimmung und Befindlichkeit der Probandinnen abgefragt. Dies erfolgte mit Hilfe der vier folgenden Fragebögen:

Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen in der Kurzform A (MDBF, (MDBF; Steyer et al., 1997) umfasst die nachfolgenden drei bipolaren Befindlichkeitsdimensionen, die mit jeweils vier Adjektiven vertreten sind:

- Gute - Schlechte Stimmung (zufrieden, schlecht, gut, unwohl)
- Wachheit - Müdigkeit (ausgeruht, schlapp, müde, munter)
- Ruhe - Unruhe (ruhelos, gelassen, unruhig, entspannt)

Die Probandinnen mussten auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) ankreuzen, inwieweit das jeweilige Adjektiv auf ihren momentanen Gefühlszustand zutrifft. Für jede Dimension ergab sich ein Wert zwischen 4 und 20. Bei Werten > 12 entspricht der jeweilige Zustand eher dem einen Ende der bipolaren Skala, bei Werten < 12 dem anderen Ende der Skala. Hohe Werte auf der Stimmungsskala deuten dementsprechend auf eine positive Stimmungslage hin, während niedrige Werte auf ein Missbefinden der jeweiligen Person hindeuten. Bei der Skala für Wachheit/Müdigkeit deuten hohe Werte auf eine ausgeruhte, wache Person hin und niedrige auf eine müde und schläfrige Person. Bezüglich der Skala für Ruhe/Unruhe resultieren hohe Werte bei entspannten, gelassenen Personen und niedrige Werte bei nervösen, innerlich unruhigen Personen (nach Steyer et al., 1997, S.7).

Mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) erfolgte eine weitere Untersuchung des subjektiven Gefühlszustandes der Probandinnen. Zudem erfolgte mit ihr auch die Abfrage von Appetit, Hunger und Durst. Die VAS umfasste acht verschiedene Adjektive (hungrig, satt, durstig, ängstlich, fröhlich, gestresst, schläfrig, konzentriert) und drei Fragen bezüglich des momentanen Bedürfnisses nach Essen (generell, nach Süßem, nach Herzhaftem). Zu jeder Aussage sollten die Probandinnen auf

einer 100 Millimeter langen Linie ankreuzen, inwieweit diese Aussagen zum jeweiligen Zeitpunkt auf sie zutreffen (0: überhaupt nicht; aufsteigend zu 100: extrem). Zur Auswertung des Bogens wurden der Punkt des jeweils gemachten Kreuzes ausgemessen und Punkte von 0 bis 100 vergeben.

Als nächstes mussten die Probandinnen eine Symptom-Rating-Skala (SRS, Veneman et al., 1993; Pohl et al., 1997; Fruehwald-Schultes et al., 2001) ausfüllen. Die SRS ist ein semiquantitativer Test und besteht aus einer Liste mit 27 Symptomen und einer 9-Punkte-Skala von 0 bis 9, wobei der Endpunkt 0 für eine schwache und 9 für starke Ausprägung des entsprechenden Symptoms steht. Die Probandinnen mussten auf der Skala entsprechend markieren, inwieweit das jeweilige Symptom aktuell auf sie zutrifft. In der vorliegenden Studie wurde die Einteilung der Symptome nach Pohl et al. von 1997 verwendet. Die 27 Symptome können drei Symptomkategorien zugeteilt werden: neuroglykopene, autonome und unspezifische Symptome. Die autonomen Symptome repräsentieren eine Aktivierung des sympathischen Systems. Die SRS ermöglicht eine differenzierte Abfrage des körperlichen und emotionalen Allgemeinbefindens.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Einteilung der Symptome in die drei oben genannten Kategorien.

Tab. 4: Einteilung der Symptome der Symptom-Rating-Skala (nach Pohl et al., 1997)

| | |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neuroglykopene Symptome | verschwommenes Sehen, Schwäche, Aktivität, Konzentrationsfähigkeit, Schwindel, Wärme, Kopfschmerzen, Müdigkeit |
| Autonome Symptome | Schwitzen, innere Unruhe, Kribbelgefühl, Zittern, Hunger, Herzklopfen |
| Unspezifische Symptome | Angst, körperliches Unwohlsein, Durst, Ärger, Satttheit, Übelkeit, Traurigkeit, Atembeschwerden, Freude, Nervosität, Appetit, Juckreiz, Völlegefühl |

Bei den Symptomen „Aktivität“ und „Konzentrationsfähigkeit“ sprechen niedrige Werte für einen neuroglykopenen Zustand, während bei den sonstigen

neuroglykopenischen Symptomen hohe Werte vorliegen müssen.

Zusätzlich zu den oben genannten Verfahren, wurde noch die Eigenschaftswörterliste in der Kurzversion (EWL-K, Janke und Debus, 1978) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein mehrdimensionales, 123 Eigenschaftswörter umfassendes Verfahren zur quantitativen Beschreibung des aktuellen Befindens. Die Probandinnen mussten ihrer aktuellen Stimmung entsprechend für jedes Adjektiv angeben, ob es auf sie zutrifft oder nicht. Die Wörterliste erfasst insgesamt 14 Befindlichkeitsaspekte, welche 6 übergeordneten Bereichen (leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität, Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit und Angst) zugeordnet werden können. Zur Auswertung wurde für jeden dieser 6 Bereiche die Anzahl der zutreffenden Adjektive gezählt. Die EWL-K diente zudem der Erfassung von eventuellen Zustandsveränderungen während des Versuchs. Im Gegensatz zu den drei oben genannten Testverfahren, wurde die EWL-K nur fünfmal abgefragt (keine Abfrage um 14:15 Uhr).

2.9 Blutentnahme und Bestimmung von Vitalparametern

Am Versuchstag erfolgten insgesamt sechs Blutentnahmen, um den Verlauf der Blutparameter nachverfolgen zu können. Begonnen wurde mit einer Blutentnahme am Versuchsbeginn zur Grundlinien-Messung. Anschließend erfolgte eine weitere Entnahme direkt nach Beendigung des Mittagessens. Nach der Insulin-/Placebogabe erfolgten um 13:45 Uhr, 14:15, 14:45 Uhr und 15:25 Uhr vier weitere Blutentnahmen.

Bei der Blutentnahme wurde zunächst ca. 2 ml Blut per 5-ml-Spritze (BD Discardit™ II, 5ml, Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien) abgenommen und verworfen, um eine mögliche Verfälschung der Blutwerte zu vermeiden (z.B. Verdünnungseffekt durch im Verlängerungsschlauch stehende NaCl 0,9%-Spülflüssigkeit, s. unten). Anschließend wurde mit einer 2-ml-Spritze (BD Discardit™ II, 2ml, Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien) ca. 0,2 ml Blut zur Bestimmung des aktuellen Blutzuckerwertes mittels HemoCue® B-Glucose-Analyzer (Ängelholm, Schweden) abgenommen. Diese Messung diente der Erfassung etwaiger akut

interventionsbedürftiger Blutzuckerschwankungen. Hiernach erfolgte die Befüllung der folgenden drei Röhren (jeweils S-Monovette®, Deutschland):

- EDTA-Röhren (Kalium-EDTA, Füllmenge 4,9ml) zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von ACTH und Ghrelin
- Serumröhren (Serum Gel, Füllmenge 4,9ml) zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Sarstedt AG, Nümbrecht Insulin, C-Peptid, Cortisol und Leptin
- Fluoridplasma-Röhren (Fluoridplasma, Füllmenge 2,6 ml) zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration im Plasma

Um eine Thrombosierung des venösen Zuganges zu verhindern, erfolgte nach Abschluss jeder Blutentnahme eine Spülung des Braunülensystems mit ca. 20 ml NaCl 0,9% (Natriumchlorid-Infusionslösung 154, Berlin-Chemie AG, Berlin, Deutschland).

Nach Beendigung der Blutentnahme wurde das EDTA-Röhren gekühlt und bei 4°C für 15 Minuten mit 1000g zentrifugiert (Heraeus Labofuge™ 400R, ThermoScientific, USA). Danach wurde der Plasmaüberstand in Eppendorf Safe Lock Tubes® (Eppendorf-AG, Hamburg, Deutschland) mit je 500µl abpipettiert und bei -20°C tiefgefroren. Das Serumröhren wurde zunächst für 20 Minuten bei Raumtemperatur aufrecht gelagert, um eine Koagulation zu ermöglichen. Anschließend wurde es für 10 Minuten mit 2500g zentrifugiert (Heraeus Labofuge™ 400R, ThermoScientific, USA) und der Serumüberstand ebenfalls zu je 500µl in Eppendorf Safe Lock Tubes® (Eppendorf-AG, Hamburg, Deutschland) abpipettiert und bei -20°C eingefroren. Um eine Verwechslung der Proben zu verhindern, wurden alle Reaktionsgefäße per Kryoeetikett und zusätzlicher Beschriftung des Probendeckels eindeutig markiert. Die Proben wurden im weiteren Verlauf bis zur endgültigen Messung bei -80°C gelagert. Im Labor des Instituts für Neuroendokrinologie erfolgten schließlich die Messungen der Serumkonzentrationen von Insulin, C-Peptid, Cortisol und der Plasmakonzentrationen von ACTH mit Hilfe eines Immunoassay-Analyseautomaten (Immolute, DPC, Los Angeles, CA, USA) und die Bestimmung der Konzentrationen von Ghrelin (im Plasma) und Leptin (im Serum) mittels Radioimmunassays (RIA, Millipore, St. Charles, Missouri, USA).

Die Fluoridplasma-Röhrchen wurden am Ende des Versuchstages dem Labor für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, übergeben. Hier erfolgte die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels Hexokinase-Methode (Aeroset, Abbott Diagnostics, IL, USA).

Nach jeder der sechs Blutentnahmen erfolgte die Messung der Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck mittels automatischen Messgeräts (BOSO Oscillomat, Jungingen, Deutschland).

2.10 Statistik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine explorative Studie. Insgesamt wurden die Daten von 34 Probandinnen erfasst. Allerdings wurden die Daten von vier Probandinnen aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da sie beim Kekstest vermutet hatten, dass die verzehrte Keksmenge gemessen wurde. Zudem gingen die Ergebnisse der EWL-K von 2 der verbliebenen 30 Probandinnen nicht in die statistische Auswertung ein, da die Probandinnen die EWL-K nicht oder nicht vollständig ausgefüllt hatten.

Die statistischen Daten werden im Folgenden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Die Auswertung der Versuche basierte auf einer Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren „Gruppe“ (Insulin vs. Placebo) und je nach Messung den messwiederholten Faktoren „Zeit“ und „Kekssorte“. Die Varianzanalysen wurden der Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geiser unterzogen. Eine Spezifizierung etwaiger signifikanter Interaktionseffekte erfolgte mithilfe von unabhängigen t-Tests. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Gedächtnisfunktion

3.1.1 Nahrungsgedächtnis

Die erste Abfrage des Nahrungsgedächtnisses erfolgte um 15:10 Uhr direkt vor dem Kekstest als freie Reproduktionsaufgabe. Die Probandinnen sollten so genau wie möglich die Art und Menge der beim Mittagessen verzehrten Lebensmittel angeben. Hierbei zeigte sich sowohl bei der Anzahl der erinnerten Mini-Pizzen (Placebo $5,93 \pm 0,33$ vs. Insulin $5,33 \pm 0,19$, $p = 0,12$) als auch bei den erinnerten Pizzasorten (Placebo $2,85 \pm 0,22$ vs. Insulin $3,00 \pm 0,20$, $p = 0,61$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen.

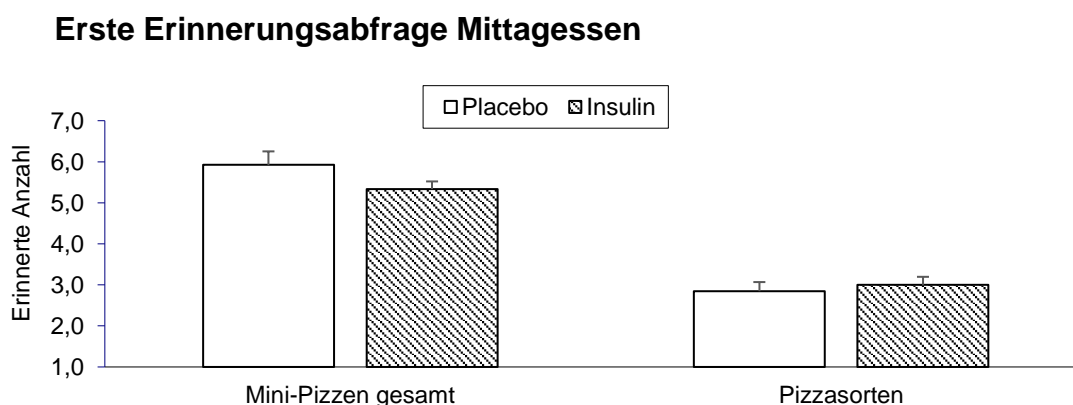


Abb. 1: Ergebnis der ersten Erinnerungsabfrage des Mittagessens mit Darstellung der erinnerten Anzahl der verzehrten Minipizzen und Pizzasorten (MW ± SEM). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Substanzgruppen ($p > 0,13$).

Kurz vor Versuchsende um 15:40 Uhr erfolgte eine zweite Abfrage des Mittagessens. Insgesamt wurden von allen Probandinnen jeweils 24 Pizza-Einzelstücke (je 8 Stück Hawaii und Schinken, je 4 Stücke Dreikäse und Salami) zum Mittagessen verzehrt. Die Probandinnen mussten sich zurückerinnern und schätzen, wie viele Einzelstücke sie insgesamt und wie viele Einzelstücke sie pro Pizza-Sorte gegessen haben. Die vier möglichen Pizzasorten wurden auf dem Fragebogen als Abrufhinweise angegeben. Die geschätzte Gesamtzahl der gegessenen Einzelstücke unterschied sich zwischen den Substanzgruppen nicht signifikant (Placebo $22,93 \pm 0,97$ vs. Insulin $21,07 \pm 0,91$, $p = 0,17$). Bei der

Unterteilung der gegessenen Einzelstücke in die Pizzasorten zeigte sich allerdings, dass die Insulingruppe sich schlechter an die tatsächliche Zahl der verzehrten Hawaii-Stücke erinnerte als die Placebogruppe ($5,00 \pm 0,69$ vs. $7,00 \pm 0,68$, $p = 0,049$). Bei den anderen Sorten zeigte sich bezüglich der Erinnerung kein Unterschied ($p > 0,51$).

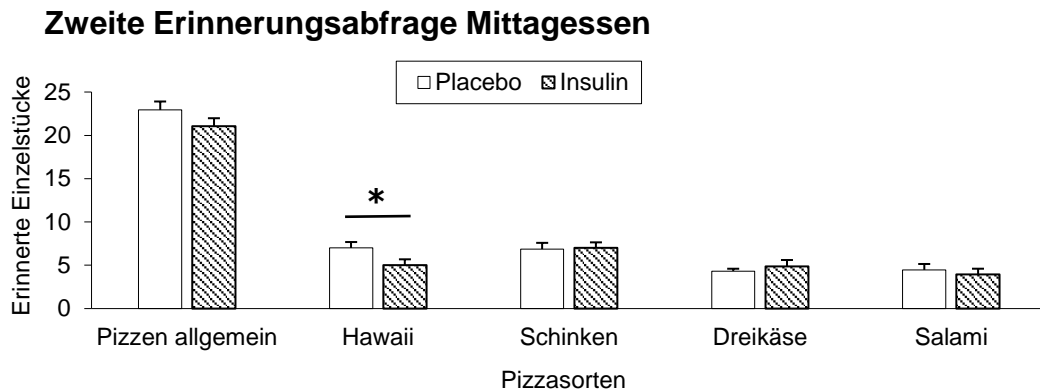


Abb. 2: Ergebnis der zweiten Erinnerungsabfrage des Mittagessens mit Darstellung der erinnerten Anzahl der verzehrten Pizzastücke allgemein und pro Pizzasorte (MW \pm SEM). Die Insulingruppe erinnerte sich signifikant schlechter an die tatsächliche Zahl der verzehrten Pizza-Hawaii-Stücke als die Placebogruppe ($p = 0,049$). Bei den anderen Pizzasorten zeigte sich kein Unterschied ($p > 0,51$). * für $p < 0,05$.

Nach der Abfrage des Mittagessens mussten sich die Probandinnen an den Kekstest zurückerinnern und die Kekssorten A, B und C beschreiben und angeben, wie viele Einzelstücke sie pro Sorte gegessen haben. Pro Kekssorte war der Verzehr von 60 Einzelstücken möglich. Um die Erinnerung evtl. zu verbessern, wurden auf der zweiten Seite des Fragebogens die Keksmarken namentlich genannt, und es erfolgte eine erneute Einschätzung der gegessenen Kekseinzelstücke. In Hinblick auf die Anzahl der erinnerten Einzelstücke zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, sowohl in Hinblick auf den Faktor Kekssorte ($F(2,54) = 0,85$, $p = 0,43$), den Gruppeneffekt ($F(1,28) = 0,83$, $p = 0,37$) und die Wechselwirkung zwischen Kekssorte und der Substanzgruppe ($F(2,54) = 2,4$, $p = 0,099$). Auch die Nennung der Keksmarken erzeugte keinen signifikanten Unterschied in der Angabe der Einzelstücke (alle $p > 0,2$; s. Abb. 3).

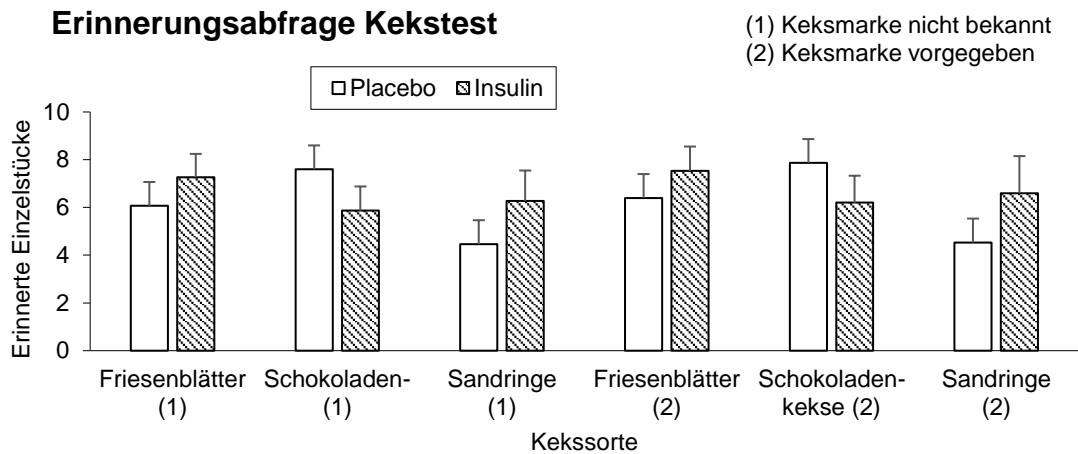


Abb. 3: Darstellung der erinnerten Kekseinzeltücke pro Kekssorte (MW ± SEM) ohne Kenntnis der Keksmarke (1) und nach Nennung der Keksmarke (2). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Experimentalgruppen ($p = 0,099$ für Gruppe × Kekssorte). Die Nennung der Keksmarken erzeugte ebenfalls keinen Unterschied in der Angabe der Einzelstücke (alle $p > 0,2$).

3.1.2 Allgemeine Gedächtnisfunktion

Die Testung des Arbeitsgedächtnisses erfolgte anhand eines Zahlennach-sprechtests und eines computerbasierten Memory-Spiels.

Der Zahlennach-sprechtest wurde am Versuchstages insgesamt dreimal durchgeführt, einmal vor der Substanzgabe und zweimal danach. Es konnte eine minimale Punktzahl von 0 (keine richtige Antwort) bis maximale Punktzahl von 14 (alle Antworten korrekt) pro Durchlauf erreicht werden. Pro Messzeitpunkt erfolgten zwei Durchläufe (je einmal vorwärts und rückwärts nachsprechen). In beiden Gruppen zeigte sich eine steigende Punktzahl bei der zweiten und dritten Testung. Bei der Auswertung mittels ANOVA war mit den Faktoren Gruppe × Zeit allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar ($F(2,51) = 0,08$, $p = 0,91$; s. Abb. 4).

Gedächtnisfunktion - Zahlennachsprechen

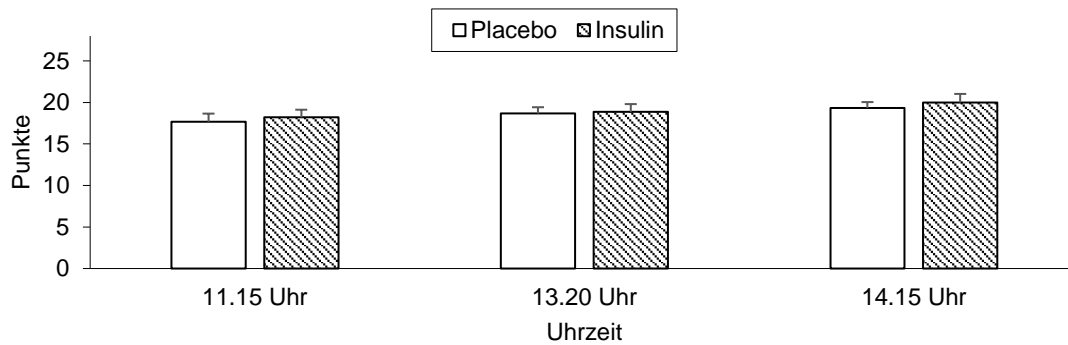


Abb. 4: Graphische Darstellung der erreichten Punkte beim Zahlennachsprechttest. Pro Messzeitpunkt werden die addierten Punktergebnisse von beiden Durchläufen (vorwärts + rückwärts nachsprechen) dargestellt (MW + SEM). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen ($p = 0,91$ für Gruppe \times Zeit).

Das computerbasierte Memory-Spiel erfolgte als 2D-Objekt-Plazierungsaufgabe zu Versuchsbeginn und eine halbe Stunde nach der Substanzgabe. Hierbei wurde der prozentuelle Anteil der richtig zugeordneten Karten ermittelt. Auch hierbei zeigten sich mit den Faktoren Gruppe \times Zeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen ($F(1,28) = 0,13$, $p = 0,721$).

Gedächtnisfunktion - Memory

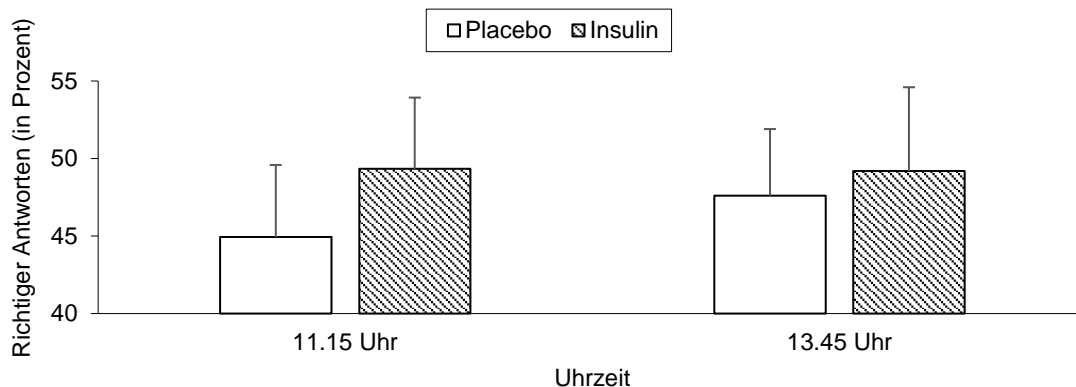


Abb. 5: Prozentueller Anteil an richtigen Antworten beim Memory-Spiel in den jeweiligen Substanzgruppen (MW + SEM). Es war kein signifikanter Unterschied messbar ($p = 0,72$ für Gruppe \times Zeit).

3.2 Essverhalten

3.2.1 Keksaufnahme

Für die Erfassung der verzehrten Snackmenge wurden die verzehrten Kekseinzelstücke der verschiedenen Kekssorten gezählt. Zusätzlich wurde die gegessene Keksmenge in Gramm gemessen und dann in die entsprechende Kalorienmenge (in kcal) umgerechnet.

Die aufgenommene Gesamtkalorienmenge um 15:15 Uhr zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Experimentalgruppen (Faktor Gruppe $F(1,28) = 0,2$, $p = 0,65$). In der Placebogruppe wurden $257,73 \pm 17,09$ kcal und in der Insulingruppe $244,75 \pm 22,94$ kcal aufgenommen.

Beim Vergleich der Aufnahmemengen der einzelnen Kekssorten fiel allerdings auf, dass nach Insulingabe signifikant weniger Schokoladenkekse verzehrt wurden als nach Placebogabe (Insulin $76,11 \pm 12,01$ vs. Placebo $112,74 \pm 13,15$ kcal, Faktor Kekssorte $F(2,55) = 4,1$, $p = 0,022$ und Gruppe \times Kekssorte $F(2,55) = 3,2$, $p = 0,049$, t-Test). Entsprechend zeigte sich in der Insulingruppe auch die durch den Verzehr der Schokoladenkekse aufgenommene Kalorienmenge in Hinsicht auf die einzelnen Nährstoffe reduziert (in kcal, jeweils Gruppe \times Kekssorte: Kohlenhydrate $F(2,55) = 3,3$, $p = 0,046$; Fett ($F(2,56) = 3$, $p = 0,057$; Protein $F(2,56) = 3,2$, $p = 0,049$).

Bezüglich der zwei anderen Kekssorten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Aufnahmemenge im Vergleich zur Placebogruppe (jeweils $p > 0,29$).

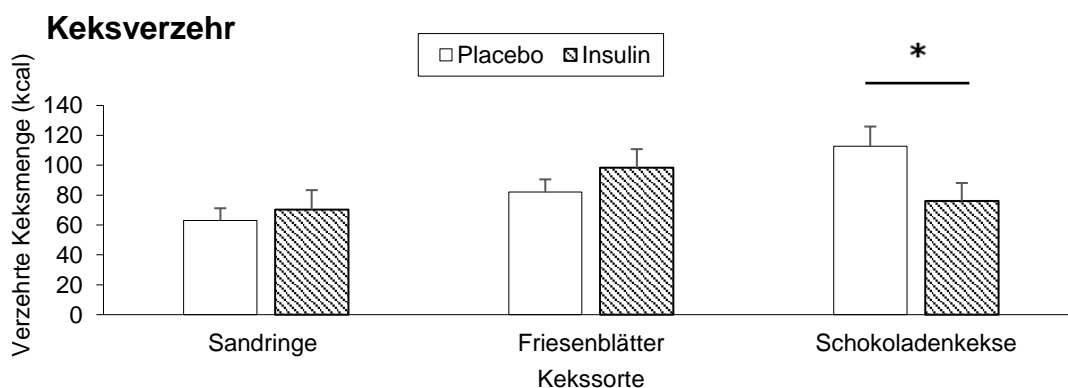


Abb. 6: Vergleich der verzehrten Keksmenge (in kcal) pro Kekssorte (MW + SEM). Die Insulingruppe verzehrte signifikant weniger Schokoladenkekse als die Placebogruppe ($p = 0,049$ für Gruppe \times Kekssorte, t-Test). * für $p < 0,05$.

Auch bei der Auszählung der Kekseinzeltücke zeigte sich der oben beschriebene Effekt. Während des Kekstests war der Verzehr von je 60 Einzelstücken (15 geviertelte Kekse) pro Kekssorte möglich. Beide Substanzgruppen haben eine vergleichbare Einzelstückanzahl von den Friesenblättern und Sandringen verzehrt ($p > 0,46$). Allerdings zeigte sich, dass in der Insulingruppe signifikant weniger Einzelstücke der Schokoladenkekse als in der Placebogruppe gegessen wurden (Insulin vs. Placebo, $6,13 \pm 0,89$ vs. $9,4 \pm 1,04$, $p = 0,024$).

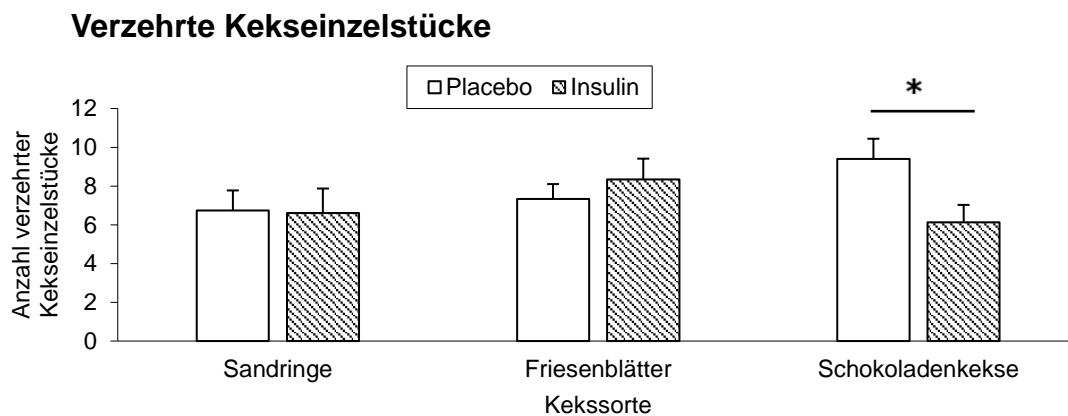


Abb. 7: Vergleich der verzehrten Keks einzeltücke pro Kekssorte (MW + SEM). Die Probandinnen der Insulingruppe verzehrten signifikant weniger Einzelstücke der Schokoladenkekse als die der Placebogruppe ($p = 0,024$). * für $p < 0,05$.

Nachfolgend eine tabellarische Auflistung der erfolgten Keksaufnahme nach Gesamtmenge, Gesamtbrennwert und Nährstoffen.

Tab. 5: Übersicht der erfolgten Verzehrmenngen während des Kekstests (MW \pm SEM)

| | Placebo | Insulin |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Gesamtmenge in g | 46,61 \pm 3,09 | 44,17 \pm 4,14 |
| Sandringe | 11,19 \pm 1,46 | 12,49 \pm 2,32 |
| Friesenblätter | 14,83 \pm 1,54 | 17,78 \pm 2,25 |
| Schokoladenkekse | 20,58 \pm 2,40 | 13,90 \pm 2,19 |
| Gesamtmenge in kcal | 257,73 \pm 17,09 | 244,75 \pm 22,94 |
| Sandringe | 62,98 \pm 8,23 | 70,30 \pm 13,05 |
| Friesenblätter | 82,01 \pm 8,54 | 98,35 \pm 12,42 |
| Schokoladenkekse | 112,74 \pm 13,15 | 76,11 \pm 12,01 |
| Nährwerte (gesamt) | in g | in g |
| Kohlenhydrate | 30,61 \pm 2,03 | 28,94 \pm 2,71 |
| Fett | 13,11 \pm 0,87 | 12,52 \pm 1,18 |
| Protein | 2,88 \pm 0,20 | 2,71 \pm 0,26 |

Für die Wechselwirkung Kekssorte \times Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Aufnahmemenge (in kcal) der Schokoladenkekse ($p = 0,049$).

3.2.2 Appetit und Durst

Die Ermittlung von Appetit und Durst erfolgte anhand von visuellen Analogskalen zu insgesamt sechs Zeitpunkten: je einmal vor und nach dem Mittagessen, dreimal nach der Präparatgabe und einmal nach dem Kekstest. Die Bewertung auf der VAS erfolgte von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem).

Zu Versuchsbeginn zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied in der Bewertung des Appetits (Placebo 65,99 \pm 3,46 vs. Insulin 58,01 \pm 5,27, $p = 0,21$) und nach dem Mittagessen nahm der Appetit in beiden Gruppen deutlich ab (Placebo 41,88 \pm 4,29 vs. Insulin 41,54 \pm 5,13, $p = 0,96$, $p < 0,001$ für den Faktor Zeit). Im weiteren Verlauf zeigte sich dann aber, dass der Appetit bis kurz vor dem Kekstest in der Insulingruppe signifikant langsamer und weniger stark anstieg als in der Placebogruppe (14:45 Uhr: Placebo 65,10 \pm 3,52 vs. Insulin 45,22 \pm 6,69; $F(3,93)$

= 2,7, $p = 0,042$ für die Wechselwirkung Gruppe \times Zeit, t-Test mit $p = 0,014$). Nach dem Kekstest zeigte sich dann in beiden Gruppen ein erwarteter Abfall des Appetits (s. Abb. 8).

Bezüglich der Unterteilung des Bedürfnisses nach süßem oder herzhaftem Essen und nach Essen generell zeigte sich ein vergleichbarer Verlauf zum Appetit (Faktor Zeit, jeweils $p < 0,001$; s. Abb.8). Während sich für die Wechselwirkung von Gruppe \times Zeit beim generellen Bedürfnis nach Essen ein zum Appetit vergleichbarer Trend zeigte ($F(3,88) = 2,2$, $p = 0,09$), war insgesamt aber kein signifikanter Unterschied nachweisbar (je Gruppe \times Zeit, süß: $F(3,79) = 0,87$, $p = 0,46$; herzhaft: $F(3,85) = 0,65$, $p = 0,59$).

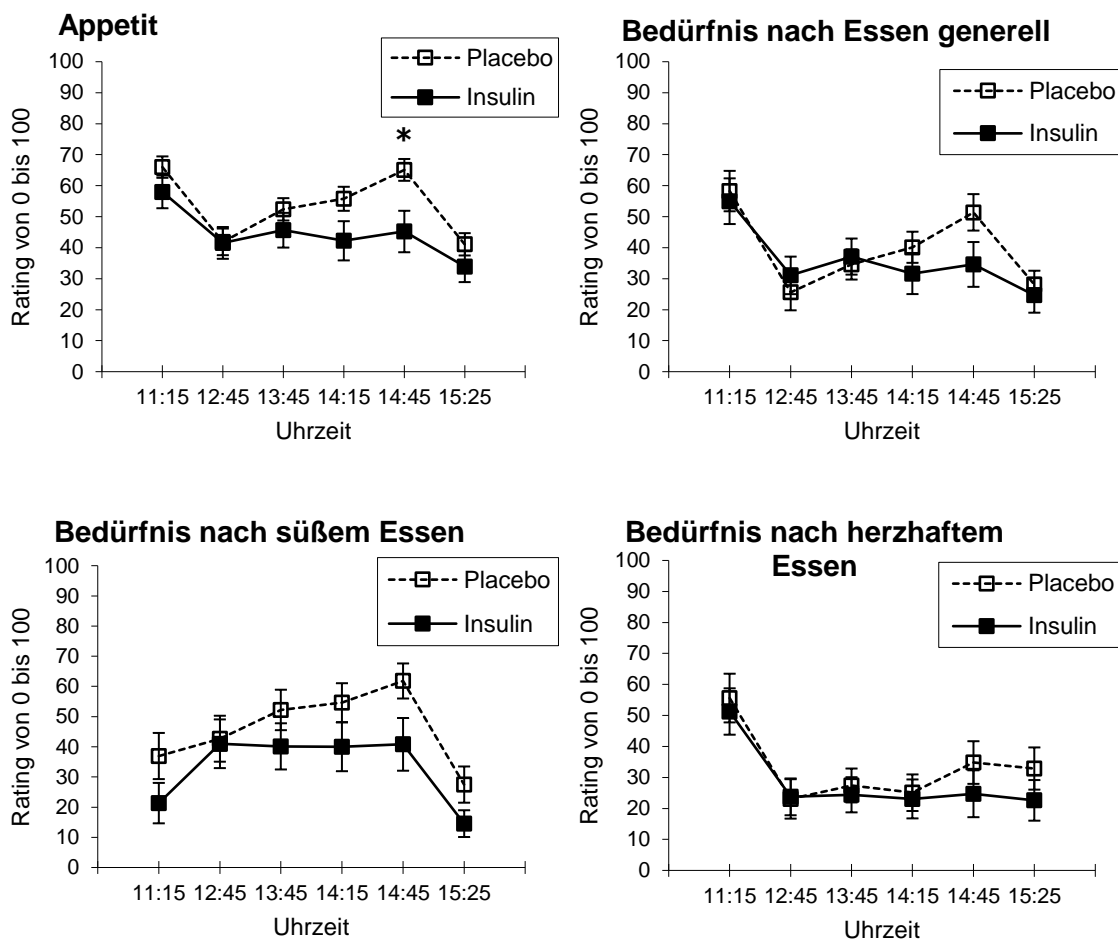


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf des Appetits und des Bedürfnisses nach generellem, süßem und herzhaftem Essen (MW + SEM). Die Bewertung erfolgte anhand einer VAS von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem). In der Insulingruppe zeigt sich der Anstieg des Appetits nach dem Mittagessen um 14:45 Uhr signifikant langsamer und niedriger als in der Placebogruppe ($p = 0,042$ für Gruppe \times Zeit, t-Test mit $p = 0,014$). Bei den Essbedürfnissen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Experimentalgruppen ($p > 0,09$ für Gruppe \times Zeit). * für $p < 0,05$.

Die subjektive Bewertung des Durstgefühls zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F(4, 107) = 0,84$, $p = 0,5$ für Zeit \times Gruppe). Die Durstwerte lagen zu Versuchsbeginn bei $28,33 \pm 6,64$ (Placebo) vs. $30,87 \pm 5,58$ (Insulin). Nach dem Mittagessen zeigte sich ein kurzer Abfall des Durstgefühls in der Insulingruppe ($20,20 \pm 4,86$), während sich die Werte in der Placebogruppe nicht relevant änderten ($28,27 \pm 6,39$). Im weiteren Verlauf nahm das Durstgefühl in der Placebogruppe bis zum Versuchsende leicht zu ($32,93 \pm 5,86$), während die Werte der Insulingruppe ab 13:45 Uhr stabil blieben ($28,13 \pm 5,51$).

3.2.3 Schmackhaftigkeit

Im Rahmen des Kekstests mussten die Probandinnen den Keksgeschmack bewerten. Die Bewertung der drei Kekse erfolgte mittels VAS von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem) für die Eigenschaften angenehm, salzig und süß. Zusätzlich musste angegeben werden, ob die Probandinnen sich, wenn sie die Wahl hätten, für den entsprechenden Keks entscheiden würden (0 = nie, 100 = immer, „Präferenz“).

Innerhalb der Placebogruppe zeigte sich bezüglich der Bewertung von „salzig“ und „süß“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Kekssorten (je Faktor Kekssorte: salzig $F(2,22) = 1,7$, $p = 0,21$; süß $F(2,26) = 0,06$, $p = 0,94$), sowohl im Vergleich Schokoladenkekse vs. andere Sorten (Helmert-Kontrast $p = 0,55$), als auch im Vergleich der Friesenblätter mit den Sandringen (Helmert-Kontrast $p = 0,55$). Bei der Bewertung von „angenehm“ zeigte sich, dass die Schokoladenkekse im Vergleich zu den beiden anderen Sorten signifikant besser bewertet wurden (Kekssorte, $F(2,25) = 3,6$, $p = 0,046$, Helmer-Kontrast $p = 0,024$), während es keinen Unterschied in der Bewertung von Sandringen und Friesenblätter untereinander gab (Helmert-Kontrast, $p = 0,21$).

Auch bezüglich der „Präferenz“ zeigte sich, dass sich die Placebogruppe eher für die Schokoladenkekse als für die anderen Sorten entscheiden würde (Faktor Kekssorte $F(2,26) = 4,2$, $p = 0,029$, Helmer-Kontrast $p = 0,016$). Zwischen den Sandringen und Friesenblättern zeigte sich keine Präferenz (Helmert $p = 0,22$). Innerhalb der Insulingruppe zeigte sich keine Präferenz für die Schokoladenkekse

vor den anderen zwei Sorten (Faktor Kekssorte $F(2,27) = 0,2$, $p = 0,83$).

Beim Vergleich der Substanzgruppen zeigte sich der Trend, dass die Placebogruppe die Schokoladenkekse angenehmer als die Insulingruppe bewertete (Kekssorte \times Gruppe, $F(2,55) = 3$, $p = 0,058$) und sie im Gegensatz zur Insulingruppe auch den anderen beiden Kekssorten vorziehen würde (Kekssorte \times Gruppe, $F(2,54) = 2,5$, $p = 0,091$). Bezüglich der Bewertung von „salzig“ und „süß“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (je Kekssorte \times Gruppe: salzig $F(2,44) = 1,3$, $p = 0,28$; süß $F(2,55) = 1$, $p = 0,37$).

Tab. 6: Übersicht der Schmackhaftigkeitsbewertung

| | Gruppe | Angenehm | Salzig | Süß | Präferenz |
|---------------------------|---------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Sandringe | Placebo | 53,00 \pm 5,90 | 16,00 \pm 4,90 | 67,20 \pm 5,46 | 38,80 \pm 6,81 |
| | Insulin | 61,87 \pm 6,27 | 18,13 \pm 6,07 | 65,07 \pm 6,03 | 54,87 \pm 7,40 |
| Friesenblätter | Placebo | 62,76 \pm 4,74 | 20,00 \pm 6,18 | 64,80 \pm 5,57 | 52,47 \pm 6,56 |
| | Insulin | 62,73 \pm 4,69 | 25,60 \pm 6,17 | 66,73 \pm 5,56 | 56,47 \pm 6,15 |
| Schokoladenkekse | Placebo | 70,93 \pm 4,70 | 9,73 \pm 3,37 | 66,73 \pm 5,92 | 67,47 \pm 5,59 |
| | Insulin | 53,67 \pm 7,43 | 25,27 \pm 6,85 | 53,27 \pm 6,05 | 49,87 \pm 7,46 |
| Kekssorte \times Gruppe | p-Wert | 0,058 | 0,28 | 0,37 | 0,091 |

Bewertung mittels VAS von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem). Präferenz steht für die Entscheidung (nie/immer), ob sich die Probandin in Zukunft für diesen Keks entscheiden würde (MW \pm SEM). Beim Gruppenvergleich in Bezug auf die Schokoladenkekse (Kekssorte \times Gruppe) zeigt sich, dass die Placebogruppe sie im Gegensatz zur Insulingruppe als angenehmer empfanden ($p = 0,058$) und präferieren würden ($p = 0,091$).

Bei einem Gesamtrating der drei Kekssorten anhand einer Skala von 1 (schlecht) bis 100 (am besten) zeigte sich ebenfalls, dass die Placebogruppe die Schokoladenkekse schmackhafter bewertete als die Insulingruppe, diesmal mit

einem signifikanten Unterschied (Placebo $72,88 \pm 3,92$ vs. Insulin $56,48 \pm 5,7$; t-Test $p = 0,025$; für die Faktoren Kekssorte \times Gruppe $F(2,56) = 3$, $p = 0,049$). Somit wurden die Schokoladenkekse im Vergleich zu den anderen Kekssorten von der Placebogruppe signifikant besser bewertet als von der Insulingruppe (Effekt Kekssorte innerhalb der Placebogruppe, $F(1,14) = 7,6$, $p = 0,015$).

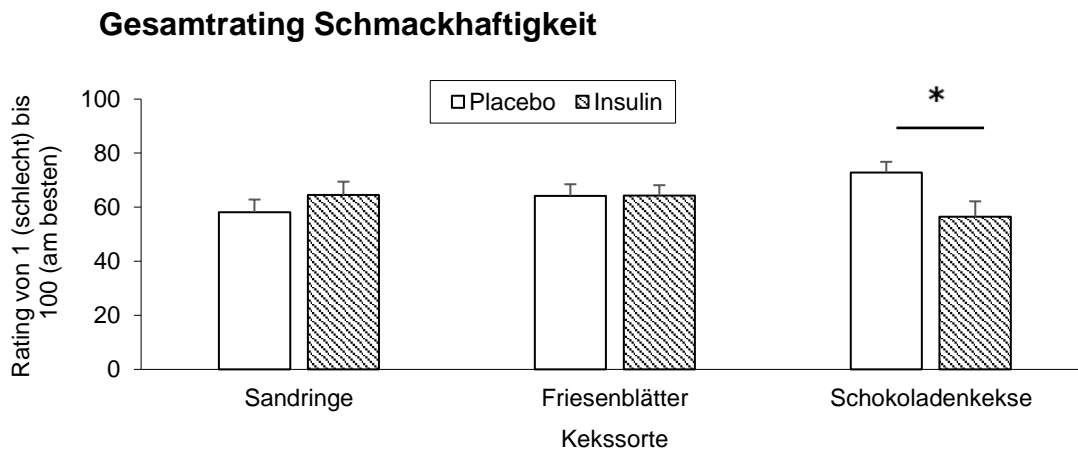


Abb. 9: Vergleich des Schmackhaftigkeits-Ratings (MW + SEM) zwischen den Substanzgruppen. In der Insulingruppen wurden die Schokoladenkekse im Vergleich zur Placebogruppe signifikant weniger schmackhaft bewertet ($p = 0,049$ für Gruppe \times Kekssorte). * für $p < 0,05$.

Die Bewertung des Mittagessens erfolgte direkt nach dessen Verzehr mittels VAS von 0 (gut bzw. überhaupt nicht/nie) bis 100 (schlecht bzw. extrem/immer). Zudem mussten die Probandinnen angeben, ob sie sich für die Pizza entscheiden würden, wenn sie die Wahl hätten.

In Hinsicht auf den optischen Eindruck, Geruch, Nachgeschmack und der Beurteilung von Salzigkeit und Süße zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen ($p > 0,34$). Die Pizzen wurden von beiden Gruppen als eher gut schmeckend eingeschätzt (Placebo $25,73 \pm 5,75$ vs. Insulin $24,33 \pm 3,48$, $p = 0,84$). Auch bezüglich der Wahlmöglichkeit für oder gegen die Pizza (Placebo $59,20 \pm 7,14$ vs. Insulin $57,87 \pm 6,16$, $p = 0,89$) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

3.3 Blutparameter

Die Messung der Blutparameter erfolgte am Versuchstag zu insgesamt sechs Zeitpunkten: eine Grundlinien-Messung zu Versuchsbeginn, eine Messung vor der Substanzgabe und vier Messungen danach. Die Messwerte zu den sechs Messzeitpunkten wurden zur statistischen Auswertung jeweils einer Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit unterworfen.

3.3.1 Blutparameter des Glukosestoffwechsels

Die Messung der Blutparameter des Glukosestoffwechsels erfolgte anhand der Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration, Insulinkonzentration im Serum und der Konzentration von C-Peptid im Serum.

In der Grundlinien-Messung zu Beginn des Versuchstages zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare Nüchternblutzuckerwerte (in mmol/l, Placebo $4,47 \pm 0,07$ vs. Insulin $4,68 \pm 0,09$, $p = 0,07$). Postprandial kam es zu einem physiologischen Anstieg der Glukosekonzentrationen i.Pl. (in mmol/l, Placebo $5,09 \pm 0,16$ vs. Insulin $5,33 \pm 0,15$). Im weiteren Verlauf zeigte sich, dass die Plasmaglukosekonzentrationen in der Insulingruppe nach Erhalt des Nasensprays im Messzeitraum von 13:45 Uhr ($p = 0,044$, t-Test) bis 14:15 Uhr ($p = 0,03$, t-Test) signifikant niedriger waren als in der Placebogruppe (Faktor Gruppe \times Zeit, $F(3,74) = 3,9$, $p = 0,016$). Um 14:45 Uhr, kurz vor dem Kekstest, war der Unterschied allerdings nicht mehr feststellbar ($p = 0,29$, t-Test) und auch nach dem Kekstest zeigten sich wieder vergleichbare Werte (s. Abb. 10).

Glukose im Plasma

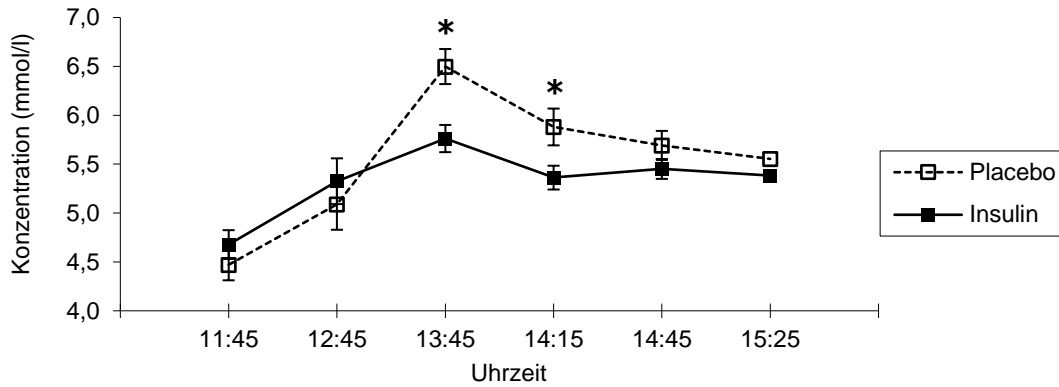


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Plasmaglukosekonzentration (MW ± SEM). In der Insulingruppe zeigte sich die Glukosekonzentration nach der Nasenspraygabe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert ($p = 0,016$ für Faktor Gruppe × Zeit, t-Test). Dieser Unterschied zwar zum Zeitpunkt des Kekstests nicht mehr nachweisbar. * für $p < 0,05$.

Bei der Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum zeigte sich über den Versuchstag hinweg kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen (Gruppe × Zeit, $F(3,74) = 2$, $p = 0,12$). Präprandial waren in den beiden Gruppen vergleichbare Serumkonzentrationen messbar (in pmol/l, Placebogruppe $25,52 \pm 3,08$ pmol/l vs. Insulin $31,71 \pm 7,10$). Postprandial zeigte sich dann ein deutlicher Anstieg der Werte, der den Höhepunkt direkt nach der Gabe des Nasensprays erreichte (in pmol/l, Placebo $253,88 \pm 34,48$ vs. Insulin $234,17 \pm 29,67$). Im weiteren Verlauf fielen die Werte in beiden Gruppen vergleichbar ab.

Insulin im Serum

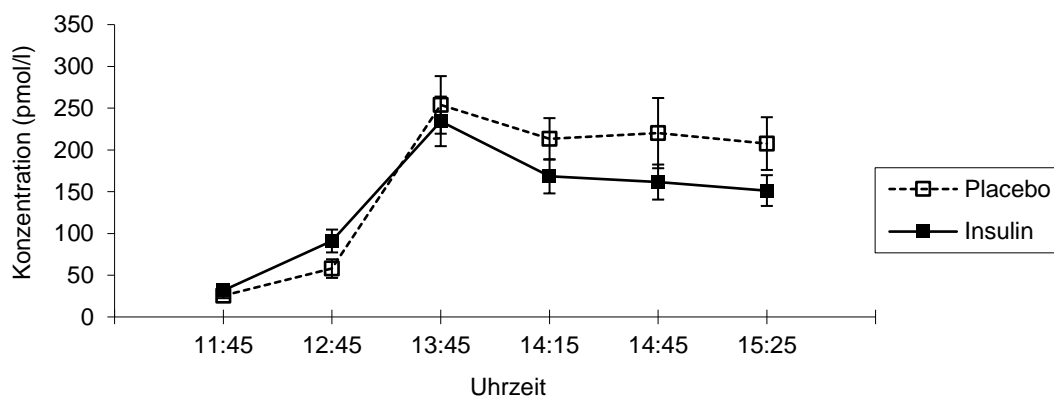


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der Insulinkonzentration i.S. (MW ± SEM). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar.

Bei der Messung der Serumkonzentrationen für das C-Peptid zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Wechselwirkung Gruppe \times Zeit ($F(3,32) = 3,5$, $p = 0,021$). Nach vergleichbaren Grundlinienwerten (in nmol/l, Placebo $0,70 \pm 0,19$ vs. Insulin $0,69 \pm 0,17$) zeigte sich nach der Gabe des Nasensprays in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der Konzentration (in nmol/l, Placebo $2,35 \pm 0,17$ vs. Insulin $2,18 \pm 0,17$). Im weiteren Verlauf war in der Insulingruppe um 14:15 Uhr allerdings ein signifikant stärkerer Abfall der Werte messbar als unter Placebobedingungen (Placebo $2,27 \pm 0,23$ vs. Insulin $1,76 \pm 0,13$, $p = 0,021$, t-Test.). Dieser Unterschied war vor dem Kekstest nicht mehr nachweisbar ($p = 0,11$, t-Test).

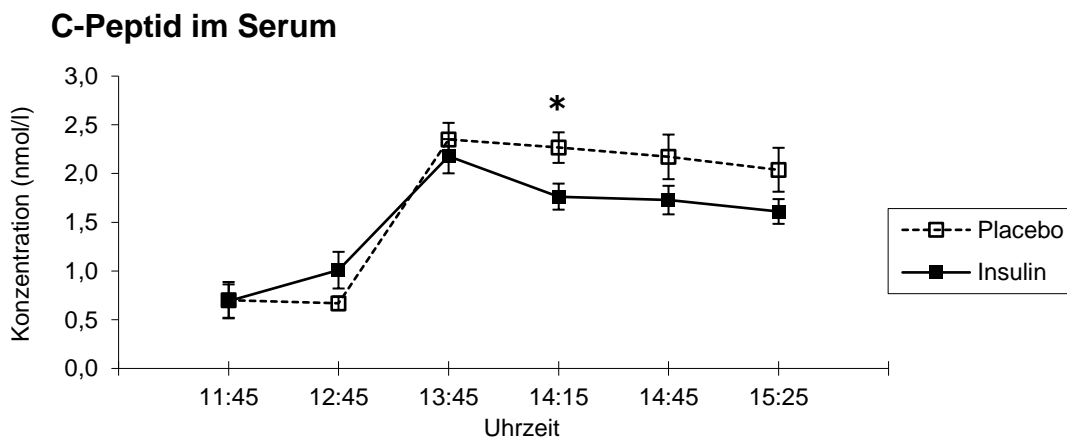


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der Konzentration von C-Peptid i.S. (MW \pm SEM). In der Insulingruppe zeigte sich die C-Peptid-Konzentration nach der Nasenspraygabe um 14:15 Uhr im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert ($p = 0,021$ für Gruppe \times Zeit, t-Test). Zum Zeitpunkt des Kekstests war der Unterschied nicht mehr nachweisbar. * für $p < 0,05$.

3.3.2 Leptin

Die Messwerte der Leptinkonzentration im Serum (i.S.) zeigten für beide Substanzgruppen konstante Werte über den Versuchsablauf hinweg. Es war kein signifikanter Einfluss der Insulingabe auf die Leptinkonzentration i.S. nachweisbar. (Faktor Zeit \times Gruppe, $F(3,74) = 2,1$, $p = 0,11$; s. Abb. 13).

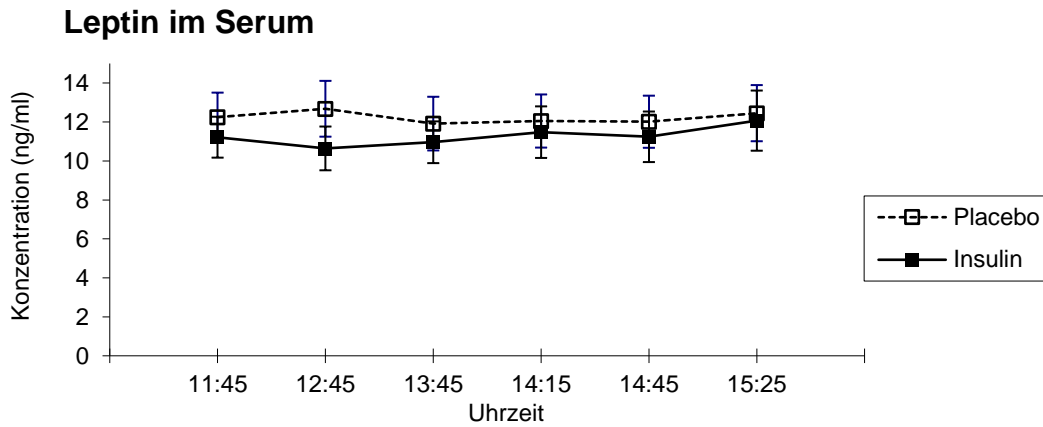


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Leptinkonzentration i.S. (MW \pm SEM). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen.

3.3.3 Ghrelin

Auch bei der Messung der Ghrelinkonzentrationen i.S. zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen (Faktor Zeit \times Gruppe, $F(2,56) = 2,7$, $p = 0,077$). In beiden Gruppen zeigte sich nach dem Mittagessen ein physiologischer Abfall der Ghrelinkonzentration i.S., in der Placebogruppe von $1105,09 \pm 83$ pg/ml auf $810,23 \pm 57,46$ pg/ml und in der Insulingruppe von $932,57 \pm 97,46$ pg/ml auf $746,45 \pm 75,53$ pg/ml. Nach der Nasenspraygabe zeigten sich im weiteren Verlauf vergleichbare und konstante Werte in beiden Gruppen.

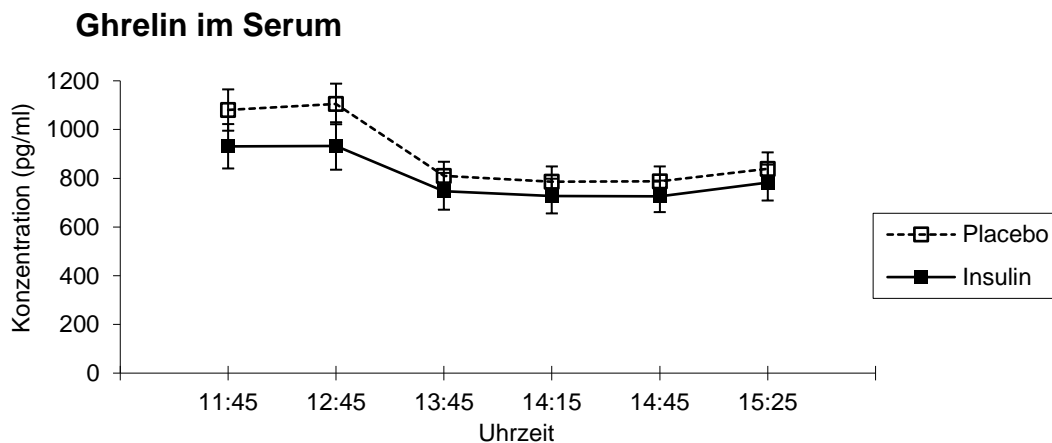


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der Ghrelinkonzentration i.S. (MW \pm SEM). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen.

3.3.4 ACTH und Cortisol

Bei den wiederholten Messungen der Konzentrationen von ACTH und Cortisol i.S. zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzgruppen (jeweils Faktor Zeit \times Gruppe, ACTH: $F(3,74) = 0,94$, $p = 0,42$ und Cortisol: $F(2,68) = 0,42$, $p = 0,70$).

Die ACTH-Konzentrationen blieben in beiden Gruppen über den Versuchstag hinweg auf stabilem Niveau (in pmol/l, in der Placebogruppe zwischen $2,85 \pm 0,44$ und $2,79 \pm 0,29$ und in der Insulingruppe zwischen $2,60 \pm 0,23$ und $3,00 \pm 0,30$).

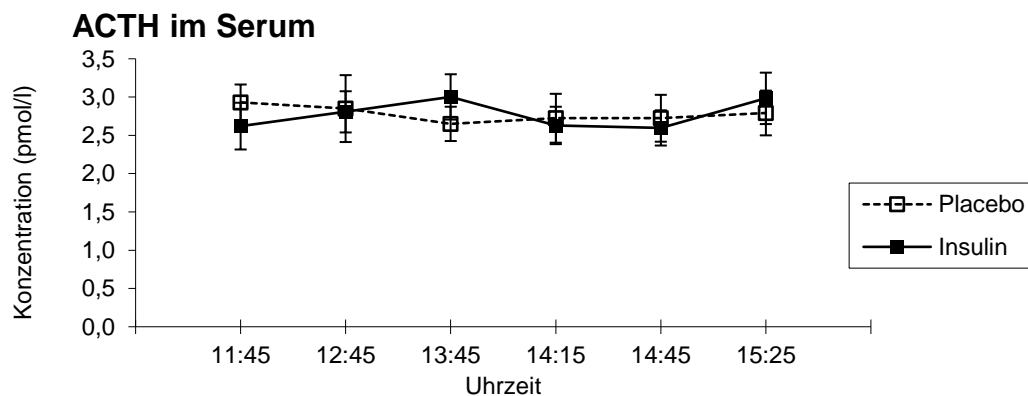


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der ACTH-Konzentration i.S. (MW \pm SEM). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar.

Die Cortisolkonzentrationen fielen in beiden Gruppen nach dem Maximalwert zu Versuchsbeginn (in nmol/l, Placebo $376,88 \pm 36,65$ vs. Insulin $366,40 \pm 27,63$) konstant bis zum Versuchsende ab (in nmol/l, Placebo $246,29 \pm 19,04$ vs. Insulin $245,92 \pm 15,57$).

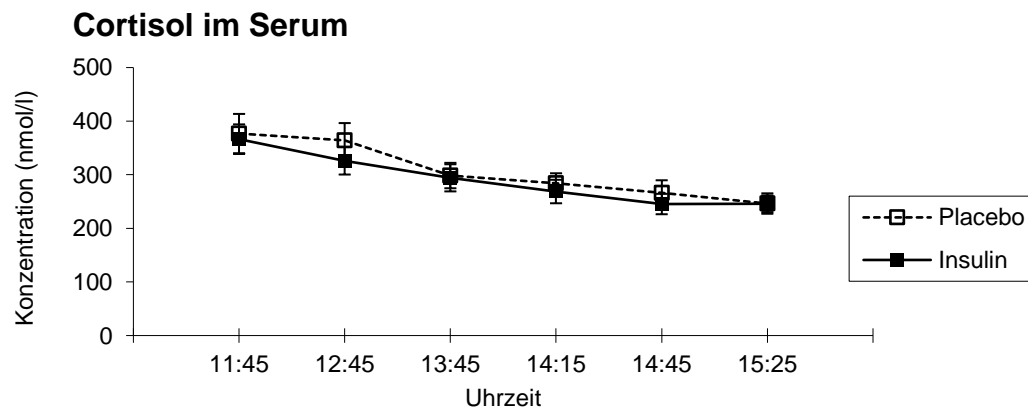


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Cortisolkonzentration i.S. (MW \pm SEM). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar.

3.4 Vigilanz

Die Vigilanz wurde am Versuchstag zu drei Zeitpunkten bestimmt: einmal zu Versuchsbeginn und je einmal 30 und 60 Minuten nach der Insulin-/Placebogabe. Der Test erfolgte am Computer mittels Messung der Reaktionszeit (in Millisekunden) nach zufälliger Gabe eines Signals. Zwar nahmen die Reaktionszeiten in beiden Gruppen im Verlauf des Tages zu ($F(2,50) = 3,9$, $p = 0,03$ für Faktor Zeit), aber bei der ANOVA war mit den Faktoren Gruppe \times Zeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Insulin- und Placebogruppe messbar ($F(2,50) = 0,35$, $p = 0,68$).

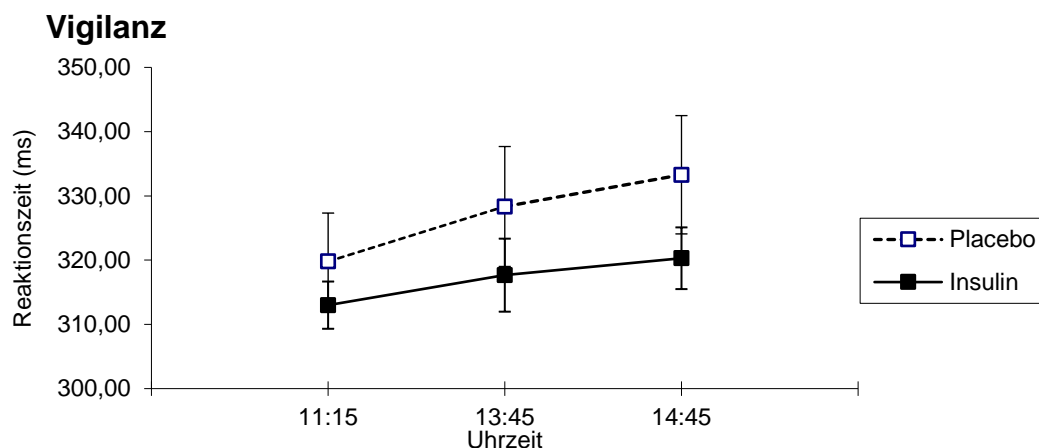


Abb. 17: Durchschnittliche Reaktionszeiten (in Millisekunden) bei der Vigilanztestung (MW \pm SEM). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen ($p = 0,68$ für Gruppe \times Zeit).

3.5 Stimmung und Befindlichkeit

Die Einschätzung der Stimmung und Befindlichkeit erfolgte anhand vier verschiedener Fragebögen (MDBF, VAS, SRS, EWL-K, Erläuterungen zu den Fragebögen siehe 2.8.2). Die Erfassung erfolgte zu insgesamt sechs Zeitpunkten: je einmal vor und nach dem Mittagessen, dreimal nach der Präparatgabe (außer der EWL-K um 14:15 Uhr) und einmal nach dem Kekstest.

3.5.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Der MDBF umfasst die drei bipolaren Befindlichkeitsdimensionen gute/schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe. Jede Dimension wird von vier Adjektiven vertreten, die auf einer Skala von 1 bis 5 gewertet werden mussten. Somit ergibt sich eine mögliche Punktzahl von 4 bis 20 Punkten.

Die Werte auf der Skala „gute/schlechte Stimmung“ lagen im Mittel bei $17,14 \pm 0,29$ (Placebo) und $17,66 \pm 0,17$ (Insulin) und damit für beide Gruppen im Bereich „gute Stimmung“. Die statistische Auswertung zeigte, dass zwischen den Substanzgruppen kein signifikanter Unterschied in der Einschätzung „gute/schlechte Stimmung“ für die Faktoren Gruppe \times Zeit vorlag ($F(4,103) = 1,16$, $p = 0,33$).

Die höchsten Werte auf der Wachheits-/Müdigkeitsskala, also der höchste Wachheitszustand, wurde jeweils direkt nach Nahrungsaufnahme angegeben (Placebogruppe nach Mittagessen $14,4 \pm 0,71$, nach Kekstest $14,67 \pm 0,78$ vs. Insulingruppe $15,20 \pm 0,54$ und $15,33 \pm 0,61$, $p = 0,005$ für den Faktor Zeit). In dem dazwischenliegenden Zeitraum kam es in beiden Gruppen zu einem leichten Abfall der Werte. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Faktoren Gruppe \times Zeit, $F(2,67) = 0,18$, $p = 0,87$).

Bei den Werten auf der Skala Ruhe-/Unruhe zeigte sich in beiden Gruppen ein schwankender Verlauf. Allerdings zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied für die Faktoren Gruppe \times Zeit ($F(3,97) = 0,89$, $p = 0,49$). Die höchsten Werte wurden jeweils nach den Nahrungsaufnahmen angegeben. Die Mittelwerte lagen in der Placebogruppe bei $16,30 \pm 0,39$ und in der Insulingruppe bei $17,37 \pm 0,32$. Sie zeigten somit einen konstant ruhigen und gelassenen Zustand der Probandinnen während des Versuchstages (s. Abb.18).

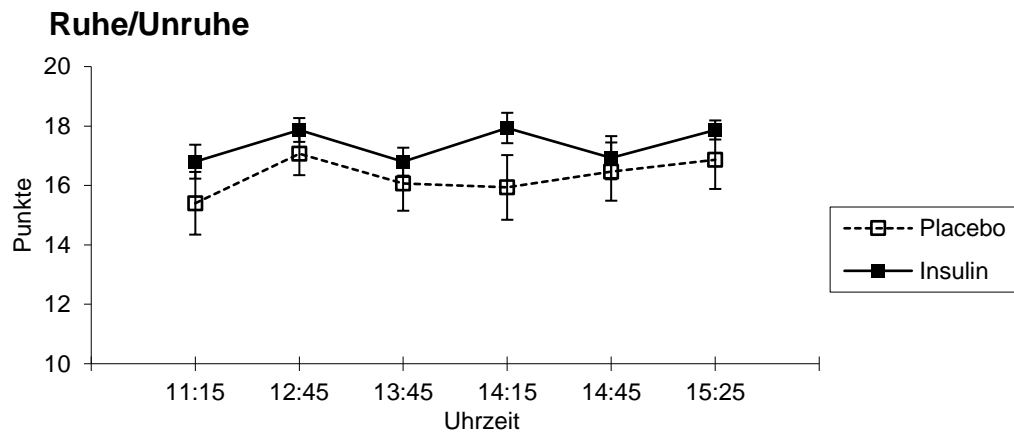
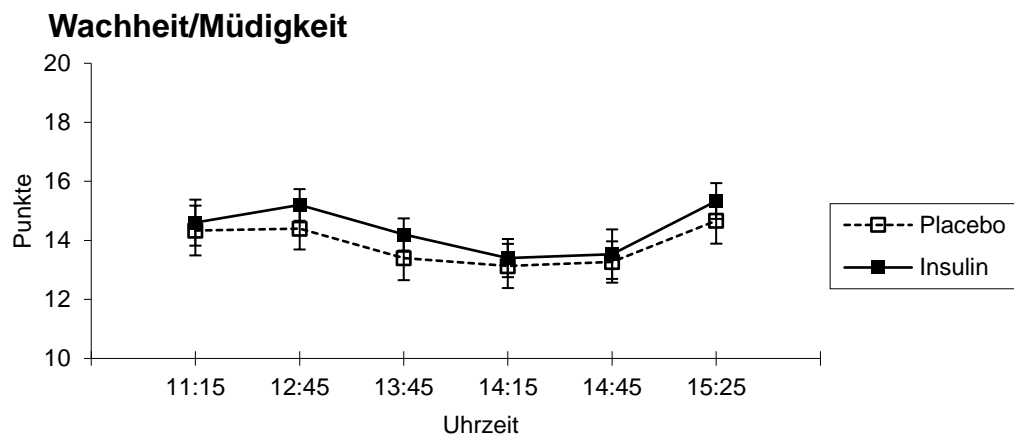
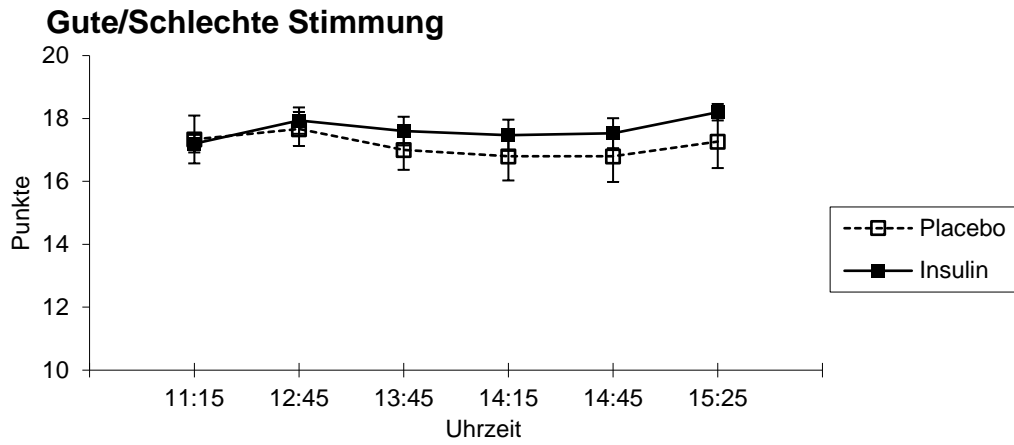


Abb. 18: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittels MDBF gemessenen Befindlichkeitsdimensionen „Gute/Schlechte Stimmung“, „Wachheit/Müdigkeit“ und „Ruhe/Unruhe“. (MW ± SEM). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar ($p > 0,33$ für Gruppe × Zeit). Die Probandinnen waren insgesamt eher guter Stimmung, wach und ruhig.

3.5.2 Visuelle Analogskala

Die VAS umfasste fünf Adjektive für die Messung des Gefühlszustandes (ängstlich, fröhlich, gestresst, schläfrig, konzentriert). Die Bewertung erfolgte mit Werten von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem). Zusammenfassend zeigte sich in der Varianzanalyse bezüglich der Eigenschaften „ängstlich“, „fröhlich“, „gestresst“, „schläfrig“ und „konzentriert“ kein signifikanter Unterschied für die Wechselwirkung Gruppe × Zeit (alle $p > 0,5$). Es zeigten sich niedrige Werten für „gestresst“ und „ängstlich“, niedrige bis mittlere Werten für „schläfrig“, mittlere Werten für „konzentriert“ und mittlere bis hohe Werten für „fröhlich“.

3.5.3 Symptom-Rating-Skala

Die SRS besteht aus einer Liste mit 27 Symptomen, die jeweils drei Symptomkategorien zugeteilt werden können (neuroglykopenie, autonome und unspezifische Symptome). Die Wertung erfolgte auf einer 9-Punkte-Skala mit den Endpunkten 0 für eine schwache und 9 für eine starke Ausprägung des entsprechenden Symptoms. Für die statistische Auswertung erfolgte die Berechnung der Mittelwerte \pm SEM für die einzelnen Symptome. Zusätzlich wurde für die Auswertung der drei Kategorien aus den Werten der jeweils zugehörigen Symptome ein Mittelwert \pm SEM berechnet. Für die Auswertung der neuroglykopenen Symptome „Konzentrationsfähigkeit“ und „Aktivität“ wurden die inversen Werte verwendet, um eine Vergleichbarkeit der Wertung innerhalb der Kategorie zu gewährleisten (s.2.6.2).

Beim Rating des autonomen Symptoms „Hunger“ zeigten sich bei beiden Gruppen die höchsten Werte zu Versuchsbeginn (11:15 Uhr: Placebo $5,4 \pm 0,5$ vs. Insulin $4,6 \pm 0,68$). Nach dem Mittagessen fielen die Werte in beiden Gruppen stark ab (Placebo $1,67 \pm 0,43$ vs. Insulin $2,13 \pm 0,52$). Anschließend erfolgte nach der Substanzgabe ein erneuter Anstieg der Werte, wobei die Werte in der Insulingruppe verhaltener und auf ein niedrigeres Niveau anstiegen als in der Placebogruppe (14:45 Uhr vor Kekstest: Placebo $4,73 \pm 0,51$ vs. Insulin $3,27 \pm 0,64$, $p = 0,085$). Nach dem Kekstest fielen die Werte auf vergleichbare Werte (Placebo $2,07 \pm 0,37$ vs. Insulin $2 \pm 0,44$). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Effekt für die

Wechselwirkung Gruppe und Zeit ($F(3,95) = 2,1, p = 0,103$).

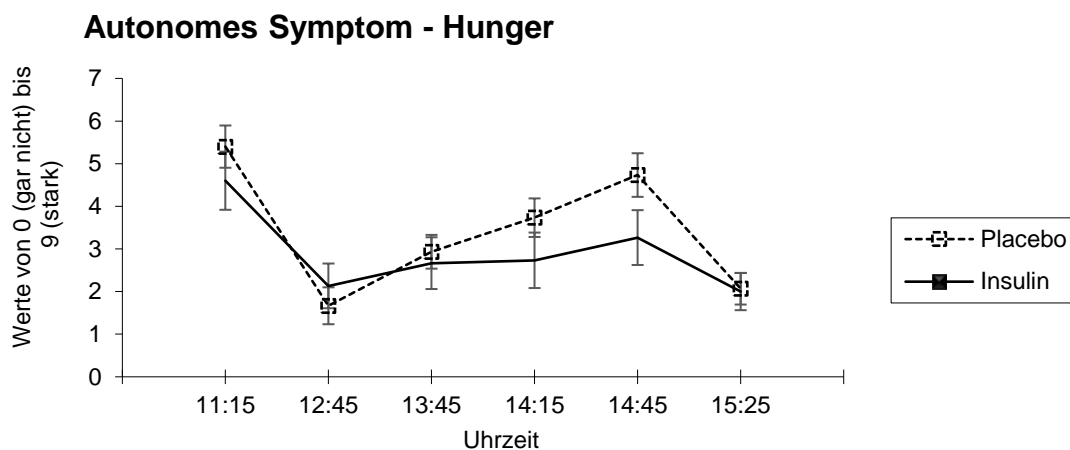


Abb. 19: Zeitliche Darstellung des autonomen Symptoms „Hunger“ (MW ± SEM). In der Insulingruppe stiegen die Werte für „Hunger“ langsamer und verhaltener als in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,103$ für Gruppe × Zeit).

Die Bewertung der Gesamtkategorie „autonome Symptome“, die repräsentativ für eine sympathische Aktivierung steht, zeigte in beiden Gruppen vergleichbar niedrige Grundlinienwerte (Placebo $1,77 \pm 0,24$ vs. Insulin $1,7 \pm 0,23$). Nach Messung dieser Höchstwerte, zeigte sich nach dem Mittagessen ein leichter Abfall der Werte (Placebo $0,73 \pm 0,15$ vs. Insulin $0,66 \pm 0,13$), die sich im Weiteren konstant hielten. Für keines der sechs zugehörigen Symptome zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen (jeweils $p \geq 0,1$ für Gruppe × Zeit).

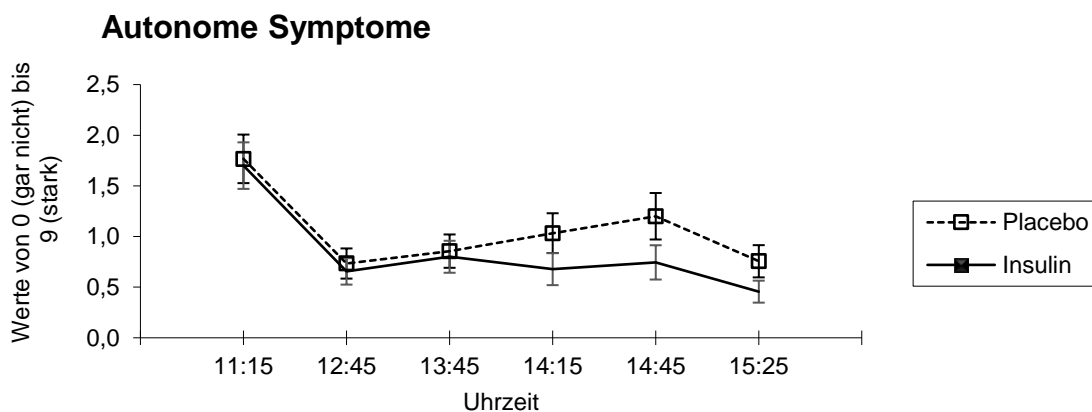


Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der autonomen Symptome (MW ± SEM). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Insulingruppe.

In der Kategorie der Symptome für eine „Neuroglykopenie“ zeigten sich in beiden Gruppen niedrige und über den Versuchsablauf konstant bleibende Werte. In der

Placebogruppe zeigten sich Werte zwischen minimal $2,19 \pm 0,22$ (15:25 Uhr) und maximal $2,55 \pm 0,23$ (14:15 Uhr) und in der Insulingruppe zwischen $2,08 \pm 0,19$ (12:45 Uhr) und $2,54 \pm 0,23$ (14:15 Uhr). Für keines der zugehörigen Symptome zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Faktoren Gruppe \times Zeit, jeweils $p > 0,14$).

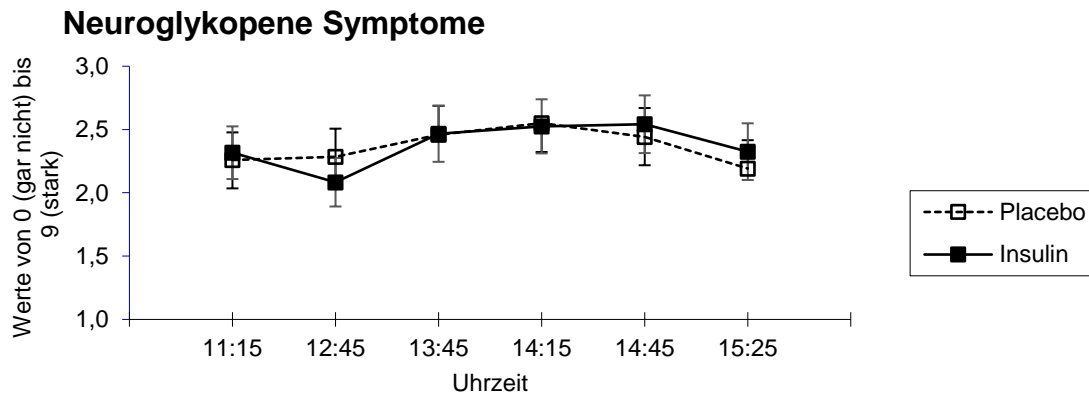


Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der neuroglykopenen Symptome (MW \pm SEM). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Insulingruppe.

In der Kategorie der „unspezifischen Symptome“ war bei der Bewertung der 13 Symptome keine signifikante Beeinflussung der Werte durch die Insulingabe messbar (Faktoren Gruppe \times Zeit, jeweils $p > 0,12$).

Die Bewertung von „Appetit“ zeigte einen vergleichbaren Verlauf zu der Bewertung des autonomen Symptoms „Hunger“. Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen messbar ($F(4,99) = 0,9$, $p = 0,46$).

Bei der Bewertung von „Sättigkeit“ zeigte sich erwartungsgemäß ein gegenläufiger Verlauf zu der Wertung von „Hunger“. Nach dem Mittagessen (Placebo $6,2 \pm 0,33$ u. Insulin $6,53 \pm 0,49$, jeweils Höchstwerte) zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfall des Sättigungsgefühls. Wobei die Werte der Insulingruppe langsamer und konstanter abfielen und um 14:15 Uhr, im Gegensatz zur Placebogruppe, nochmal einen kurzzeitigen Anstieg zeigten (Insulin 13:45 Uhr $5,07 \pm 0,56$, 14:15 Uhr $5,33 \pm 0,53$ vs. Placebo 13:45 Uhr $5,67 \pm 0,35$ u. 14:15 Uhr $4,2 \pm 0,42$). Anschließend zeigte sich bis um 14:45 Uhr in beiden Gruppen ein weiterer Abfall. Nach dem Kekstest kam es dann in beiden Gruppen wieder zu einem vergleichbaren Anstieg der Werte. Es war allerdings kein signifikanter Unterschied für die Faktoren Gruppe \times Zeit messbar

((F(3,10) = 1,9, p = 0,124).

Das Symptom „Durst“ erhielt in beiden Gruppen eine eher niedrige Wertung (Placebo $2,07 \pm 0,49$ bis $2,47 \pm 0,53$ vs. Insulin $1,47 \pm 0,34$ bis $1,93 \pm 0,45$). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Wechselwirkung von Gruppe \times Zeit (F(4,102) = 0,63, p = 0,63).

Zusammenfassend zeigte sich während der Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Insulingruppe bezüglich der drei Kategorien „neuroglykopene“, „autonome“ und „unspezifische Symptome“ (Faktoren Gruppe \times Zeit, p > 0,1). Vergleichbar mit den Ergebnissen des MDBF und der VAS zeigte die Auswertung der Symptom-Rating-Skala für beide Gruppen im Mittel niedrige Werte für Traurigkeit, Ärger, Angst, körperliches Unwohlsein und Nervosität, niedrige bis mittlere Werte für Müdigkeit und mittlere Werte für Freude und Konzentration.

3.5.4 Eigenschaftswörterliste-Kurzversion

Die insgesamt fünfmal abgefragte Wörterliste erfasst insgesamt 14 Befindlichkeitsaspekte, welche 6 übergeordneten Bereichen (leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität, Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit und Angst) zugeordnet werden können. Die Ergebnisse von zwei Probandinnen (je eine aus der Placebo- und aus der Insulingruppe) gingen aufgrund unvollständiger bzw. nicht ausgefüllter EWL-K nicht in die statistische Auswertung ein. Bei keinem der 14 Aspekte war eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Gruppe und Zeit feststellbar (alle p > 0,13).

Zusammenfassend zeigten sich bei der Auswertung beider Gruppen im Mittel niedrige Werte für den Bereich „emotionale Gereiztheit“, niedrige bis mittlere Werte für die Bereiche „leistungsbezogene Aktivität“, „allgemeine Desaktivität“ und „Angst“, und mittlere bis hohe Werte für den Bereich „allgemeines Wohlbefinden“. Für den Bereich „Extra-/Introversion“ zeigten sich niedrige Werte für den Aspekt „Introvertiertheit“ und mittlere bis hohe Werte für den Aspekt „Extravertiertheit“.

3.6 Vitalparameter

Nach jeder Blutentnahme erfolgte auch die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, insgesamt sechsmal.

Hierbei zeigten sich in beiden Gruppen durchgehend normwertige systolische und diastolische Blutdruckwerte. Es zeigte sich keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit \times Gruppe (systolisch: $F(4,110) = 0,78$, $p = 0,54$; diastolisch: $F(4,108) = 0,42$, $p = 0,79$).

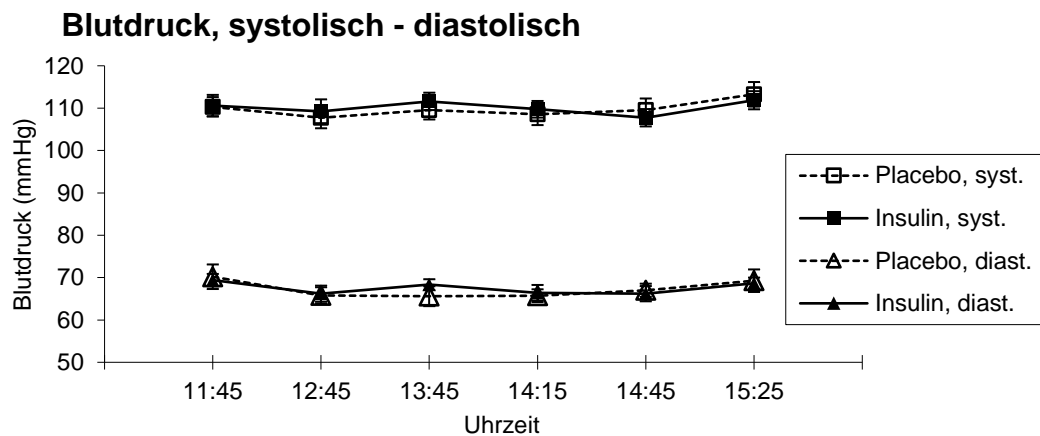


Abb. 22: Zeitlicher Verlauf der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (MW \pm SEM). Es ist kein Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar.

Auch bei den wiederholten Messungen der Herzfrequenz zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare und durchgehend normofrequente Werte (Faktoren Zeit \times Gruppe, $F(4,117) = 1,28$, $p = 0,28$).

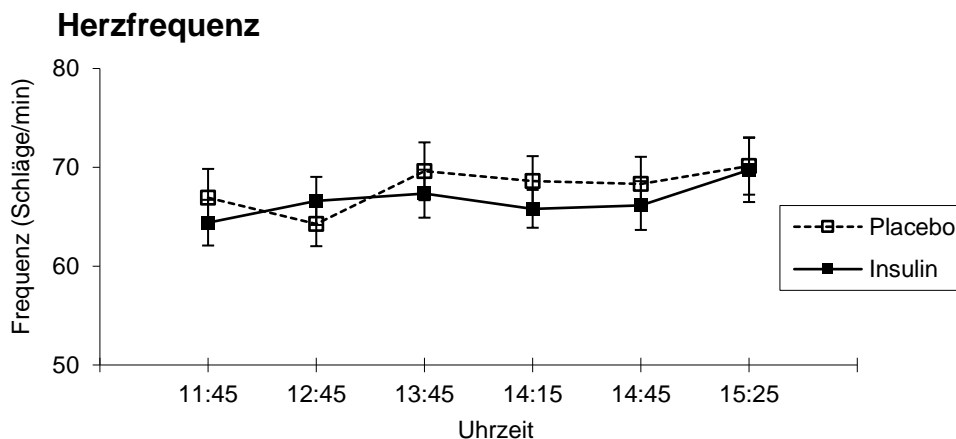


Abb. 23: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (MW \pm SEM). Es ist kein Unterschied zwischen den Substanzgruppen messbar.

3.7 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung des Nasensprays wurde von den Probandinnen ein Brennen und Kribbeln in der Nase und kurzzeitiges Augentränen angegeben.

Die am Ende des Versuchstages jeweils durchgeführte Befragung der Probandinnen, ob sie Insulin oder Placebo erhalten hätten, erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,12$, χ^2 -Test), d.h. die Probandinnen konnten nicht korrekt angeben, welche Substanz sie erhalten hatten, oder die Substanz anhand von aufgetretenen Symptomen korrekt ableiten.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, zu untersuchen, ob die postprandiale Gabe von intranasalem Insulin einen Einfluss auf das Nahrungsgedächtnis hat und die Snackaufnahme in Form von Keksen bei jungen, gesunden Frauen beeinflusst. Vorherige Studien an gesunden nüchternen Männern und Frauen konnten nachweisen, dass die präprandiale in. Gabe von Insulin zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme und Abnahme des Körpergewichtes bei Männern, nicht aber bei Frauen führt (Hallschmid et al., 2004; Benedict et al., 2008). Es wurde postuliert, dass Frauen zwar eine geringere zentrale Insulinsensitivität für den anorexigenen Insulineffekt haben als Männer (Benedict et al., 2008), dass Insulin jedoch – vermutlich über eine Beeinflussung kognitiver Parameter wie des Gedächtnisses – gleichwohl einen hemmenden Einfluss auf die Nahrungsaufnahme auch von Frauen ausübt.

4.1 Nahrungsgedächtnis und Essverhalten

In vorherigen Studien wurde nachgewiesen, dass in. Insulin das deklarative hippocampus-abhängige Gedächtnis verbessert (Benedict et al., 2004 und 2008), und eine vorherige Erinnerung an die letzte Hauptmahlzeit anschließend zu einer verminderten Snackaufnahme führte (Higgs, 2002, 2005; Higgs et al., 2008). Um den möglichen Einfluss von in. Insulin auf das Gedächtnis, vor allem in Hinblick auf das Nahrungsgedächtnis zu untersuchen, erfolgten in der vorliegenden Studie eine freie nahrungsassoziierte Erinnerungsabfrage direkt vor dem Keks-/Snacktest und eine mit Abrufhinweisen unterstützte Abfrage am Versuchsende. Zudem erfolgten wiederholte Testungen der allgemeinen Gedächtnisfunktion mittels Zahlennachsprechttests und einem computerbasiertem Memory-Spiel.

Bei der freien Erinnerungsabfrage an das Mittagessen zeigte sich in Hinblick auf die Anzahl der Pizzasorten und verzehrten Einzelstücke kein signifikanter Erinnerungsunterschied zwischen den Substanzgruppen. Bei der mit Abrufhinweisen unterstützten zweiten Abfrage am Versuchsende konnten sich die Probandinnen der Insulingruppe allerdings schlechter an die Gesamtzahl der verzehrten Pizza Hawaii-Stücke erinnern. Bezüglich der Gesamtzahl der

Pizzastücke und einzelnen Pizzasorten war wiederum kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Auch bei der Erinnerung an die verzehrten Kekseinzelstücke pro Kekssorte zeigte sich weder mit noch ohne Abrufhinweise ein signifikanter Erinnerungsunterschied zwischen den Substanzgruppen.

Ebenso zeigte sich bei der Testung der allgemeinen Gedächtnisfunktion mit Hilfe der oben genannten Testverfahren sowohl vor als auch nach der Substanzgabe kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen.

Die fehlende Verbesserung der Gedächtnisfunktion unter Insulinbedingungen steht im Widerspruch zu mehreren Studien in denen nachgewiesen wurde, dass die Gabe von in. Insulin die deklarative Gedächtnisfunktion verbessern kann (Benedict et al., 2004, 2007, 2008; Hallschmid et al., 2004; Krug et al., 2010). So konnten Benedict und Kollegen nachweisen, dass die akute in. Gabe von Insulin zu einer Verbesserung des deklarativen hippocampus-abhängigen Gedächtnisses bei Frauen führte, während dies bei Männern nicht zutraf (Benedict et al., 2008). Interessanterweise wurde in der damaligen Studie die gleiche Dosis an in. Insulin verabreicht wie in der vorliegenden Arbeit (160 IU). Zudem erfolgte die Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstestung mittels Durchführung des gleichen Zahlennach-sprechtests und computerbasierten Memory-Spiels. Auch die Abfrage des Nahrungsgedächtnisses erfolgte in der vorliegenden Studie nach dem gleichen Schema von Higgs und Kollegen (Higgs, 2002, 2005; Higgs et al., 2008). Warum sich in der vorliegenden Studie kein gedächtnisverbessernder Effekt zeigte, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Mögliche Ursachen könnten allgemein eine zu geringe Probandinnenanzahl oder eine zu starke Streuung der Ergebnisse durch den Vergleich der Placebo- und Insulingruppe sein. Es ist zudem zu bedenken, dass die Gedächtnistestung bei Benedict et al., im Gegensatz zu der hier präsentierten Studie, ausschließlich im nüchternen Zustand getestet wurde (Benedict et al., 2008), was ebenfalls eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte. Zusätzlich könnten die, im Vergleich zur oben genannten Studie von Benedict und Kollegen, unterschiedlichen Testzeitpunkte in Bezug auf die in. Insulingabe und Hauptmahlzeit, oder die in der vorliegenden Studie häufiger durchgeführten Tests weitere Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse sein. Während die Probandinnen bei Higgs und Kollegen nach dem Mittagessen das Labor bis zum Snacktest verlassen durften, und die Zeit bis dahin zur freien Verfügung hatten

(Higgs, 2002; Higgs et al., 2008), mussten die Probandinnen der vorliegenden Studie nach dem Mittagessen regelmäßig Fragebögen ausfüllen und weitere Gedächtnistestungen absolvieren. Es wurde bereits nachgewiesen, dass die Einspeicherung der letzten Mahlzeit in das episodische Nahrungsgedächtnis durch Ablenkung beim Essen negativ beeinflusst werden kann (Higgs und Woodward, 2009; da Mata Gonçalves et al., 2019). So wäre es auch möglich, dass die oben genannten wiederholten zusätzlichen Gedächtnisleistungen unabhängig von der Substanzgabe einen störenden Einfluss auf die Abspeicherung bzw. Enkodierung der Essenserinnerungen gehabt haben könnten, und zusätzlich einen potenziell gedächtnisverbessernden Effekt des in. Insulins verschleiern. Zudem ist es möglich, dass der zeitliche Abstand zwischen dem Mittagessen und der freien Erinnerungsabfrage vor dem Snacktest zeitlich zu kurz war. So konnten Higgs et al. nachweisen, dass ein Abstand von einer Stunde im Vergleich zu drei Stunden zwischen dem Mittagessen und der freien Essensabfrage nicht ausreichte, um einen inhibierenden Effekt auf die Snackaufnahme auszuüben (Higgs et al., 2008).

Somit kann aktuell nicht klar beantwortet werden, warum in der hier präsentierten Studie keine Verbesserung des deklarativen hippocampus-abhängigen Gedächtnisses nachweisbar war. Insgesamt deutet die Mehrzahl von Studien aber auf eine entsprechende gedächtnisverbessernde Wirkung bei Frauen durch die in. Gabe von Insulin, sowohl bei der Langzeit- als auch Akutgabe, hin (Benedict et al., 2004, 2007, 2008; Hallschmid et al. 2004; Krug et al., 2010).

4.2 Essverhalten

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Probandinnen beim Kekstest zwar insgesamt eine vergleichbare Gesamtkalorienmenge zu sich nahmen, aber unter Insulinbedingungen signifikant weniger Schokoladenkekse als andere Kekse gegessen wurden. Zudem bewerteten die Probandinnen der Insulingruppe die Schokoladenkekse im Vergleich zur Placebogruppe als signifikant weniger schmackhaft. Hierbei ist erwähnenswert, dass alle drei Kekssorten eine vergleichbare Nährwertzusammensetzung hatten.

Zusätzlich zeigte sich, dass die postprandiale Gabe von in. Insulin einen

signifikanten Einfluss auf die Appetitentwicklung hatte. Während vor dem Mittagessen kein signifikanter Unterschied in der Bewertung des Appetits zwischen den Substanzgruppen gemessen werden konnte und bei allen Probandinnen ein akuter Appetitabfall nach dem Mittagessen auftrat, zeigte sich im weiteren Verlauf, dass es unter Insulinbedingungen zu einem signifikant langsameren Wiederanstieg des Appetits kam und die Bewertung des Appetits im Gegensatz zur Placebogruppe auf postprandialem Niveau verblieb. Die postprandiale Insulingabe scheint hier die sättigende Wirkung des Mittagessens verstärkt zu haben, was u.a. zu der oben beschriebenen verminderten Aufnahme von Keksen führte. Da keine Verbesserung des Nahrungsgedächtnisses nachweisbar war (s. 4.1.) scheint die sättigende Wirkung von Insulin unabhängig von einer verbesserten Gedächtnisleistung zu sein.

Diese Ergebnisse zeigen, dass zentralnervöses Insulin durchaus auch bei Frauen zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führen kann, wobei der entscheidende Faktor hierfür der Zeitpunkt der Insulingabe zu sein scheint. Während in den vorherigen Studien (Hallschmid et al., 2004; Benedict et al., 2008), bei denen kein Einfluss von Insulin auf die Nahrungsaufnahme bei Frauen nachgewiesen werden konnte, die Insulingabe präprandial erfolgte, geschah dies in der vorliegenden Arbeit erst postprandial. Somit unterstützt das Ergebnis der vorliegenden Studie nicht die bisher postulierte Hypothese, dass Frauen eine geringere zentrale Sensitivität bezüglich des anorexigenen Insulineffekts haben als Männer (Benedict et al., 2008).

Zudem scheint die postprandiale in. Insulingabe speziell Einfluss auf die Regulation von „hedonischer Nahrung“, also die Aufnahme von sehr appetitlichen und kalorienreichen Nahrungsmitteln zu nehmen. Wie bereits oben erwähnt, zeigte sich die reduzierte Nahrungsaufnahme nach in. Insulingabe nur bei den Schokoladenkekse, nicht aber bei den anderen beiden Kekssorten, die von beiden Substanzgruppen geschmacklich ähnlich bewertet wurden. Der Nachweis, dass die Schokoladenkekse in der Placebogruppe im Gegensatz zur Insulingruppe als am besten und schmackhaftesten bewertet wurden, deutete somit darauf hin, dass postprandiales Insulin nicht nur das allgemeine Sättigungsgefühl verstärkt, sondern auch die Bewertung der Schmackhaftigkeit von besonders attraktiven Nahrungsmitteln verändern kann. Die Insulingabe scheint somit zusätzlich auch zerebrale Signalwege zu beeinflussen, die die nicht-homöostatische Regulation der Nahrungsaufnahme also den belohnungsassoziierten „hedonischen“ Aspekt der

Nahrungsaufnahme kontrollieren. Dies ist in Übereinstimmung mit einer späteren Studie an gesunden nüchternen Männern und Frauen, bei der sich zeigte, dass die Gabe von in. Insulin zu einer reduzierten Bewertung der Schmackhaftigkeit und Attraktivität von Essensbildern führte. Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie konnte nachgewiesen werden, dass dies über eine Hemmung der neuronalen Projektionen der Area tegmentalis ventralis an den Nucleus accumbens erfolgt (Tiedemann et al., 2017). Somit übt zentralnervöses Insulin einen relevanten Einfluss auf das für das hedonische System wichtige mesolimbische System aus.

Zusätzlich konnte mittlerweile in Tierexperimenten nachgewiesen werden, dass zentralwirkendes Insulin bei Tieren im mesolimbischen System zu einer verminderten Dopaminausschüttung und Aktivität führt (Naef et al., 2019), wodurch es bei gesättigten Tieren zu einer reduzierten Aufnahme von süßer, sehr fettreicher also hedonischer Nahrung kam (Mebel et al., 2012). Bezüglich der Messung des Durstgefühls, zeigte sich erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass die postprandiale intranasale Gabe von Insulin bei gesunden Frauen als Sättigungssignal wirkt und zu einer verminderten Aufnahme von „hedonischen“ Nahrungsmitteln, in diesem Fall Schokoladenkekse, führte. Dieser Effekt scheint unabhängig von einer möglichen gedächtnisverbessernden Insulinwirkung zu sein. Inwieweit der postprandiale Sättigungseffekt auch auf die hungerabhängige, nicht-hedonische Nahrungsaufnahme zutrifft, muss noch weiter erforscht werden.

4.3 Blutparameter

Um die Auswirkung der intranasalen Insulingabe auf endokrine Parameter zu erfassen, erfolgten regelmäßige Bestimmungen der Konzentrationen von Blutzucker, Insulin, C-Peptid, Leptin, Ghrelin, ACTH und Cortisol.

Nach der intranasalen Insulingabe zeigte sich ein leichter, aber im Vergleich zur Placebogruppe signifikanter Abfall der Glucosekonzentration i.PI. im euglykämischen Bereich. Dieses Phänomen wurde bereits in mehreren Studien beobachtet (Benedict et al, 2008; Krug et al, 2010; Benedict et al, 2011). Es wird

vermutet, dass bei intranasal appliziertem Insulin ein geringer Anteil des Insulins über das Riechepithel aufgenommen und in den systemischen Blutkreislauf gelangt. Hier bewirkt es dann wie das endogene Insulin einen leichten Abfall der Glukosekonzentration. Der in Experimenten an Ratten nachgewiesene Einfluss von zentralnervös wirkendem Insulin auf spezifische hypothalamischen Neurone und die dadurch bedingte Supprimierung der endogenen Glukoseproduktion in der Leber (Obici et al., 2002; Pocai et al., 2005) konnte bei Menschen bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden (Gancheva et al., 2015) oder zeigte widersprüchliche Ergebnisse (Dash et al., 2015; Ott et al., 2015), so dass weitere Studien bezüglich des zentralen Einflusses von Insulin auf den peripheren Glukosestoffwechsel notwendig sind. Wichtig zu betonen ist, dass in der vorliegenden Studie bereits vor dem für die Studienfragestellung relevanten Kekstest kein signifikanter Unterschied der Glukosekonzentration i.PI. zwischen den Substanzgruppen mehr nachweisbar war. Somit kann eine Beeinflussung der Insulinwirkung durch die transient erniedrigte Glukosekonzentration i.PI. auf das Studienergebnis ausgeschlossen werden.

Bei den gemessenen Insulinkonzentrationen i.S. zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen. Der Konzentrationsverlauf entsprach der physiologischen Funktion von Insulin. Zu Beginn des Versuches zeigten sich dem halb-nüchternen Zustand der Probandinnen entsprechend niedrige Werte, die nach Einnahme des Mittagessens deutlich anstiegen.

Allerdings zeigte sich in der Insulingruppe nach in. Gabe ein stärkerer Abfall der C-Peptid-Konzentration i.S. Dies ist am ehesten auf den Übergang einer kleinen Menge des intranasal applizierten Insulins von der nasalen Schleimhaut in den systemischen Kreislauf zurückzuführen. Wie bereits oben erwähnt, könnte dies die Ursache für den leichten Abfall der Plasmaglukosekonzentration im Serum sein. Da sich durch den Übergang des exogenen Insulins in den systemischen Kreislauf aber keine Änderung der Insulinkonzentration i.S. zeigte, resultiert der Abfall der Konzentration des C-Peptids am wahrscheinlichsten durch eine Abschwächung der endogenen Insulinausschüttung (Benedict et al., 2008).

In beiden Substanzgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied für den Verlauf der Ghrelinkonzentration i.S. Entsprechend seiner physiologischen Funktion,

u.a. durch Stimulation der Produktion von orexigen wirkendem Neuropeptid Y und Agouti-related peptide im Hypothalamus (Nakazato et al., 2001, Cowley et al. 2003), zeigten sich die höchsten Werte vor der Mahlzeit mit nachfolgendem Abfall. Auch die gemessenen Leptinkonzentrationen i.S. waren in beiden Gruppen vergleichbar und zeigten keine signifikante Beeinflussung durch die in. Insulingabe.

Entsprechend den Ergebnissen anderer Studien (Bohringer et al., 2008; Thienel et al., 2017) zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit, dass die akute Einmalgabe von in. Insulin, im Gegensatz zur Langzeitgabe (Benedict et al., 2004; Hallschmid et al., 2008), keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol bei gesunden Probanden und Probandinnen hat. Die Cortisolkonzentrationen i.S. zeigten in beiden Gruppen einen dem circadianen Rhythmus entsprechenden Abfall über den Versuchstag. Die fehlenden Schwankungen sprechen dafür, dass die Probandinnen keinen ausgeprägten physischen oder psychischen Stress während des Versuches empfunden haben.

4.4 Befindlichkeit und Stimmung

Zusätzlich zu den kognitiven Parametern erfolgten auch regelmäßige Abfragen der Befindlichkeit und Stimmung der Probandinnen mittels vier standardisierter Fragebögen, um etwaige akute psychische Veränderungen durch die zentrale Insulingabe zu erfassen.

Die Auswertung der MDBF-Fragebögen erfolgte über die Erfassung von Adjektiven der drei bipolaren Befindlichkeitsdimensionen gute/schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe. Zusammenfassend zeigte die Auswertung, dass sich die Probandinnen während des Versuchstages in guter Stimmung befanden und sich zudem wach, ruhig und gelassen fühlten. Es war kein signifikanter Unterschied durch die Insulingabe nachweisbar.

Die oben genannte Befindlichkeitslage bestätigte sich bei der Auswertung der VAS-Fragebögen, deren Ergebnisse sich aus der Bewertung der Eigenschaften „ängstlich“, „fröhlich“, „gestresst“, „schläfrig“ und „konzentriert“ ergaben. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen.

Mittels einer Symptom-Rating-Skala wurden neuroglykopene, autonome und unspezifische Symptome abgefragt. Auch hier ergab die Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzgruppen und stimmt insgesamt mit den Ergebnissen des MDBF und der VAS überein. Die Auswertung der autonomen Werte zeigte ihren Höchstwert in beiden Substanzgruppen kurz vor dem Mittagessen. Dieser Höchstwert der sympathischen Aktivierung resultiert am ehesten durch die Wertung des Hungergefühls, und erklärt auch den Abfall der Werte nach dem Mittagessen. Auch wenn die Bewertung des Hungergefühls in der Insulingruppe im weiteren Versuchsablauf langsamer als in der Placebogruppe anstieg, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, unterstützt aber den in der vorliegenden Arbeit entdeckten signifikanten Unterschied unter Insulinbedingungen bei der Bewertung des globalen Appetits (s. 4.2). Bei der Auswertung der neuroglykopenen Symptome zeigten sich in beiden Substanzgruppen zu keinem Zeitpunkt Hinweise auf eine mögliche Hypoglykämie. Dies steht im Einklang mit den am Versuchstag gemessenen Blutzuckerkonzentrationen i.P., die sich stets im euglykämischen Bereich befanden. Die Auswertung der unspezifischen Symptome spiegelte die bereits in den MDBF und VAS eher gute und entspannte Stimmung wider. Die Werte für „Sattheit“ zeigten erwartungsgemäß einen gegenläufigen Verlauf zu der Wertung von „Hunger“, waren aber ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Auch die Auswertung der Kurzversion der Eigenschaftswörterliste erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzgruppen.

Zusammenfassend zeigten sich somit in den Auswertungen der vier Fragebögen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin- und Placebogruppe bezüglich Stimmung und Befindlichkeit. Dies steht formal im Widerspruch zu den Ergebnissen vorheriger Studien. Sowohl in Tierstudien (Marks et al., 2009; Grillo et al., 2011) als auch in Studien an Menschen (Kern et al.; 1999, Benedict et al., 2004) zeigten sich vermehrte Hinweise auf den positiven Einfluss von zentralnervösem Insulin auf Emotionen und Befindlichkeit. Benedict und Kollegen konnten sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter der Akut- und Langzeitgabe von in. Insulin einen signifikanten Einfluss von Insulin auf die Stimmung nachweisen. So gaben beide Geschlechter nach der akuten in. Insulinbehandlung ein erhöhtes Wohlbefinden und Selbstbewusstsein im Vergleich zur Placebogruppe an. Zudem konnten bei den

Männern sowohl nach der Akut- als auch Langzeitgabe von in. Insulin erhöhte Werte für Extravertiertheit gemessen werden, während dies bei den Frauen nur unter der Langzeitgabe nachweisbar war (Benedict et al., 2004). Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass sich das Studiendesign der oben genannten Arbeit deutlich von der vorliegenden Studie unterscheidet. Die gilt sowohl für die in. Insulindosis als auch die Testzeitpunkte, so dass eine direkte Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit nicht gegeben ist.

Klinisch relevant sind zudem Hinweise von Studien, dass der positive Effekt von in. Insulin auf die Befindlichkeit bei Erkrankungen mit reduzierter zentralnervöser Insulinsensitivität, wie z.B. bei Adipositas oder Diabetes mellitus, weniger ausgeprägt ist (Hallschmid et al., 2004; Marks et al., 2009). Somit sind weitere Studien zur genauen Eruiierung des entsprechenden Mechanismus notwendig und sinnvoll. Insgesamt deuten die fehlenden negativen Auswirkungen von in. Insulin auf die psychische Verfassung der Probandinnen aber zumindest in der vorliegenden Arbeit auf eine gute klinische Verträglichkeit der einmaligen in. Insulingabe hin.

4.5 Vigilanz

Als zusätzlich Kontrollparameter erfolgten wiederholte Testungen der Vigilanz. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Substanzgruppen. Dies steht im Widerspruch zu Studien, bei denen mittels Messung akustisch evozierter Potentiale ein verbessernder Einfluss von Insulin auf die Vigilanz und das Arbeitsgedächtnis gezeigt werden konnte (Kern et al., 1999 und 2001). Allerdings erfolgten die beiden oben genannten Studien bei Männern und es zeigten sich deutliche methodische Unterschiede zur vorliegenden Studie (u.a. iv. statt in. Insulingabe), so dass keine direkte Vergleichbarkeit möglich ist. Ausgehend von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, ist anzunehmen, dass die in. Gabe von Insulin keinen Einfluss auf die Vigilanz bei gesunden Frauen hat.

4.6 Kontrollparameter Blutdruck und Herzfrequenz

In verschiedene Studien mit männlichen Probanden konnte nachgewiesen werden, dass die systemische Insulingabe den Blutdruck und die Herzfrequenz beeinflussen kann. Die Studien zeigten allerdings zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (Rowe et al., 1981; Andersen et al., 1991; O'Callaghan et al., 1997; Kern et al., 2005).

Bezüglich des Einflusses von intranasal appliziertem Insulin auf Blutdruck und Herzfrequenz konnten Benedict und Kollegen 2005 nachweisen, dass die fraktionierte Gabe von 240 IU Insulin (20 IU alle 10 Minuten) bei gesunden Männern über zwei Stunden zeitabhängig zu einer leichten Erhöhung des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks führte, während die Herzfrequenz unbeeinflusst blieb. Im Vergleich dazu zeigte sich bei der subchronischen Gabe von 160 IU Insulin pro Tag (4x 40 IU) über 8 Wochen bei gesunden Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied bei den oben genannten Parametern (Benedict et al., 2005). Diese Erkenntnis ist für eine mögliche längerfristige Therapie mit intranasalem Insulin klinisch relevant.

Bei der hier vorliegenden Studie zeigte sich in beiden Substanzgruppen kein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen der regelmäßigen Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen. Dies könnte u.a. an den unterschiedlichen Applikationsbedingungen im Vergleich zum Versuch von Benedict et al. liegen (einmalige Gabe von 160 IU vs. 12×20 IU über zwei Stunden). Zudem war der leichte Einfluss auf die Vitalparameter bei der in. Insulingabe im Vergleich zur Placebogruppe, bei Benedict et al. erst nach 95-120 Minuten messbar. Dieser Zeitraum würde in unserer Studie formal nur die letzten zwei Messwerte beinhalten, so dass relevante Effekte außerhalb unserer Messperiode möglich wären. Hinzu kommt der mögliche Geschlechterunterschied und die Tatsache, dass in beiden Studien nur eine relativ kleine Stichprobe an Probanden und Probandinnen vertreten ist. Letztendlich kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer zeitlich verlängerten Messung der Vitalparameter signifikante Unterschiede in der Insulin- und Placebogruppe möglich gewesen wären.

5. Zusammenfassung

In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass die präprandiale Gabe von intranasalem, d.h. zentralnervös wirksamem Insulin zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme bei Männern, nicht aber bei Frauen führt. Bei beiden Geschlechtern konnte nach der Gabe allerdings eine verbesserte Gedächtnisleistung nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass Frauen eine geringere zentrale Sensitivität für den anorexigenen Insulineffekt haben als Männer, lässt allerdings die Frage offen, ob Faktoren wie der Zeitpunkt der Insulingabe hierbei eine Rolle spielen. Zudem ist bekannt, dass die Erinnerung an eine vorangegangene Mahlzeit den Verzehr von Snacks hemmt. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die postprandiale Gabe von intranasalem Insulin bei Frauen das Gedächtnis für eine zuvor verzehrte Hauptmahlzeit verbessern und mithin das Ausmaß einer späteren Nahrungsaufnahme beschränken kann.

In der vorliegenden randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurde deshalb an 30 gesunden Frauen (Alter: Placebo $23,13 \pm 0,99$ vs. Insulin $22,27 \pm 0,73$ Jahre, BMI: Placebo $21,13 \pm 0,36$ vs. Insulin $21,47 \pm 0,37$ kg/m²) die Auswirkung einer postprandialen intranasalen Insulingabe (160 IU) auf den freien und hinweisreiz-assoziierten Abruf der Erinnerung an die Nahrungsaufnahme, auf Appetit, Hunger, den Verzehr von Snacks sowie endokrine Parameter untersucht. Die Probandinnen erhielten im Labor direkt im Anschluss an ein standardisiertes Mittagessen (Pizza) intranasal Insulin oder Placebo. Zwei Stunden später wurde, unter dem Vorwand eines Geschmackstests, eine Messung des Verzehrs von Snacks (d.h. von Keksen dreier unterschiedlicher Geschmacksrichtungen) durchgeführt. Jeweils vor und nach dem Kekstest erfolgte eine Abfrage des Nahrungsgedächtnisses. Zudem erfolgten sowohl vor als auch nach der Insulingabe wiederholte Messungen des Arbeitsgedächtnisses mittels einer 2D-Objektplazierungsaufgabe am Computer und eines Zahlennachsprechttests. Appetit, Hunger und Befindlichkeit wurden mittels Fragebögen regelmäßig abgefragt. Ergänzend erfolgten regelmäßige Blutabnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Blutzucker, Insulin, C-Peptid, Leptin, Ghrelin, ACTH und Cortisol.

In der mit Insulin behandelten Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe keine signifikante Verbesserung des Nahrungsgedächtnisses. Die intranasale Insulingabe führte allerdings zu einer Verstärkung des postprandialen Sättigungsgefühls und zu einer verminderten Aufnahme von besonders belohnungsassoziierter Nahrung (d.h. von Schokoladenkeksen). Die Insulingabe hatte, im Gegensatz zu vorherigen Studien, keinen Einfluss auf die gemessenen kognitiven Parameter und die Befindlichkeit der Probandinnen und beeinflusste die gemessenen Blutparameter nur marginal.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die zentralnervöse Gabe von Insulin, sofern sie postprandial erfolgt, auch bei Frauen die Sättigung verstärkt und hemmenden Einfluss auf die Nahrungsaufnahme nimmt. Der beobachtete Sättigungseffekt scheint allerdings unabhängig von einer Beeinflussung des Gedächtnisses für vorher stattgefundene Nahrungsaufnahme zu sein. Somit zeigen diese Befunde im Kontrast zu bisher erbrachten Ergebnissen, dass Frauen ebenso wie Männer auf den anorexigenen Insulineffekt ansprechen, sofern das Insulin postprandial verabreicht wird. Ein möglicherweise entscheidender Faktor für die sättigende Wirkung von intranasalem Insulin bei Frauen scheint also der Zeitpunkt der Applikation zu sein. Da diese neue Erkenntnis auch für mögliche klinische Anwendungen relevant ist und die genauen geschlechtsspezifischen Wirkunterschiede der zentralen Insulinwirkung weiterhin noch nicht vollständig geklärt sind, empfiehlt es sich, in Zukunft weitere Studien zu diesem Themenkomplex durchzuführen.

6. Literaturverzeichnis

- Antin J, Gibbs J, Holt J, Young RC, Smith GP (1975) Cholecystokinin elicits the complete behavioral sequence of satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* 89, 784–790.
- Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W (2004) Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 29, 1326–1334.
- Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, Schultes B, Ratter F, Fehm HL, Born J, Kern W (2007) Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology* 32, 239–243.
- Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M (2008) Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 1339–1344.
- Berridge KC (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20, 1-25. doi: 10.1016/0149-7634(95)00033-b
- Berridge KC, Robinson TE (2003) Parsing reward. *Trends Neurosci* 26, 507–513. doi: 10.1016/S0166-2236(03)00233-9
- Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 191, 391-431. doi: 10.1007/s00213-006-0578-x
- Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW (2009) Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol* 9, 65-73. doi: 10.1016/j.coph.2008.12.014
- Berridge KC, Kringelbach ML (2015) Pleasure Systems in the Brain. *Neuron* 86, 646–664. doi: 10.1016/j.neuron.2015.02.018
- Berthoud H-R (2004) The caudal brainstem and the control of food intake and energy balance. In: Stricker EM, Woods SC, eds. *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Volume 14. New York: Plenum, 195-240.
- Berthoud HR (2008) The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul Pept* 149, 15-25. doi: 10.1016/j.regpep.2007.08.024
- Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD (2017) Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology* 152, 1728-1738. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.050
- Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, Marsden PK, Amiel SA (2002) The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 51, 3384–3390.

- Bohringer A, Schwabe L, Richter S, Schachinger H (2008) Intranasal insulin attenuates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1394–1400.
- Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL (2002) Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 5, 514–516.
- Cabanac M (1971) Physiological role of pleasure. *Science* 173, 1103-1107.
doi: 10.1126/science.173.4002.1103
- Castro DC, Berridge KC (2014) Advances in the neurobiological bases for food 'liking' versus 'wanting'. *Physiol Behav* 136, 22-30.
doi: 10.1016/j.physbeh.2014.05.022.
- Chen M, Woods SC, Porte D (1975) Effect of cerebral intraventricular insulin on pancreatic insulin secretion in the dog. *Diabetes* 24, 910–914.
doi: /10.2337/diab.24.10.910
- Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC (2006) Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes* 55, 978–987.
- Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, Berthoud HR, Seeley RJ, Tschöp MH (2017) Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell* 168, 758-774.
doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025
- Coppari R, Ichinose M, Lee CE, Pullen AE, Christopher DK, McGovern RA, Tang V, Liu SM, Ludwig T, Chua SC, Lowell BB, Elmquist JK (2005) The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metab* 1, 63-72.
- Cowley M, Smart J, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ (2001) Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411, 480–484.
doi: 10.1038/35078085
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL (2003) The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37, 649-661.
doi: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1
- Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B (2012) Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 69, 29–38.
doi: 10.1001/archneurol.2011.233
- Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH (2018) Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci* 195, 44–52.
doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.025

- Gonçalves RFDM, Barreto DA, Monteiro PI, Zangeronimo MG, Castelo PM, van der Bilt A, Pereira LJ (2019) Smartphone use while eating increases caloric ingestion. *Physiol Behav* 204, 93–99. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.02.021
- Davidson TL, Jones S, Roy M, Stevenson RJ (2019) The Cognitive Control of Eating and Body Weight: It's More Than What You "Think". *Front Psychol* 10, 62. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00062.
- de Castro JM (1994) Family and friends produce greater social facilitation of food intake than other companions. *Physiol Behav* 56, 445-455. doi: 10.1016/0031-9384(94)90286-0
- Fedoroff IC, Polivy J, Herman CP (1997) The effect of pre-exposure to food cues on the eating behavior of restrained and unrestrained eaters. *Appetite* 28, 33-47. doi: 10.1006/appe.1996.0057
- Fruehwald-Schultes B, Kern W, Oltmanns KM, Sopke S, Toschek B, Born J, Fehm HL, Peters A (2001) Metformin does not adversely affect hormonal and symptomatic responses to recurrent hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4187–4192. doi: 10.1210/jcem.86.9.7790
- Gerozissis K (2003) Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol* 23, 1–25.
- Gorman BS, Allison DB (1995) Measures of restrained eating. In: Allison DB (Hrsg.): *Handbook of Assessment Methods for Eating Behaviours and Weight-Related Problems*. 1. Aufl., 149–184, Sage, Thousand Oak, CA, USA
- Grill HJ, Hayes MR (2012) Hindbrain neurons as an essential hub in the neuroanatomically distributed control of energy balance. *Cell Metab* 16, 296–309.
- Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W (2004) Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes* 53, 3024–3029.
- Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W (2008) Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int. J. Obes* 32, 275–282. doi: 10.1038/sj.ijo.0803722
- Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Möller M, Rasch B, Born J, Schultes B, Kern W (2010) Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* 59, 1101–1107.
- Hallschmid, M (2021) Intranasal Insulin for Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* 35, 21–37. doi: 10.1007/s40263-020-00781-x
- Hasselbalch SG, Knudsen GM, Videbaek C, Pinborg LH, Schmidt JF, Holm S, Paulson OB (1999) No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans. *Diabetes* 48, 1915–1921.

- Henneberg N, Hoyer S (1994) Short-term or long-term intracerebroventricular (i.c.v.) infusion of insulin exhibits a discrete anabolic effect on cerebral energy metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 175, 153–156.
- Higgs S (2002) Memory for recent eating and its influence on subsequent food intake. *Appetite* 39, 159–166. doi: 10.1006/appe.2002.0500
- Higgs S (2005) Memory and its role in appetite regulation. *Physiol Behav* 85, 67-72. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.04.003
- Higgs S, Williamson AC, Attwood AS (2008) Recall of recent lunch and its effect on subsequent snack intake. *Physiol Behav* 94, 454-462. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.02.011
- Higgs S, Woodward M (2009) Television watching during lunch increases afternoon snack intake of young women. *Appetite* 52, 39-43. doi: 10.1016/j.appet.2008.07.007
- Higgs S (2016) Cognitive processing of food rewards. *Appetite* 104, 10-17. doi: 10.1016/j.appet.2015.10.003
- Higgs S, Spetter MS, Thomas JM, Rotshtein P, Lee M, Hallschmid M, Dourish CT (2017) Interactions between metabolic, reward and cognitive processes in appetite control: Implications for novel weight management therapies. *J Psychopharmacol* 31, 1460-1474. doi: 10.1177/0269881117736917
- Huang CC, Lee CC, Hsu KS (2010) The role of insulin receptor signaling in synaptic plasticity and cognitive function. *Chang Gung Med J* 33, 115–125.
- Illum L (2000) Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci* 11, 1-18. doi: 10.1016/s0928-0987(00)00087-7
- Janke W, Debus G (1978) Die Eigenschaftswörterliste (EWL). Hogrefe, Göttingen
- Kelley AE, Bakshi VP, Haber SN, Steininger TL, Will MJ, Zhang M (2002) Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol Behav* 76, 365-77. doi: 10.1016/s0031-9384(02)00751-5
- Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR (2014) Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 63, 2232–2243. doi: 10.2337/db14-0568
- Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M (2010) Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab* 95, E468–E472. doi: 10.1210/jc.2010-0744
- Krug R, Mohwinkel L, Drotleff B, Born J, Hallschmid M (2018) Insulin and estrogen independently and differentially reduce macronutrient intake in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 1393–1401.

- Kullmann S, Frank S, Heni M, Ketterer C, Veit R, Häring HU, Fritsche A, Preissl H (2013) Intranasal insulin modulates intrinsic reward and prefrontal circuitry of the human brain in lean women. *Neuroendocrinology* 97, 176-82. doi: 10.1159/000341406
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, 194–198.
- Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R, de Kloet ER (2010) Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 853-866.
- Peciña S, Berridge KC (2005) Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci* 25, 11777-11786. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2329-05.2005
- Pohl J, Frohnau G, Kerner W, Fehm HL, Wolfsdorf G (1997) Symptom awareness is affected by the subjects' expectations during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes Care* 20, 796-802. doi: 10.2337/diacare.20.5.796
- Polivy J, Herman CP (2020) Overeating in Restrained and Unrestrained Eaters. *Front Nutr* 7, 30. doi: 10.3389/fnut.2020.00030
- Psichas A, Reimann F, Gribble FM (2015) Gut chemosensing mechanisms. *J Clin Invest* 125, 908-917. doi: 10.1172/JCI76309
- Pudel D, Westenhöfer J (1989) Fragebogen zum Eßverhalten (FEV). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen
- Qiu J, Wagner EJ, Rønnekleiv OK, Kelly MJ (2018) Insulin and leptin excite anorexigenic pro-opiomelanocortin neurones via activation of TRPC5 channels. *J Neuroendocrinol* 30, 10.1111/jne.12501. doi:10.1111/jne.12501
- Rogers PJ, Hill AJ (1989) Breakdown of dietary restraint following mere exposure to food stimuli: interrelationships between restraint, hunger, salivation, and food intake. *Addict Behav* 14, 387–397. doi: 10.1016/0306-4603(89)90026-9
- Rozin P, Dow S, Moscovitch M, Rajaram S (1998) What Causes Humans to Begin and End a Meal? A Role for Memory for What Has Been Eaten, as Evidenced by a Study of Multiple Meal Eating in Amnesic Patients. *Psychological Science* 9, 392–396. doi:10.1111/1467-9280.00073
- Saito A, Sankaran H, Goldfine ID, Williams JA (1980) Cholecystokinin receptors in the brain: characterization and distribution. *Science* 208, 1155-1156.
- Santiago JCP, Hallschmid M (2019) Outcomes and clinical implications of intranasal insulin administration to the central nervous system. *Exp Neurol* 317, 180-190. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.007
- Schmid V, Kullmann S, Gfrörer W, Hund V, Hallschmid M, Lipp HP, Häring H-U, Preissl H, Fritsche A, Heni M (2018) Safety of intranasal human insulin: a review. *Diabetes Obes Metab* 20, 1563–1577. doi: 10.1111/dom.13279

- Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T (2012) Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 366-76. doi: 10.1210/jc.2011-1802
- Stroebe W (2002) Übergewicht als Schicksal? Die kognitive Steuerung des Essverhaltens. *Psychologische Rundschau* 53, 1422.
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1997) Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Hofgrete, Göttingen
- Stunkard AJ, Messick S (1985) The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 29, 71–83.
- Suwalska J, Bogdański P (2021) Social Modeling and Eating Behavior-A Narrative Review. *Nutrients*. 13:1209. doi: 10.3390/nu13041209
- Tewes U (1994) Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R). 2. Aufl., Huber, Bern
- Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JPH, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR (1996) A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379, 69–72.
- Tschöp MH, Finan B, Clemmensen C, Gelfanov V, Perez-Tilve D, Müller TD, DiMarchi RD (2016) Unimolecular Polypharmacy for Treatment of Diabetes and Obesity. *Cell Metab* 24, 51-62. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.021
- Unger JW, Livingston JN, Moss AM (1991) Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 36, 343–362. doi: 10.1016/0301-0082(91)90015-S
- van Strien T, Frijters JER, van Staveren WA, Defares PB, Deurenberg P (1986) The predictive validity of the Dutch Restrained Eating Scale. *Int J Eat Disord* 5, 747–755.
- Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J (1993) Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 42, 1233–1237. doi: 10.2337/diab.42.9.1233
- West EA, DesJardin JT, Gale K, Malkova L (2011) Transient inactivation of orbitofrontal cortex blocks reinforcer devaluation in macaques. *J Neurosci* 31, 15128-15135. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3295-11.2011
- Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D (1979) Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 282, 503–505. doi: 10.1038/282503a0
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW (1998) Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280, 1378–1383.
- Woods SC, D’Alessio DA (2008) Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 93, S37-S50. doi:10.1210/jc.2008-1630

7. Anhänge

7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

- Abb. 1: Ergebnis der ersten Erinnerungsabfrage des Mittagessens mit Darstellung der erinnerten Anzahl der verzehrten Minipizzen und Pizzasorten (S.35)
- Abb. 2: Ergebnis der zweiten Erinnerungsabfrage des Mittagessens mit Darstellung der erinnerten Anzahl der verzehrten Pizzastücke allgemein und pro Pizzasorte (S. 36)
- Abb. 3: Darstellung der erinnerten Kekseinzelstücke pro Kekssorte ohne Kenntnis der Keksmarke und nach Nennung der Keksmarke (s. 37)
- Abb. 4: Graphische Darstellung der erreichten Punkte beim Zahlennachsprechttest (S. 38)
- Abb. 5: Prozentueller Anteil an richtigen Antworten beim Memory-Spiel in den jeweiligen Substanzgruppen (S. 38)
- Abb. 6: Vergleich der verzehrten Keksmenge (in kcal) pro Kekssorte (S. 39)
- Abb. 7: Vergleich der verzehrten Kekseinzelstücke pro Kekssorte (S. 40)
- Abb. 8: Zeitlicher Verlauf des Appetits und des Bedürfnisses nach generellem, süßem und herzhaftem Essen (S. 42)
- Abb. 9: Vergleich des Schmackhaftigkeits-Ratings zwischen den Substanzgruppen (S. 45)
- Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Plasmaglukosekonzentration (S. 47)
- Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der Insulinkonzentration i.S. (S. 47)
- Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der Konzentration von C-Peptid i.S. (S. 48)
- Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Leptinkonzentration i.S. (S. 49)
- Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der Ghrelinkonzentration i.S. (S. 49)
- Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der ACTH-Konzentration i.S. (S. 50)
- Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Cortisolkonzentration i.S. (S. 50)
- Abb. 17: Durchschnittliche Reaktionszeiten bei der Vigilanztestung (S. 51)
- Abb. 18: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittels MDBF gemessenen Befindlichkeitsdimensionen (S. 53)
- Abb. 19: Zeitliche Darstellung des autonomen Symptoms „Hunger“ (S. 55)
- Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der autonomen Symptome (S. 55)

Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der neuroglykopenen Symptome (S. 56)

Abb. 22: Zeitlicher Verlauf der systolischen u. diastolischen Blutdruckwerte (S. 58)

Abb. 23: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (S. 58)

Tabellen

Tab. 1: Vergleich der Teilnahme Kriterien der Insulin- und Placebo-Gruppe (S. 21)

Tab. 2: Versuchsablauf im zeitlichen Überblick (S. 24)

Tab. 3: Übersicht der Nährwertangaben der verwendeten Kekssorten pro 100g
(S. 28)

Tab. 4: Einteilung der Symptome der Symptom-Rating-Skala (s. 31)

Tab. 5: Übersicht der erfolgten Verzehrmenen während des Kekstests (S. 41)

Tab. 6: Übersicht der Schmackhaftigkeitsbewertung (S. 44)

7.2 Versuchsprotokoll

Protokoll – Insulin und Geschmackspräferenzen

Raum _____

Datum: _____

Probanden-ID: _____

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen? _____

Wann sind Sie heute aufgestanden? _____

Wie viele Stunden haben Sie in der letzten Nacht geschlafen? _____

letzte Mahlzeit: _____ um: _____

Was genau haben Sie zum Frühstück gegessen?

heute kein Alkohol/Koffein: _____

Einwilligungserklärung unterschrieben?

| Uhrzeit real | Geplante Uhrzeit |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>11.15: ⇨ Memory ⇨ Digit Span</p> <p>⇨ Vigilanz ⇨ 1. MDBF ⇨ 2. VAS ⇨ 3. Symptom-Rating Skala ⇨ 4. EWL-K</p> <p>Im Anschluss: i.v.-Zugang legen ⇨ 1. Blutabnahme, BZ: _____ (Zeitpunkt: _____ h) C-Peptid, Insulin, Leptin, Ghrelin, Glukagon, ACTH, Cortisol, Katecholamine</p> <p>RR: _____ mmHg, Puls: _____</p> |
| | <p>12.30 - 12.45: Mittagessen</p> <p>Minipizzen (2 × Hawaii, 2 × Schinken, 1 × 3 Käse, 1 × Salami → ca. 400 kcal) + 1 Flasche Wasser. <i>Instruktion:</i> Bitte essen Sie alles auf. Das ist wichtig, um die Ratingbedingungen bei allen Probandinnen möglichst konstant und fair zu halten.</p> <p><i>Alles aufgegessen?</i> ► Rating Mittagessen</p> |
| | <p>12.45: wenn Mittagessen beendet:</p> <p>⇨ 2. Blutabnahme, BZ: _____ (Zeitpunkt: _____ h)</p> <p>RR: _____ mmHg, Puls: _____</p> <p>⇨ 1. MDBF ⇨ 2. VAS ⇨ 3. Symptom-Rating Skala ⇨ 4. EWL-K</p> |

Im Anschluss bzw. 13.00: Insulin- bzw. Placebogabe

Innerhalb 16 min 16 Sprühstöße (insg. 1.6 ml), d.h. alle 60 sec 1 Sprühstoß (à 0.1 ml; dabei Nasenloch wechseln)

| | Minute | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|-----------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Nasenloch | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | |

13.20: Digit span**13.45:**

⇒ 3. Blutabnahme, BZ: _____ (Zeitpunkt: _____ h)

RR: _____ mmHg, Puls: _____

⇒ **Memory**

- ⇒ Vigilanz
- ⇒ 1. MDBF
- ⇒ 2. visuelle Analogskala
- ⇒ 3. Symptom-Rating Skala
- ⇒ 4. EWL-K

14.15:

⇒ 4. Blutabnahme, BZ: _____ (Zeitpunkt: _____ h)

RR: _____ mmHg, Puls: _____

⇒ **Digit span**

- ⇒ 1. MDBF
- ⇒ 2. visuelle Analogskala
- ⇒ 3. Symptom-Rating Skala

14. 45:

⇒ 5. Blutabnahme, BZ: _____ (Zeitpunkt: _____ h)

RR: _____ mmHg, Puls: _____

- ⇒ Vigilanz
- ⇒ 1. MDBF
- ⇒ 2. visuelle Analogskala
- ⇒ 3. Symptom-Rating Skala
- ⇒ 4. EWL-K

15.10: ⇒ Recall Mittagessen (free recall)

15.15: Kekstest (15 Stück pro Sorte) & Rating + 1 Glas Wasser

Instruktion: Als letztes würden wir gern noch einen Geschmackstest mit Ihnen durchführen. Ich habe hier drei verschiedene, Ihnen sicherlich auch bekannte Kekssorten. Wir möchten Sie bitten, die Kekssorten so genau wie möglich zu beurteilen. Es ist für uns wichtig, dass Sie eine möglichst detaillierte Beurteilung abgeben. Nehmen Sie sich also von den Keksen so viel, wie sie möchten, um eine genaue Einschätzung treffen zu können.

Wenn Sie die Kekse geschmacklich eingeschätzt haben, dürfen Sie sich gern bedienen und so viel davon essen, wie Sie möchten (da diese nach dem Test sowieso wegwerfen würden).

| | |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 15.25: ⇒ 6. Blutabnahme, BZ: _____ (Zeitpunkt: _____ h) RR: _____ mmHg, Puls: ⇒ 1. MDBF ⇒ 2. visuelle Analogskala ⇒ 3. Symptom-Rating Skala ⇒ 4. EWL-K |
| | 15.40: ⇒ Recall: Abfrage Mittagessen + Abfrage Keksesen |
| | 15.50: Debriefing |

| Versuchszeit (h:min) | 8.Zeit | 9.Zeit 10.(real) | 11.Nr. | 12.BZ | 13.hGH, Insulin Cortisol, Serum R 500 µl, C- Peptid | ACTH 300 µl, Ghrelin, Glucagon, EDTA-Re- serve 500 µl | Catecholamine |
|-------------------------|--------|---------------------|--------|-------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| | | | | | Serum 1,5 ml | Plasma 2 ml | 5 ml |
| 0 | 12.00 | | 1 | | | | |
| +45 | 12.45 | | 2 | | | | |
| +1.50 | 13.50 | | 3 | | | | |
| +2.20 | 14.20 | | 4 | | | | |
| +2.50 | 14.50 | | 5 | | | | |
| +3.25 | 15.25 | | 6 | | | | |

Kontodaten?

Telefonnummern:

→Trägerdienst: 6.30-14.30 Tel. 3121
14.30-22.30 Tel. 3317
Wochenende Tel. 1890
Pieper 0-1613

→Pieper Arzt/Notaufnahme: Sebastian Schmid (06 – 2210); Kamila Jauch-Chara (06 -1871),
Notaufnahme 3417 oder 6032

7.3. Genehmigung durch die Ethikkommission

Die vorliegende klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck ohne Einwände begutachtet. Die Genehmigung liegt dem Doktorvater Prof. Dr. rer. hum. biol. Manfred Hallschmid unter dem Aktenzeichen 08-229 mit dem Datum vom 05.02.2009 vor.

8. Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Hallschmid für die Überlassung des Dissertationsthemas und der zuverlässigen Begleitung sowohl während der Versuchsphase als auch bei der statistischen Auswertung und beim Verfassen der Dissertation bedanken. Ich weiß die zweite Chance sehr zu schätzen.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Born für die Bereitstellung der Versuchsmaterialien und Laborräume.

Für die technische und organisatorische Einarbeitung und Unterstützung bedanke ich mich bei Frau Kirstin Nordhausen und Frau Dipl.-Psych. Monique Friedrich.

Für die zuverlässige Bearbeitung der Blutproben bedanke ich mich bei den MTAs im Labor des Instituts für Neuroendokrinologie und dem Institut für klinische Chemie.

Meinem Partner Dr. Stephan Jablonski danke ich für sein Korrekturlesen und die Ermutigung, meine Dissertation doch noch abzuschließen.

Meiner Mutter danke ich vielmals für ihr Korrekturlesen und ihre Formatierungshilfe.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken, ohne deren stetige Unterstützung und Ermutigung mein Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen wären. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.