

Aus der Medizinischen Klinik 1
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jens U. Marquardt

In Zusammenarbeit mit: Prof. Dr. Manfred Hallschmid
Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie Universität Tübingen

Auswirkungen der visuellen Darbietung von Essensbildern auf den Glukosestoffwechsel normalgewichtiger Männer

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Elena Albers
aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jens Marquardt

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Christina Andreou

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.01.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Energiehomöostase.....	2
1.1.1 Antizipation der Nahrungsaufnahme.....	4
1.1.2 Die kephale Phase der Insulinausschüttung.....	6
1.2 Effekte der visuellen Stimulation mit Nahrungsmittelreizen.....	8
1.3 Glukosehomöostase und möglicher Einfluss durch visuelle Reize.....	13
1.4 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Probanden.....	16
2.2 Studiendesign	17
2.3 Versuchsablauf	17
2.3.1 Überblick.....	17
2.3.2 Aufbereitung der Blutproben im Labor	19
2.4 Untersuchungsmethoden	20
2.4.1 Biometrische Messungen	20
2.4.2 Die Präsentation der visuellen Stimuli	21
2.4.3 Der orale Glukosetoleranztest	22
2.4.4 Das orale Minimal Model	22
2.4.5 Die Fragebögen	24
2.4.6 Der Kekstest.....	25
2.5 Statistische Methoden	25
3 Ergebnisse.....	27

3.1	Biometrische Daten	27
3.2	Parameter des Glukosestoffwechsels	27
3.2.1	Glukose	28
3.2.2	Insulin und C-Peptid	29
3.2.3	Ergebnisse des oralen Minimal Models	30
3.3	Glukagon-like Peptide 1	31
3.4	Kortisol	32
3.5	Blutdruck und Herzfrequenz.....	32
3.6	Fragebögen.....	33
3.7	Kekstest	34
4	Diskussion	35
4.1	Regulation der Glukosekonzentration	37
4.2	Potenzielle Effekte von GLP-1	41
4.3	Limitationen und Ausblick.....	43
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis.....	47
7	Anhänge	56
7.1	Versuchsprotokoll.....	56
7.2	Fragebögen.....	60
7.3	Ethikvotum	63
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	64
9	Danksagung.....	65
10	Lebenslauf	66

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance
AUC	Area under the curve
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBBM	Center of Brain, Behavior and Metabolism
C-Peptid	Connecting Peptid
CPIR	Cephalic phase insulin release
DI	Dispositionsindex
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
g	Erdschwerebeschleunigung
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein
kcal	Kilokalorie
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PC	Prohormonkonvertase
SI	Insulinsensitivität
SEM	Standard Error of the Mean
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VFC	Visual Food Cues

1 Einleitung

Heutzutage sehen sich Menschen nahezu permanent Essensreizen ausgesetzt, sei es in Form analoger und digitaler Werbung oder aufgrund des Überangebots an schnell und ständig verfügbaren Nahrungsmitteln. Die beworbenen Lebensmittel repräsentieren häufig eine unausgewogene Ernährung und sind reich an Fett und Zucker (Mink et al., 2010). Wie diese sensorischen Reize mit der Stimulation von bestimmten Hirnzentren, hedonischen Aspekten der Nahrungsaufnahme und Stoffwechselprozessen zusammenhängen, wurde bereits in einer Vielzahl von Studien untersucht und ist auch weiterhin von aktuellem Forschungsinteresse.

Um die bisher bekannten Auswirkungen von visueller Stimulation mit Nahrungsbildern auf den Menschen darzulegen, soll im Folgenden zunächst auf die physiologische, zentralnervöse und hormonelle Regulation der Energiehomöostase und der präprandialen Phase der Nahrungsaufnahme eingegangen werden.

Die äußerst zahlreichen visuellen Nahrungsstimuli könnten gegebenenfalls zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme führen. Diese gesteigerte Kalorienaufnahme könnte mithin zu der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas beitragen (Schienkiewitz et al., 2017). Die Adipositas ist ein wichtiger Einflussfaktor in der Genese von multiplen Erkrankungen, wie zum Beispiel kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperurikämie und Gelenkschäden. Die Untersuchung möglicher neuroregulativer Einflüsse auf den menschlichen Stoffwechsel könnte in Zukunft zu Erkenntnissen beitragen, die neben bekannten genetischen, physiologischen und psychologischen Faktoren zur Entstehung von Adipositas beitragen. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb der Frage nachgegangen, welchen Einfluss visuelle Nahrungsstimuli auf die durch einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) herausgeforderte Glukosehomöostase junger, gesunder Männer ausüben.

1.1 Die Energiehomöostase

Als zentrales Steuerelement des Körpers steht das Gehirn im ständigen Informationsaustausch mit stoffwechselrelevanten Geweben wie Gastrointestinaltrakt, Leber, Pankreas und Fettgewebe, und kann, um unter verschiedenen Lebensbedingungen das Vorhandensein von Brennstoffen zu gewährleisten, Einfluss auf Metabolismus und Nahrungsaufnahme nehmen. Die Afferenzen werden über hormonelle Botenstoffe und neuronale Weiterleitung aus den Geweben an das zentrale Nervensystem geleitet und geben z.B. Auskunft über Dehnungszustände im Gastrointestinaltrakt und das Vorhandensein von Nährstoffen. Über efferente Neurone aus dem zentralen Nervensystem kann wiederum Einfluss auf periphere Stoffwechselprozesse genommen werden, so können zum Beispiel die Magen-Darm-Motilität und Hormonfreisetzungen aus Geweben gesteuert und unter verschiedenen Bedingungen angepasst werden (Jänig, 2019). Vegetative Neurone können Glykolyse und Glykogenese in der Leber, die Freisetzung von Insulin und Glukagon aus dem Pankreas und die Lipolyse im Fettgewebe beeinflussen (Ahrén, 2000; Bartness et al., 2010; Shimazu & Fujimoto, 1971). Die Regulation der Nahrungsaufnahme wird dabei kurzfristig gesteuert, die Regulation der Energiespeicher unterliegt dagegen einer Langzeitregulation (Jänig, 2019, s. Abb. 1). Afferenzen werden über den Nervus vagus an den Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms, über Glukose- und Lipidkonzentrationen im Blut und über Hormone an Hypothalamus und Area postrema des Hirnstammes gesendet (Jänig, 2019). Insulin gehört gemeinsam mit Leptin zu den sogenannten „Fettgewebs-Signalen“, das bedeutet, dass ihre Konzentrationen proportional zum Körperfett stehen und über ihre Plasmakonzentrationen mit dem Hypothalamus kommunizieren (Seeley & Woods, 2003). Sie spielen vor allem in der langfristigen Regulation der Energiehomöostase eine Rolle (s. Abb. 1). Weiterhin handelt es sich bei den bekannten an der Stoffwechselregulation beteiligten gastrointestinalen Hormonen unter anderem um Cholecystokin (CCK), Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1), pankreatisches Peptid (PP), Peptid YY (PYY) und Ghrelin. Sie können in sogenannte orexigene (griech. „orexis“ = Verlangen, Appetit), appetitanregende Hormone, und anorexigene, sättigungsvermittelnde, Hormone unterteilt werden (Emilien & Hollis, 2017). Dabei wird Ghrelin als einziges orexigenes

Hormon verstanden, das während Hungerzuständen vermehrt aus der Magenmukosa ausgeschüttet wird und die Nahrungsaufnahme anregt (Inui et al., 2004).

Im Gegensatz dazu steht das GLP-1, das als anorexigenes Hormon von den L-Zellen des Intestinums sezerniert wird (Müller et al., 2019). Das multifaktoriell wirksame Hormon findet auf Grund seines stoffwechselbeeinflussenden Potentials bereits u.a. bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Anwendung. Es weist neben positiven Einflüssen auf Glukosestoffwechsel und Nahrungsaufnahme, z.B. über Hemmung der Magenentleerung, auch kardioprotektive, neuroprotektive und entzündungshemmende Eigenschaften auf (Müller et al., 2019). Die Gabe von GLP-1-Analoga führt nicht nur zu einer geringeren Nahrungsaufnahme, sondern auch dauerhaft zur Gewichtsabnahme (Mehta et al., 2016; Wadden et al., 2013).

Gemeinsam mit GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Peptid) gehört GLP-1 zu den Inkretinen, darunter werden gastrointestinale Hormone verstanden, die nahrungsabhängig zu einer gesteigerten Insulinsekretion führen. Als Inkretin-Effekt versteht man dabei die im Vergleich zu einer intravenösen Glukoseapplikation gesteigerte Insulinsekretion bei oraler Glukoseaufnahme (Staiger et al., 2014). GLP-1 führt neben der Förderung der Insulinsekretion auch zur Hemmung der Glukagonsekretion und nimmt somit an der Steuerung des Glukosestoffwechsels teil (Andersen et al., 2018). Die Stimulation der Insulinsekretion erfolgt über die Bindung an Rezeptoren im Pankreas und ist abhängig von der gleichzeitigen Anwesenheit von Glukose im Blut (Andersen et al., 2018). Nach einer Nahrungsaufnahme kommt es in einem biphasischen Zeitverlauf zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des GLP-1 (Herrmann et al., 1995). Die frühe Phase des Anstiegs beginnt bereits nach 5 Minuten und ist von kurzer Dauer, die späte Phase beginnt nach 30 Minuten und ist länger andauernd (Herrmann et al., 1995; Kim & Egan, 2008). Die L-Zellen befinden sich sowohl im Dün- als auch im Dickdarm, die Mehrheit der Zellen ist dabei im distalen Ileum lokalisiert (Kim & Egan, 2008). Die GLP-1-Sekretion wird sowohl durch direkten Kontakt der L-Zellen zu Nährstoffen, als auch über endokrine und neuronale Afferenzen stimuliert (Kim & Egan, 2008, Rocca & Brubaker, 1999). GLP-1 führt zu einer Verzögerung der Magenentleerung und Verlängerung der Magendehnung und wird dementsprechend mit der Auslösung des Sättigungsgefühls in Verbindung

gebracht (Little et al., 2006). Die genauen Mechanismen, die zu einer Hemmung des Appetits durch GLP-1 führen, sind noch nicht bewiesen, es wird jedoch auf Grund von entsprechenden Rezeptoren auf eine Verbindung zum Nucleus arcuatus im Hypothalamus geschlossen (Alvarez et al., 2005). Zudem konnte durch Versuche am Rattenhirn gezeigt werden, dass intestinales GLP-1 über vagale Afferenzen zu einer Aktivierung des Nucleus tractus solitarii führen könnte (Hisadome et al., 2010).

1.1.1 Antizipation der Nahrungsaufnahme

Der Mensch muss evolutionär bedingt darauf vorbereitet sein, sich sowohl an längere Zustände des Fastens anzupassen als auch bei Nahrungszufuhr größere Mengen von Nahrung verstoffwechseln zu können und die Energiespeicher aufzufüllen. Die Vorbereitung des Stoffwechsels auf die folgende Energiezufuhr beginnt bereits präprandial in der antizipatorischen (lateinisch „anticipatio“ = Vorwegnahme, Vorgriff) Phase. Dieser auch als kephale (griech. „kephale“ = Kopf) Phase bezeichnete Abschnitt beschreibt die erste Phase der Verdauung und bereitet den Menschen auf eine Mahlzeit vor. Sie wird aktiviert durch Anblick, Geruch, Geschmack und das bloße Denken an eine Mahlzeit (Feldman & Richardson, 1986). Folglich kommt es zur Sekretion von Magensäure, Verdauungsenzymen und Hormonen, wie z.B. Ghrelin und Insulin (Löffler, 2014; Simon et al., 1986, s. auch Kap. 1.1.2). Zu Beginn des 19. Jahrhunderts führte Herr Pavlov eine Reihe von Experimenten zur Beschreibung der klassischen Konditionierung durch. Zu Beginn einer Mahlzeit, also einem vital bedeutsamen Stimulus, beobachtete Pavlov bei Hunden einen Speichelfluss. Dieser konnte durch einen unkonditionierten Stimulus, dem Läuten einer Glocke, zunächst nicht ausgelöst werden. Im Rahmen einer klassischen Konditionierung wurde vor Verabreichung jeder Mahlzeit eine Glocke geläutet. Am Ende der Trainingsphase reagierten die Hunde bereits auf das Klingeln der Glocke mit der erlernten physiologischen Antwort: Nach auditiver Wahrnehmung des Klingelns der Glocke setzte bei den Hunden die Produktion von Speichelfluss ein (Pavlov, 1902). Bereits hier konnte also eine Antizipation der Nahrungsaufnahme beobachtet werden und ein äußerer Reiz als Auslöser der Speichelproduktion angelernt werden. In einer Studie

von Feldman konnte gezeigt werden, dass der Anblick einer zubereiteten Mahlzeit neben der Magensäuresekretion zu einer erhöhten Gastrinkonzentration im Blut führt (Feldman & Richardson, 1986).

Ein wichtiges Hormon der präprandialen Phase ist das orexigene Polypeptid Ghrelin, das bei Hungerzuständen von den oxyntischen Zellen des Magens ins Blut sezerniert wird. Im Nüchternzustand zeigen sich erhöhte Werte, insbesondere vor einer Mahlzeit steigt die Konzentration im Blut an. Die Peptide erreichen u.a. den Nucleus arcuatus des Hypothalamus und über Signalwege des Nervus vagus den Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm. Von hier aus werden Signale an multiple weitere Hirnregionen weitergeleitet, die in Zusammenhang mit der Verarbeitung von Appetit, Hunger und Nahrungsaufnahme stehen (Löffler, 2014).

Schüssler et. al. wiesen nach, dass Ghrelin nach Exposition von Essensbildern bei normalgewichtigen, nicht hungrigen Männern ansteigt. Das deutet darauf hin, dass die Ausschüttung des Hormons durch das zentrale Nervensystem reguliert wird (Schüssler et al., 2012). In der letzten Studie unserer Arbeitsgruppe konnte hingegen keine Veränderung der Ghrelinkonzentration durch Essensbilder beobachtet werden (Brede et al., 2017).

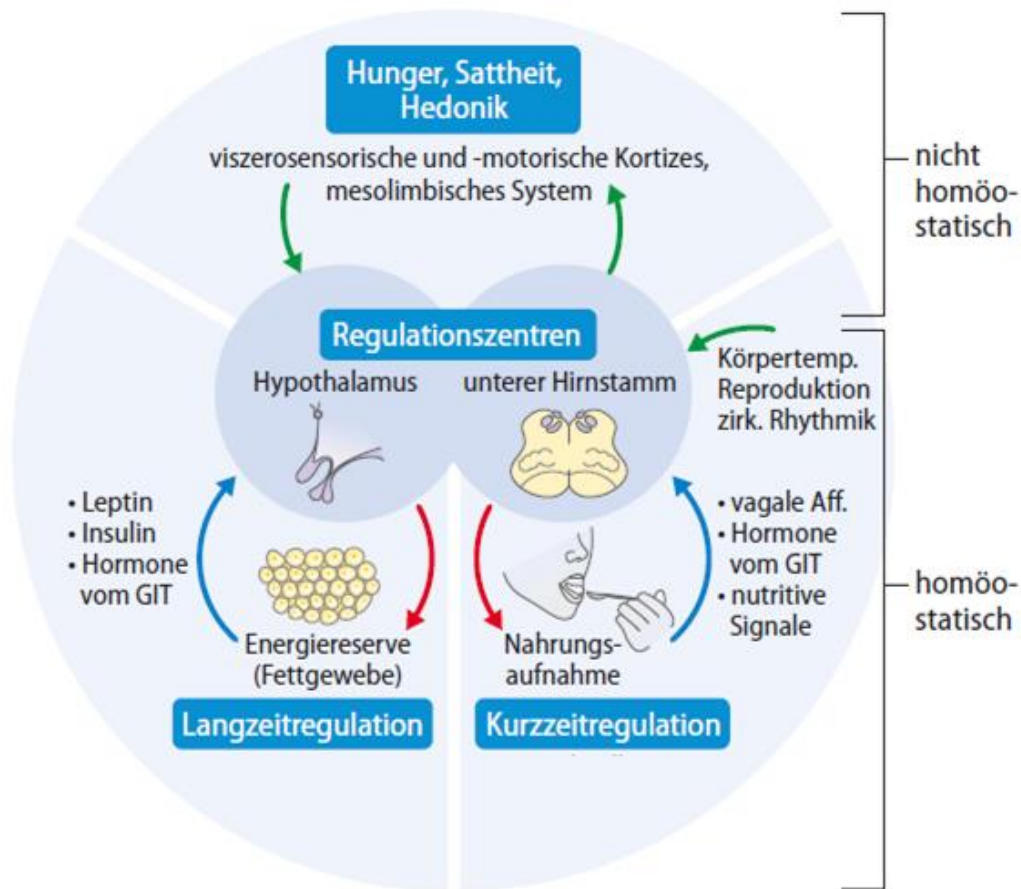


Abbildung 1: Konzept der homöostatischen Lang- und Kurzeitregulation von Energiereserven und Nahrungsaufnahme sowie ihre Kontrolle durch zerebrale Systeme. Jänig, W. (2019) Kapitel Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme. In: Brandes, Ralf, Lang, Florian, Schmidt, Robert F. (Hrsg.): Physiologie des Menschen, 32. Auflage (S.551-560), © Springer-Verlag GmbH Deutschland. Mit freundlicher Genehmigung von Autor und Verlag.

1.1.2 Die kephale Phase der Insulinausschüttung

In der intestinalen Phase der Verdauung kommt es nach Glukoseresorption und Erhöhung des Blutzuckers zu einer Ausschüttung von Insulin. Das sorgt dafür, dass die Glukose von den Zielorganen verstoffwechselt wird und die Blutglukosekonzentration wieder sinkt. Es konnte gezeigt werden, dass schon vor Resorption von Nährstoffen bereits der Anblick einer zubereiteten Mahlzeit zu einem Anstieg der Insulinkonzentration im Blut führt (Simon et al., 1986). Das bedeutet, die Insulinsekretion ist nicht allein von einem Glukosekonzentrationsanstieg im Blut abhängig, sondern kann schon präprandial stimuliert werden. Dieser sogenannte

„cephalic phase insulin release“ (CPIR) wird somit der kephalen, antizipatorischen Phase der Nahrungsaufnahme zugeordnet. Die maximale Insulinkonzentration wird nach durchschnittlich 5,5 Minuten gemessen und zeigt eine hohe individuelle Variabilität (Güemes et al., 2019). Sie macht nur ca. 1 % der Gesamtmenge des postprandial sekretierten Insulins aus (Güemes et al., 2019). Innerhalb von zehn Minuten sinkt die Insulinkonzentration wieder auf seine Basiswerte ab (Teff, 2011). Die beobachteten Effekte scheinen zum einen, analog zur klassischen Konditionierung nach Pavlov, erlernt worden zu sein, und zum anderen auch einer unkonditionierten Stimulation zu unterliegen (Teff, 2011).

Vermittelt wird der Insulianstieg vermutlich über eine vagale Afferenz, die über die Bindung des Transmitters Acetylcholin an die Muskarinrezeptoren der Langerhans-Inseln des Pankreas zu einer Freisetzung von pankreatischen Hormonen wie Insulin, pankreatischem Polypeptid und Glukagon führt (Ahrén, 2000). Neben dieser aktivierenden parasymphatischen Innervation unterliegt die Insulinsekretion aus den β -Zellen einem hemmenden Einfluss des Sympathikus (Teff, 2011).

Es konnte gezeigt werden, dass Probanden, die zum Schein gefüttert wurden, sprich eine Mahlzeit nach Aufnahme in die Mundhöhle und Kauen wieder ausspucken mussten, nach intragastraler Glukoseapplikation per Magensonde im Anschluss eine um 30 % niedrigere Blutglukosekonzentration zeigten als Probanden ohne Scheinfütterung (Teff & Engelman, 1996).

Als wichtigstes anaboles Hormon übt Insulin Effekte auf unterschiedliche Zielorgane aus. So führt es zur Induktion der Glukoseaufnahme in die Zellen der insulinabhängigen Organe, zu denen abgesehen von Nieren, Erythrozyten und Nervenzellen die meisten Organe gehören. Zudem wirkt Insulin fördernd auf Glykolyse, Glykogenbiosynthese und Lipogenese (Löffler & Müller, 2014b). Insulin kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und über Insulinrezeptoren, zum Beispiel im Hypothalamus, Einflüsse auf die langfristige Regulation der Energiehomöostase nehmen (Hopkins & Williams, 1997). Insulin gilt hierbei als Sättigungssignal, eine zentrale Wirkung ist die postprandiale Appetitzügelung (Stingl et al., 2010). In einer Studie von Kroemer und Kolleg/inn/en konnte eine Assoziation zwischen hohen Insulinplasmawerten in der

kephalen Phase und vermindertem Appetit und einer reduzierten neuronalen Aktivierung im MRT hergestellt werden (Kroemer et al., 2013a).

Teff postulierte, dass die glukoregulative Stellung des CPIR zum einen über den Einfluss auf den postprandialen Insulinspiegel, zum anderen auch über die Hemmung der Glukoneogenese in der Leber sowie der Lipolyse im Fettgewebe entsteht (Teff, 2011). Es konnte schon 1987 präsentiert werden, dass eine niedrig dosierte Insulininfusion zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion führt, ohne dass es zu einem Anstieg der Insulinkonzentration in der Portalvene kommt (Prager et al., 1987). Folglich muss der Einfluss des Insulins auf die Stoffwechselprozesse der Leber auf einem anderen Wege erfolgen. Durch elektrische Stimulation des lateralen hypothalamischen Nucleus konnte über parasymphatische Nervenfasern des Nervus vagus die Leber direkt innerviert werden (Shimazu, 1981). Dies könnte vermuten lassen, dass auch der Insulinanstieg der kephalen Phase über eine vagal vermittelte Innervation einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel der Leber haben könnte (Teff, 2011). Mit Hilfe dieser antizipatorischen Stoffwechselprozesse kann der Körper an verschiedene Situationen angepasst den Glukosemetabolismus steuern.

1.2 Effekte der visuellen Stimulation mit Nahrungsmittelreizen

Das hedonische (griech. „hedone“ = Lust, Freude) System wird auch als Belohnungssystem des Menschen verstanden und befindet sich in spezifischen Hirnarealen. Hier werden unter anderem Prozesse verarbeitet, die den hedonischen Hunger regulieren. Dieser kann trotz Sättigung auftreten, wird u.a. durch äußere Reize stimuliert, und steht im Gegensatz zum homöostatischen Hunger, der nur beim Ausbleiben einer Nahrungsaufnahme auftritt (Lowe & Butryn, 2007).

Mittels Darstellung des Gehirns in fMRT-Technik konnte die Stimulierung durch „Visual Food Cues“ (VFC, Essensbilder) in vielfältigen Studien untersucht werden. Nach Präsentation von Essensbildern im Vergleich zu neutralen Bildern kam es zu einer Stimulation eines bilateralen Netzwerks von Arealen, die neben der Seh- und Geschmacksprozessierung dem Belohnungszentrum zugeordnet werden (Kroemer et

al., 2013; van der Laan et al., 2011). Bei den betreffenden Hirnarealen handelt es sich u.a. um die Area tegmentalis ventralis des Mittelhirns (s. Abb. 2), die dem mesolimbischen System zugeordnet wird und dopaminerge Signale zu Nucleus accumbens, Striatum, limbischen und paralimbischen Regionen sendet (Kelley et al., 2005; Lennerz & Lennerz, 2018; Schur et al., 2009). Das limbische System beinhaltet Strukturen wie den Hippocampus und die Amygdala, erhält sensorische Informationen und ist in die Verarbeitung von Emotionen, Angst, Gedächtnis und Nahrungsaufnahme involviert (Henke et al., 1991). Dem mesolimbischen System, das auch als mesencephal-limbisches System bezeichnet wird, werden Strukturen wie die Area tegmentales des Mittelhirns, die Substantia nigra und der Nucleus accumbens zugeordnet. Hier werden Reize als angenehm oder unangenehm eingestuft (Jänig, 2019). Der Nucleus accumbens wird bei zu belohnenden Verhaltensweisen aktiviert, zum Beispiel bei Präsentation und Zuführung von Nahrung, und gehört zum dopaminergen Verstärkungssystem (Leng et al., 2017). Es kann sowohl die Nahrungsaufnahme als auch das Fasten als belohnend bewertet werden. Das Belohnungszentrum spielt eine Rolle bei der Genese von Suchterkrankungen und wird auch in Zusammenhang mit Verhaltensabläufen eingestuft, die zu Adipositas und Anorexie führen (Dendy et al., 2019).

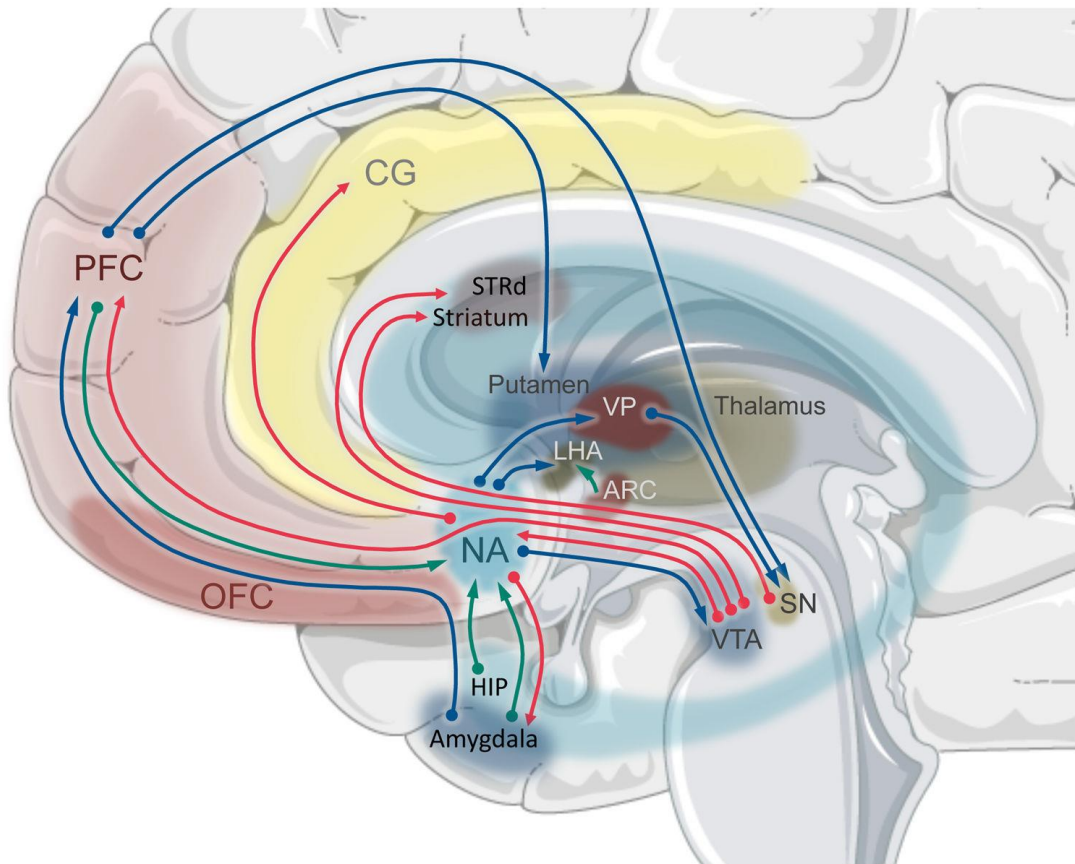


Abbildung 2: Das mesolimbische Belohnungssystem. Das mesolimbische Signal verläuft von Area tegmentalis ventralis (VTA) und Substantia nigra (SN) zum Nucleus accumbens (NA), der eine zentrale Rolle in der Verarbeitung von Belohnung spielt. Amygdala und Hippocampus (Hip) sind bei der Gedächtnisbildung beteiligt, der orbitofrontale Kortex (OFC) reguliert die Entscheidungsfindung und Antizipation von Belohnung und Bestrafung. Der Präfrontalkortex (PFC) und anteriore Gyrus cinguli (CG) regulieren die Kontrolle von Emotionen. Projektionen sind dargestellt als Pfeile: Dopamin-rot, GABA-blau, Glutamat-grün. Direkte Verbindungen zum Hypothalamus regulieren die homöostatische Nahrungsaufnahme. LHA = lateraler Hypothalamus, ARC = Nucleus arcuatus, VP = ventrales Pallidum. Aus Lennerz & Lennerz (2018). *Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates and Obesity, Clinical Chemistry, 64(1)*, Oxford University Press. Mit freundlicher Genehmigung von Autor und Verlag.

In einer Metaanalyse zur Prozessierung von visueller Stimulation mit Essensbildern zeigten sich die paralimbischen Regionen Gyrus fusiformis, linkslateraler orbitofrontaler Kortex (OFC) und die linke Insula als häufigste im fMRT stimulierte Regionen (van der Laan et al., 2011). Des Weiteren wurde eine Aktivierung des Hypothalamus beobachtet, der als Zentrum der Energiehomöostase verstanden wird. Er ist verantwortlich für die Verarbeitung von Sättigung und Hunger. Das hypothalamische Kerngebiet Nucleus arcuatus ist dabei das Zielobjekt von appetitregulierenden Hormonen, wie z.B. Insulin, Ghrelin und GLP-1 (Jänig, 2019; Naleid et al., 2005). Es gibt Hinweise darauf, dass die Regulation von Appetit und

Sättigung erbliche Komponenten hat. So konnte in einem Review zu Zwillingstudien gezeigt werden, dass die Aktivierungsmuster, die durch visuelle Stimulation mit Essensbildern in Zentren des Belohnungssystems beobachtet werden, sich stärker bei Zwillingen als bei Nicht-Zwillingen ähneln (Schur & Carnell, 2017).

Die Aktivierungen im Gehirn durch visuelle Stimulation mit Essensbildern zeigten eine Abhängigkeit vom Hungerstatus der Probanden (van der Laan et al., 2011). Das heißt, auch homöostatischer Hunger hat einen Einfluss auf Prozesse des hedonischen Systems (Kroemer et al., 2013a). Im Vergleich zu nüchternen Probanden kam es bei gesättigten Probanden nach VFC-Stimulation zu einer veränderten Aktivierung u.a. im orbitofrontalen Kortex, der die Verhaltenskontrolle beeinflusst, und in der Amygdala, die eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Motivation, Gedächtnis und emotionalem Verhalten spielt (Mehta et al., 2012). Im Vergleich von satt, übergewichtigen und satten, normalgewichtigen Probanden zeigte sich in einer Studie von Martens und Kolleg/inn/en bei übergewichtigen Probanden eine niedrigere Aktivierung im die Verhaltenskontrolle steuernden Präfrontalkortex. Das führt vor Augen, dass bei den übergewichtigen Probanden eine Neigung zu unkontrollierter, übermäßiger Nahrungsaufnahme über den Hunger hinaus bestehen könnte (Martens et al., 2013).

Wie der Energiegehalt des präsentierten visuellen Reizes sich auf die Ausprägung der neuronalen Antwort auswirkt, untersuchte u.a. eine Studie von Schur et al. Bei normalgewichtigen Frauen zeigte sich durch Darstellung von hochkalorischen (fettreichen oder zuckerreichen) Nahrungsmitteln eine stärkere Aktivierung der Hirnareale, die in Zusammenhang mit der Energiehomöostase und dem Belohnungssystem stehen, als durch als niedrig-kalorisch eingestufte Lebensmittel (Schur et al., 2009). Mehta stellte 2012 dar, dass normalgewichtige Männer und Frauen nach Darbietung von visuell präsentierten Essensbildern mit hochgradig fetthaltigen Lebensmitteln größeren Hunger verspürten und anschließend an einem Testbuffet mehr fetthaltige Lebensmittel wählten als bei visueller Präsentation von als gesund eingestuften Essensbildern (Mehta et al., 2012). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Bilder von auch tatsächlich zum Verzehr zur Verfügung stehenden Lebensmitteln

zu einem stärkeren Erregungsmuster in den entsprechenden Hirnarealen führten (Blechert et al., 2016).

Es muss an dieser Stelle noch darauf hingewiesen werden, dass es Hinweise auf geschlechts- und gewichtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die neuronale Aktivierung des hedonischen Systems gibt. Sie wies sich bei übergewichtigen als stärker ausgeprägt als bei normalgewichtigen Probanden aus (Martens et al., 2013; Martin et al., 2010; Puzifferri et al., 2016; Rothmund et al., 2007). Im Vergleich zu Männern war bei Frauen eine stärkere Aktivierung des Belohnungszentrums, konkret des Gyrus fusiformis, erkennbar (Frank et al., 2010). Daneben scheint das Alter einen Einfluss zu haben, so zeigte sich in einer Metaanalyse, dass Essenswerbung bei Kindern eine Steigerung der Essensaufnahme zur Folge hatte, die bei Erwachsenen nicht nachweisbar war (Boyland et al., 2016).

Bezüglich der Stimulation des Verlangens nach Essen, der anschließenden Wahl und Menge der tatsächlich im Folgenden konsumierten Lebensmittel offenbarten sich z.T. gegensätzliche Ergebnisse. Einerseits konnte gezeigt werden, dass der Appetit auf eine bestimmte Pizzasorte nach Präsentation von dieser Sorte bei Männern und Frauen stieg (Marcelino et al., 2001). Zudem führte eine Exposition von Pizza zu einer Steigerung der vorab gewünschten und auch anschließend konsumierten Portionsgröße bei normalgewichtigen Frauen (Ferriday & Brunstrom, 2008). Im Gegensatz dazu nahmen übergewichtige Frauen weniger von dem präsentierten Lebensmittel zu sich, als ohne Präsentation (Schyns et al., 2016).

Außerdem konnte in weiteren Studien weder die Änderung der Kalorienzufuhr durch Essensbilder bei normalgewichtigen Männern und Frauen (Mehta et al., 2012), noch der durch Fernsehwerbung induzierten Kalorienzufuhr bei Frauen (Martin et al., 2009; van Nee et al., 2016) beobachtet werden. Dies steht in Einklang mit Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe, die bei Männern ebenfalls keine Steigerung der gewählten Portionsgröße durch visuelle Stimulation mit Essensbildern feststellen konnte (Brede et al., 2017).

1.3 Glukosehomöostase und möglicher Einfluss durch visuelle Reize

Das Kohlenhydrat Glukose ist einer der wichtigsten Energielieferanten für den Körper. Durch Verstoffwechslung in Glykolyse und Pentosephosphatweg werden u.a. ATP und NADPH gewonnen, die als Energieträger bzw. als Coenzym in unterschiedlichen Biosynthesen mitwirken. Die Homöostase der Glukose entspricht dem Gleichgewicht zwischen einerseits der Glukoseaufnahme und -produktion und andererseits dem Glukoseverbrauch des Körpers. Die Aufrechterhaltung einer konstanten physiologischen Glukosekonzentration im Blut ist entscheidend, um die Organfunktionen aufrecht zu erhalten. Besondere Aufmerksamkeit liegt dabei auf den glukoseabhängigen Organen Gehirn, Erythrozyten und Nierenmark, die fast ausschließlich Glukose zur Energiegewinnung nutzen (Löffler & Müller, 2014a).

Nach der Resorption von Glukose aus dem Darm gelangt das Kohlenhydrat über die Portalvene in die Leber, die maßgeblich an der Glukosehomöostase beteiligt ist. Hier wird wieder so viel Glukose in den Blutkreislauf abgegeben, wie zum Erreichen der physiologischen Glukosekonzentration benötigt wird (Löffler & Müller, 2014a). Die restliche Glukose wird zum einen über die Glykogensynthese in Glykogenspeicher eingebaut, zum anderen liefert sie Baustoffe für die Lipid- und Aminosäuresynthese. Das bedeutet, dass bei ausreichendem Vorhandensein überschüssige Glukose zur Auffüllung von Speichern, insbesondere in Leber und Muskelgewebe, verwendet werden kann. Die Bereitstellung von Glukose durch Gewinnung aus Nicht-Kohlenhydraten in der Glukoneogenese ist insbesondere bei längeren Mangelsituationen überlebenswichtig. Sie findet vor allem in Leber und Nierenmark statt und bedient sich an Substraten aus den Körperspeichern, wie zum Beispiel Lactat und Aminosäuren aus dem Muskelgewebe oder Glycerin, das aus dem Fettgewebe freigesetzt wird (Löffler & Müller, 2014a).

Die Regulation des Glukosestoffwechsels erfolgt auf unterschiedlichen Ebenen und ist sehr komplex, zu den wichtigen Regulatoren gehören u.a. Insulin, Glukagon und Katecholamine. Die Regulation beginnt bereits bei der zellulären Glukoseaufnahme, indem z.B. durch Insulin induziert in Muskulatur und Fettgewebe die Konzentration von GLUT-4 (Glukose Transporter 4) in der Plasmamembran erhöht wird und somit die

Glukoseaufnahme gefördert wird (Staiger et al., 2014). Insulin induziert die Bildung von Glykolyseenzymen, fördert die Glukoseverwertung im Pentosephosphatweg und hemmt Enzyme der Glukoneogenese. Glukagon, Katecholamine und cAMP wirken umgekehrt zu Insulin auf die Enzyme der Glykolyse und Glukoneogenese (Löffler & Müller, 2014b).

In Leber und Muskelzellen wird über cAMP vermittelt die Glykogenolyse induziert. cAMP entsteht vermehrt bei der Anwesenheit von Adrenalin, Noradrenalin und Glukagon. Insulin und Glukose wirken hingegen hemmend auf die cAMP-Produktion und folglich gegensätzlich auf die Glykogenolyse (Löffler & Müller, 2014b). Die Glykogensynthese wird durch Insulin in Anwesenheit von Glukose gefördert (Jänig, 2019).

Diese Regulationen führen dazu, dass Glukosefreisetzung und Glukosespeicherung nicht gleichzeitig ablaufen und abgestimmt auf die Stoffwechsellage Glukose bereitgestellt oder verstoffwechselt werden kann (Löffler & Müller, 2014b). Dabei nehmen unterschiedliche Hormone Einfluss auf die Enzyme des Glukosestoffwechsels und tragen zur Glukosehomöostase bei. In Kapitel 1.1.2 wurde beschrieben, wie im Rahmen einer Antizipation der Nahrungsaufnahme durch Reize, u.a. visueller Art, eine kephale Insulinausschüttung ausgelöst werden konnte. Im Hinblick auf die zahlreichen Wirkungen von Insulin und Glukose in der Glukosehomöostase wird im nächsten Abschnitt die Fragestellung dieser Arbeit entwickelt.

1.4 Fragestellung

Homöostatische und hedonische Regulatoren der Nahrungsaufnahme werden über Zwischenverbindungen in Hirnarealen wie dem Hypothalamus, dem mesolimbischen System und dem viszerosensorischen Kortex verarbeitet und beeinflussen im Zusammenspiel mit anderen Mechanismen wie z.B. Denk- und Wahrnehmungsvorgängen das Essverhalten. Allerdings hat die bisherige Forschung zur Beeinflussung peripherer Prozesse der Energiehomöostase durch die Wahrnehmung von Nahrungsstimuli wichtige Fragen offengelassen. Dabei ist die

Untersuchung zentralnervöser Prozesse, welche auf die Glukoseregulation wirken, von einigem und insbesondere aktuellem Interesse, um einen Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entstehung von Störungen wie der Adipositas und anderer metabolischer Erkrankungen besser zu verstehen und auf dieser Grundlage gegebenenfalls therapeutische Ansätze entwickeln zu können.

In einer Vorstudie unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass es bei gesunden normalgewichtigen und adipösen Männern nach vorangehender Stimulation mit Essensbildern und anschließender nicht-limitierter Nahrungsaufnahme von einem Buffet nicht zu einer Änderung der verzehrten Kalorien- oder Kohlenhydratmenge kam. Es stellte sich jedoch nach Betrachtung von Essensbildern im Vergleich zu neutralen Bildern eine signifikant niedrigere postprandiale Glukosekonzentration im Blut ein. Eine Veränderung der Insulinkonzentration konnte nicht nachgewiesen werden (Brede et al., 2017).

In dieser Studie soll der Effekt einer Stimulation durch Essensbilder auf den Glukosestoffwechsel in einem standardisierten methodischen Rahmen untersucht werden, indem gesunde, normalgewichtige Probanden einem oralen Glukosetoleranztest unterzogen werden. Unsere Hypothese lautet: Durch die visuelle Präsentation von Essensbildern wird die postprandiale Glukosekonzentration durch die Beeinflussung glukoregulativer Hormone vermindert.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden zwanzig gesunde, männliche, freiwillige Teilnehmer für die Studie rekrutiert. Mittels eines Telefonscreenings wurden die ersten wichtigen Parameter erhoben. Zu den Einschlusskriterien gehörten: Normalgewicht mit einem Body Mass Index zwischen 20 und 24,9 kg/m², Alter zwischen 18 und 35 Jahren, kein Rauchen, keine Drogen- oder regelmäßige Medikamenteneinnahme, keine Nacht- oder Schichtarbeit, kein Leistungssport und keine bekannten chronischen Erkrankungen.

Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge an den Schwarzen Brettern der Universität zu Lübeck und des Universitätskrankenhaus Schleswig-Holstein in Lübeck sowie im öffentlichen Raum der Stadt Lübeck. Des Weiteren wurde die Anzeige mittels E-Mail-Verteiler der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck, auf den Internetseiten des Intranets der Mitarbeiter/inn/en des UKSH und auf der Website „HL-Live“ veröffentlicht.

Bei Erfüllung der genannten Kriterien wurden die Probanden zu einer Voruntersuchung eingeladen. Hier wurden in der Anamnese nochmals detailliert Erkrankungen der einzelnen Organsysteme von Probanden und ihren Familienmitgliedern erfragt, insbesondere der endokrinen Systeme, Herz-/Kreislauf-System und Magen-/Darmtrakt. Auch Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Allergien und Schlafstörungen wurden erhoben. Das Körpergewicht, die Körpergröße und die „waist-to-hip-ratio“ (Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang) wurden erfasst. Die Feststellung der körperlichen Gesundheit der Probanden wurde über Blutdruck- und Pulsmessung, eine orientierende körperliche Untersuchung und Messung verschiedener Blutparameter (kleines Blutbild, Leberenzymwerte, Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Gerinnungsparameter, TSH-Wert, hbA1c, HDL, Glukose-, Cholesterin-, und Triglyzeride) durch das labormedizinische Institut LADR (Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR) vervollständigt.

Alle Probanden wurden vor den Versuchstagen mündlich und schriftlich über die Abläufe und Ziele der Studie aufgeklärt und unterschrieben daraufhin eine Einverständniserklärung. Die Teilnahme an der Studie wurde mit 100 Euro vergütet.

Gegen die Durchführung der Studie wurden von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck keine Einwände geäußert (Aktenzeichen 13-167, Bescheid vom 10.2.2017, s. Kap. 7.3).

2.2 Studiendesign

Die Versuche wurden im Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM) auf dem Campus der Universität zu Lübeck von März 2017 bis Mai 2018 durchgeführt.

Es handelt sich um eine einfach verblindete, randomisierte Studie, die als intraindividuelle Vergleichsstudie durchgeführt wurde. Jeder Proband erschien zu zwei Versuchstagen, die mindestens zwei Wochen auseinanderlagen, wobei am Versuchstag A Essensbilder (Z-Projekt des TR-SFB 134 der Universität zu Lübeck) und am Versuchstag B Bilder von neutralen Gegenständen präsentiert wurden (Brooks et al., 2011). Die Abfolge der Bedingungen A und B erfolgte balanciert.

2.3 Versuchsablauf

2.3.1 Überblick

Die Probanden wurden gebeten, ab 22 Uhr des Vorabends nichts mehr zu essen, nur noch Wasser und ungesüßten Tee zu sich zu nehmen und den Versuchsort möglichst anstrengungsarm zu erreichen. Zu Beginn des Versuchstags um 9 Uhr wurde nochmalig das Einverständnis des Probanden eingeholt, sowie in einer kurzen Anamnese die Einhaltung der Nüchternzeiten, Schlafzeiten und das individuelle Stresslevel überprüft. Zunächst wurde das Körpergewicht mittels Körperwaage erfasst und eine Bioimpedanzanalyse (Bioelectrical Impedance Analyzer BIA 2000–M der

Firma Data Input GmbH, Pöcking, Deutschland) durchgeführt, um die individuelle Körperkonstitution an den beiden Versuchstagen vergleichen zu können (siehe Kap. 2.4.1).

Die Probanden wurden auf dem Rücken liegend in 60 Grad Oberkörperhochlage im Bett eines Schlaflabors des CBBM untersucht. Die Anlage des peripheren Venenverweilkatheters (Vasofix® Safety 20 oder 18 G der Firma B. Braun Melsungen AG) erfolgte vorzugsweise am nicht-dominanten Unterarm oder Handrücken. Direkt nach Anlage wurde die intravenöse Lage der Braunüle® überprüft, mit 0,9 %iger Natrium-Chlorid-Lösung (B. Braun Melsungen AG) gespült und ein 3-Wege-Hahn mit 10 cm Verlängerung (BD Connecta, BD Luer Lok, Becton Dickinson GmbH) angeschlossen.

In Abbildung 3 kann der gesamte Versuchsablauf nachvollzogen werden. Nach einer Ruhepause von ca. 20 Minuten wurden um 09:40 Uhr die ersten Fragebögen ausgehändigt (s. Kap. 7.2). Die ersten beiden Blutentnahmen um 09:50 Uhr und 10:10 Uhr dienten der Erfassung der basalen Blutwerte. Daraufhin wurde die jeweilige Bilderschau per Laptop gezeigt (siehe Kap. 2.4.2).

Direkt nach Beendigung der Bilderschau wurde erneut Blut abgenommen, Fragebögen ausgefüllt und ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Daraufhin wurde zunächst drei Mal in zehnminütigen Abständen Blut abgenommen, danach fünf Mal in dreißigminütigen Abständen. Zu Beginn jeder Blutentnahme wurden die ersten zwei Milliliter Blut verworfen, nach Abschluss jeder Blutentnahme wurde der Venenverweilkatheter mit 0,9 %iger Natrium-Chlorid-Lösung gespült. In regelmäßigen Abständen wurden Fragebögen ausgefüllt.

Während des Versuchstags wurden die Patienten gebeten, nicht aufzustehen und möglichst nicht zur Toilette zu gehen. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden vor jeder Blutentnahme mittels elektrischen Messgeräts kontrolliert und dokumentiert (Critikon Vital Daten Monitor 8100).

Der Versuchstag endete um 13:40 Uhr mit der Durchführung eines Geschmackstests mit drei Kekssorten. Die Probanden wurden anfangs darauf hingewiesen, dass die Studie den Einfluss von Essensbildern auf den Geschmackssinn untersuche. Dadurch

sollte von den eigentlichen Zielen der Studie abgelenkt und eine Verfälschung der Ergebnisse durch Erwartungseffekte vermindert werden.

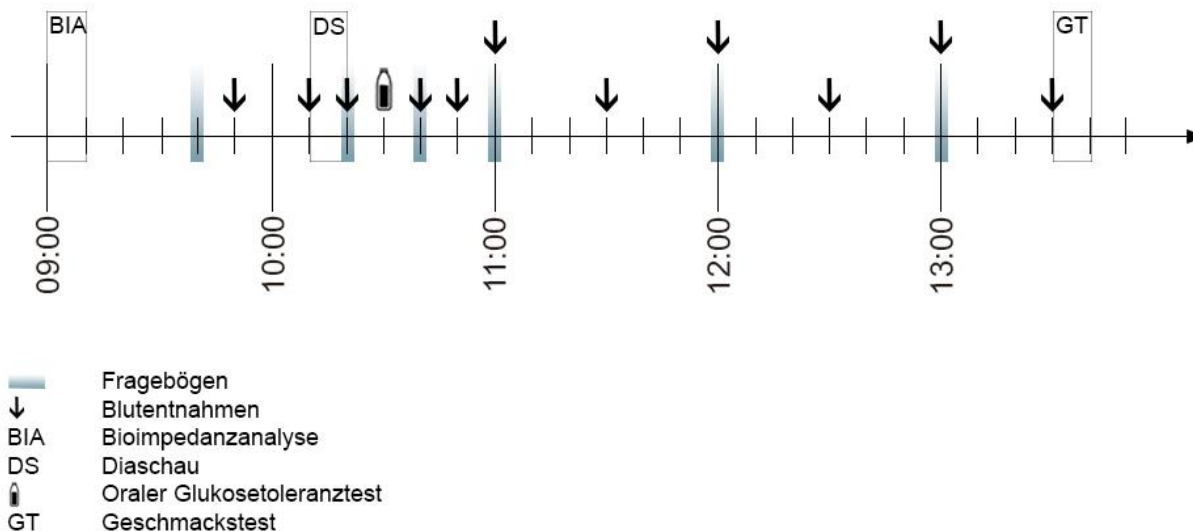


Abbildung 3: Darstellung des Versuchsablaufs

2.3.2 Aufbereitung der Blutproben im Labor

Bei jeder Blutentnahme wurden die S-Monovetten[®] (Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) EDTA-Plasma, Fluorid-Plasma und Serum-Gel befüllt (untersuchte Parameter s. Tabelle 1).

Die S-Monovetten[®] Serum-Gel wurden bis Versuchsende bei Raumtemperatur gelagert und anschließend 10 Minuten mit 2500 g zentrifugiert (SIGMA Laborzentrifuge 3-16PK). Die übrigen S-Monovetten[®] wurden direkt nach Blutentnahme bei 4 °C 15 Minuten mit 1000 g zentrifugiert. Die Überstände wurden mittels Pipetten (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA und Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) in 1,5 ml Gefäße (Eppendorf Safe Lock Tubes und Sarstedt Safe Seal) überführt. Anschließend wurden die Proben bei -80 °C bis zur Analyse gelagert.

Mit Hilfe von Routine-Assays wurden die Parameter GLP-1 (ELISA, Merck Millipore, Darmstadt, Germany), Glukose (Roche-Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany),

Insulin, C-Peptid und Cortisol bestimmt (alle Elektrochemilumineszenz-Immunoassay ECLICA, Roche-Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Monovette	Füllmenge	Zusätze	Pipettierte Menge	Parameter
S-Monovette [®] Kalium-EDTA	4,0 ml	40µl DPP4 - Inhibitor	800 µl	GLP-1
S-Monovette [®] Fluorid-Plasma	2,6 ml		1000 µl	Glukose
S-Monovette [®] Serum-Gel	4,9 ml		500 µl	Insulin, C-Peptid, Cortisol

Tabelle 1: Pipettierschema

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Biometrische Messungen

2.4.1.1 Körpergröße und Gewicht

Bei der Voruntersuchung und jeweils zu Versuchsbeginn wurde das Körpergewicht mittels digitaler Körperwaage erfasst. Hierbei waren die Probanden bis auf leichte Unterwäsche entkleidet und standen mit dem Gewicht auf beide Füße gleichmäßig verteilt auf der Waage. Die Körpergröße wurde einmalig mittels Messlatte auf 0,5 cm genau beim barfüßigen Probanden erhoben.

Anhand der Formel

$$\text{BMI (Body Mass Index)} = \text{Körpermasse (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$$

wurde das Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße dargestellt.

2.4.1.2 Bioimpedanzanalyse

Zu Beginn beider Versuchstage wurde mittels Bioimpedanzanalyse (Bioelectrical Impedance Analyzer BIA 2000–M, Data Input GmbH, Pöcking, Germany) die Körperzusammensetzung der Studienteilnehmer errechnet. Nach Leeren der Harnblase und Entfernen metallischer Gegenstände (wie z.B. Schmuck) wurden die Probanden flach auf dem Rücken liegend und mit leicht abgewinkelten Extremitäten

gelagert. Der Messung liegt die Theorie zugrunde, dass der Körper aus drei Komponenten besteht. Dabei handelt es sich um die Körperfettmasse und die Magermasse mit ihren Untereinheiten der extrazellulären Masse (inklusive extrazellulärem Körperwasser) und der Körperzellmasse (inklusive intrazellulärem Körperwasser). Unter Fluss von Wechselstrom wird ein Stromfeld im Körper erzeugt und der Wechselstromwiderstand (= Impedanz Z) gemessen. Die Impedanzmessung setzt sich aus der Erhebung des reinen Wasserwiderstands R (Resistance) und des kapazitiven Zellwiderstands X_r (Reactance) zusammen. Mit Hilfe der phasensensitiven Multifrequenzmessung kann neben Fettmasse, fettfreier Körpermasse sowie Muskel- und Organmasse (BCM) auch das Gesamtkörperwasser mit seinen Bestandteilen des extrazellulären und intrazellulären Wassers berechnet werden. Die Formeln, die zur Berechnung der Kompartimente hinzugezogen werden, berücksichtigen individuelle Faktoren wie Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht der Probanden (siehe www.data-input.de, Das B.I.A. Kompendium 3. Ausgabe, 2009). Die Untersuchung diente der Überprüfung der Vergleichbarkeit der Körperzusammensetzung der Probanden zwischen den Versuchstagen.

2.4.2 Die Präsentation der visuellen Stimuli

Die Präsentation der nahrungsbezogenen bzw. neutralen Bilder erfolgte auf einem Laptop am Bett der Probanden, dabei wurden während einer Gesamtlänge von acht Minuten und zwanzig Sekunden insgesamt 50 Bilder für je zehn Sekunden präsentiert. Die Bilder für Bedingung A zeigten hochkalorische, süße und salzige Lebensmittel von mindestens 300 kcal, wie zum Beispiel Pizza und Kuchen (Z-Projekt des TRB-134 der Universität zu Lübeck). Die Bilder der Bedingung B hingegen zeigten neutrale Gegenstände, wie z.B. Stifte und Schrauben. Die standardisierten Fotos wurden von der Datenbank von Brooks und Mitarbeitern übernommen (Brooks et al., 2011).

2.4.3 Der orale Glukosetoleranztest

Nach der Resorption von Glukose im Gastrointestinaltrakt und anschließender Erhöhung der Blutglukose kommt es zu einer reaktiven Sekretion von äquimolaren Mengen Insulin und C-Peptid aus den β -Zellen des Pankreas. Dieser Regelkreis führt zur Aufnahme von Glukose in die Zellen und Normalisierung der Blutglukose und kann mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) überprüft werden.

Hier wurde der orale Glukosetoleranztest mit 300 ml Glukosesirup (Accu Check Dextrose O.G-T der Firma © Roche Deutschland Holding GmbH in Grenzach-Wyhlen) durchgeführt. Die Flüssigkeit, die ein Mono- und Oligosaccharid-Gemisch enthält, das nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75 g Glukose entspricht, wurde in ein 150 ml großes Trinkglas gefüllt und zügig innerhalb von 60 Sekunden getrunken. Im Anschluss wurde zu oben beschriebenen Zeitpunkten venöses Blut in S-Monovetten ® EDTA/Fluorid abgenommen, aus denen die Blutglukose bestimmt wurde (s. Abb. 3).

Der standardisierte Test ist gut kontrollierbar und kann für intra- und interindividuelle Vergleiche herangezogen werden. Nach dem Trinken passiert eine genau definierte Menge Glukose wie bei einer normalen Mahlzeit den physiologischen Weg von der Cavitas oris bis in den Darm. Bei dieser Methode wird die hormonelle Antwort auf Glukose durch Inkretine nicht unterdrückt, wie es zum Beispiel durch eine intravenöse Glukoseapplikation der Fall wäre.

2.4.4 Das orale Minimal Model

Der Verlauf der Plasmakonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid bildete die Grundlage für die Errechnung von Insulinsensitivität, β -Zell-Funktion und hepatischer Insulinextraktion. Die Daten wurden hierbei anhand des oralen Minimal Models mit Hilfe der von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Claudio Cobelli (Padua, Italien) entwickelten Algorithmen moduliert.

Das orale Minimal Model erlaubt die detaillierte Untersuchung des Glukosemetabolismus, indem die Aspekte Insulinsekretion, Insulinaktion und

hepatische Insulinextraktion nach einer oralen Glukoseaufnahme zueinander in Beziehung gesetzt werden (Cobelli et al., 2014). Das Subsystem des Glukosestoffwechsels, also Organe, die Glukose produzieren, verteilen und verstoffwechseln, und das Subsystem des Insulins, sprich Organe, die Insulin sekretieren, verteilen und abbauen, werden dabei gleichermaßen miteinbezogen. Insulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentration werden im Blut quantitativ bestimmt und ihr zeitlicher Verlauf für die Berechnung der Parameter der jeweiligen Subsysteme verwendet. In diesem Versuch wurden die Blutparameter nach Durchführung des oralen Glukosetoleranztest innerhalb von zwei Stunden anhand von sieben Proben bestimmt (s. Abb. 3).

Mit dem oralen Glukose Minimal Model kann die Insulinsensitivität (SI) nach einer oralen Glukoseaufnahme eingeschätzt werden (Dalla Man et al., 2002). Die Insulinsensitivität beschreibt die Fähigkeit des Insulins, Glukose zu verteilen, die Glukoseaufnahme in die Gewebe zu stimulieren und die Glukoneogenese in der Leber zu unterdrücken. Neben der Rate der im Plasma erscheinenden, absorbierten, exogen aufgenommenen Glukose gehen u.a. die Insulinaktion, also die Wirkung von Insulin auf Verteilung und Produktion, sowie die Glukoseeffektivität in die Berechnung ein. Diese beschreibt die Fähigkeit der Glukose, ihre eigene Verteilung zu den Geweben zu fördern und gleichzeitig die eigene Neuproduktion zu hemmen (Dalla Man et al., 2004).

Im oralen C-Peptid Minimal Model wird die C-Peptid-Sekretion in Abhängigkeit von der Veränderung der Glukosekonzentration dargestellt und so die β -Zell-Funktion errechnet. Diese umfasst eine basale, dynamische und statische Komponente. Die statische β -Zell-Funktion wird nach einer gewissen Zeitverzögerung und ab einem bestimmten Schwellenwert der Glukosekonzentration ausgelöst und erfasst die mittlere Insulinsekretion pro mittlerer basaler Glukosekonzentration. Die dynamische Phase repräsentiert die durch Glukose proportional ausgelöste Insulinsekretion. Kombiniert ergibt sich die totale β -Zell-Responsivität.

Der Dispositionsindex DI setzt die vorliegende Insulinsensitivität mit der β -Zell-Funktion ins Verhältnis und erlaubt somit die Einschätzung der Glukosetoleranz. Er gibt dabei Auskunft darüber, inwieweit die β -Zellen auf Veränderungen der Insulinsensitivität mit

einer Erhöhung der Insulinsekretion reagieren können. Der DI ergibt sich aus der Multiplikation von der Insulinsensitivität mit der totalen β -Zell-Responsivität (Φ_{total}).

Zur Vervollständigung des pathophysiologischen Verständnisses muss auch die hepatische Extraktion von Insulin miteinbezogen werden, die im Insulin Minimal Model konkretisiert wird und von individuellen Parametern wie Alter, Geschlecht und Körperoberfläche abhängig ist (Campioni et al., 2009). Im Gegensatz zu invasiven Messungen kann in diesem mathematischen Modell die hepatische Extraktion aus den Plasmakonzentrationen von Insulin, C-Peptid und Glukose berechnet werden. Dies beruht auf dem Wissen, dass die β -Zellen Insulin und C-Peptid sekretieren, jedoch nur Insulin über die Leber extrahiert wird (Cobelli et al., 2014).

2.4.5 Die Fragebögen

Zu definierten Zeitpunkten (s. Abb. 3) wurden von den Probanden Fragebögen ausgefüllt, hierbei sollten die Angaben möglichst spontan und so exakt wie möglich getroffen werden.

Variablen zur psychischen Befindlichkeit wurden mittels einer Kurzform des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) erhoben, welcher aus 12 Items, die auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet werden, besteht. Bei den untersuchten Befindlichkeiten handelt es sich um gute/schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe (Hinz et al., 2012, s. Kap. 7.2).

Auf einer visuellen Analogskala sollten die Probanden ihr Empfinden des Zutreffens von elf verschiedenen Aussagen auf einer Skala zwischen „überhaupt nicht“ bis „extrem“ auf 0 – 100 mm einordnen. Untersuchte Variablen waren hier neben allgemeinem Wohlbefinden und Konzentration auch Hunger/Sätttheit, Appetit und Bedürfnis nach Essen (Flint et al., 2000, s. Kap. 7.2).

Bei dem dritten Fragebogen handelte es sich um eine Symptom Rating Skala, in der in 27 Items neuroglukopene Symptome (Konzentrationsschwäche, Schwindel, verschwommenes Sehen, Schwäche und Kribbelgefühl) und autonome Symptome

(Schwitzen, Zittern, Angst, Herzklopfen, Hunger und Nervosität) auf einer Skala von 0 bis 9 bewertet wurden (Mitrakou et al., 1991, s. Kap. 7.2).

2.4.6 Der Kekstest

Am Ende des Versuchstages wurde, um vom eigentlichen Ziel der Studie abzulenken, ein Geschmackstest mit drei unterschiedlichen Kekssorten (süß, salzig und neutral) durchgeführt. Verwendet wurden TUC Original Cracker (Mondelez Deutschland Services GmbH & Co. KG), Reiswaffeln natur (ALNATURA, Darmstadt, Deutschland) und Double Chocolate Cookies (EDEKA ZENTRALE AG & Co. KG). Dabei füllten die Probanden einen Fragebogen aus, in dem der Geschmack der jeweiligen Kekse bewertet werden konnte. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass sie in 10 Minuten Zeit so viele Kekse wie gewünscht konsumieren dürfen. Vor und nach dem Test wurden die Kekse gewogen, um die konsumierte Menge und somit die hedonische Nahrungsaufnahme zu erfassen. Dass die Kekse gewogen wurden, wurde den Probanden nicht mitgeteilt. Die Fragebögen zum Geschmack der Kekse wurden nicht ausgewertet.

2.5 Statistische Methoden

Die Ergebnisse wurden mittels SPSS statistical software (SPSS 25.0, Inc., Chicago, USA) analysiert. Die Probandenanzahl wurde mittels G*Power Test (Version 3.1.9.2) berechnet.

Die Blutparameter wurden als basal-korrigierte Werte berechnet, welche durch Subtrahieren des Mittelwerts der beiden basalen Blutwerte (Blutentnahmen um 09:50 Uhr und 10:05 Uhr) von den folgenden Messungen ermittelt wurden. Die Normalverteilung der Daten wurde vor der Analyse mittels Shapiro-Wilk getestet. Die erhobenen Daten der beiden Bedingungen wurden mittels Varianzanalysen (ANOVA) miteinander verglichen. Faktoren waren hier „Bedingung“ (Essensbilder vs. neutrale Bilder) und „Zeit“ (neun basal-korrigierte Zeitpunkte). Signifikante ANOVA-Effekte

wurden mittels gepaarter T-Tests und Vergleichen der Fläche unter der Kurve (AUC) während der relevanten Zeitabschnitte spezifiziert. Für Parameter ohne Normalverteilung wurde der Wilcoxon-Test angewendet (für die Angaben Gut/Schlecht und Ruhe/Unruhe im Fragebogen MDBF).

Um die Freiheitsgrade zu korrigieren, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet. Die Ergebnisse werden im Folgenden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwerts (MW \pm SEM) dargestellt. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

Es nahmen zwanzig gesunde, normalgewichtige Männer an der Studie teil, die einen durchschnittlichen BMI von $21.9 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen. Das mittlere Alter betrug 24.8 ± 3.7 Jahre. Die in der Bioimpedanzanalyse erhobene durchschnittliche Magermasse betrug $61.1 \pm 1.2 \text{ kg}$ und die Fettmasse $11.9 \pm 0.8 \text{ kg}$.

3.2 Parameter des Glukosestoffwechsels

Die initial gemessenen basalen Konzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid im nüchternen Zustand waren vor Durchführung der Bilderschau zwischen den Bedingungen Essensbilder vs. neutrale Bilder vergleichbar (für alle Parameter $p > 0,6$).

3.2.1 Glukose

Nach Präsentation von Essensbildern kam es im Vergleich zur neutralen Bilderschau zu keiner signifikanten Veränderung des Glukosekonzentrationsverlaufs ($p = 0,209$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“; $p = 0,437$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung x Zeit“, s. Abb. 4).

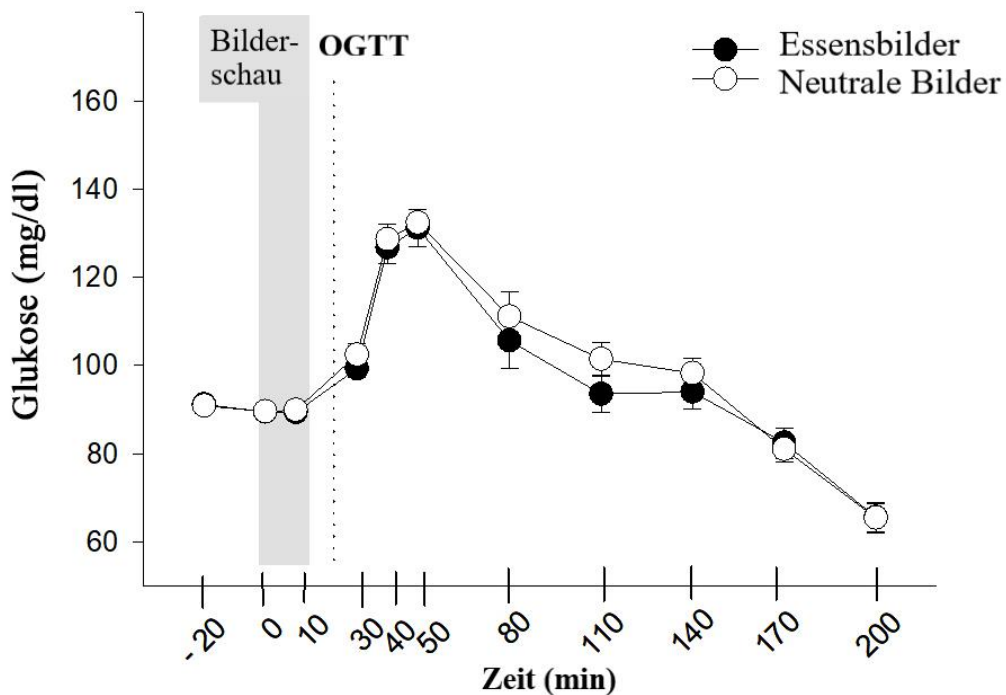


Abbildung 4: Glukosekonzentration. Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes der Plasmakonzentration während der basalen Messung und nach Präsentation von Essensbildern (schwarze Kreise) oder neutralen Bildern (weiße Kreise). $N = 20$.

3.2.2 Insulin und C-Peptid

Die Insulinkonzentrationen waren nach der Präsentation von Essensbildern im Vergleich zu den neutralen Bildern signifikant niedriger. Der Abfall trat in der Zeit zwischen 30 und 120 Minuten nach dem OGTT bei Vergleichen der Fläche unter der Kurve (AUC) auf ($p = 0,035$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“ 30-120 min nach OGTT, s. Abb. 5).

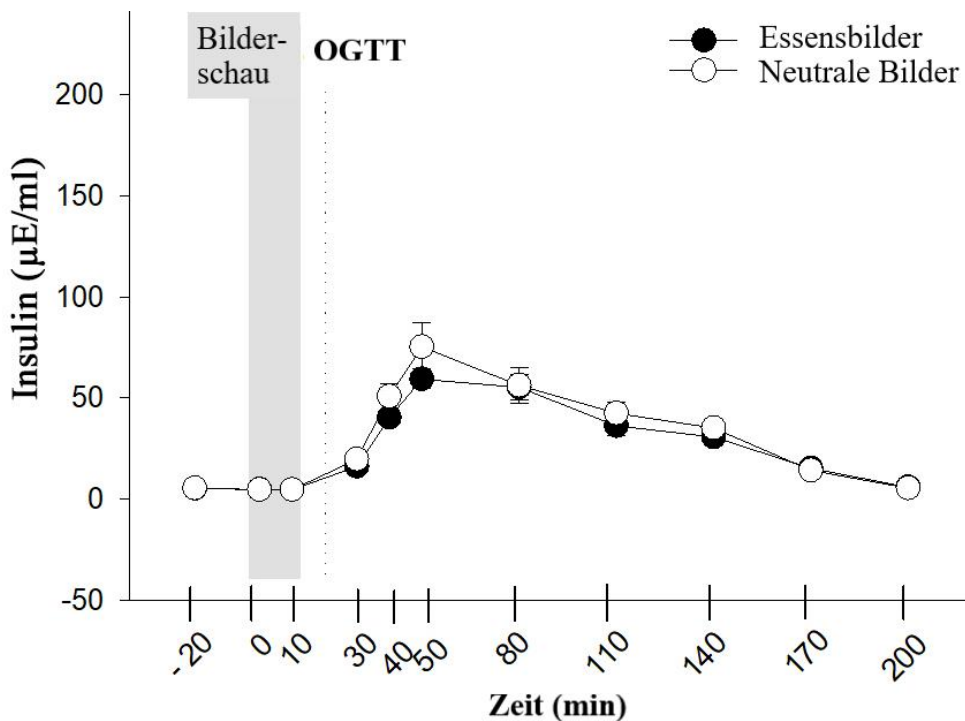


Abbildung 5: Insulinkonzentration. Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes der Serumkonzentration während der basalen Messung und nach Präsentation von Essensbildern (schwarze Kreise) oder neutralen Bildern (weiße Kreise). $N = 20$.

Korrespondierend zum Abfall der Insulinkonzentrationen näherten sich die Ergebnisse der C-Peptid-Konzentrationen in ebendiesem Zeitraum einem Trend in Richtung niedrigerer Konzentrationen in der Essensbilder-Bedingung an ($p = 0,141$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“; 30 - 120 min nach OGTT, s. Abb. 6).

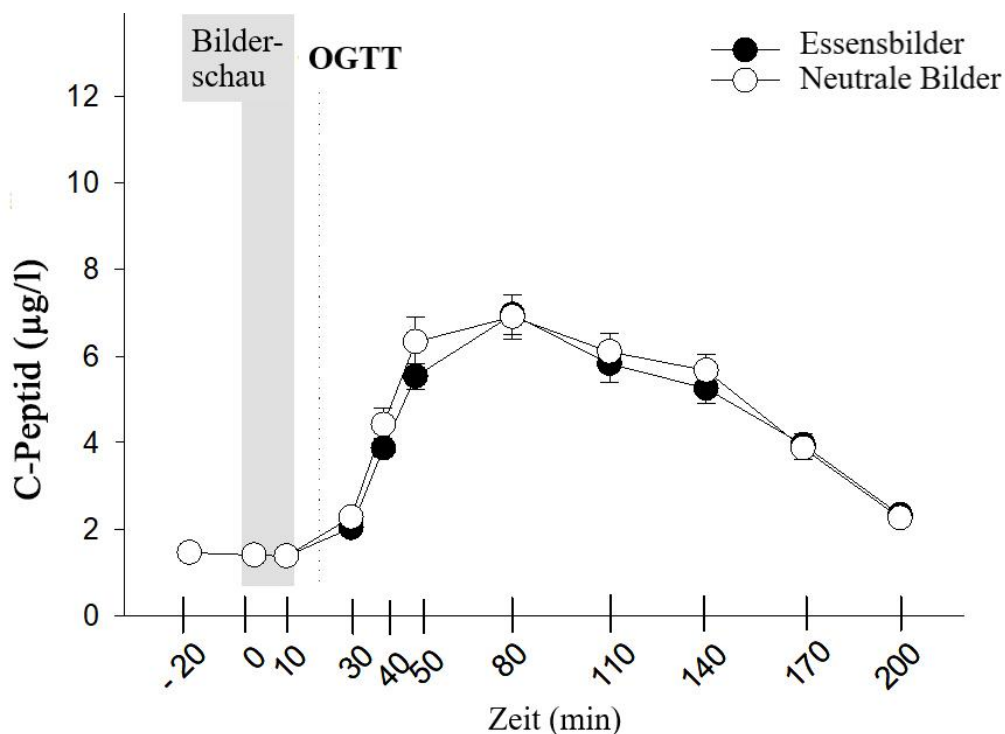


Abbildung 61: Konzentration des C-Peptids. Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes der Serumkonzentration während der basalen Messung und nach Präsentation von Essensbildern (schwarze Kreise) oder neutralen Bildern (weiße Kreise). $N = 20$.

3.2.3 Ergebnisse des oralen Minimal Models

Die Analysen des Glukosestoffwechsels nach dem oralen Minimal Model ergaben keine signifikanten Veränderungen zwischen den verschiedenen Bedingungen für die Parameter Insulinsensitivität SI ($p = 0,084$) sowie basale Φ_b , dynamische Φ_d , statische Φ_s und totale Φ_{total} β -Zell-Responsivität (alle $p > 0,5$).

3.3 Glukagon-like Peptide 1

Die basalen Konzentrationen von GLP-1 waren in der Ausgangsmessung vor Präsentation der Essensbilder signifikant niedriger als vor der Präsentation von neutralen Bildern ($p = 0.02$). Nach Stimulation mit Essensbildern im Vergleich zur Stimulation mit neutralen Bildern konnte keine signifikante Veränderung gezeigt werden ($p = 0,444$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung \times Zeit“, s. Abb. 8).

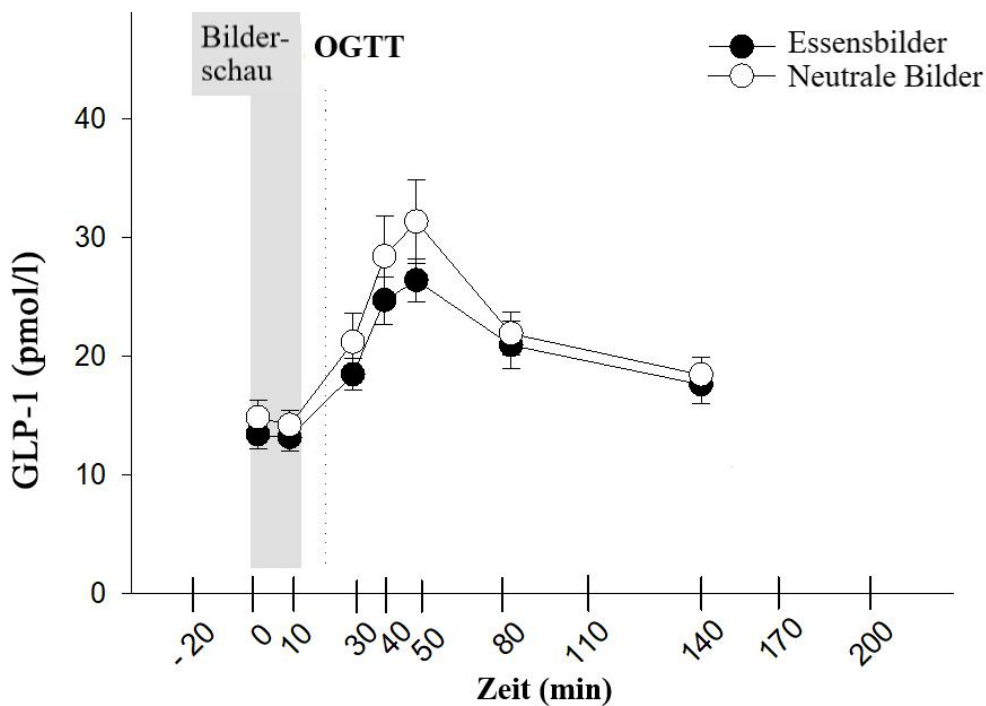


Abbildung 7: Konzentration des Glukagon-like Peptide 1. Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes der Plasmakonzentration während der basalen Messung und nach Präsentation von Essensbildern (schwarze Kreise) oder neutralen Bildern (weiße Kreise). N = 20.

3.4 Kortisol

Die basalen Konzentrationen von Kortisol waren zwischen den unterschiedlichen Bedingungen vergleichbar ($p > 0,34$). Auch der Vergleich der Kortisolkonzentrationen nach Exposition von Essensbildern und neutralen Bildern zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,989$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“, s. Abb. 9).

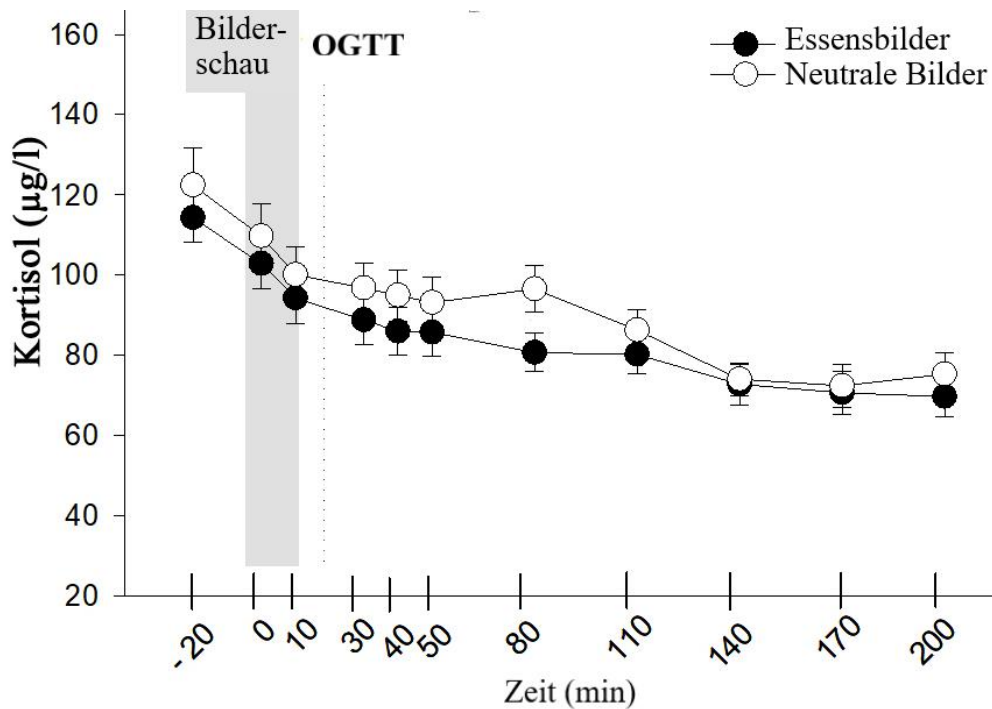


Abbildung 8: Kortisolkonzentration. Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes der Plasmakonzentration während der basalen Messung und nach Präsentation von Essensbildern (schwarze Kreise) oder neutralen Bildern (weiße Kreise). N = 20.

3.5 Blutdruck und Herzfrequenz

Die basalen Werte der ersten beiden Messungen von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie die basal gemessenen Herzfrequenzen waren vergleichbar ($p > 0,16$ in allen Vergleichen). Nach der Stimulation mit Essensbildern im Vergleich zu neutralen Bildern zeigte sich eine niedrigere Herzfrequenz ($p = 0,046$ für den ANOVA-Faktor

„Bedingung“). Zudem zeigte sich der diastolische Blutdruck signifikant niedriger als in der Bedingung für neutrale Bilder ($p = 0,046$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“). Der systolische Blutdruck war vergleichbar zwischen den Bedingungen ($p = 0,697$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“).

3.6 Fragebögen

Die Ausgangswerte der Fragebögen waren in den beiden Bedingungen vergleichbar ($p > 0,1$ für alle Parameter). In der subjektiven Einschätzung in den Kategorien „Gute/Schlechte Stimmung“ im mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen fand sich ein Unterschied im letzten Fragebogen des Versuchstages mit besserer Stimmung nach Betrachtung der neutralen Bilder (Wilcoxon-Test, $p = 0,022$), der über alle Zeitpunkte betrachtet nicht dargestellt werden konnte (Wilcoxon-Test, $p > 0,1$ für alle Zeitpunkte). Im Hinblick auf die Kategorie „Wachheit/Müdigkeit“ ergab sich ebenso kein Unterschied zwischen den Bedingungen ($p = 0,819$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“). Die Auswertung der Kategorie „Ruhe/Unruhe“ ergab einen geringeren Gesamtwert im letzten Messzeitpunkt nach Betrachtung der neutralen Bilder in Bedingung B (Wilcoxon-Test, $p = 0,048$). Über alle anderen Zeitpunkte ergab sich kein Unterschied zwischen den Bedingungen im mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (Wilcoxon-Test, $p > 0,2$). Des Weiteren wurden in der visuellen Analogskala vergleichbare Werte an beiden Versuchstagen in den Kategorien „Hunger“, „Satttheit“ und „Bedürfnis nach Essen“ angegeben ($p > 0,3$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“). In der Symptom Rating Skala konnten keine Unterschiede für autonome ($p = 0,37$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“) und neuroglykopenne Symptome ($p = 0,657$ für den ANOVA-Faktor „Bedingung“) zwischen den Bedingungen festgestellt werden.

3.7 Kekstest

Für den Vergleich der beiden Versuchsbedingungen A und B ergab sich kein signifikanter Unterschied in der verzehrten Menge der dargebotenen Kekssorten (salzig $p = 0,491$, neutral $p = 0,181$, süß $p = 0,675$).

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Effekt des Betrachtens von Bildern hochkalorischer Nahrungsmittel vs. neutraler Gegenstände auf den Glukosestoffwechsel bei gesunden normalgewichtigen Männern untersucht. Dazu wurde im Anschluss an die Präsentation der Bilder ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt und die Konzentrationen von Glukose und verschiedener stoffwechselrelevanter Hormone engmaschig gemessen.

Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse zeigten einen signifikanten Abfall der Insulinkonzentration nach visueller Stimulation mit Essensbildern im Vergleich zu neutralen Bildern, der 30 bis 120 Minuten nach dem OGTT auftrat. Bei Betrachten der C-Peptid-Konzentration näherten sich die Ergebnisse einem Trend in Richtung einer ebenfalls postprandial erniedrigten Konzentration in o.g. Zeitraum an. Im Vergleich zwischen den beiden Versuchsbedingungen konnten keine signifikanten Veränderungen der Glukosekonzentration und GLP-1-Konzentration festgestellt werden. Parallel zu dieser Arbeit wurden in unserer Arbeitsgruppe in der Studie von Frau Birte Lutzke die Effekte visueller Nahrungsreize an 20 adipösen Probanden untersucht (Lutzke, 2021). Interessanterweise konnten bei gemeinsamer Betrachtung der von Frau Lutzke erfassten Daten der 20 adipösen Probanden und den Daten der 20 normalgewichtigen Probanden dieser Studie signifikante Ergebnisse erreicht werden, die in der entsprechenden Publikation unserer Arbeitsgruppe dargestellt werden (Brede et al., 2020). Der erwartete verminderte postprandiale Anstieg der Glukosekonzentration in der Essensbilder-Bedingung konnte hier bei Berücksichtigung aller 40 Probanden bestätigt werden und somit die Hypothese eines durch die visuelle Stimulation beeinflussten Glukosemetabolismus gestärkt werden (s. Kapitel 4.1). Möglicherweise zeigte sich erst durch Vergrößerung der Probandenpopulation ein signifikantes Ergebnis, obwohl vorab mittels G*Power Test (Version 3.1.9.2), der in vorherigen Studien erfolgreich verwendet wurde, die notwendige Probandenzahl kalkuliert wurde. So zeigte sich etwa in Betrachtung des Verlaufs des C-Peptids bei Normalgewichtigen bereits die Tendenz zu einem Trend zu geringeren Konzentrationen in der Essensbilder-Bedingung, in Zusammenschau aller Probanden konnte dann ein signifikant niedrigeres Ergebnis dargestellt werden.

Es wurden bei allen Probanden, korrespondierend zu den Ergebnissen der normalgewichtigen Probanden, nach den Essensbildern postprandial signifikant niedrigere Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen gemessen. Zudem fand sich bei gemeinsamer Betrachtung von adipösen und normalgewichtigen Probanden eine Abnahme der dynamischen Komponente der β -Zellreaktion, berechnet mit der Methode des oralen Minimal Models. Von besonderem Interesse ist zudem der nach Betrachten der Essensbilder verminderte postprandiale Konzentrationsanstieg des Glukagon-like Peptide 1 bei Hinzuziehen der Daten aller Probanden (s. Kapitel 4.2).

Zusätzlich zu den Parametern im Blut wurden die Versuchsteilnehmer zu definierten Zeitpunkten durch Fragebögen zur aktuellen Befindlichkeit, Hunger und Appetit befragt, um den Einfluss einer visuellen Darbietung von Essensbildern auf das Verlangen nach Essen zu beurteilen. Die Auswertung ergab, bis auf die Kategorien „Gute/Schlechte Stimmung“ und „Ruhe/Unruhe“ des MDBF, die jeweils zum letzten Messzeitpunkt ein signifikantes Ergebnis zeigten, keinen Unterschied zwischen beiden Bedingungen. Auch im Kekstest, der das hedonische Essverhalten messen sollte, kam kein signifikantes Ergebnis zur Darstellung. Einschränkend ist hierbei zu bemerken, dass die Probanden in unserem Versuchsdesign in beiden Bedingungen seit dem Vorabend gefastet hatten und keine Testmahlzeit, sondern nur eine Glukoselösung erhielten, und somit möglicherweise zum Zeitpunkt des Kekstest hungrig waren. Die Ergebnisse decken sich mit denen aus der vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe, in welcher nach gleich langer Nüchternphase keine vermehrte Nahrungsaufnahme von einem Testbuffet oder in einem Snacktest nach dem Betrachten von Essensbildern festgestellt werden konnte (Brede et al., 2017). Die Ergebnisse zum Einfluss von Essensbildern auf die Nahrungsaufnahme waren in vorangegangenen Studien divergent, persönliche Einflussfaktoren scheinen dabei u.a. Geschlecht, Alter und Gewicht zu sein (Frank et al., 2010, Martens et al., 2013, van der Laan et al., 2011). Einen Einfluss auf unser Ergebnis könnte auch der zeitliche Studienablauf genommen haben: der Versuch endete bereits 200 Minuten nach der visuellen Stimulation durch Essensbilder. Die Veränderungen der Insulin- und Glukosekonzentration zeigten sich vor allem erst nach 50 bis 140 Minuten, sodass die Dauer des Versuchs möglicherweise zu kurz war, um eine Veränderung auf das

Verlangen nach Essen festzustellen. Dieses Studiendesign wurde so gewählt, da das Ziel der Studie insbesondere die Überprüfung möglicher Effekte von visueller Stimulation auf den Glukosemetabolismus war und nicht vorrangig zur Untersuchung der Nahrungskontrolle diente.

4.1 Regulation der Glukosekonzentration

Wie zuvor in der Einleitung (Kap. 1.1.2) dargestellt, gibt es zahlreiche Studien, die eine frühe Insulinsekretion in der sogenannten kephalen Phase demonstrieren konnten. Hierdurch beugt das anabole Hormon im Sinne einer Antizipation der Nahrungsaufnahme einem exzessiven postprandialen Glukoseanstieg im Blut vor und beeinflusst die Stoffwechselprozesse in Leber und Fettgewebe (Teff, 2011). So konnte durch sensorische Stimulation mittels oraler Aufnahme eines Lebensmittels ein früher Anstieg des Insulinspiegels ausgelöst werden (Teff, 2011). Denkbar ist, dass als Mechanismus die β -Zellen des Pankreas über den Nervus vagus aktiviert werden können und somit schon präabsorptiv und glukoseunabhängig Insulin freisetzen (Ahrén, 2000).

Dieser frühe Konzentrationsanstieg des Insulins während der kephalen Phase konnte weder in der vorliegenden Arbeit, noch in Zusammenschau der Ergebnisse von adipösen und normalgewichtigen Probanden (Brede et al., 2020) nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe (Brede et al., 2017). Für den mangelnden Nachweis der Insulinsekretion in der kephalen Phase gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen ist der in der Literatur beschriebene Konzentrationsanstieg minimal und macht nur ca. 1 % des während einer normalen Mahlzeit sekretierten Insulins aus (Güemes et al., 2019), sodass es sein kann, dass die hier angewandte Nachweismethode nicht sensibel genug war. Zudem ist der kephale Insulinstieg nur von sehr kurzer Dauer, hat sein Maximum zwischen drei und sechs Minuten und fällt innerhalb von zehn Minuten auf seinen Ausgangswert zurück (Güemes et al., 2019). Es kann demnach sein, dass trotz des engmaschigen Blutentnahmeschemas der

optimale Zeitpunkt der Blutentnahme verpasst wurde. Des Weiteren ist es möglich, dass die visuelle Stimulation nicht ausreichend intensiv oder schlicht zu kurz war. In anderen Studien, die den CPIR (cephalic phase insulin release) untersucht haben, wurde z.B. eine echte Mahlzeit präsentiert, die somit olfaktorisch und visuell stimulierte (Simon et al., 1986), oder eine orale Präsentation als Stimulator gewählt, in der das Lebensmittel in die Mundhöhle aufgenommen, gekaut und geschmeckt wurde, aber anschließend wieder ausgespuckt werden musste (Teff & Engelman, 1996; Teff, 2011). In dieser Arbeit wurde die rein visuelle Stimulation untersucht. Die Wahl des Stimulus fußt auf der mehrfach nachgewiesenen Wirkung von Essensbildern auf Energiehomöostase-regulierende und hedonische Systeme im menschlichen Gehirn, die in zahlreichen Studiendesigns im fMRT dargestellt werden konnten (s. Kap. 1.2). Die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien sind dabei allerdings divergent und weisen Unterschiede bei Faktoren, wie z.B. Geschlecht (Frank et al., 2010), Körperkonstitution (Puzziferri et al., 2016), Alter der Untersuchten (Boyland et al., 2016) oder auch Kaloriengehalt der präsentierten Nahrung (Schur et al., 2009), auf.

Eine weitere Ursache der ausgebliebenen kephalen Insulinsekretion könnte mit der Verwendung des oralen Glukosetoleranztests zusammenhängen. Die Probanden waren darüber informiert, dass keine Mahlzeit, sondern lediglich die süße Flüssigkeit dargeboten werden würde, das bedeutet, dass sie nicht in Erwartung einer normalen Mahlzeit waren. Die OGTT-Lösung enthält lediglich Kohlenhydrate, es mangelt an anderen essenziellen Nahrungsbestandteilen wie Proteinen, Fetten und Ballaststoffen, um eine vollwertige Nahrungsaufnahme zu suggerieren (Cobelli et al., 2014). Bei der Einnahme einer vollen Mahlzeit kommt es durch den Riech-, Schmeck- und Kauprozess zu einer stärker ausgeprägten Stimulation der unterschiedlichen Rezeptoren und zu einer Magendehnung, die schon an sich eine neuronale und hormonelle Antwort auslösen kann (Inui et al., 2004; Kroemer, 2013a; Teff, 2000). Bei Ratten kam es in Folge eines süßen Geschmacks zu einer Hormonantwort (Berthoud et al., 1980), bei Menschen konnte alleine durch süßen Geschmack keine vagale Aktivierung ausgelöst werden (Teff, 2010).

Entgegen eines Anstiegs der Insulinkonzentration konnte eine postprandiale Abnahme der Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen nach Betrachten der Essensbilder und

Ingestion der Glukoselösung im Vergleich zu neutralen Bildern sowohl bei den Normalgewichtigen, als auch in der Gesamtgruppe (Brede et al., 2020) detektiert werden.

Eine Reduktion der Insulinsekretion als direkter Effekt auf das Betrachten der Essensbilder erscheint möglich. Neben der parasympathischen Innervation des Pankreas über den Nervus vagus, besteht auch eine Verbindung zwischen Pankreas und sympathischem Nervensystem. Bei Weiterleitung einer Erregung über sympathische Nerven kommt es zu einer Freisetzung der Transmitter Noradrenalin, Neuropeptid Y und Galanin aus den Nervenendigungen. Am Pankreas führt dies zu einer Verminderung sowohl der basalen als auch der glukoseinduzierten Insulinfreisetzung (Ahrén, 2000). Rückschließend könnte das bedeuten, dass die vagale Afferenz durch eine gleichzeitige stressbedingte noradrenerge Afferenz unterdrückt wurde. Es wurde versucht, das Ausmaß des Stresslevels über die Messung der Herz-/Kreislauf-Parameter und des Kortisolspiegels darzustellen. Es konnte kein signifikanter Anstieg der Kortisolkonzentration oder eine Steigerung der Herzfrequenz in der Essensbilder-Bedingung gezeigt werden. Interessanterweise konnten wir einen niedrigeren diastolischen Blutdruck sowie eine niedrigere Herzfrequenz direkt nach Stimulation mit Essensbildern beobachten. Dies könnte als Ausdruck einer vagal vermittelten Reaktion zu verstehen sein und ist bezogen auf die Rolle des Nervus vagus in der Regulation des Glukosestoffwechsels von besonderer Bedeutung (Myers & Olson 2012; Zafra et al., 2006). Eine elektrische Stimulation über vagale Verbindungen zum Pankreas führt zu einer Insulinausschüttung (Zafra et al., 2006) und somit zu einer Senkung des Blutglukosespiegels (Das, 2011).

In Einzelbetrachtung der normalgewichtigen Probanden konnte kein signifikanter Unterschied in der Glukosekonzentration zwischen den Bedingungen gemessen werden. Bei Hinzunahme der Daten von Frau Lutzke konnte in der Publikation unserer Arbeitsgruppe eine postprandial reduzierte Glukosekonzentration nach Betrachtung der Essensbilder dargestellt werden (Brede et al., 2020). Die Ursache des Abfalls der Glukosekonzentration muss nicht ausschließlich durch eine veränderte Insulinkonzentration erklärbar sein. Bereits Shimazu diskutierte, dass die Leber neben der hormonell aktivierten Afferenz auch einer direkten neuronalen Afferenz unterliegt.

Es konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass auch pankreatektomierte Tiere auf eine vagale Stimulation mit einer gesteigerten Glykogensynthese reagieren. Allerdings fiel die hepatische Glukoseaufnahme etwas niedriger aus als bei Tieren mit Pankreas (Shimazu & Fujimoto, 1971). Das spricht für ein Nebeneinander von insulinabhängiger und insulinunabhängiger parasymphatischer Aktivierung und Einwirkung auf den Glukosestoffwechsel der Leber.

Bei Betrachtung der normalgewichtigen Probanden zeigten sich keine Unterschiede der Parameter des Oral Minimal Models im Vergleich der Versuchsbedingungen. In der Gesamtgruppe wurde allerdings eine erniedrigte dynamische Komponente Φ_d der β -Zell-Funktion berechnet (Brede et al., 2020). Dynamisch bezeichnet dabei die Fähigkeit der β -Zellen, proportional zur Glukosekonzentration zu reagieren (Cobelli et al., 2014). Eine erniedrigte Freisetzung der intrazellulären Bestandteile resultiert in einer niedrigeren Plasmakonzentration von Insulin und C-Peptid. Betrachtet man die Zeitverläufe der Plasmakonzentrationen von Insulin und Glukose unter Zusammenschau von adipösen und normalgewichtigen Probanden, scheint ein rein glukosebedingter Abfall der Insulinkonzentration eher unwahrscheinlich, da signifikant verminderte Insulinkonzentrationen schon 30 Minuten nach OGTT auftraten und sich hinsichtlich der Glukose vorrangig nach 60 Minuten signifikante Konzentrationsveränderungen zeigten.

Durch welche genauen Mechanismen es zu dem nachgewiesenen Blutglukoseabfall in der Gesamtgruppe gekommen ist, kann bei diesem Versuchsaufbau nicht festgestellt werden. Nichtsdestotrotz spricht er für eine adäquate Vorbereitung des Stoffwechsels auf die folgende Nahrungsaufnahme nach Betrachten der Essensbilder. Diese Phase der Nahrungsaufnahme stellt eine Verbindung zwischen zentralem Nervensystem und peripherem Glukosemetabolismus her und könnte neben neuronalen Verbindungen auch dem Einfluss von weiteren Hormonen unterliegen. Auf Grund der Ergebnisse aller Probanden der Studie unserer Arbeitsgruppe lässt sich eine Beteiligung des Hormons GLP-1 vermuten, da sich auch hier Konzentrationsveränderungen im Vergleich der Versuchsbedingungen gezeigt haben (Brede et al., 2020).

4.2 Potenzielle Effekte von GLP-1

In Einzelbetrachtung der Daten der normalgewichtigen Probanden zeigte sich keine signifikante Änderung der GLP-1-Konzentrationen zwischen den Bedingungen. Im Vergleich von normalgewichtigen und adipösen Probanden konnten relevante Unterschiede festgestellt werden. Bei Normalgewichtigen wurden niedrigere Nüchternwerte und höhere postprandiale Hormonkonzentrationen als bei den adipösen Studienteilnehmern gemessen (Brede et al., 2020). Das entspricht Ergebnissen anderer Forschungsgruppen, die eine verminderte GLP-1-Antwort nach Aufnahme von Kohlenhydraten bei Adipösen feststellen konnten (Ranganath et al., 1996). Dies ist von Bedeutung, da GLP-1 über eine Hemmung der Magenentleerung, Vermittlung des Sättigungsgefühls und Appetithemmung das Essverhalten beeinflusst. Die Gabe von GLP-1-Analoga führt zu einer verminderten Nahrungsaufnahme sowie auch dauerhaft zur Gewichtsabnahme (Mehta et al., 2016; Wadden et al., 2013).

Von besonderem Interesse ist die in der Gesamtgruppe beobachtete Tendenz zu verminderten GLP-1-Konzentrationen nach Demonstration von Essensbildern im Vergleich zu neutralen Bildern (Brede et al., 2020). Im Pankreas befinden sich GLP-1-Rezeptoren, an die GLP-1 bindet und bei Anwesenheit von Glukose zur Sekretion von Insulin führt (Andersen et al., 2018). Andersherum würde das bedeuten, dass ein niedrigerer GLP-1-Spiegel in einer verminderten Sekretion von Insulin aus den β -Zellen resultiert. Für einen GLP-1 bedingten Abfall der Konzentrationen von Insulin und C-Peptid sprechen die Zeitbereiche, in denen sich der größte Unterschied der Hormonkonzentrationen zeigte, der bei GLP-1 zwischen 10 und 30 Minuten und bei Insulin und C-Peptid erst später zwischen 30 und 120 Minuten nach OGTT auftrat (Brede et al., 2020). In vorherigen Studien zeigte sich, dass GLP-1 außerdem einen positiven Einfluss auf die Insulinsensitivität haben könnte (Gutniak et al., 1992), ein Zusammenhang, der in unserem Versuchsdesign nicht genauer untersucht werden konnte.

Als wichtigster Stimulus für die Ausschüttung des GLP-1 aus den L-Zellen des Intestinums gilt die Erhöhung der Glukosekonzentration (O'Donovan et al., 2004). Ein möglicher Rückschluss daraus ist, dass die erniedrigte Blutglukosekonzentration, die

in der Gesamtgruppe beobachtet wurde, zu dem beobachteten GLP-1-Konzentrationsabfall in der Gesamtgruppe geführt hat. Andererseits spricht der Zeitbereich, in dem sich der größte Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen zeigte, eher für eine glukoseunabhängige Reaktion; so zeigte sich der Unterschied bei der GLP-1-Konzentration vor allem zwischen 10 und 30 Minuten nach der Bilderschau, wohingegen die signifikante Verminderung der Glukosekonzentration erst zwischen 60 und 120 Minuten nach der visuellen Stimulation eintrat (Brede et al., 2020). Das lässt vermuten, dass in dieser Bedingung die hormonelle Regulation unabhängigen Einflüssen des Zentralen Nervensystems unterliegen könnte oder hier die Möglichkeit einer bisher unbekanntem Wechselwirkung zwischen den Systemen besteht.

Ob es einen direkten, hemmenden Einfluss von visueller Präsentation von Essensbildern auf die GLP-1-Sekretion gibt, ist bisher noch unbekannt. Allerdings wird diskutiert, dass es eine Glukose- bzw. nahrungsmittelunabhängige Stimulation der L-Zellen geben könnte (Müller et al., 2019). Insbesondere die frühe Phase der GLP-1-Sekretion, die zwischen 5 und 15 Minuten nach Einnahme einer Mahlzeit auftritt, steht im Verdacht, unabhängig vom Kontakt der Nahrung zu den L-Zellen im Darm ausgelöst werden zu können (Herrmann et al., 1995; Müller et al., 2019). Für diese These spricht, dass sich die Mehrheit der L-Zellen im distalen Ileum befindet und somit die frühe Sekretionsphase zeitlich schon vor Erreichen des Chymus auftritt. Die wenigen L-Zellen, die sich im proximalen Dünndarm befinden, scheinen nicht ausreichend, um alleine für den GLP-1-Spiegel der frühen Phase verantwortlich zu sein (Hosaka et al., 2012). Die L-Zellen gehören zu den endokrinen Zellen des Darms und stehen über ihre ins Darmlumen ragenden Mikrovilli in direktem Kontakt zu Nährstoffen (Kim & Egan, 2008). Es besteht ein enger Kontakt zu enterischen und vagalen Nervenfasern, womit neben endokrinen Einflüssen auch Afferenzen des zentralen Nervensystems im Verdacht stehen, die frühe Phase der GLP-1-Sekretion auslösen zu können (Anini & Brubaker, 2003; Kim & Egan, 2008; Roberge & Brubaker, 1993). Es wird vermutet, dass dabei auch die Aktivierung des Nervus vagus zu einer GLP-1-Freisetzung aus den intestinalen L-Zellen beiträgt (Rocca & Brubaker, 1999).

Bezogen auf die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe bei Betrachtung von allen 40 Probanden (s. Brede et al., 2020) könnte das bedeuten, dass eine durch Essensbilder ausgelöste Aktivierung von Hirnzentren über eine neuronale Vermittlung des Nervus vagus die GLP-1-Sekretion der L-Zellen vermindern könnte. Hier könnte ein bisher unentdeckter neuroendokriner Zusammenhang zwischen visuellen Reizen und der GLP-1-Sekretion bestehen. Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass das Inkretin in direktem Kontakt zum zentralen Nervensystem steht. So kann GLP-1 die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Hypothalamus befinden sich entsprechende Rezeptoren (Vrang et al., 2007). Zentral appliziertes GLP-1 führt nachweislich zur Insulinfreisetzung, Erhöhung der Insulinsensitivität und Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion (Kim & Egan, 2008; Sandoval et al., 2008; Shi et al., 2017). Im Hypothalamus führen erhöhte GLP-1- und Insulinkonzentrationen zu einer verminderten Expression der orexigen agierenden NPY-Neurone im Nucleus arcuatus, dies führt zur Auslösung des Sättigungsgefühls (Zhang et al., 2019). Demzufolge führt eine Konzentrationserniedrigung der genannten Hormone zu orexigenen Effekten im Sinne einer gesteigerten Nahrungsaufnahme. Eine Änderung der Nahrungsaufnahme nach Betrachtung der Essensbilder fand sich weder in dieser noch in der Vorstudie unserer Arbeitsgruppe (Brede et al., 2017). Dies könnte allerdings auch zeitliche Gründe haben, da der Kekstest nur wenige Zeit nach Ende des OGTT durchgeführt wurde.

Auch ist mit den hier angewendeten Methoden ein genaueres Verständnis der möglichen GLP-1-Effekte auf den postprandialen Glukosemetabolismus nach Betrachten von Essensbildern nicht möglich, so dass weitere Studien notwendig sein werden.

4.3 Limitationen und Ausblick

Es wurde bereits zuvor erwähnt, dass die Aussagekraft über das hedonische Essverhalten mittels Kekstest und Fragebögen in dieser Arbeit limitiert sein könnte. Nachdem die Probanden seit dem Vorabend nichts gegessen hatten, erhielten sie

lediglich eine OGTT-Lösung entsprechend 300 kcal, womit der homöostatische Hunger zum Zeitpunkt des Kekstests noch präsent gewesen sein müsste. In der Vorstudie unserer Arbeitsgruppe (Brede et al., 2017) konnten sich die Probanden an einem Testbuffet bedienen, dieses Mal entschieden wir uns für die einheitliche Kohlenhydratzufuhr mittels OGTT, um die Glukosehomöostase systematisch untersuchen zu können.

Weitere Limitationen beziehen sich auf die Eigenschaften der Probanden. In unserer Studie wurden nur junge, gesunde Männer eingeschlossen, um mögliche Störfaktoren, wie z.B. den Hormonzyklus der Frau, zu umgehen. Die Probandenpopulation repräsentiert demnach keinen Schnitt durch die Bevölkerung und die Ergebnisse lassen keine allgemeinen Rückschlüsse auf diese zu. Außerdem könnte es sein, dass, trotz vorheriger Kalkulation, die Probandengröße nicht ausreichend war. Hinweisend darauf ist, dass manche Ergebnisse erst in gemeinsamer Betrachtung von normalgewichtigen und adipösen Probanden Signifikanz erreichten, ohne dass sich systematische Hinweise auf eine körperrgewichtabhängig differentielle Antwort auf den OGTT fanden.

Die weltweit zunehmende Prävalenz metabolischer Erkrankungen, wie der Adipositas, birgt eine Reihe gesundheitlicher Folgen. So kommt es im Rahmen eines metabolischen Syndroms zu einem Anstieg von Morbidität und Mortalität (Engin, 2017). Auch in Deutschland ist die Prävalenz der Adipositas (BMI über 30 kg/m²) zwischen 2010 und 2016 gestiegen und liegt mittlerweile bei 18 %; für Übergewicht (BMI von 25-29,9 kg/m²) beträgt die Prävalenz sogar 54 % (Schienkiewitz et al., 2017).

Das bessere Verständnis der Ursachen für eine Gewichtszunahme ist daher von immer stärkerer Bedeutung, auch im Hinblick auf die Entwicklung möglicher therapeutischer Optionen. Dabei nehmen visuelle Essensreize eine omniprésente Rolle in unserer Gesellschaft ein und es ist daher umso wichtiger den Einfluss dieser Stimuli auf metabolische Abläufe genauer zu erforschen. In den sozialen Netzwerken im Internet, die immer mehr zum Alltag insbesondere der jüngeren Generationen gehören, leitet ein Großteil der Nutzer Essensbilder, die häufig hochkalorisch und niedrig an Nährstoffen sind, an ihre Freunde weiter (Holmberg et al., 2016).

Zukünftige Forschungen sollten daher detailliert die Auswirkungen von visuellen Essensreizen auf periphere und zentralnervöse metabolische Prozesse untersuchen. Da viele hormonelle Regulationen Geschlechtsunterschieden unterliegen, sollten Frauen in solche Studien eingeschlossen werden. Außerdem sollten in folgenden Studien weitere Hormone, die die Glukosehomöostase beeinflussen, bestimmt werden. Insbesondere die Rolle des Hormons GLP-1 nach visueller Nahrungsmittlexposition erscheint von ausgeprägter klinischer Relevanz, gerade im Hinblick auf den bereits erfolgreichen Einsatz von GLP-1-Analoga in der Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2 und der Adipositas. Daher wären auch Untersuchungen bei Patienten mit metabolischen Erkrankungen, wie dem Diabetes mellitus Typ 2, von großem Interesse.

5 Zusammenfassung

In zahlreichen Studien konnte ein Einfluss von Lebensmittelreizen auf stoffwechselrelevante Hirnzentren und metabolische Vorgänge beobachtet werden. In einer Vorstudie unserer Arbeitsgruppe an gesunden Männern führte die Betrachtung von Bildern hochkalorischer Nahrungsmittel bei anschließender Test-Mahlzeit mit vergleichbar verzehrter Menge zu postprandial verringerten Glukosekonzentrationen. Um die Auswirkungen einer visuellen Stimulation mit Lebensmittelreizen auf den Glukosestoffwechsel detaillierter und mit einem standardisierten Verfahren zu untersuchen, wurde in der hier präsentierten Arbeit bei 20 normalgewichtigen, gesunden männlichen Probanden im nüchternen Zustand im Anschluss an die Präsentation von Bildern hochkalorischer Nahrung (Bedingung A) oder neutraler Gegenstände (Bedingung B) ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit engmaschigen Blutentnahmen durchgeführt. Nach der Betrachtung der Nahrungs- im Vergleich zu den neutralen Bildern zeigten sich signifikant niedrigere Insulinkonzentrationen und ein Trend zu niedrigeren C-Peptid-Konzentrationen. Bei der Zusammenschau der Ergebnisse der normalgewichtigen mit den adipösen Versuchspersonen der komplementären Arbeit von Frau Lutzke konnten zudem in der Essensbilder-Bedingung postprandial signifikant reduzierte Konzentrationen von C-Peptid, Glukose und eine Tendenz zu niedrigeren GLP-1-Konzentrationen nachgewiesen werden. Diese Befunde belegen die Relevanz nahrungsbezogener Stimuli für die Antwort des Körpers auf Glukosegabe; dass manche Effekte erst in der größeren Gesamtgruppe Signifikanz erreichten, deutet auf die Subtilität des Einflusses visueller Stimulation hin. Eine genauere Entschlüsselung zugrundeliegender Mechanismen ist auf Grundlage der erhobenen Daten nicht möglich, allerdings scheinen eine Beteiligung von GLP-1 und ggf. eine vagale Vermittlung denkbar. Im Hinblick auf die weltweit steigende Prävalenz metabolischer Erkrankungen ist das Verständnis der Entstehungsursachen und die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen von immer größerer klinischer Relevanz. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung bewusster Wahrnehmungsprozesse und mithin kognitiver Faktoren für den Stoffwechsel, welche in diesem Zusammenhang stärker berücksichtigt werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

- Ahrén, B. (2000). Autonomic regulation of islet hormone secretion—Implications for health and disease. *Diabetologia*, *43*(4), 393–410.
- Alvarez, E., Martinez, M. D., Roncero, I., Chowen, J. A., Garcia-Cuartero, B., Gispert, J. D., Sanz, C., Vazquez, P., Maldonado, A., de Caceres, J., Desco, M., Pozo, M. A., & Blazquez, E. (2005). The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *Journal of Neurochemistry*, *92*(4), 798–806.
- Andersen, A., Lund, A., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2018). Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *14*(7), 390–403.
- Anini, Y., & Brubaker, P. L. (2003). Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells. *Endocrinology*, *144*(7), 3244–3250.
- Bartness, T. J., Shrestha, Y. B., Vaughan, C. H., Schwartz, G. J., & Song, C. K. (2010). Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. *Molecular and cellular endocrinology*, *318*(1–2), 34–43.
- Berthoud, H. R., Trimble, E. R., Siegel, E. G., Bereiter, D. A., & Jeanrenaud, B. (1980). Cephalic-phase insulin secretion in normal and pancreatic islet-transplanted rats. *American Journal of Physiology*, *238*(4), E336–E340.
- Blechert, J., Klackl, J., Miedl, S. F., & Wilhelm, F. H. (2016). To eat or not to eat: Effects of food availability on reward system activity during food picture viewing. *Appetite*, *99*, 254–261.
- Boyland, E. J., Nolan, S., Kelly, B., Tudur-Smith, C., Jones, A., Halford, J. C., & Robinson, E. (2016). Advertising as a cue to consume: A systematic review and meta-analysis of the effects of acute exposure to unhealthy food and nonalcoholic beverage advertising on intake in children and adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, *103*(2), 519–533.
- Brede, S., Lutzke, B., Albers, E., Dalla-Man, C., Cobelli, C., Hallschmid, M., Klement, J., & Lehnert, H. (2020). Visual food cues decrease blood glucose and glucoregulatory hormones following an oral glucose tolerance test in normal-weight and obese men. *Physiology & Behavior*, *226*, 113071.

- Brede, S., Spath, A., Hartmann, A.-C., Hallschmid, M., Lehnert, H., & Klement, J. (2017). Visual food cues decrease postprandial glucose concentrations in lean and obese men without affecting food intake and related endocrine parameters. *Appetite, 117*, 255–262.
- Brooks, S. J., O'Daly, O. G., Uher, R., Friederich, H.-C., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. R., Schiöth, H. B., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2011). Differential Neural Responses to Food Images in Women with Bulimia versus Anorexia Nervosa. *PLoS ONE, 6*(7), e22259.
- Campioni, M., Toffolo, G., Basu, R., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2009). Minimal model assessment of hepatic insulin extraction during an oral test from standard insulin kinetic parameters. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 297*(4), 941–948.
- Cobelli, C., Dalla Man, C., Toffolo, G., Basu, R., Vella, A., & Rizza, R. (2014). The Oral Minimal Model Method. *Diabetes, 63*(4), 1203–1213.
- Dalla Man, C., Caumo, A., Basu, R., Rizza, R., Toffolo, G., & Cobelli, C. (2004). Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: Validation with a tracer method. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 287*(4), 637–643.
- Dalla Man, C., Caumo, A., & Cobelli, C. (2002). The oral glucose minimal model: Estimation of insulin sensitivity from a meal test. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 49*(5), 419–429.
- Das, U. N. (2011). Vagus nerve stimulation as a strategy to prevent and manage metabolic syndrome. *Medical Hypotheses, 76*(3), 429–433.
- Data Input GmbH (2009). Das B.I.A. Kompendium, 3. Ausgabe PDF. (2009). http://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf; Tag des Zugriffs: 23.07.2020.
- Dendy, R., Stinson, E. J., Guerithault, N., & Gluck, M. E. (2019). Brain Stimulation to Modulate Food Intake and Eating Behavior. *Current Diabetes Reports, 19*(12), 152.
- Emilien, C., & Hollis, J. H. (2017). A brief review of salient factors influencing adult eating behaviour. *Nutrition Research Reviews, 30*(2), 233–246.
- Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology, 960*, 1–17.

- Feldman, M., & Richardson, C. T. (1986). Role of thought, sight, smell, and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*, *90*(2), 428–433.
- Ferriday, D., & Brunstrom, J. M. (2008). How does food-cue exposure lead to larger meal sizes? *British Journal of Nutrition*, *100*(6), 1325–1332.
- Flint, A., Raben, A., Blundell, J., & Astrup, A. (2000). Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, *24*(1), 38–48.
- Frank, S., Laharnar, N., Kullmann, S., Veit, R., Canova, C., Hegner, Y. L., Fritsche, A., & Preissl, H. (2010). Processing of food pictures: Influence of hunger, gender and calorie content. *Brain Research*, *1350*, 159–166.
- Güemes, A., Herrero, P., Bondia, J., & Georgiou, P. (2019). Modeling the effect of the cephalic phase of insulin secretion on glucose metabolism. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *57*(6), 1173–1186.
- Gutniak, M., Oerskov, C., Holst, J., Ahrén, B., & Efendić, S. (1992). Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, *326*(20), 1316–1322.
- Henke, P. G., Ray, A., & Sullivan, R. M. (1991). The amygdala: Emotions and gut functions. *Digestive Diseases and Sciences*, *36*(11), 1633–1643.
- Herrmann, C., Göke, R., Richter, G., Fehmann, H.-C., Arnold, R., & Göke, B. (1995). Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulin-Releasing Polypeptide Plasma Levels in Response to Nutrients. *Digestion*, *56*, 117–126.
- Hinz, A., Daig, I., Petrowski, K., & Brähler, E. (2012). Die Stimmung in der deutschen Bevölkerung: Referenzwerte für den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen MDBF. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, *62*(02), 52–57.
- Hisadome, K., Reimann, F., Gribble, F. M., & Trapp, S. (2010). Leptin Directly Depolarizes Preproglucagon Neurons in the Nucleus Tractus Solitarius: Electrical Properties of Glucagon-Like Peptide 1 Neurons. *Diabetes*, *59*(8), 1890–1898.
- Holmberg, C., E. Chaplin, J., Hillman, T., & Berg, C. (2016). Adolescents' presentation of food in social media: An explorative study. *Appetite*, *99*, 121–129.

- Hopkins, D. F. C., & Williams, G. (1997). Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *14*(12), 1044–1050.
- Hosaka, H., Kusano, M., Zai, H., Kawada, A., Kuribayashi, S., Shimoyama, Y., Nagoshi, A., Maeda, M., Kawamura, O., & Mori, M. (2012). Monosodium glutamate stimulates secretion of glucagon-like peptide-1 and reduces postprandial glucose after a lipid-containing meal. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *36*(9), 895–903.
- Inui, A., Asakawa, A., Bowers, C. Y., Mantovani, G., Laviano, A., Meguid, M. M., & Fujimiya, M. (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility: The emerging role of the stomach as an endocrine organ. *The FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *18*(3), 439–456.
- Jänig, W. (2019). Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S. 551–560). Springer Berlin Heidelberg.
- Kelley, A., Baldo, B., Pratt, W., & Will, M. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward. *Physiology & Behavior*, *86*(5), 773–795.
- Kim, W., & Egan, J. M. (2008). The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacological Reviews*, *60*(4), 470–512.
- Kroemer, N. B., Krebs, L., Kobiella, A., Grimm, O., Pilhatsch, M., Bidlingmaier, M., Zimmermann, U. S., & Smolka, M. N. (2013). Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addiction Biology*, *18*(5), 855–862.
- Kroemer, N. B., Krebs, L., Kobiella, A., Grimm, O., Vollstädt-Klein, S., Wolfensteller, U., Kling, R., Bidlingmaier, M., Zimmermann, U. S., & Smolka, M. N. (2013a). (Still) longing for food: Insulin reactivity modulates response to food pictures. *Human Brain Mapping*, *34*(10), 2367–2380.
- Leng, G., Adan, R. A. H., Belot, M., Brunstrom, J. M., de Graaf, K., Dickson, S. L., Hare, T., Maier, S., Menzies, J., Preissl, H., Reisch, L. A., Rogers, P. J., & Smeets, P. A. M. (2017). The determinants of food choice. *Proceedings of the Nutrition Society*, *76*(3), 316–327.
- Lennerz, B., & Lennerz, J. K. (2018). Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates, and Obesity. *Clinical Chemistry*, *64*(1), 64–71.

- Little, T. J., Pilichiewicz, A. N., Russo, A., Phillips, L., Jones, K. L., Nauck, M. A., Wishart, J., Horowitz, M., & Feinle-Bisset, C. (2006). Effects of Intravenous Glucagon-Like Peptide-1 on Gastric Emptying and Intra-gastric Distribution in Healthy Subjects: Relationships with Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*(5), 1916–1923.
- Löffler, G. (2014). Integration und hormonelle Regulation des Energiestoffwechsels. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (S. 466–482). Springer Berlin Heidelberg.
- Löffler, G., & Müller, M. (2014a). Glucose – Schlüsselmolekül des Kohlenhydratstoffwechsels. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, (S. 183–198). Springer Berlin Heidelberg.
- Löffler, G., & Müller, M. (2014b). Mechanismen der Glucosehomöostase. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, (S. 199–213). Springer Berlin Heidelberg.
- Lowe, M. R., & Butryn, M. L. (2007). Hedonic hunger: A new dimension of appetite? *Physiology & Behavior*, *91*(4), 432–439.
- Lutzke, B. (2021). Effekte visueller Nahrungsreize auf den postprandialen Glukosemetabolismus bei adipösen Männern. Med. Diss. Lübeck, 2021.
- Marcelino, A. S., Adam, A. S., Couronne, T., Köster, E. P., & Sieffermann, J. M. (2001). Internal and external determinants of eating initiation in humans. *Appetite*, *36*(1), 9–14.
- Martens, M. J., Born, J. M., Lemmens, S. G., Karhunen, L., Heinecke, A., Goebel, R., Adam, T. C., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2013). Increased sensitivity to food cues in the fasted state and decreased inhibitory control in the satiated state in the overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *97*(3), 471–479.
- Martin, C. K., Coulon, S. M., Markward, N., Greenway, F. L., & Anton, S. D. (2009). Association between energy intake and viewing television, distractibility, and memory for advertisements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *89*(1), 37–44.
- Martin, L. E., Holsen, L. M., Chambers, R. J., Bruce, A. S., Brooks, W. M., Zarcone, J. R., Butler, M. G., & Savage, C. R. (2010). Neural Mechanisms Associated With Food Motivation in Obese and Healthy Weight Adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *18*(2), 254–260.

- Mehta, A., Marso, S. P., & Neeland, I. J. (2016). Liraglutide for weight management: A critical review of the evidence. *Obesity Science & Practice*, 3(1), 3–14.
- Mehta, S., Melhorn, S. J., Smeraglio, A., Tyagi, V., Grabowski, T., Schwartz, M. W., & Schur, E. A. (2012). Regional brain response to visual food cues is a marker of satiety that predicts food choice. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(5), 989–999.
- Mink, M., Evans, A., Moore, C. G., Calderon, K. S., & Deger, S. (2010). Nutritional Imbalance Endorsed by Televised Food Advertisements. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 904–910.
- Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mokan, M., Jenssen, T., Kiss, I., Durrant, J., Cryer, P., & Gerich, J. (1991). Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 260(1), 67–74.
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., Seeley, R. J., Stemmer, K., Tang-Christensen, M., Woods, S. C., DiMarchi, R. D., Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72–130.
- Myers, M. G., Jr, & Olson, D. P. (2012). Central nervous system control of metabolism. *Nature*, 491(7424), 357–363.
- Naleid, A. M., Grace, M. K., Cummings, D. E., & Levine, A. S. (2005). Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*, 26(11), 2274–2279.
- O'Donovan, D. G., Doran, S., Feinle-Bisset, C., Jones, K. L., Meyer, J. H., Wishart, J. M., Morris, H. A., & Horowitz, M. (2004). Effect of Variations in Small Intestinal Glucose Delivery on Plasma Glucose, Insulin, and Incretin Hormones in Healthy Subjects and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3431–3435.
- Pavlov, I. P. (1902). *The work of the digestive glands*; London, Charles Griffin.
- Prager, R., Wallace, P., & Olefsky, J. M. (1987). Direct and Indirect Effects of Insulin to Inhibit Hepatic Glucose Output in Obese Subjects. *Diabetes* 36, 607–611.

- Puzziferri, N., Zigman, J. M., Thomas, B. P., Mihalakos, P., Gallagher, R., Lutter, M., Carmody, T., Lu, H., & Tamminga, C. A. (2016). Brain imaging demonstrates a reduced neural impact of eating in obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *24*(4), 829–836.
- Ranganath, L. R., Beety, J. M., Morgan, L. M., Wright, J. W., Howland, R., & Marks, V. (1996). Attenuated GLP-1 secretion in obesity: Cause or consequence? *Gut*, *38*(6), 916–919.
- Roberge, J. N., & Brubaker, P. L. (1993). Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology*, *133*(1), 233–240.
- Rocca, A. S., & Brubaker, P. L. (1999). Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology*, *140*(4), 1687–1694.
- Rothmund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H.-C., Klingebiel, R., Flor, H., & Klapp, B. F. (2007). Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage*, *37*(2), 410–421.
- Sandoval, D. A., Bagnol, D., Woods, S. C., D'Alessio, D. A., & Seeley, R. J. (2008). Arcuate Glucagon-Like Peptide 1 Receptors Regulate Glucose Homeostasis but Not Food Intake. *Diabetes*, *57*(8), 2046–2054.
- Schienkiewitz, A., Mensink, G., Kuhnert, R., & Lange, C. (2017). Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* *2* (2), 21–28.
- Schur, E. A., Kleinhans, N. M., Goldberg, J., Buchwald, D., Schwartz, M. W., & Maravilla, K. (2009). Activation in brain energy regulation and reward centers by food cues varies with choice of visual stimulus. *International Journal of Obesity*, *33*(6), 653–661.
- Schur, E., & Carnell, S. (2017). What Twin Studies Tell Us About Brain Responses to Food Cues. *Current Obesity Reports*, *6*(4), 371–379.
- Schüssler, P., Kluge, M., Yassouridis, A., Dresler, M., Uhr, M., & Steiger, A. (2012). Ghrelin Levels Increase After Pictures Showing Food. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *20*(6), 1212–1217.
- Schyns, G., Roefs, A., Mulkens, S., & Jansen, A. (2016). Expectancy violation, reduction of food cue reactivity and less eating in the absence of hunger after one food cue exposure session for overweight and obese women. *Behaviour Research and Therapy*, *76*, 57–64.
- Seeley, R. J., & Woods, S. C. (2003). Monitoring of stored and available fuel by the CNS: Implications for obesity. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(11), 901–909.

- Shi, X., Chacko, S., Li, F., Li, D., Burrin, D., Chan, L., & Guan, X. (2017). Acute activation of GLP-1-expressing neurons promotes glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Molecular Metabolism*, 6(11), 1350–1359.
- Shimazu, T. (1981). Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism. *Diabetologia*, 20(S1), 343–356.
- Shimazu, T., & Fujimoto, T. (1971). Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system. IV Neural control of glycogen biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 252(1), 18–27.
- Simon, C., Schlienger, J. L., Sapin, R., & Imler, M. (1986). Cephalic phase insulin secretion in relation to food presentation in normal and overweight subjects. *Physiology & Behavior*, 36(3), 465–469.
- Staiger, H., Stefan, N., Kellerer, M., & Häring, H.-U. (2014). Insulin – das wichtigste anabole Hormon. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (S. 442–457). Springer Berlin Heidelberg.
- Stingl, K. T., Kullmann, S., Guthoff, M., Heni, M., Fritsche, A., & Preissl, H. (2010). Insulin Modulation of Magnetoencephalographic Resting State Dynamics in Lean and Obese Subjects. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 157.
- Teff K. (2000). Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite*, 34(2), 206–213.
- Teff, K. L. (2010). Cephalic phase pancreatic polypeptide responses to liquid and solid stimuli in humans. *Physiology & Behavior*, 99(3), 317–323.
- Teff, K. L. (2011). How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiology & Behavior*, 103(1), 44–50.
- Teff, K. L., & Engelman, K. (1996). Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: Effects on insulin, C-peptide, and glucagon. *American Journal of Physiology*, 270(6 Pt 2), R1371–R1379.

- van der Laan, L. N., de Ridder, D. T. D., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. M. (2011). The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *NeuroImage*, *55*(1), 296–303.
- van Nee, R. L., Larsen, J. K., & Fisher, J. O. (2016). Direct effects of food cues seen during TV viewing on energy intake in young women. *Appetite*, *101*, 80–85.
- Vrang, N., Hansen, M., Larsen, P. J., & Tang-Christensen, M. (2007). Characterization of brainstem preproglucagon projections to the paraventricular and dorsomedial hypothalamic nuclei. *Brain Research*, *1149*, 118–126.
- Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P. M., & Aronne, L. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity*, *37*(11), 1443–1451.
- Zafra, M. A., Molina, F., & Puerto, A. (2006). The neural/cephalic phase reflexes in the physiology of nutrition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(7), 1032–1044.
- Zhang, L., Hernandez-Sanchez, D., & Herzog, H. (2019). Regulation of Feeding-Related Behaviors by Arcuate Neuropeptide Y Neurons. *Endocrinology*, *160*(6), 1411–1420.

7 Anhänge

7.1 Versuchsprotokoll

Probanden-Kürzel: _____

Sitzung: _____

Datum: _____

08:15 Uhr (reale Uhrzeit: _____)

- Aufbau des Blutentnahmesystems und der Infusion
- VFCs bereit?
- OGTT-Lösung bereitgestellt?
- Kekse ausreichend vorhanden?
- Monovetten mit Zusätzen beimpfen
- Fragebögen nummerieren

09:00 Uhr (reale Uhrzeit: _____)

Ankunft der Probanden

- Probanden begrüßen
- Erneute mündliche und schriftliche Einholung des Einverständnisses
- Probanden bitten, jetzt noch einmal zur Toilette zu gehen, um den Versuch später nicht zu stören (zur Not Toilettengang natürlich auch im Versuch möglich)
- Erfassung des Körpergewichts: _____ kg

Bioimpedanzanalyse

	5 Hz	50 Hz	100 Hz
R Resistance			
Xc Reactance			
Arm (R↑)			

Fuß (R↓)			
S Summe			
R total			
Alpha (α)			

Ausfüllen des Fragebogens:

Name (und Kürzel): _____ Geburtsdatum: _____

Ankunftszeit: _____ Uhr

Nachwachen in den letzten 2 Wochen?: _____

Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen? _____

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

Wann sind Sie heute aufgestanden? _____

heute kein Alkohol/Koffein: _____ keine Medikamente: _____

kein außergewöhnlicher Stress: _____

letzte Mahlzeit: _____ um: _____

Wie sind Sie heute zum Versuchsort gekommen (z.B. zu Fuß, Fahrrad, Bus)?

subjektives Wohlbefinden heute (1 = schlecht bis 5 = sehr gut): _____

- Braunülenanlage:

1. Braunüle: 20 oder 18 G am Unterarm oder in der Ellenbeuge

2. Wie viele Versuche der Kanülenanlage? _____

Komplikationen? _____

- Die Venenverweilkanüle wird nach Anlage auf ihre richtige Lage hin überprüft und unmittelbar nach den Blutentnahmen mit Vollelektrolytlösung nachgespült.
- Ca. 60° Oberkörperhochlage

Zeit	Zeit (real)	Puls	RR	BE	min	Tests/Maßnahmen	Zusatzinformation
9:00					-70	BIA, Anamnese, Braunülenanlage	
9:10					-60		
9:20					-50		
9:30					-40		
9:40					-30	VAS1, MDBF1, SRS1	
9:50				1	-20		
9:55					-15		
10:00					-10		
10:05					-5		
10:10				2	0	VFCs	
10:15					5		
10:20				3	10	VAS2, MDBF2, SRS2	BE + Tests sofort nach Beendigung der VFCs
10:25					15		
10:30					20	Oraler GTT	
10:35					25		
10:40				4	30	VAS3, MDBF3, SRS3	
10:45					35		
10:50				5	40		
10:55					45		
11:00				6	50	VAS4, MDBF4, SRS4	

11:15					65		
11:30				7	80		
11:45					95		
12:00				8	110	VAS5, MDBF5, SRS5	
12:15					125		
12:30				9	140		
12:45					155		
13:00				10	170	VAS6, MDBF6, SRS6	
13:15					185		
13:30				11	200	Geschmackstest	
13:40					210	Versuchsende	

Zum Versuchsende:

- Entfernen der Venenverweilkanüle
- Erinnerung an neuen Termin
- Kekse abwägen, Daten eintragen und sichern
- Aufräumen

7.2 Fragebögen

Visuelle Analogskala

**In welchem Ausmaß treffen folgende Aussagen zur Beurteilung ihres subjektiven Gefühles auf Sie zu?
Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die entsprechende Stelle auf der schwarzen Linie mit Kreuz.**

Wie XXX fühlen Sie sich im Moment?

Überhaupt nicht	hungrig	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	satt	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	durstig	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	ängstlich	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	fröhlich	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	gestresst	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	schläfrig	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht	konzentriert	Extrem
<hr style="border: 1px solid black;"/>		

Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?

Überhaupt nicht stark	...generell	Sehr stark
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht stark	...nach Süßem	Sehr stark
<hr style="border: 1px solid black;"/>		
Überhaupt nicht stark	...nach Herzhaftem	Sehr stark
<hr style="border: 1px solid black;"/>		

Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Im Moment fühle ich mich	überhaupt nicht					sehr
	1	2	3	4	5	
1. zufrieden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. ausgeruht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. ruhelos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. schlecht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. schlapp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. gelassen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. müde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. gut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. unruhig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. munter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. unwohl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12. entspannt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

überhaupt nicht sehr

Symptom Rating Skala

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

7.3 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Dr. med. Johanna Klement
Medizinische Klinik I

im Haus

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 13-167
Datum: 10. Februar 2017

**Der Einfluss intranasalen Insulins und visueller Nahrungsstimuli auf die zentralnervöse Regulation der hedonischen Nahrungsaufnahme normalund übergewichtiger Männer
Hier: Studierenerweiterung – Ihr Schreiben vom 07. Februar 2017**

Sehr geehrte Frau Dr. Klement,

die in Ihren Schreiben vom 07. Februar 2017 beschriebenen Studierenerweiterungen habe ich zur Kenntnis genommen.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Anschreiben vom 07. Februar 2017 (Studierenerweiterung: Frauen statt Männer)
- Probandeninformation und Einwilligung
- Studienprotokoll
- Gynäkologischer Fragebogen
- Anschreiben vom 07. Februar 2017 (Studierenerweiterung: OGTT statt Testbuffet)
- Probandeninformation und Einwilligung
- Studienprotokoll.

Es bestehen keine Einwände seitens der Ethik-Kommission.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Konzept der homöostatischen Lang- und Kurzzeitregulation von Energiereserven und Nahrungsaufnahme sowie ihre Kontrolle durch zerebrale Systeme	6
Abb. 2: Das mesolimbische Belohnungssystem	10
Abb. 3: Darstellung des Versuchsablaufs	19
Abb. 4: Glukosekonzentration	28
Abb. 5: Insulinkonzentration	29
Abb. 6: Konzentration des C-Peptids	30
Abb. 7: Konzentration des Glukagon-like Peptide 1	31
Abb. 8: Kortisolkonzentration	32
Tabelle 1: Pipettierschema	20

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof Dr. Marquardt für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine Unterstützung bei der Finalisierung der Arbeit. Des Weiteren danke ich Herrn Prof Dr. Lehnert für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Arbeitsmaterialien.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen Frau Dr. Swantje Brede und Frau Dr. Johanna Klement, die mich während der Entstehung dieser Arbeit hilfsbereit unterstützt haben und stets offen für meine Fragen waren. Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Brede für ihre großzügige Hilfe bei der statistischen Auswertung und Korrektur der Dissertation danken. Weiterhin spreche ich Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid meinen besonderen Dank für seine großzügige Hilfe bei der Korrektur sowie Unterstützung bei der Finalisierung dieser Arbeit aus.

Ich danke Frau Kirstin Nordhausen für die Einarbeitung in die Versuchsabläufe und Labortechniken, sowie die Organisation der Materialien und Forschungsräume. Ebenso bedanke ich mich beim Zentrallabor des UKSH und beim Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen (LADR) für die Bestimmung der Blutparameter. Weiterführend möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Cobelli und seiner Arbeitsgruppe für die Analyse unserer Daten im Rahmen des Oral Minimal Models bedanken.

Vielen Dank an meine Freundin Frau Birte Lutzke, auf die ich mich immer verlassen konnte und die mir während der Versuche mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bei Herrn Robin Lindner und Frau Kirsten Albers möchte ich mich für die guten Ratschläge beim Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken. Zudem geht ein großer Dank an meine Eltern und meine Schwester, die immer für mich da sind und mir in meinem Studium eine große Stütze waren.

Zuletzt gilt mein Dank allen Probanden, die an den Versuchen teilgenommen haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

10 Lebenslauf

Name Elena Albers
Geburtstag 08.07.1992 in Hamburg



Studium

2012 - 2019: Universität zu Lübeck,
Studium Humanmedizin
12/2019: Abschluss 3. Staatsexamen
2018 – 2019: Praktisches Jahr
Wahlfach: Dermatologie (Universitätsklinikum Leipzig)
Chirurgie - Tertianer im Mayo University Hospital, Castlebar, Irland
10/2018: Abschluss 2. Staatsexamen
2016 - 2017: Auslandssemester an der Universidad de Cantabria, Santander
09/2014: Abschluss 1. Staatsexamen

Schulbildung

2002 - 2010: Gymnasium Grootmoor in Hamburg, Abschluss Abitur
1998 - 2002: Grundschule Albert-Schweizer in Hamburg

Freiwilliges Soziales Jahr

2010 – 2011: Betreuung einer Wohngruppe, Leben mit Behinderung Hamburg

Berufstätigkeit

seit August 2020: Ärztin in Weiterbildung in der Inneren Medizin im Wilhelmsburger Krankenhaus Groß-Sand in Hamburg

Promotion

03/2017 – 05/2018: Experimentelle Tätigkeit
06/2018 - 12/2021: Datenauswertung und Anfertigung Dissertation

Publikation

Brede, S., Lutzke, B., Albers, E., Dalla-Man, C., Cobelli, C., Hallschmid, M., Klement, J., & Lehnert, H. (2020). Visual food cues decrease blood glucose and glucoregulatory hormones following an oral glucose tolerance test in normal-weight and obese men. *Physiology & Behavior*, 226, 113071. doi:10.1016/j.physbeh.2020.113071