

Aus der Sektion für Psychoneurobiologie

Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Kerstin M. Oltmanns

**ZUSAMMENHANG ZWISCHEN
ZEREBRALER ENERGIEHOMÖOSTASE
UND REGULATION DER NAHRUNGS-AUFNAHME**
- Experimentelle Untersuchungen am Menschen -

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

M. Sc. oec. troph. Alina Kistenmacher

Lübeck, im September 2019

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

2. Berichterstatter/in: Orif. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung 22.07.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.07.2020

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

INHALTSVERZEICHNIS

1 HINTERGRUND	1
1.1 ZENTRALNERVÖSE REGULATION DER NAHRUNGSNAUFNAHME.....	1
1.2 PHYSIOLOGIE DES ZEREBRALEN ENERGIEMETABOLISMUS.....	1
1.3 VORARBEITEN UNSERER ARBEITSGRUPPE.....	3
1.4 HYPOTHESENBIIDUNG.....	4
2 ALLGEMEINE ANGEWANDTE METHODIK	5
2.1 ³¹ P HOSPHOR-MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE.....	5
2.2 STANDARDISIERTER BUFFET-TEST.....	6
3 VERÖFFENTLICHUNGEN HUMANEXPERIMENTELLER UNTERSUCHUNGEN	7
3.1 PUBLIKATION NO. 1: AUSWIRKUNG VON PSYCHOSOZIALEM STRESS AUF DEN ZEREBRALEN ENERIE- UND PERIPHEREN GLUKOSEMETABOLISMUS, SOWIE DIE NAHRUNGSNAUFNAHME.....	7
3.2 PUBLIKATION NO. 2: AUSWIRKUNGEN ANODALER TRANSKRANIELLER GLEICHSTROMSTIMULATION AUF DIE ZEREBRALEN HOCHENERGIEPHOSPHATE UND DEN PERIPHEREN GLUKOSEMETABOLISMUS.....	13
3.3 PUBLIKATION NO. 3: AUSWIRKUNGEN ANODALER TRANSKRANIELLER GLEICHSTROMSTIMULATION AUF DEN APPETIT UND DIE NAHRUNGSNAUFNAHME.....	16
4 ÜBERSICHT ORIGINALARBEITEN	19
ANHANG	I
I.I EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
I.II DANKSAGUNG.....	II
I.III LEBENSIAUF.....	IV

1 HINTERGRUND

1.1 Zentralnervöse Regulation der Nahrungsaufnahme

Das Nahrungsaufnahmeverhalten wird über komplexe zentralnervöse Mechanismen mit reziproken Verbindungen zwischen Hypothalamus, Hirnstamm sowie höherer kortikaler Regionen reguliert. In diesem Kontext spielt der Hypothalamus als zerebrales „Appetitzentrum“ eine zentrale Rolle bei der Integration endokriner und neuronaler Inputs aus der Peripherie sowie der Signalübertragung zurück zu den peripheren Organen. Insbesondere beim Menschen wird die Nahrungsaufnahme jedoch zusätzlich durch bewusste kognitive Entscheidungen beeinflusst, die über die endogene Appetitregulation hinausgehen. Aus diesem Grund wird das Essverhalten neben der hypothalamischen Regulation zusätzlich durch zerebrale exekutive Kontrollprozesse des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) sowie des orbitofrontalen und anterioren cingulären Cortex bestimmt. Untersuchungen zeigen, dass präfrontale und frontale kortikale Areale im Gehirn entscheidend für die Integration eingehender sensorischer Signale mit emotionalen Informationen sind. Somit ist insbesondere die Aktivität des DLPFC eng mit der Appetitregulation verbunden. In diesem Kontext wurde eine reduzierte Aktivität des DLPFC bei verminderter Fähigkeit zur Nahrungsaufnahmekontrolle insbesondere bei übergewichtigen Menschen beobachtet. Daher ist anzunehmen, dass lokale Aktivitätsveränderungen innerhalb des präfrontalen Cortex und anderer beteiligter Gehirnregionen das Nahrungsaufnahmeverhalten modulieren können. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das menschliche Nahrungsaufnahmeverhalten maßgeblich durch den Energiestatus des Gehirns beeinflusst wird. Aus diesem Grund spielt der zerebrale Energiemetabolismus in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle.

1.2 Physiologie des zerebralen Energiemetabolismus

Für die zerebrale Energiegewinnung ist Glukose essentiell, sodass die Sicherstellung einer adäquaten Zufuhr für das Gehirn im Vergleich zu den peripheren Organen Priorität hat. Diese wird, anders als in der Peripherie, über einen insulin-unabhängigen Glukosetransporter (GLUT 1) über die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen. Um direkt physiologische Veränderungen im Blutglukosegehalt erfassen und

veranlassen zu können, besitzen die Neuronen in spezifischen Gehirnarealen, wie z.B. dem Hypothalamus, dem Hirnstamm und der Substantia nigra, Glukosesensoren, die einen Abfall der Glukosezufuhr registrieren und somit auch auf die periphere Glukosehomöostase schließen. Entsprechend kann via zentralnervöser Regulationsmechanismen der periphere Glukosestoffwechsel reguliert werden. So wird beispielsweise die periphere Ausschüttung von Glukokortikoiden (insb. Cortisol) über die Nebennierenrinde zerebral über das in der Hypophyse produzierte adrenokortikotrope Hormon (ACTH) reguliert. Cortisol initiiert die hepatische Gluconeogenese und die Glukosefreisetzung ins Blut, wodurch zusätzlich die Insulinsekretion im Pankreas reduziert wird. Mit der Erhöhung des peripheren Glukosegehalts im Blut wird wiederum die Glukoseversorgung des Gehirns sichergestellt.

Im Gehirn selbst dient die Glukose der zellulären Energiegewinnung. Bei der aeroben Energiegewinnung (Glykolyse, Citratzyklus mit anschließender Atmungskette) wird das Hochenergiephosphat Adenosintri-phosphat (ATP) als primärer Energieträger durch oxidative Phosphorylierung synthetisiert. Ein weiterer zentraler zellulärer Energiemetabolit ist das Phosphokreatin (PCr). Beide Hochenergiephosphat stehen im stetigen aktiven metabolischen Austausch im Verhältnis 1:1, um bei neuronaler Aktivität direkt als Energielieferant verbraucht werden zu können. Das Molekül Nikotinamiddinukleotid (NADH) hat zudem einen wichtigen Einfluss auf die zerebrale Energiegewinnung, da es essentiell für die mitochondriale ATP-Synthese in der Atmungskette ist.

Es wird in der Literatur davon ausgegangen, dass das Gehirn zur Sicherstellung einer adäquaten eigenen Energiezufuhr nicht nur den Blutglukosespiegel innerhalb des Organismus reguliert, sondern bei Bedarf auch die Glukosezufuhr durch erhöhte Nahrungsaufnahme mittels Aktivierung der Stressachsen veranlasst. So zeigen diverse Untersuchungen, dass die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und des Sympathischen Nervensystems mit gesteigerter Nahrungsaufnahme und der Entstehung von Übergewicht assoziiert sind. Weitere Daten weisen darauf hin, dass die Verabreichung von Glukokortikoiden (Stresshormonen) die Nahrungsaufnahme

beim Menschen fördert und dass eine stressinduzierte Steigerung der Konzentration des Stresshormons Cortisol im Blut im Humanexperiment zu einem Anstieg der Kalorienzufuhr und zu einer Gewichtszunahme führt.

1.3 Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe

In verschiedenen humanexperimentellen Studien der Sektion für Psychoneurobiologie konnte bereits ein Zusammenhang zwischen dem Gehirnenergielevel, dem peripheren Glukosestoffwechsel und der Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde wiederholt ein Zusammenhang zwischen dem zerebralen Energielevel und dem Body Mass Index (BMI) am Menschen gezeigt. Entsprechend belegen Untersuchungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe: Je höher der BMI eines Menschen ist, desto niedriger ist der Energiestatus im Gehirn und umgekehrt.

Um zu untersuchen, ob eine Veränderung des zerebralen Energielevels den peripheren Glukosemetabolismus und die Nahrungsaufnahme modifizieren kann, wurden weitere Experimente durchgeführt. Durch die Steigerung des zerebralen Hochenergiephosphatgehalts via intranasaler Gabe von Insulin, welches die neuronale Glukoseaufnahme erhöht, konnte so gezeigt werden, dass sich durch eine Erhöhung der Gehirnenergie (ATP und PCr) die anschließende Nahrungsaufnahme reduzieren lässt und es somit einen direkten Zusammenhang zwischen dem Gehirnenergiegehalt und der Nahrungsaufnahme gibt. Es wird angenommen, dass die Steigerung des Gehirn-Energielevels durch eine insulinvermittelte erleichterte zelluläre Glukoseaufnahme auf zerebraler Ebene und einer damit verbundenen gesteigerten intrazellulären Energiebereitstellung beruht.

Zusätzlich konnte nach neuronaler Aktivierung via nicht-invasiver Methode einer anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) sowohl der zerebrale Energielevel angehoben, als auch peripher insulinunabhängig die Glukosetoleranz gesteigert und die Ausschüttung der Stresshormone der HPA-Achse unter euglykämischer Glukose-Clamp-Bedingung reduziert werden. Diese Methode ist der Goldstandard zur experimentellen Untersuchung der Glukosetoleranz.

Diese Untersuchungen scheinen experimentell die Annahme zu bestätigen, dass das Energieniveau des Gehirns ein Prädiktor für die nachfolgende Nahrungsaufnahme ist und der periphere Glukosestoffwechsel sowie die Ausschüttung von Stresshormonen wie Cortisol und ACTH (HPA-Achse) ebenfalls in Abhängigkeit der Gehirnenergiehomöostase gesteuert werden.

1.4 Hypothesenbildung

Im Rahmen der Untersuchung weiterer Zusammenhänge zwischen dem Gehirnenergiemetabolismus, dem peripheren Glukosestoffwechsel, den Stresshormonen der HPA-Achse und der Nahrungsaufnahme und basierend auf den Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe sollten die in meiner Arbeit durchgeführten Humanexperimente folgende Hypothesen an normalgewichtigen männlichen Probanden überprüfen:

Publikation No. 1: „Psychosocial Stress promotes Food Intake and Enhances the Neuroenergetic Level in Men“

Psychosozialer Stress, der mittels standardisiertem Trier Social Stress-Test (TSST¹) initiiert wird, führt durch eine Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse zur erhöhten Sekretion von ACTH, und Cortisol, sowie der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin.

Dies hat folgende Effekte zur Folge:

- a) Psychosozialer Stress steigert die Nahrungsaufnahme.
- b) Die Steigerung der HPA-Achsen-Aktivität und der Nahrungsaufnahme folgen einer stressinduzierten Reduktion der Hochenergiephosphate im Gehirn, da der Energieverbrauch in dieser Situation gesteigert ist.

Publikation No. 2: „Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men.“

- c) Eine repetitive transkranielle Gleichstromstimulation führt zu einer Erhöhung des Gehirnenergie-Niveaus sowohl nach der ersten als auch nach 8-tägiger Stimulation.

¹ Trier Social Stress-Test (TSST): Der TSST beschreibt eine validierte Stressintervention mit dem Ziel, eine vergleichbare und reproduzierbare Stressantwort des Menschen in humanexperimentellen Untersuchungen hervorzurufen.

d) Infolge der Erhöhung des zerebralen Energiestatus wird der Blutzuckerspiegel gesenkt.

Publikation No. 3: „Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans.“

e) Nach der stimulationsvermittelten Anhebung des Gehirnenenergiestatus und der Steigerung der neuronalen Aktivität wird die Nahrungsaufnahme aufgrund des gedeckten Gehirnenenergiebedarfs reduziert.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden in verschiedenen Experimenten die Auswirkungen des Trier Social Stress-Test (TSST) und die Effekte wiederholter 20-minütiger tDCS über 8 Tage an normalgewichtigen gesunden Probanden untersucht. Um Veränderungen des Gehirnenenergiemetabolismus zu messen, wurde in beiden Experimenten vor und nach der Intervention die jeweiligen Veränderungen mittels ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie unter anderem der energiereichen Phosphatverbindungen ATP, PCr sowie NADH erfasst. Am Ende eines jeden Versuchstages wurde ein standardisierter Buffet-Test durchgeführt, um interventionsvermittelte Veränderungen in der Nahrungsaufnahme quantifizieren zu können.

2 Allgemeine angewandte Methodik

2.1 ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie

Die ³¹Phosphor-Magnetresonanztomographie (³¹P-MRS) lässt als nichtinvasive in vivo-Methode semiquantitative Aussagen über den relativen Gehalt an Energiemetaboliten des Gehirns zu. Zur Beurteilung des Hochenergiephosphatgehalts dienen die Parameter Adenosintriphosphat (ATP; als Summe aus α- β- und γ-ATP) und Phosphokreatin (PCr). Als Energiereservoir steht PCr mit ATP im direkten Austausch. In einem molaren Verhältnis von 1:1 wird durch die Kreatin-Phosphat-Kinase ATP in PCr sowie PCr in ATP umgewandelt.

Da der Nikotinamiddinukleotid (NAD) Pool entscheidend für die mitochondriale ATP-Synthese verantwortlich ist, wurde mit der Spektroskopie ebenfalls der Gehalt der reduzierten Form des Nikotinamid-Adenin-Dinukleotids (NADH) erfasst. Die reduzierte Form des NADH ist ein Indikator der

Glykolyse, sowie der Aktivität zur oxidativen Phosphorylierung im Zytoplasma und den astrozytären und neuronalen Mitochondrien. Da NADH ein wichtiger Elektronenspender u.a. auch innerhalb der oxidativen Phosphorylierung ist, spielt es ebenfalls eine Schlüsselrolle im zerebralen Energie- und Oxidationsmetabolismus. Außerdem repräsentiert NADH einen wichtigen Sensor zellulärer Aktivität, welcher an die glykolytische Aktivität gekoppelt ist.

Die ^{31}P -Phosphor-Magnetresonanztomographie (^{31}P -MRS) wurde in einem 3.0-Tesla Magnetresonanztomographen unter Verwendung einer speziellen $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -Kopfspule durchgeführt.

2.2 Standardisierter Buffet-Test

In beiden Experimenten wurde jedem Probanden zur Erfassung des Nahrungsaufnahmeverhaltens im Anschluss an die ^{31}P -MR Spektren-Messungen ein standardisiertes ad libitum-Buffet angeboten. Die Studienteilnehmer wurden nicht über die Fragestellung hinter dem Buffet-Test aufgeklärt, um die Nahrungsaufnahme so wenig wie möglich zu beeinflussen. Sie wurden lediglich informiert, dass die Studie die Effekte auf die Gehirnfunktionen untersucht und dass ihnen das Buffet angeboten wird, um die lange Nüchtern-Phase zu kompensieren. Das Buffet bestand aus einer Mischung aus niedrig- und hochkalorischen, warmen und kalten, frischen und abgepackten, sowie herzhaften und süßen Lebensmitteln. Die angebotenen Lebensmittel wurden vor und nach der Nahrungsaufnahme gewogen. Die Berechnung des Energie- und Nährstoffgehaltes erfolgte mittels standardisierter Ernährungssoftware (Prodi Version 5.9, Nutri-Science GmbH, Hausach, Deutschland). Entsprechend wurde die Gesamtkalorienzufuhr sowie eine differenzierte Auswertung der Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinanteile durchgeführt.

3 Veröffentlichungen humanexperimenteller Untersuchungen

3.1 Publikation No. 1: Auswirkung von psychosozialen Stress auf den zerebralen Energie- und peripheren Glukosemetabolismus, sowie die Nahrungsaufnahme

Hintergrund

Es ist bekannt, dass akuter psychosozialer Stress die neuronale Aktivität insbesondere in hypothalamischen Regionen und der Amygdala steigert, was wiederum mit Hyperphagie sowie Übergewicht assoziiert ist. Im Hinblick auf den zerebralen Energiestoffwechsel wurde bereits 1995 nachgewiesen, dass eine neuronale Aktivierung durch psychosozialen Stress die zerebrale Glukosestoffwechselrate beim Menschen über 40 Minuten um 12 % steigert. Im Nagetierversuch führte ein durch Immobilität herbeigeführter Stress zu einer Reduktion des zerebralen Energielevels. Daher wird erwartet, dass psychosozialer Stress zu einer Steigerung des zerebralen Energieverbrauchs führt, welcher durch eine Reduktion der zerebralen Hochenergiephosphate nachzuweisen wäre. Darüber hinaus wird angenommen, dass zur Deckung des erhöhten zerebralen Energiebedarfs im Anschluss die Nahrungsaufnahme gesteigert wird. Somit wäre ein Nachweis erbracht, dass das zerebrale Energieniveau durch akuten Stress beeinflusst wird und eine gesteigerte Nahrungsaufnahme zur ausreichenden zerebralen Energiebereitstellung veranlasst wird.

Studiendesign und Methodik

Es wurden 14 gesunde junge (Alter: 24.8 ± 0.58 Jahre), normalgewichtige (Durchschnittlicher Body Mass Index: $22.65 \pm 0.34 \text{ kg/m}^2$) Männer zur Studienteilnahme zugelassen. Da das Experiment einen balancierten Placebo-kontrollierten, randomisiertem crossover-Design entsprach, nahm jeder Proband verblindet an zwei unterschiedlichen Interventionen teil. Die Interventionen beinhalteten eine Stress- und eine Kontrollbedingung. Die Stressintervention wurden mittels standardisiertem Trier Social Stress-Test (TSST) durchgeführt, wobei hier eine adaptierte Version verwendet wurde, die standardisiert eine Anwendung in einem Magnetresonanztomographen ermöglichte. Vor, während und nach der Intervention wurden ^{31}P -Magnetresonanzspektren (^{31}P -MRS) gemessen. Die

Spektren wurden im 5 Minuten-Intervall über insgesamt 40 Minuten aufgezeichnet. Während der gesamten Messzeit wurde die Blutglukosekonzentration alle 5 Minuten bestimmt und es erfolgte zusätzlich alle 10 Minuten eine Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentrationen von Serum-Insulin und Cortisol, sowie des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), Adrenalin und Noradrenalin aus dem Plasma. Nach der Intervention und der Messung der ^{31}P -MR Spektren folgte ein 30-minütiges Standard-Test-Bufferet zur qualitativen und quantitativen Erfassung der spontanen Nahrungsaufnahme.

Stressintervention

Der Trier Social Stress-Test (TSST) wurde 1993 ursprünglich von Kirschbaum und Kollegen an der Universität Dresden entwickelt, um eine vergleichbare und reproduzierbare Stressantwort des Menschen hervorzurufen. Heute wird dieser standardisierte Test als verlässliche Methode zur Untersuchung verschiedener stressinduzierter Effekte in Humanstudien eingesetzt. Im Original besteht der TSST aus einer freien Rede vor Publikum und der Lösung mathematischer Aufgaben unter Zeitdruck. In meiner Studie wurde auf eine modifizierte Version des TSST zurückgegriffen, die speziell für Untersuchungen im Magnetresonanztomographen (MRT) entwickelt wurde und sowohl eine zerebrale Aktivierung, als auch einen signifikanten Cortisol-Anstieg beim Menschen hervorruft. In dieser adaptierten Version wurden die Studienteilnehmer instruiert, ausschließlich den arithmetischen Part auszuführen. In meiner Studie wurde der TSST nach dem ersten ^{31}P -MRS im MRT durchgeführt. Die Intervention beinhaltete die Lösung von Rechenaufgaben in einem zeitlichen Rahmen von 5 Minuten. Die Rechenaufgaben wurden über eine spezielle Brille (sog. „Goggles“) mittels eines integrierten Monitors präsentiert. Die richtige Antwort konnte dann aus drei vorgegebenen Möglichkeiten über ein spezielles MRT-geeignetes nicht magnetisches und nicht elektronisches Keyboard ausgewählt werden. An zwei verschiedenen Versuchstagen wurde in randomisierter Reihenfolge mit jedem Probanden sowohl eine Stress- als auch eine Kontroll-Intervention durchgeführt. In der Stressbedingung musste der Proband unter Zeitdruck ausgehend von 1022

jeweils die Zahl 13 subtrahieren. Bei Auswahl eines falschen Ergebnisses wurde der Teilnehmer über ein Mikrofon informiert und musste die Rechenserie erneut von 1022 beginnen. In der Kontrollbedingung wurde der Proband gebeten ausgehend von 1022 rückwärts zu zählen, also immer 1 von 1022 zu subtrahieren, ohne über Fehler informiert oder anderweitig gestört zu werden.

Statistische Auswertung

Die analysierten Daten werden als Mittelwerte \pm Standardfehler vom Mittelwert (S.E.M.) angegeben und statistisch mittels Superior Performing Software System Version 22.0 (SPSS Inc., IL, USA) basierend auf Varianzanalysen (ANOVA) für Messwiederholungen ausgewertet. Die Normalverteilung der Daten wurde zuvor durch den Shapiro-Wilk-Test sichergestellt. Innerhalb der ANOVA wurde aufgrund der Stichprobengröße nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Verglichen wurden die Unterschiede zwischen der Stress- und Kontrollbedingung untereinander und als 'treatment'-Effekt (Stress vs. Kontrolle) angegeben. Unterschiede im Zeitverlauf innerhalb einer Bedingung wurde als 'time'-Effekt (Zeitpunkte der Datenerfassung) ermittelt. Der Interaktionseffekt ('treatment x time') beschreibt die interventionsbedingten Unterschiede zwischen den Bedingungen im Zeitverlauf. Zusätzlich wurden Post-hoc-Analysen (gepaarte T-Tests) zum Vergleich einzelner Zeitpunkte zwischen den Bedingungen durchgeführt. Die Effektgröße wurde mit G*Power (Version 3.0.10) bestimmt und als Cohen's d (d) für alle t-tests angegeben. Für die ANOVA wurde die Effektgröße mit SPSS berechnet und im Ergebnisteil als partial eta squared (η_p^2) angegeben. Die Berechnungen berücksichtigten eine Stichprobengröße von $n = 14$ in jeder Bedingung. Zusätzlich wurden Flächen unter den Kurven (Areas under the curve) mittels standardisierter Formel für „Individuelle Areas“ als auch für „Areas with respect to the ground“ (AUCg) berechnet. Bivariate Korrelationsanalysen zwischen den Areas erfolgten gemäß der Pearson-Methode.

Ergebnisse

Die Stressintervention hat zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Cortisols bis zum Ende der Messzeit im Vergleich zur Kontrollbedingung geführt. Hinsichtlich der Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zeigte sich kein stressinduzierter Effekt.

Mit Beginn der Intervention wurden innerhalb der Stressbedingung signifikant höhere ATP-Level bis zum Ende der Messzeit im Vergleich zur Kontrolle gefunden. Auch die PCr-Konzentrationen waren im Trend mit Beginn der Stressintervention bis zum Ende der Messzeit im Vergleich zur Kontrolle höher. Der NADH-Gehalt sank direkt mit Beginn der Stressintervention für 20 Minuten signifikant im Vergleich zur Kontrolle. Die Korrelationsanalysen zeigten für die jeweiligen Flächen unter den Kurven negative Korrelationen zwischen Hochenergiephosphaten und der HPA-Achse zu mehreren Zeitpunkten vor und nach der Intervention in beiden Bedingungen, was bedeutet, dass diese Korrelation unabhängig von der Stressinduktion besteht.

Der Buffet-Test zeigte im Trend einen höheren Gesamtkalorienverzehr nach der Stressintervention im Vergleich zur Kontrolle. Die Makronährstoffdifferenzierung ergab einen signifikant höheren Fettverzehr nach der Stressinduktion im Vergleich zur Kontrolle. Für den Kohlenhydrat- und Proteinverzehr ergaben sich keine signifikanten Interventionsunterschiede. Da Vorarbeiten zu Stressreaktionen unabhängig von der Cortisol-Response zwei verschiedene Typen im Nahrungsaufnahmepattern nach einer Stressintervention klassifiziert haben, wurden unsere Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Diese Gruppen beinhalten zum einen Probanden, die in der Stressbedingung eine deutlich höhere Gesamtkalorienzufuhr aufweisen als in der Kontrollbedingung („Stress-Esser“) und eine weitere Gruppe, die ihre Energieaufnahme nach der Stressintervention im Vergleich zur Kontrollbedingung reduziert hat („Nicht-Stress-Esser“). Die Differenzierung hat den größten Teil der Studienteilnehmer als Stress-Esser ($n = 11$) und die Minderheit der Teilnehmer als Nicht-Stress-Esser ($n = 3$) identifiziert. In der Gruppe der Stress-Esser hat die Differenzierung ergeben, dass die Aufnahme aller Nährstoffe nach der Stressintervention im Vergleich zur Kontrollbedingung deutlich höher ausfiel. Die Nicht-

Stress-Esser haben in der Stressbedingung signifikant weniger Kohlenhydrate und Proteine verzehrt als ohne Stress. So gab es einen deutlichen Zusammenhang zwischen Stressintervention und Nahrungsaufnahme. Jedoch bestätigte die Korrelationsanalyse von Cortisol-Level und Nahrungsaufnahme zwischen den Stress-Essern und „Nicht-Stress-Essern“, dass das Nahrungsaufnahmemuster unabhängig vom Cortisol ist. Die Cortisol-Konzentrationen unterschieden sich weder in der Stress- noch in der Kontrollbedingung zwischen den Gruppen. Auch im Hinblick auf den Hochenergiephosphat-Gehalt wurden in beiden Bedingungen keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

Diskussion

Die Untersuchung bestätigt frühere Studienergebnisse, dass psychosozialer Stress die Nahrungsaufnahme insbesondere im Hinblick auf hochkalorische Nahrungsmittel (kohlenhydrat- und fettreiche Lebensmittel) signifikant steigert. In meiner Studie steigerten 80 % der Studienteilnehmer ihre Kalorienzufuhr in Form von fettreichen Lebensmitteln um 25 % im Vergleich zur Kontrollbedingung. Nur 20 % der untersuchten Studienteilnehmer nahmen weniger Kalorien unter der Stressintervention als in der Kontrollbedingung zu sich. Da wiederholt eine erhöhte Kalorienzufuhr unter Stress bestätigt werden konnte, stellt sich die Frage nach den Mechanismen, die der stressinduzierten Nahrungsaufnahme zugrunde liegen. In diesem Zusammenhang suggerieren Ergebnisse früherer Human- und Nagetierversuche, dass vermehrt insbesondere hochkalorische Lebensmittel verzehrt werden, um den Energiebedarf der akuten neurohormonellen Stressantwort auszugleichen. Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Beobachtung sind jedoch unklar. Es ist aus früheren Humanstudien bekannt, dass akuter Stress die neuronale Aktivität erhöht und unmittelbar den zerebralen Glukosemetabolismus steigert. Zudem zeigte sich in einer früheren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe, dass die Kalorienaufnahme in einem negativen Zusammenhang mit dem zerebralen Energielevel bei Männern steht. Auf dieser Grundlage ist anzunehmen, dass ein reduzierter Gehirneenergielevel zu einem Anstieg der Nahrungsaufnahme führt und umgekehrt. In einer weiteren

Studie an Nagern wurde dazu passend gezeigt, dass der zerebrale ATP-Level nach 6-stündigem Immobilisierungsstress deutlich reduziert war. Auf dieser Basis wurde in der zweiten Hypothese angenommen, dass durch den stressinduzierten gesteigerten zerebralen Energieverbrauch in Konsequenz ein verringerter Energielevel im Gehirn auftritt, welcher für die gesteigerte Nahrungsaufnahme verantwortlich ist. Interessanterweise wurde in meiner Untersuchung das Gegenteil gefunden. Unsere Daten zeigen, dass akuter Stress vor der gesteigerten Nahrungsaufnahme zu einem signifikanten Anstieg des zerebralen Energielevels (ATP und PCr) führte, welcher für 40 Minuten anhielt. Diese divergierenden Ergebnisse könnten zum einen auf die unterschiedliche Art und Dauer der Stressinterventionen zurückzuführen sein, da die Stressintervention in meiner Studie deutlich kürzer ausfiel und nicht klar ist, ob sich die Effekte bei einer Erweiterung der Stressinterventionszeit reproduzieren lassen. Zusätzlich können auch die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (in vivo vs. ex vivo) einen Teil zur Divergenz der Energiemetabolite beitragen. Obwohl unsere Ergebnisse den Mechanismus nicht auf zellulärer Ebene aufklären, kann angenommen werden, dass die beobachtete stressinduzierte Steigerung des zerebralen Energielevels auf eine gesteigerte Synthese zur Kompensation eines erhöhten zerebralen Energiebedarfs bei erhöhter neuronaler Aktivität zurückzuführen ist. Interessanterweise zeigen unsere Daten im Hinblick auf die zerebrale Energiesynthese, dass Stress den NADH-Gehalt im Gehirn für 10 Minuten senkt. Da NADH ein zentrales Molekül im zerebralen Energiemetabolismus darstellt und essentiell für die mitochondriale ATP-Synthese in der Atmungskette ist, kann angenommen werden, dass die zerebrale Energieproduktion durch Stress für eine kurze Zeit beeinträchtigt wird, was jedoch bei normalgewichtigen Männern schnell kompensiert werden kann. Da sich Blutglukose und Insulin trotz gesteigerter Cortisol-Ausschüttung nicht durch die Stressintervention verändert haben, ist anzunehmen, dass entweder die zerebralen Glykogenspeicher zur Deckung des stressinduzierten Mehrbedarfs ausgereicht haben oder aber die hepatische Glukosefreisetzung zeitgleich mit einer erhöhten insulinunabhängigen Aufnahme der Glukose über die Blut-Hirn-Schranke aufgetreten ist. Die Korrelationsergebnisse zeigen zusätzlich, dass es, unabhängig von der Stressintervention, einen negativen Zusammenhang

zwischen dem zerebralen Energielevel und den Stresshormonen Cortisol und ACTH gibt. Entsprechend würde eine reduzierte Energieverfügbarkeit im Gehirn eine Steigerung der Stresshormone auslösen und umgekehrt. Somit deuten unsere Ergebnisse daraufhin, dass die Gehirnenergiehomöostase nach einer Stresssituation durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme aufrechterhalten oder wieder aufgefüllt werden kann. Es kann angenommen werden, dass die Aktivierung der Stressachsen und die stressinduzierte Nahrungsaufnahme die Konsequenz entsprechender Prozesse im Gehirnenergiemetabolismus ist.

3.2 Publikation No. 2: Auswirkungen anodaler transkranieller Gleichstromstimulation auf die zerebralen Hochenergiephosphate und den peripheren Glukosemetabolismus

Hintergrund

Bei der Suche nach innovativen Therapieoptionen gegen Übergewicht hat sich die Methodik der transkraniellen Gleichstromstimulation, die bereits teils klinisch in der adjuvanten Therapie von Depressionen eingesetzt wird, in einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe als Möglichkeit zur Erhöhung des Gehirnenergie-Status durch einmalige 20-minütige Anwendung bewährt. Da Übergewicht in unterschiedlichen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe mit einem reduzierten zerebralen Energiestatus assoziiert ist und die Gleichstromstimulation bisher lediglich unter Glukose-Clamp-Bedingungen in diesem Zusammenhang getestet wurde, sollte das 2. Experiment untersuchen, wie sich die Stimulation unter nicht-Clamp-Bedingungen auf die Hochenergiephosphate auswirkt. Da zusätzlich unter Clamp-Bedingungen eine stimulationsinduzierte gesteigerte Glukosetoleranz gezeigt werden konnte, wurde zusätzlich überprüft, ob unter physiologischen Bedingungen der Blutglukosespiegel gesenkt werden kann.

Studiendesign und Methodik

Zum Experiment wurde eine Studienpopulation von 14 gesunden jungen ($24,8 \pm 0,58$ Jahre) normalgewichtigen ($\text{BMI } 22,65 \pm 0,34 \text{ kg/m}^2$) Männern eingeschlossen, die in randomisierter Reihenfolge jeweils an zwei verblindeten 8-tägigen Versuchsreihen teilnahmen. Die Bedingungen des Experiments beinhalteten die tägliche Applikation einer anodalen transkraniellen Gleichstrom- oder Placebo-Stimulation über 8 Tage. An den Untersuchungstagen am ersten und letzten Tag der Interventionswoche wurden die Studienteilnehmer nach Erfassung des Körpergewichtes und der Anlage eines intravenösen Katheters zur regelmäßigen Blutprobenentnahme gebeten, standardisierte Fragebögen zur Erfassung des Appetits und Hungergefühls auszufüllen. Nach einer Baseline-Blutentnahme wurde die erste 10-minütige ^{31}P -MRS des Gehirns im Magnetresonanztomographen (MRT) zur Bestimmung des zerebralen Energiegehalts durchgeführt. Daraufhin folgte einfach verblindet die gut etablierte standardisierte 20-minütige transkranielle Gleichstrom- oder Placebo-Stimulation. Nach der Stimulation wurden fünf weitere ^{31}P -MR-Spektren von je 10 Minuten gemessen. Währenddessen wurde alle 5 Minuten der Blutzuckergehalt bestimmt und es folgten alle 10 Minuten weitere Blutentnahmen zur Bestimmung von Seruminsulin und -Cortisol sowie zur Analytik des ACTH-Gehalts im Plasma. Am Ende der Spektren-Messung folgte, nach erneuter Beantwortung der Fragebögen zu Hunger und Appetitempfinden, das 30-minütige ad libitum-Bufferet. Die Ergebnisse der Fragebögen und des Buffet – Tests sind Gegenstand der 3. Publikation (S. 16 ff.). An den übrigen Versuchstagen (Tag 2-7) wurde der Proband lediglich zur 20-minütigen Stimulation einbestellt und durfte direkt im Anschluss ohne weitere Untersuchungen wieder nach Hause gehen.

Stimulationsintervention

Die nicht-invasive Methode der anodalen transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des Gehirns eignet sich, um eine neuroaxiale Erregung zur Steigerung der neuronalen Aktivität beim Menschen auszulösen. Die direkte anodale Stromapplikation in das menschliche Gehirn führt zu einer unmittelbaren Depolarisation kortikaler Neuronen und einem spontanen Anstieg der neuronalen Aktivität.

Ergebnisse

Das zweite Experiment zeigt, dass eine einmalige Applikation einer anodalen tDCS die Blutglukose senkt und zu einem Anstieg des ATP- und PCr-Gehalts im Gehirn führt. Nach wiederholter täglicher Stimulation über 8 Tage bleibt der blutzuckerreduzierende Effekt bestehen. Die Reduktion der Blutglukose erfolgt Insulin- und Stressachsen-unabhängig. Im Gegensatz zum Anstieg der zerebralen Hochenergiephosphate an Stimulationstag 1, reduzierten sich der ATP- und PCr-Gehalt entgegen unserer Erwartung nach einer 8-tägigen tDCS im Vergleich zum ersten Tag der Stimulation.

Diskussion

Die Ergebnisse des zweiten Experiments bestätigen unsere Hypothese, dass eine einmalige Stimulation des Gehirns den Gehalt der Hochenergiephosphate steigert und den Blutzucker insulinunabhängig senkt. Auch nach 8-tägiger Stimulationsdauer zeigte sich eine insulinunabhängige Senkung der Blutglukose. Interessanterweise war dies nicht, wie angenommen, auf eine Steigerung des zerebralen Energiestatus zurückzuführen, sondern ging entgegen unserer Hypothese mit einer Reduktion des zerebralen ATPs einher.

Basierend auf den Voruntersuchungen kann nur spekuliert werden, dass das Gehirn durch die bereits bekannte stimulationsinduzierte gesteigerte neuronale Erregung und Aktivierung nach dem „Energy on Demand“-Prinzip agiert. Dieses beschreibt die je nach zerebralem Energiebedarf gesteuerte zerebrale Glukoseaufnahme ins Gehirn. Es konnte gezeigt werden, dass die zerebrale Glukoseaufnahme stimulationsvermittelt um 50 % ansteigt. Da in unserer Studie eine signifikante negative Korrelation zwischen zerebralem PCr-Gehalt und der Blutglukose gefunden wurde, wird der Zusammenhang noch deutlicher. Entsprechend ist anzunehmen, dass es einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Gehirnenergielevel und Blutglukosekonzentration beim Menschen gibt. Auch dieser Zusammenhang passt zu den vorliegenden Beobachtungen und Annahmen zum zugrunde liegenden Mechanismus.

Aus klinischer Sicht zeigen unsere Daten, dass die Stimulation des Gehirns durch die Modifikation der Hochenergiephosphate und insbesondere die insulinunabhängigen Reduktion der Blutglukose nach weiterführenden Untersuchungen an Übergewichtigen in der Therapie der Adipositas und assoziierter chronischer Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2, großes Potential hat.

3.3 Publikation No. 3: Auswirkungen anodaler transkranieller Gleichstromstimulation auf den Appetit und die Nahrungsaufnahme.

Hintergrund

Die Appetitregulation ist eng mit der Aktivität spezifischer Hirnregionen, insb. dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), verknüpft. Eine verringerte Aktivität des DLPFC wurde bereits mit einer reduzierten Fähigkeit zur Kontrolle des Nahrungsaufnahmeverhaltens assoziiert. Die transkranielle Gleichstromstimulation wurde bereits in Publikation 2 als Möglichkeit zur neuronalen Aktivierung beschrieben, die zu einer Erhöhung des zerebralen Energiestatus und zur insulinunabhängigen Senkung des Blutglukosespiegels geführt hat. Diese Steigerung der neuronalen Aktivität konnte bereits in einer früheren Untersuchung das Verlangen nach Nahrungsaufnahme im Humanexperiment reduzieren. Daher wird angenommen, dass eine Veränderung der zerebralen Aktivität durch eine transkranielle Gleichstromstimulation zu einer Reduktion des Appetitempfindens und der Nahrungsaufnahme führt. Um diese Hypothesen zu überprüfen, wurde im Rahmen des 2. Experiments, welches bereits in Publikation 2 beschrieben wurde, anhand von Fragebögen vor und nach der Stimulation sowie durch einen standardisierten Buffet-Test nach der Stimulation, das Appetitempfinden und die Nahrungsaufnahme erfasst.

Studiendesign und Methodik

Das Studiendesign und die Methodik des Experiments entsprechen der Beschreibung zur Publikation No. 2 (S. 14). Es wurde über 8 Tage eine wiederholte placebokontrollierte transkranielle Gleichstromstimulation durchgeführt. Jeweils vor und nach der Stimulationsintervention bzw. der Placebointervention wurden die Studienteilnehmer gebeten, standardisierte Fragebögen zur Erfassung des Appetits und Hungergefühls auszufüllen. Nach dem gesamten Versuchsablauf wurde in beiden Bedingungen ein 30-minütiges ad libitum-Bufferet angeboten.

Stimulationsintervention

Auch das Procedere der anodalen transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) entspricht der Beschreibung aus Publikation No. 2 (S. 14f.) und beinhaltet je Studienteilnehmer sowohl eine Stimulations- sowie eine Placebobedingung.

Ergebnisse

Das Experiment zeigt, dass eine 8-tägige transkranielle Gleichstromstimulation sowohl den Appetit als auch die Nahrungsaufnahme um 14,2 % senkt. Diese Senkung basierte hauptsächlich auf einer Reduktion des Kohlenhydratverzehrs.

Diskussion

Die Ergebnisse des zweiten Experiments bestätigen unsere Hypothese, dass durch die Methode der transkraniellen Gleichstromstimulation nach 8 Tagen täglicher Stimulation des Gehirns eine Reduktion des Appetits sowie der Nahrungsaufnahme um 14 % erreicht werden kann. Das Ergebnis des reduzierten Appetits und der gesenkten Nahrungsaufnahme nach 8-tägiger Stimulation passt zu Ergebnissen früherer Stimulationsstudien, die eine Senkung des Verlangens nach Nahrungsaufnahme und akuter Reduktion des Verzehrs von angebotenen Snacks zeigen konnten. Da die Differentialanalyse der Nährstoffe herausstellte, dass die durch repetitive Stimulation induzierte Reduktion der Nahrungsaufnahme insbesondere auf eine reduzierte Kohlenhydrataufnahme zurückzuführen war, kann angenommen werden, dass die anodale tDCS nicht nur den Appetit senkt,

sondern darüber hinaus die Präferenz für spezifische Nährstoffe beeinflusst. Auf Grundlage unserer Daten ist es nicht möglich, die zugrunde liegenden Mechanismen dieses Effekts aufzuklären. Ein Erklärungsansatz wäre aber, dass die Veränderung der Aktivität spezifischer Gehirnregionen die Grundlage für die modifizierte Nahrungsaufnahme darstellt. Insbesondere der DLPFC ist als Teil des präfrontalen Cortex in Prozesse des Belohnungssystems, der Motivation und der Entscheidungsfindung involviert. Dieses Gehirnareal wurde zusätzlich bereits mit dem nahrungsassoziierten Belohnungssystem sowie dem Sättigungsempfinden assoziiert und ist darüber hinaus unter anderem für die Inhibitionskontrolle impulsiver Verhaltensweisen verantwortlich. Da die Stimulation das gesamte Gehirn beeinflusst, kann spekuliert werden, dass die anodale tDCS neuronale Netzwerke innerhalb des DLPFC aktiviert und die neuroaxiale Signalübertragung zwischen den für kognitive Kontrolle zur Nahrungsaufnahme zuständigen Arealen des orbitofrontalen und anterioren cingulären Kortex inhibiert, was zu einer Reduktion der Energieaufnahme führen würde. Alternativ könnte der supprimierende Effekt auf die Nahrungsaufnahme der wiederholten tDCS auch eine Konsequenz der Stimulation mesolimbischer dopaminergener Signalwege sein, was bereits in einer entsprechenden Untersuchung nach einer Aktivierung des DLPFCs durch anodale tDCS beschrieben wurde. In diesem Kontext ist bekannt, dass das dopaminerge System Appetit und Nahrungsaufnahme-assoziierte Prozesse moduliert. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass Nahrungsentzug die belohnenden Eigenschaften von Nahrungsmitteln steigert. Da die Probanden in unserem Experiment gebeten wurden, 6 Stunden vor dem Versuch nüchtern zu bleiben (d.h., dass sie 7,5 Stunden nüchtern waren bevor das Essen serviert wurde), erscheint es möglich, dass tDCS die zerebrale Dopamin-Ausschüttung gesteigert hat und somit sowohl der verminderte Appetit als auch die Reduktion der Nahrungsaufnahme auf eine stimulationsinduzierte beschleunigte Erlangung zufriedenstellender Belohnungsempfindungen zurückzuführen ist. Aus klinischer Sicht zeigen unsere Daten der tDCS-induzierten Reduktion der Nahrungsaufnahme um mehr als 14 %, dass die Stimulation des Gehirns nach weiterführenden Untersuchungen an Übergewichtigen Potential in der Adipositas therapie hat.

4 ÜBERSICHT ORIGINALARBEITEN

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck mit den aufgeführten Aktenzeichen (AZ) genehmigt und die Ergebnisse wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Publikation No. 1: Stressinterventions-Studie AZ: 02-068 (31.07.2002)

Kistenmacher, A, Goetsch, J, Ullmann, D, Wardzinski E.K., Melchert, U.H., Jauch-Chara, K., Oltmanns, K.M., Psychosocial Stress promotes Food intake and Enhances the Neuroenergetic Level in Men. Stress. 2018; 3: 1-10.

Die Ergebnisse der Stimulationsstudie wurden in 2 Publikationen verarbeitet

Publikation No. 2: Stimulationsstudie AZ: 11-152 (05.10.2011)

Kistenmacher, A, Manneck, S, Wardzinski, E.K., Martens, J.C., Gohla, G., Melchert, U.H., Jauch-Chara, K., Oltmanns, K.M., Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men. Brain Stimul 2017; 10(4):780-786.

Publikation No. 3: Stimulationsstudie AZ: 11-152 (05.10.2011)

Jauch-Chara, K., Kistenmacher, A., Herzog, N., Schwarz, M., Schweiger, U., Oltmanns, K.M., Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. Am. J. Clin. Nutr. 2014; 100(4):1003-9.

Die Erklärung der beteiligten Autoren wurde den Publikationen beigelegt.

Anhang

I.I Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Alina Kistenmacher, geboren am 24.09.1985, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten Hilfen oder Hilfsmittel verwendet habe.

Ort, Datum

Unterschrift (Doktorandin)

I.II Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Kerstin Oltmanns, ohne die ich nie auf die Idee gekommen wäre zu promovieren. Ich danke Ihr von Herzen für die Motivation, die Möglichkeit zur Promotion in Ihrer Sektion, die immer faire und persönliche Betreuung und die wunderbare Unterstützung und Förderung während der Planung, Durchführung, Datenauswertung und -Interpretation unserer Experimente. Auch für die Korrektur unserer Publikationen und dafür, dass Sie Ihre jahrelange wissenschaftliche Erfahrung mit mir geteilt hat, bin ich Frau Prof. Oltmanns sehr dankbar.

Frau Prof. Dr. Kamila Jauch-Chara gilt mein aufrichtiger Dank für die Einführung und Aufklärung über die verschiedenen Messmethoden und Erhebungsinstrumente sowie die tolle und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studien. Außerdem danke ich Ihr vielfach für die Unterstützung und Hilfestellung bei der Datenauswertung und Interpretation, sowie der Korrektur unserer Manuskripte.

Herrn Kai Duysen danke ich herzlich für die unzähligen inspirierenden Gespräche, die guten Ideen und innovativen Einfälle, die Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studien, die Materialbeschaffung, Wartung von Messinstrumenten sowie für die Eingabe der Untersuchungsdaten und Problemlösung in unerwarteten Situationen. Ohne Ihn wäre ein so reibungsloser und entspannter Ablauf der Studien nicht möglich gewesen.

Frau Ewelina Wardzinski gilt mein Dank für die wunderbare Bekanntschaft und die kollegiale Unterstützung während meiner Promotionszeit. Außerdem danke ich Ihr tausendfach für den statistischen Support bei der Auswertung meiner Untersuchungsergebnisse und die kritischen Fragestellungen bei der Interpretation der Ergebnisse sowie der Korrektur unserer Manuskripte.

Herrn Dr. Uwe Melchert danke ich für die unzähligen lustigen Stunden Messzeit am MRT und die Unterstützung bei der Erhebung, Auswertung und Interpretation der Spektren sowie den Korrektursupport der Manuskripte und die geduldige Einführung in die Welt der Physik und der Messmethodik.

Den Medizindoktoranden Frau Dr. Marianka Schwarz, Herrn Dr. Sebastian Manneck, Jakob Goetsch und Dorothee Ulmann danke ich für die gewissenhafte Durchführung der Untersuchungen und die wunderbare Zusammenarbeit.

Meiner lieben Familie, meinen wunderbaren Freunden und meinem Freund Thomas danke ich aus tiefstem Herzen, dass Sie an mich geglaubt haben, sie einfach immer für mich da sind und dass Ihnen völlig egal ist ob ich einen Titel habe oder nicht.

I.III Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Alina Kistenmacher

Geboren am 24. September 1985

Ledig; keine Kinder



SCHULBILDUNG

07/1998 – 07/2001 Grund- und Hauptschule in Ratzeburg

Abschluss: Hauptschulabschluss

08/2001 – 07/2003 Gewerbeschule II in Lübeck

Abschluss: Realschulabschluss

08/2003 – 07/2006 Dorothea-Schlözer-Schule in Lübeck

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM

Seit 07/2013 **Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP) Lübeck**

Universität zu Lübeck – Sektion für Psychoneurobiologie

Wissenschaftliche Mitarbeiterin/ Promotionsstudentin

Angestrebter Abschluss: Dr. rer. hum. biol.

03/2010 – 03/2013 **Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

Studium der Ökotrophologie (Master)

Abschluss: Master of Food Science (M.Sc.)

02/2009 – 06/2009 **University of Copenhagen**

Auslandssemester; Fakultät Life Sciences and Humanities

03/2006 – 12/2009 **Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Hamburg**

Studium der Ökotrophologie (Bachelor)

Abschluss: Bachelor of Science (B. Sc.) Ökotrophologie

BERUFLICHER WERDEGANG

- Seit 09/16 **Diabetologische Schwerpunktpraxis**
Dres. med. Werner Horn & Aja Marxsen
Tätigkeit: Patientenschulung Diabetes mellitus Typ II
- Seit 08/12 **Praxis für Ernährungstherapie**
Berufsausübung als kassenzertifizierte Ernährungstherapeutin in
eigener Praxis (Schwerpunkte: Diabetologie & Gastroenterologie)
- Seit 05/2010 **Onkologische Gemeinschaftspraxis Lübeck (MGZ)**
Dr. med. D. Uthgenannt, Dr. med. J. Kisro und Dr. med. K. Weber
Tätigkeit: Leitung der Ernährungsmedizinischen Sprechstunde
- Seit 08/2009 **Landwege e.V. Lübeck; JNH - Ringstedtenhof**
Tätigkeit: Durchführung von Ernährungsprojekten mit Schulklassen
und Veranstaltung von Koch- und Präventionskursen
- 02/2007 – 06/13 **Curavid – Praxis für Radiologie und Strahlentherapie**
Dr. med. J. Göbel, Dr. med. S. Gottschalk, Dr. med. S. Heise,
Dr. med. I. Robrahn-Nitschke, Dr. med. R. Schulte und
Dr. med. U. Steidle-Katic; Tätigkeit: Aufbau, Leitung und Durchführung der
ernährungsmedizinischen Sprechstunde

VERÖFFENTLICHUNGEN

- Wardzinski E.K., Friedrichsen L., Dannenberger S., **Kistenmacher A.**, Melchert U.H., Jauch-Chara K., Oltmanns
K.M. Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and
systemic glucose tolerance in men.] Neuroendocrinol. 2019: e12688. doi: 10.1111/jne.12688. [Epub
ahead of print].

Kistenmacher, A., Goetsch, J., Ullmann, D., Wardzinski E.K., Melchert, U.H., Jauch-Chara, K., Oltmanns, K.M.,
Psychosocial Stress promotes Food intake and Enhances the Neuroenergetic Level in Men. *Stress*. 2018;
3: 1-10.

Wardzinski E.K., **Kistenmacher A.**, Melchert U.H., Jauch-Chara K., Oltmanns K.M., Impaired brain energy gain
upon a glucose load in obesity. *Metabolism* 2018 doi: 10.1080/10253890.2018.1485645. [Epub
ahead of print]

Schröder T., **Kistenmacher A.**, Smollich M., Sina C., Ursachen, Diagnostik und Behandlung der Malassimilation.
Dtsch med Wochenschr 2018; 143(10): 704-712.

Kistenmacher, A., Manneck, S., Wardzinski, E.K., Martens, J.C., Gohla, G., Melchert, U.H., Jauch-Chara, K.,
Oltmanns, K.M., Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men.
Brain Stimul 2017; 10(4):780-786.

Jauch-Chara, K., **Kistenmacher, A.**, Herzog, N., Schwarz, M., Schweiger, U., Oltmanns, K.M., Repetitive electric
brain stimulation reduces food intake in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 100(4):1003-9.