

Aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetes  
der Universität zu Lübeck

Direktoren

Prof. Dr. med. Sebastian M. Meyhöfer

Prof. Dr. rer. nat. Jens Mittag

Beeinflussung der Cortisolsekretion durch die Zusammensetzung der  
Makronährstoffrelation von Kohlenhydraten und Proteinen eines Frühstücks

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Anja Ulrich

aus Riesa

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.08.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Sonderzeichen .....	VII
1. Einleitung .....	1
1.1 Stress in der modernen Gesellschaft .....	1
1.2 Ausprägungsformen von Stress nach Selye .....	2
1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse .....	3
1.3.1 Regelkreislauf der Achse .....	3
1.3.2 Zirkadiane Rhythmik .....	6
1.4 Large Neutral Amino Acids .....	6
1.5 Zusammenhang von Nahrung und Übergewicht .....	8
1.6 Aktueller Forschungsstand .....	11
1.7 Zielstellung .....	15
2. Material und Methoden .....	16
2.1 Studiengruppe .....	16
2.2 Versuchsanordnung .....	17
2.2.1 Voruntersuchung .....	17
2.2.2 Studiendesign und Abläufe .....	18
2.3 Blutanalytik .....	21
2.4 Frühstück .....	22
2.5 Körperzusammensetzung .....	22
2.5.1 Luftverdrängungsplethysmographie .....	23
2.5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	24
2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung .....	24
3. Ergebnisse .....	26
3.1 Charakterisierung der Studiengruppe .....	26
3.2 Analyse der Blutparameter .....	26
3.2.1 Glucose .....	26
3.2.2 Insulin .....	27
3.2.3 Cortisol .....	29
3.2.4 Large Neutral Amino Acids .....	30
3.3 Körperzusammensetzung .....	31
3.3.1 Messergebnisse von Fettmasse und fettfreier Masse .....	31

3.4 Korrelationen der Parameter .....	36
4. Diskussion .....	37
4.1 Einfluss der Studienbedingung auf die Blutparameter.....	37
4.2 Zusammenspiel der Blutparameter .....	39
4.3 Aminosäuren .....	40
4.3.1 Schwankungsbreite der Nahrungsmittel.....	41
4.4 Körperzusammensetzung .....	42
4.4.1 Vergleich der Messmethoden der Körperzusammensetzung.....	43
4.5 Methodenkritik .....	43
4.6 Schlussfolgerung .....	44
5. Zusammenfassung .....	46
6. Literaturverzeichnis .....	48
7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....	55
7.1 Abbildungen .....	55
7.2 Tabellen .....	55
8. Eigenständigkeitserklärung.....	56
9. Anhang .....	57
10. Danksagung .....	70
11. Lebenslauf .....	71

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Luftverdrängungsplethysmographie (Air Displacement Plethysmography)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
AUC	Area under the curve
BCM	Körperzellmasse (Body Cell Mass)
BE	Blutentnahme
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CBBM	Center for Brain, Behaviour and Metabolism
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Formel (Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate)
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
d	Mittelwert der Differenz im Bland-Altman-Plot
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECM	Extrazelluläre Masse (Extra Cellular Mass)
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IE	Internationale Einheit
K	Kontrolle
Kcal	Kilokalorien
KH	Kohlenhydrate (als Bezeichnung des Studientages)
LDL	Low Density Lipoprotein
LNAAs	Large Neutral Amino Acids

Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
p	Signifikanzniveau
P	Druck
partielles $\eta^2$	partielles Eta <sup>2</sup> (ANOVA Interaktionseffekt)
r	Pearson Korrelationskoeffizient
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SD	Standardabweichung
SI	Systeme International
SRS	Symptomratingskala
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
u.a.	unter anderem
UKSH	Uniklinikum Schleswig-Holstein
V	Volumen
VAS	Visuelle Analogskala
VK	Variabilitätskoeffizient
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Sonderzeichen

$<$  kleiner als

$>$  größer als

$\pm$  plus/minus

$\leq$  kleiner gleich

$\geq$  größer gleich





# 1. Einleitung

## 1.1 Stress in der modernen Gesellschaft

Ein Problem der modernen Gesellschaft ist die Zunahme von dauerhaftem und im Verlauf chronischen Stresses. Die Bedeutung des Problems zeigt sich in einer Studie des Robert-Koch-Institutes, welche u.a. das Auftreten von Depressionen und Schlafmangel in Verbindung mit dem Vorhandensein von chronischem Stress untersucht hat<sup>23</sup>. In einer Untersuchung der Gesundheit Erwachsener in Deutschland von 2008 bis 2011 gaben von allen Befragten, 13,9 % der Frauen und 8,2 % der Männer eine Stressbelastung an<sup>24</sup>. Der Zusammenhang von Stress und der Zunahme von depressiven Symptomen ist ein verbreitetes Problem, so konnte auch in einer anderen Studie an amerikanischen Medizinstudenten im Internship-Jahr dieser Zusammenhang reproduziert werden<sup>46</sup>. Die Studie des Robert-Koch-Institutes konnte weiterhin ein Zusammenhang zwischen hohem chronischem Stress und dem Vorhandensein eines Burn-out-Syndroms beobachten<sup>23</sup>.

Die Stressreaktion des menschlichen Körpers wird u.a. durch die Freisetzung des Hormons Cortisol in einer biochemischen Reaktionskette ausgelöst<sup>68</sup>. Bei chronischem Stress ist eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und somit auch der Cortisolfreisetzung zu beobachten. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen chronischem Stress und der Zunahme von Körpergewicht gibt<sup>21</sup>. Erhöhte Cortisolspiegel sind in diesem Zusammenhang mit einer Zunahme von viszeralem Fett und Übergewicht assoziiert<sup>39</sup>. Die stressbedingte Cortisolsekretion bedingt einen erhöhten Appetit und eine vermehrte Nahrungsaufnahme<sup>76</sup>. Gezeigt werden konnte dieser Zusammenhang in einer Studie an gesunden Männern, welche für vier Tage exogen 40 mg/Tag Methylprednisolon zugeführt bekamen und darauf mit einer Zunahme der Kilokalorienaufnahme (kcal-Aufnahme) reagierten. In der Interventionsgruppe dieser Studie zeigte sich eine Mehraufnahme von  $4,554 \pm 1,857$  kcal/Tag im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit einer Mehraufnahme von  $2,867 \pm 846$  kcal/Tag. Die angegebene Zunahme der Kalorienaufnahme durch Applikation von exogenem Cortisol zeigte einen Signifikanzwert von  $p= 0.04$ <sup>76</sup>. Ein weiterer Aspekt ist die vermehrte Präferenz für energiedichte Lebensmittel (kohlenhydratreiche und fettreiche Lebensmittel) bei

chronischem Stress<sup>77</sup>. Eine Erklärung dieses Phänomens sahen die Autoren in einem erhöhten Glucosebedarf des ZNS und einer vermehrten viszeralen Fettspeicherung. Die vermehrte viszerale Fettspeicherung wird durch eine vermehrte Cortisolausschüttung bei erhöhter Aktivität der HHN-Achse durch chronischen Stress bedingt<sup>67,77</sup>.

## 1.2 Ausprägungsformen von Stress nach Selye

Stress ist nach Selye eine Reaktion von Lebewesen auf relevante Beeinträchtigungen jeglicher Art<sup>75</sup>.

Im Jahr 1975 hat Selye die beiden Formen Eustress und Distress als Ausprägungen der Stressreaktion postuliert<sup>74</sup>. Der Eustress stellt die physiologische Reaktion auf einen Stressor dar und kann somit als positiver Stress angesehen werden. Hierbei können die gestellten Anforderungen bewältigt werden und diese werden positiv wahrgenommen. Hingegen sind beim Distress diese Anforderungen nur schwer zu bewältigen und werden als Belastung wahrgenommen (negativer Stress)<sup>41,74</sup>. Mit seinem „Allgemeinen Adaptationssyndrom“ beschreibt Selye die Erschöpfungsphase als Reaktion auf chronischen Stress, hierbei kommt es zum Aufbrauchen der Energiereserven und zur Schwächung des Immunsystems<sup>41</sup>.

Physiologisch läuft Stress in einer dreiphasigen Reaktion ab. Primär kommt es zu einer Alarmreaktion, darauf folgt die Phase des Widerstandes und letztendlich die Phase der Erschöpfung. In der ersten Phase reagiert der Körper mit Ausschüttung von Katecholaminen und des Antidiuretischen Hormons (ADH). Gleichzeitig wird die HHN-Achse aktiviert, was in einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol resultiert<sup>1</sup>. Die Aktivierung der HHN-Achse dient der Anpassung an einen Stressor. Folglich sind endokrine Parameter für Stress die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie die Hormone Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol<sup>68</sup>.

Besonders wichtig ist die Stressreaktion in Notfallsituationen, da sie die Voraussetzung zur Vollbringung von Höchstleistungen ist. Für eine adäquate Reaktion benötigt der Körper einen höheren Energieumsatz, welcher durch die Aufnahme von Nahrung gedeckt werden muss. Hier werden besonders energiedichte Lebensmittel, wie Kohlenhydrate in kurzkettiger Form oder als Glucose, bevorzugt. Folglich werden Ernährungsgewohnheiten nicht nur durch metabolische Stimuli, sondern auch durch Stress beeinflusst<sup>21</sup>. Andererseits kommt es durch vermehrte

Energieaufnahme auch zu einer Gewichtszunahme, wenn sich das körperliche Aktivitätsniveau nicht verändert und somit eine positive Energiebilanz resultiert. Die Gewichtszunahme beeinflusst ihrerseits auch die metabolischen Parameter des Körpers<sup>67</sup>. Dieser Zusammenhang wird genauer in Kapitel 1.5 beschrieben. Übergewicht bewirkt Veränderungen im Glucosemetabolismus und der Insulinsensitivität sowie der appetitregulierenden Hormone Leptin und Ghrelin<sup>65</sup>. Diese interagieren unter anderem mit der HHN-Achse. Die beschriebenen Veränderungen des Metabolismus bewirken eine gedämpfte Cortisolausschüttung und eine veränderte periphere Katecholaminantwort auf Stresssituationen<sup>65</sup>.

Hohe Cortisolspiegel bewirken eine Steigerung der Glucose- und Insulinspiegel im Blut sowie gleichzeitig eine Insulinresistenz. Ein erhöhter Insulinspiegel bewirkt aber auch eine Herunterregulierung der HHN-Achse, was zur Abnahme der Cortisolfreisetzung führt und somit zur Abnahme der Stressreaktion<sup>65</sup>.

### 1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die HHN-Achse ist ein komplexes Regelsystem, welchem der Hypothalamus übergeordnet ist. Der Hypothalamus ist Teil des Zwischenhirns und dient als Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems. Untergeordnet ist die Hypophyse, welche aus einem Vorderlappen (Adenohypophyse) und einem Hinterlappen (Neurohypophyse) besteht. In der Neurohypophyse werden die Hormone Oxytocin und Vasopressin gespeichert und freigesetzt. In der Adenohypophyse werden die Hormone ACTH zur Steigerung der Cortisolsynthese, Thyreotropin zur Stimulation der Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen, Prolaktin zur Differenzierung und Wachstum der Brustdrüsenzellen, Follicotropin und Lutropin zur Bildung der Geschlechtshormone sowie Growth-Hormon zur Wachstumsregulation gebildet und freigesetzt<sup>52</sup>.

#### 1.3.1 Regelkreislauf der Achse

Die Regulation des endogenen Cortisolspiegels wird durch die HHN-Achse und deren Regelkreislauf bestimmt<sup>68</sup>.

Der Hypothalamus bildet das Corticotropin Releasing Hormon (CRH), welches dann an den hypothalamo-hypophysären Kreislauf abgegeben wird. Die Produktion und Freisetzung von ACTH erfolgt in der Adenohypophyse. Das ACTH wird über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde transportiert, wo es zur Bildung und Freisetzung

von Cortisol anregt<sup>60</sup>. Cortisol ist das körpereigene Glucocorticoid. Zwischen den Regulationsstellen der HHN-Achse gibt es verschiedene Rückkopplungsmechanismen, die dem allgemeinen Konsens<sup>52,68,70</sup> entsprechend in [Abbildung 1](#) dargestellt sind.

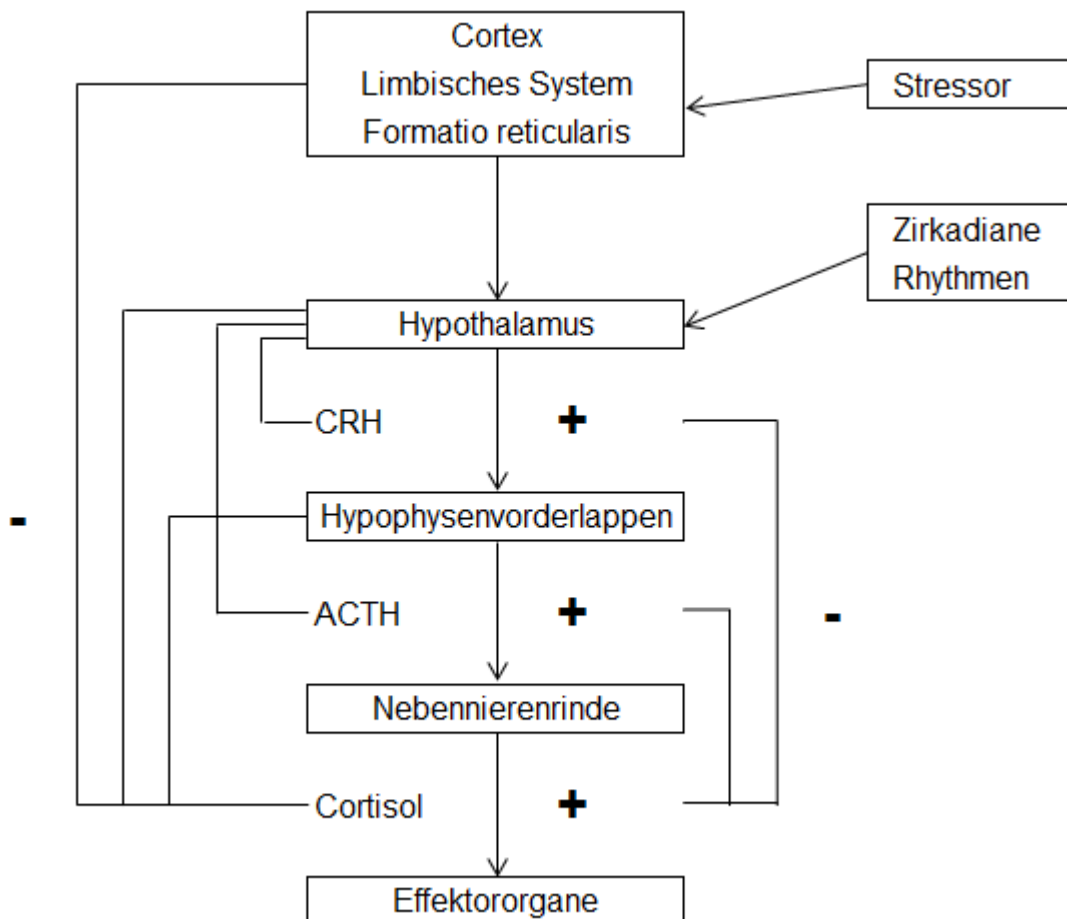


Abbildung 1: *Regelkreis der Cortisolsynthese mit Feedbackmechanismen angepasst nach Spencer und Deak, 2017<sup>68</sup>,*

*+ = Förderung der Freisetzung, - = Hemmung der Freisetzung*

Die übergeordneten Steuerungsmechanismen dieser Hormonachse sind zentralnervöse Einflüsse aus Bereichen wie dem limbischen System, dem Cortex oder der Formatio reticularis<sup>53</sup>. Die HHN-Achse wird weiterhin durch endogene Mechanismen wie die zirkadiane Rhythmik aktiviert. Jedoch unterliegt sie auch vielfältigen exogenen Einflüssen, wie Stress oder der Nahrungsaufnahme<sup>68</sup>.

Die HHN-Achse funktioniert nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung über verschiedene Feedbackmechanismen, sodass das Endprodukt Cortisol jeweils die Freisetzung von ACTH, wie auch die Freisetzung von CRH im Hypothalamus hemmen kann. Ebenso kann die CRH-Produktion durch ACTH gehemmt werden. Letztlich gibt es aber auch einen Auto-Feedback-Mechanismus von Cortisol selbst an der Nebennierenrinde<sup>22</sup>.

Die Biosynthese von Cortisol erfolgt aus Cholesterin in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Die Synthese erfolgt immer de novo, d.h. es liegt kein gespeichertes Cortisol vor. Die Plasmahalbwertszeit von Cortisol beträgt 80 bis 120 Minuten. Im Blut wird Cortisol gebunden an das Transportprotein Transcortin transportiert. Die Cortisolrezeptoren sind intrazelluläre Rezeptoren, welche dann die Proteinbiosynthese stimulieren. Da Cortisol ein lipophiles Hormon ist, kann es die Zellmembran mit ihrer Phospholipid-Doppelmembran problemlos durchdringen. Nach Bindung des Cortisols an seinen Rezeptor, bindet es über verschiedene Zwischenschritte im Zellkern an der DNA (Desoxyribonukleinsäure). Durch diese Verbindung können bestimmte Gensequenzen exprimiert werden, wodurch verschiedene Enzyme gebildet werden. Diese gebildeten Enzyme vermitteln schlussendlich die Wirkung des Cortisols<sup>22</sup>.

Cortisol hat vielfältige Wirkungen. Vor allem im Bereich des Stoffwechsels steigert es die Gluconeogenese durch Bildung von Glucose aus Aminosäuren, sodass unter anderem der Glucosespiegel im Blut steigt. Diese Steigerung der Blutglucose wird auch durch eine verminderte Glucose Aufnahme in die Speicherorte, wie zum Beispiel (z.B.) in die Fettzellen, bewirkt<sup>12</sup>. Im Muskel bewirkt Cortisol einen Proteinabbau, somit wirkt es katabol. Dieser katabole Effekt wird z.B. durch medikamentöse Zufuhr von Cortison verdeutlicht, da es zu Muskelschwäche führen kann. Ein weiterer Wirkmechanismus von Glucocorticoiden ist die Steigerung der Wirkung von Katecholaminen, sodass es im Gefäßsystem zu einem Anstieg des Blutdrucks kommt. Weiterhin wirkt Cortisol antientzündlich, immunsuppressiv und antiallergisch. Diese vielfältigen Wirkungen erklären seinen großen Nutzen im klinischen Alltag der Medizin<sup>37</sup>. Der Abbau von Cortisol erfolgt überwiegend in der Leber, wo es unter anderem zu Cortolonen und Tetrahydrocortisol abgebaut wird. Ausgeschieden werden die Abbauprodukte größtenteils in konjugierter Form mit dem Urin über die Niere<sup>68</sup>.

### 1.3.2 Zirkadiane Rhythmik

Die Sekretion von Cortisol weist tageszeitliche Schwankungen auf und folgt somit einem zirkadianen Rhythmus. Gesteuert wird diese zirkadiane Rhythmik durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Der SCN ist ein Kerngebiet, welches im vorderen Hypothalamus gelegen ist. Der SCN steuert auch alle anderen zirkadianen Stoffwechselforgänge im menschlichen Körper<sup>68</sup>.

Physiologisch ist die Sekretion und Serumkonzentration von Cortisol in den frühen Morgenstunden am höchsten, dies bezeichnet man als Cortisol Awakening Response. Ein Minimum der physiologischen Cortisolkurve zeigt sich am späten Abend<sup>48,20</sup>. Insgesamt können beim Menschen bis zu 19 sekretorische Episoden innerhalb eines 24-Stunden-Zyklus beobachtet werden<sup>78</sup>. Die zirkadiane Rhythmik wird auch von ultradianen Impulsen, welche eine Periodendauer von unter 24 Stunden haben, überlagert<sup>69</sup>. Ein weiterer Einflussfaktor auf die zirkadiane Freisetzung von Cortisol und auch ACTH ist die Nahrungsaufnahme. Die Studie von B. Ishizuka et al. hat gezeigt, dass es nach der Nahrungsaufnahme um die Mittagszeit (12:00 Uhr) und teilweise auch nach 17:00 Uhr zu einer Zunahme des Cortisolspiegels kam. Jedoch konnte in dieser Arbeit kein Zusammenhang mit der Cortisolausschüttung um 08:00 Uhr herausgearbeitet werden<sup>30</sup>.

### 1.4 Large Neutral Amino Acids

Die Zusammensetzung der Nahrung und der Zeitpunkt der Aufnahme beeinflussen den Stoffwechsel des Körpers und des Gehirns und spielen eine wichtige Rolle in Bezug auf das Hormon Cortisol. Weiterhin werden endokrine Signale durch die einzelnen Bestandteile der Nahrung beeinflusst<sup>26,34,44</sup>.

Eine spezielle Aufgabe im Regelkreis der Hormonsekretion und -bildung kommt den Large Neutral Amino Acids (LNAA) zu, denn sie sind die Vorstufen wichtiger Neurotransmitter des Gehirns<sup>17</sup>. Die Gruppe der LNAA umfasst eine Vielzahl großer neutraler Aminosäuren. Besonders hervorzuheben sind die Aminosäuren Tyrosin (Tyr), Tryptophan (Trp), Valin, Isoleucin und Phenylalanin, da diese Aminosäuren um den gleichen Transporter an der Blut-Hirn-Schranke konkurrieren. Dabei zeigen alle der genannten Aminosäuren nur eine geringe Affinität zu diesem Transporter<sup>62</sup>. Aufgrund dieser Tatsache ist nicht die Absolutkonzentration der einzelnen Aminosäure entscheidend, sondern das Verhältnis der jeweiligen Aminosäure zu der Summe der anderen vorhandenen Aminosäuren in der Nahrung<sup>64</sup>.

Trp gehört genauso wie Tyr zu den proteinogenen Aminosäuren, beide Aminosäuren lassen sich gleichfalls in die Gruppe der aromatischen Aminosäuren einordnen. Trp ist zudem eine essentielle Aminosäure. Diese Aminosäuren kann der menschliche Organismus nicht selber synthetisieren, daher muss eine Zufuhr mit der Nahrung erfolgen. Trp ist die Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin, welcher stimmungsaufhellend und beruhigend wirkt<sup>36</sup>. Die Aminosäuren Alanin, Arginin, Asparagin, Aspartat, Citrullin, Glutamin, Glutamat, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Ornithin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Valin und Cystein werden in dieser Dissertation und auch in den beschriebenen Studien als weitere Aminosäuren zusammengefasst und mit Tyr oder Trp jeweils ins Verhältnis gesetzt<sup>62,63,84</sup>. Typischerweise steigt das Trp/LNAA Verhältnis nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit an und sinkt nach einer proteinreichen Mahlzeit ab. Die Aminosäure Trp selber zeigt kaum Affinität zum Insulinspiegel, jedoch zeigen alle anderen LNAA's eine hohe Affinität zum Insulinspiegel<sup>64</sup>. Ein erhöhter Insulinspiegel fördert die Aufnahme der anderen Aminosäuren in die Muskulatur und andere Körpergewebe, sodass diese nicht mehr mit Trp um den Transporter der Blut-Hirn-Schranke konkurrieren. Dies bewirkt eine Aufnahme von Trp ins zentrale Nervensystem und eine daraus resultierende vermehrte Synthese von Serotonin<sup>62</sup>.

Tyr ist eine nicht-essentielle proteinogene Aminosäure. Sie ist während der Translation vieler Proteine nötig und spielt eine entscheidende Bedeutung bei Signaltransduktionsprozessen. Eine weitere in der Medizin genutzte Eigenschaft von Tyr ist, dass es als Empfänger für Phosphatgruppen fungiert, die durch Tyrosinkinasen übertragen werden und somit die Aktivität des Zielproteins verändern<sup>79</sup>. Dies ist eine wichtige Funktion in Signalübertragungsprozessen des Zellstoffwechsels, da durch das chemische Übertragen von Phosphatgruppen die Aktivität eines Zielproteins verändert wird und somit Zellen z.B. Substrate durch die Zellmembran aufnehmen können<sup>79</sup>. Die Aminosäure Tyr dient selber aber auch als Ausgangssubstanz für die Synthese von L-Triiodthyronin und L-Thyroxin in der Schilddrüse und für die Synthese der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin im zentralen Nervensystem (ZNS). Die Herstellung der Neurotransmitter erfolgt aber nur in Neuronen, welche eine basale Aktivierung aufweisen<sup>62</sup>.

## 1.5 Zusammenhang von Nahrung und Übergewicht

Die Nahrungsaufnahme ist ein essentieller Bestandteil des menschlichen Lebens, sie versorgt den Körper mit Energie und lebensnotwendigen Nährstoffen. Sie ist Grundlage verschiedenster Stoffwechselfvorgänge und sichert die Funktionsfähigkeit diverser Körperfunktionen, wie zum Beispiel die des Immunsystems<sup>55</sup>. Sowohl ein Mangel, als auch ein Überangebot an Nahrung kann das Entstehen und den Verlauf von vielen Erkrankungen beeinflussen<sup>59</sup>.

Die Gesamtenergiemenge, die ein Erwachsener täglich zu sich nehmen soll, variiert je nach Alter, Geschlecht und Intensität der körperlichen Aktivität. Das Bundesministerium für Gesundheit hat eine Richtlinie zur Zusammensetzung der Ernährung herausgegeben, nach welcher die tägliche Energiezufuhr zu 30 % aus Fett, zu 10-15 % aus Protein und zu 50-55 % aus Kohlenhydraten bestehen sollte<sup>49</sup>. Einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Übergewicht hat die aufgenommene Energiemenge durch die Ernährung<sup>4</sup>. Ist langfristig die aufgenommene Energiemenge größer als die verbrauchte Energiemenge, so entsteht Übergewicht<sup>7</sup>. Bei übergewichtigen Personen lässt sich ein erhöhter Cortisolspiegel beobachten<sup>16</sup>. Andererseits bedingt eine erhöhte Cortisolproduktion bei Patienten mit Cushing-Syndrom, z.B. als Folge eines hormonaktiven Hypophysenadenoms, eine stammbetonte Adipositas<sup>2</sup>. Sodass sich hieraus eine gegenseitige Beeinflussung von Übergewicht und Cortisolproduktion annehmen lässt.

Weltweit zeigt sich eine steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas<sup>13</sup>. Auch in Deutschland ist Übergewicht ein relevantes Problem, dessen Gründe vielgestaltig sind, jedoch vor allem aus einem Mangel an körperlicher Aktivität und einer zu hohen Zufuhr energiereicher Lebensmittel resultiert<sup>33,82</sup>. Zur Bestimmung von Übergewicht erfolgt die Messung von anthropometrischen Daten, wie Körpergröße und -gewicht und anhand dieser Daten erfolgt eine Kategorisierung des Übergewichtes. Die Klassifikation für Übergewicht erfolgt weltweit einheitlich nach Richtlinien der Welt Gesundheitsorganisation (WHO) anhand des Body Mass Index (BMI). Der BMI errechnet sich aus Körpergewicht und Körpergröße und kann anhand der Parameter Alter und Geschlecht spezifiziert werden. Die Einteilung der verschiedenen Kategorien des BMI erfolgt anhand der WHO-Klassifikation in sechs verschiedene Kategorien. Ab einem BMI-Wert von 25,0 kg/m<sup>2</sup> zählt der Mensch als



übergewichtig und ab einem BMI  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> beginnt die Einteilung in die Adipositasgrade<sup>81</sup>.

Die Bestimmung des BMI beinhaltet gewisse Ungenauigkeiten, da bei der Messung des Körpergewichtes nicht differenziert werden kann, ob das Körpergewicht aus vermehrter Fettmasse oder Muskelmasse besteht<sup>58</sup>. Um genauere Aussagen über den Anteil von Fett- und Muskelmasse treffen zu können, ist eine Messung der Körperzusammensetzung notwendig. Diese Messung kann mit der Bestimmung der Luftverdrängung mittels eines Luftverdrängungsplethysmographen, basierend auf dem Prinzip der Ganzkörperdensitometrie, erfolgen. Durch diese Messung wird die Körperdichte bestimmt, aus welcher sich dann Aussagen zur Fettmasse und zur fettfreien Masse ableiten lassen<sup>18</sup>. Das Prinzip hierbei ist eine nichtinvasive Dichtemessung, die über eine Volumenbestimmung die Körperzusammensetzung ermittelt. Hierfür werden Körperdichte, -volumen und -gewicht ausgewertet.

Ein Körperplethysmograph besteht aus einer Mess- und einer Referenzkammer, welche über eine flexible Membran miteinander verbunden sind. Durch Änderung des Volumens in der Messkammer durch den Probanden, kommt es zu Druckveränderungen, welche durch die Schwingung der Membran abgeleitet werden. Die physikalische Grundlage zur Beschreibung dieses Vorgangs bildet das Gesetz von Boyle und Marriot, nach dem sich bei konstanter Temperatur, Volumen (V) und Druck (P) invers verhalten<sup>32,47</sup>:

$$\frac{P_1}{P_2} = \frac{V_2}{V_1}$$

Die Körperdichte wird anhand folgender Formel aus Körpergewicht und Körpervolumen berechnet:

$$\text{Körperdichte} \left[ \frac{g}{cm^3} \right] = \frac{\text{Körpergewicht} [g]}{\text{Körpervolumen} [cm^3]}$$

Das Körpervolumen berechnet sich hierbei indirekt aus der Differenz des Luftvolumens ohne Proband ( $V_1$ ) und mit Proband ( $V_2$ ). Das Körpergewicht wird durch eine an das System angeschlossene Waage gemessen.

Die vorgenannt bestimmten Parameter werden in die Formel nach Brozek et al.<sup>5,11</sup> eingesetzt:

$$FM [\%] = \left( \frac{4,57}{(\text{Körperdichte} - 4,142)} \right) * 100$$

Unter der getroffenen Annahme, dass die Dichte der Fettmasse konstant bei 0,9 g/cm<sup>3</sup> und die Dichte der fettfreien Masse bei 1,1 g/cm<sup>3</sup> liegt, lassen sich die Parameter Fettmasse (FM) und fettfreie Masse (FFM) mit Hilfe dieser Formel berechnen<sup>47,61</sup>. Die FFM kann anschließend als Differenz von Gesamtmasse und FM berechnet werden. Mit dieser Methode existiert ein Messinstrument, was relativ einfach und wenig belastend in der Anwendung für den Probanden ist, da die Messung nur eine kurze Zeit benötigt und die Ergebnisse eine hohe Genauigkeit aufweisen<sup>80</sup>.

Eine weitere etablierte Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung ist die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA). Auch diese Methode ist relativ einfach in der Anwendung, objektiv und wenig belastend für den Probanden. Das Prinzip der BIA ist eine Widerstandsmessung (Impedanz), bei welcher die Leitfähigkeit eines Körpers bestimmt wird. Es wird eine Spannung über die Körperoberfläche appliziert, welche im menschlichen Körper ein Wechselstromfeld aufbaut. Dabei werden die Impedanzparameter Resistanz und Reaktanz gemessen<sup>72</sup>. Der Wasserwiderstand wird durch die Resistanz repräsentiert. Die Resistanz als Ohm'scher Widerstand ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Der Zellwiderstand wird durch die Reaktanz wiedergegeben. Die Reaktanz gibt Aufschluss über die Körperzellmasse, da die Zellen als Kondensatoren wirken<sup>5</sup>. Gewebe mit wenig Flüssigkeit, wie z.B. FM, besitzen eine hohe Impedanz und sind wenig leitfähig. Gewebe mit viel elektrolythaltigem Körperwasser, wie z.B. Muskulatur, leiten den Strom jedoch gut und haben somit eine geringe Impedanz<sup>15</sup>. Die Berechnung der FFM erfolgt aus der Division des Gesamtkörperwassers (Total Body Water) durch den Wassergehalt (Hydration) des Körpers. Auf diesen grundlegenden Annahmen, kann mit der von der Firma bereitgestellten Software, die Parameter der Körperzusammensetzung nach folgender Grundlage berechnet werden. Für Erwachsene wird dafür häufig eine Hydration der FFM von 73,2 % angenommen<sup>5</sup>:

$$\text{Gesamtkörperwasser} = \left( \frac{\text{Körpergröße}^2}{\text{Resistanz}} \right) * \text{Korrekturfaktor des Herstellers}^5$$

$$FFM = \frac{\text{Gesamtkörperwasser}}{0,73}$$

$$FM = \text{Körpergewicht} - FFM$$

Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sie durch nicht normale Verteilungen der Körperkompartimente beeinflusst werden kann. Diese nicht normal verteilten Körperkompartimente können z.B. bei Personen mit Aszites, Lipiddystrophie, Dialyse-Patienten oder bei extremen Körpergewichten, wie sie bei Kachexie oder Adipositas herrschen, auftreten<sup>38,80</sup>.

Bei beiden beschriebenen Messmethoden der Körperzusammensetzung muss ein standardisiertes Protokoll verwendet werden<sup>18,80</sup>.

## 1.6 Aktueller Forschungsstand

Die Ernährung beeinflusst den Metabolismus des Gehirns des Menschen und auch die Synthese und Freisetzung verschiedener Hormone, wie Insulin und Cortisol. Jedoch ist der Einfluss der aufgenommenen Energiemenge auch abhängig von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrungsbestandteile. So haben unterschiedliche Verhältnisse von Kohlenhydraten zu Proteinen in der Nahrung verschiedene Auswirkungen auf den Stoffwechsel. Besonderen Einfluss haben die Zusammensetzung und das Verhältnis der Bestandteile der aufgenommenen Nahrung auf die Synthese von Monoaminen im Gehirn des Menschen, welche wiederum das Verhalten, die Stimmung und auch die weitere Nahrungsaufnahme beeinflussen<sup>9</sup>. Ein System, an welchem sich dieser Zusammenhang zeigen lässt, ist die Regulation der endogenen Cortisol synthese.

Eine Voraussetzung für die Regulation der endogenen Cortisolproduktion ist das Vorhandensein der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Adrenalin. Die Produktion dieser Neurotransmitter erfolgt aus deren Vorstufen Trp und Tyr. Die Aminosäure Trp, kann als essentielle Aminosäure nur mit der Nahrung aufgenommen werden<sup>17</sup>. Die Aminosäure Tyr kann mit der Nahrung aufgenommen werden oder vom menschlichen Körper aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin gebildet werden<sup>35</sup>. Die Bedeutung von Trp als Ausgangsstoff für die Synthese von Serotonin spielt hier eine entscheidende Rolle, da Serotonin im Verdacht steht, die endogene Cortisol freisetzung und -produktion zu senken<sup>64</sup>. Die Aufnahme von Trp erfolgt über einen unselektiven Transporter der Blut-Hirn-Schranke, um welchen Trp mit anderen LNAA's konkurriert. Zur Verminderung der Konkurrenz der Substrate wird ein erhöhter postprandialer Insulinspiegel benötigt, da Insulin die Aufnahme der anderen LNAA in peripheres Gewebe, wie Muskulatur fördert<sup>42</sup>. Es ließ sich zeigen, dass durch eine kohlenhydratreiche Mahlzeit, im

Vergleich mit einer kohlenhydratarmen Mahlzeit, der Blutglucosespiegel stärker ansteigt und vermehrt Insulin ausgeschüttet wird, welches die vermehrte Aufnahme von Trp über die Blut-Hirn-Schranke indirekt begünstigt<sup>9,64</sup>.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Beeinflussung der Stimmung und des Verhaltens auf die Aufnahme von Tyr und Trp über die Blut-Hirn-Schranke zurück zu führen ist<sup>6,43,64</sup>. Aus diesen beiden Aminosäuren werden im Gehirn die Transmitter Serotonin und Dopamin hergestellt, welche vielfältige Funktionen im menschlichen Organismus haben<sup>9,27</sup>.

Blum et al. konnten an neun gesunden Probanden zeigen, dass durch Variation der Zusammensetzung einer Mahlzeit (kohlenhydratreich, proteinreich oder fettreich) sich die Synthese der Neurotransmitter im Gehirn änderte. Sie beschrieben, dass sich nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit bei den Probanden ein höherer Serotoningehalt im Gehirn nachweisen ließ. Auch stellte die Studie dar, dass eine proteinreiche Mahlzeit den Serotoningehalt im ZNS senkte<sup>9</sup>.

Eine wichtige Erkenntnis aus der Studie von Sihvola et al. ist, dass durch die Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit die Cortisolspiegel der Probanden gesenkt wurden. Dies legt die Vermutung nahe, dass die vermehrte Synthese von Serotonin aus Trp einen Einfluss auf die HHN-Achse hat und dadurch weniger Cortisol in den Nebennierenrinden gebildet wird. Jedoch beschreibt die Studie, dass der Absolutwert der Aminosäure Trp keinen entscheidenden Einfluss hat, sondern nur deren Verhältnis zu den anderen LNAA's<sup>64</sup>.

Die Studie von Shen et al. konnte an Schweinen zeigen, dass die Zusammensetzung der Nahrung auch einen direkten Einfluss auf das Verhalten der Tiere zeigt. Dabei wurden Ferkeln für sieben Tage verschiedene Zusammensetzungen von Nahrungsbestandteilen verabreicht, welche jeweils unterschiedliche Quotienten für Trp zu allen anderen LNAA's aufwiesen. Nach Ablauf der Zeit wurden die Schweine sozialem Stress ausgesetzt. Durch Senkung der Gesamt-LNAA's bei gleichzeitig hohem Trp-Gehalt konnte von den Forschern eine verringerte Cortisolproduktion beobachtet werden, welche aufgrund des erhöhten Serotoningehaltes im Gehirn erfolgte, da Trp als Ausgangssubstanz für die Serotoninproduktion im ZNS gilt. Durch den verminderten Cortisolgehalt im Blut zeigten die Tiere eine erhöhte Fütterungseffizienz. Somit konnte dargelegt werden, dass Cortisol und Serotonin

negativ miteinander korrelieren und die Reduktion der Gesamt-LNAA's bei erhöhtem Trp die Serotoninproduktion steigert<sup>63</sup>.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor neben der Zusammensetzung der Nahrung ist der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, auf die postprandiale Cortisolsekretion. Die Studie von Slag et al. konnte eine Erhöhung des Cortisolspiegels nach Aufnahme einer proteinreichen Mahlzeit zeigen. Dieser Effekt ließ sich jedoch nur nachweisen, wenn die Aufnahme der Proteine nach 12 Uhr, nach 16 Uhr oder nach 18 Uhr erfolgte. Die Stärke des Effektes ist jedoch nicht abhängig von der Zunahme der Uhrzeit. Dennoch vermuten die Autoren der Studie, dass dieser Effekt auch nach einer Nahrungsaufnahme um 8 Uhr nachzuweisen sei, wobei hier das freie Cortisol im Vergleich zum gebundenen Cortisol eher beeinflusst werden sollte. Den gleichen Effekt konnten die Forscher auch bei ACTH feststellen, welches als Freisetzungszusatz für das Hormon Cortisol gilt, wobei jedoch der Anstieg des Cortisols erst 60 Minuten nach Aufnahme der Proteine erfolgte. Besonders ausgeprägt war der Anstieg nach Gabe von Trp<sup>66</sup>.

Die Aufnahme von Aminosäuren stimuliert die Sekretion von Insulin und Glucagon. Weiterhin erhöhen sie die endogene Glucoseproduktion. Die weiteren LNAA's beeinflussen den Kohlenhydratmetabolismus, indem sie den Glucoseverbrauch in der Skelettmuskulatur senken. Ein erhöhtes Angebot an Aminosäuren senkt die Sensitivität und die Höhe der Insulinausschüttung nach hepatischer Glucosefreisetzung<sup>19</sup>. Generell wirken die weiteren LNAA's, wie Leucin, anabolisch und antiproteolytisch und bewirken somit eine erhöhte Sensitivität des Proteinanabolismus für Insulin. Sowohl Leucin als auch Phenylalanin sind in der Lage, zelluläre Wege der Proteinsynthese zu aktivieren und gleichzeitig die Proteolyse zu inhibieren. Des Weiteren senken sie die Glucoseverfügbarkeit, indem sie Teile die Signalwirkung des Insulins, welche für den Transport der Glucose durch die Zellmembran zuständig sind, blockieren<sup>51</sup>.

In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine proteinreiche Ernährung den Nüchtern-Glucosespiegel durch vermehrte hepatische Glucoseproduktion und eine verminderte Glucosespeicherung im peripheren Gewebe erhöht<sup>57</sup>.

Auch die Aufnahme von Kohlenhydraten steigert die endogene Insulinfreisetzung durch Erhöhung des Glucosespiegels. Das Hormon Insulin wiederum senkt die

Plasmakonzentration der meisten LNAA's, ohne jedoch den Plasmaspiegel von Trp zu senken. An Ratten konnte jedoch gezeigt werden, dass dieser Effekt schon durch die Zugabe von weniger als 5 % „high-quality protein“ (Casein) blockiert wurde<sup>85</sup>. Zur Erzielung einer Senkung der Plasmakonzentration der weiteren LNAA's (ohne Trp) musste die Mahlzeit mindestens 75 % Kohlenhydrate enthalten. Durch die Zugabe von Kohlenhydraten steigt der Insulinspiegel deutlicher an, als nach einer reinen Proteinmahlzeit. Dieser Fakt könnte erklären, warum nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit der Trp-Plasmaspiegel ansteigt und somit vermehrt Trp über die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen wird. Durch die gesteigerte Aufnahme kann mehr Serotonin gebildet werden, welches wiederum die Stimmung und auch die Entscheidungen beeinflusst. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es keinen Unterschied machte, ob süß schmeckende oder nicht süß schmeckende Kohlenhydrate verwendet wurden<sup>85</sup>.

## 1.7 Zielstellung

Die Ernährung rückt in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit, auch in der medizinischen Forschung, da immer noch viele regulatorische Mechanismen, die das Zusammenspiel von Nahrung, Hirnstoffwechsel und Hormonausschüttung bedingen, zum Teil unbekannt sind. Diese Arbeit soll die Frage klären, ob die Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit Einfluss auf die Regulation der endogenen Freisetzung von Cortisol hat. Dieser Effekt soll durch die Hypothese, dass ein kohlenhydratreiches Frühstück den Trp-spiegel im Blut und dessen Aufnahme ins Gehirn steigert, vermittelt werden.

In der Arbeit sollen folgende Hypothesen getestet werden:

1. Die Aufnahme eines kohlenhydratreichen Frühstückes senkt den Cortisol- und Tyrosingehalt des Blutes.
2. Die Aufnahme von Kohlenhydraten bewirkt postprandial einen Anstieg des Tryptophans.
3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen BMI und endogener Cortisolproduktion.

Ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der Ernährung und ihrer Wirkung ist die Beobachtung der Einflüsse der Nahrungszusammensetzung auf das Gesamtkörpergewicht. Der zweite Aspekt ist die Untersuchung, ob der Anteil der Fettmasse am Gesamtkörpergewicht, einen relevanten Einfluss auf die Freisetzung von endogenem Cortisol hat.

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wurden in dieser Arbeit zwei verschiedene Methoden verwendet. Beide Methoden sind wissenschaftlich etabliert. Zum einen wurde eine Luftverdrängungsplethysmographie (ADP) genutzt. Als zweites wurde die BIA verwendet. Als Nebenbetrachtung dieser Arbeit soll die Übereinstimmung beider Methoden untersucht werden. Als Referenzmethode wurde hier die ADP verwendet.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiengruppe

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch Ausschreibungen über den universitären E-Mail-Verteiler des Uniklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck, über Anzeigen in verschiedenen Facebook-Gruppen der Universität Lübeck und der Fachhochschule Lübeck sowie über Flyer, welche in den verschiedenen Gemeinschaftsräumen der Universität ausgelegt wurden.

Vor Studieneinschluss wurden alle Probanden ausführlich über den generellen Ablauf informiert und auf die möglichen, aus der Studie entstehenden Risiken hingewiesen. Es erfolgte vor Studieneinschluss eine ausführliche Befragung und Untersuchung bezüglich der Ausschlusskriterien. Alle Probanden willigten schriftlich und mündlich zur Studienteilnahme ein. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 8€/h. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universität Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 12-041).

Die Probanden verpflichteten sich während der Dauer der Studie nicht an weiteren Studien teilzunehmen und spendeten im Studienzeitraum auch kein Blut.

Die Ausschlusskriterien waren:

- regelmäßige Medikamenteneinnahme
- weibliches Geschlecht
- Arbeit im Schichtdienst
- Leistungssport
- eine in den letzten 4 Wochen neu begonnene Diät
- Nahrungsmittelallergien, Lactose- oder Glutenunverträglichkeit
- Vegetarische oder vegane Ernährung
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, metabolische, hormonelle oder gastrointestinale Erkrankungen
- BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>

Aufgrund der Magnetresonanztomographie (MRT) durften die Probanden keine Platzangst oder nicht entfernbare metallische Implantate am oder im Körper haben (Die Daten der fMRI-Untersuchung sind nicht Bestandteil dieser Dissertation).



Im Rahmen der Voruntersuchung wurden insgesamt 61 Probanden untersucht, von denen 22 nach der Voruntersuchung ausgeschlossen wurden, da sie die Einschlusskriterien für die Studie nicht erfüllten. Weitere 6 Probanden wurden aufgrund von Auffälligkeiten der MRT-Messung oder wegen Nichterscheinen zum Messtermin ausgeschlossen.

Für die vorliegende Arbeit zu den Stoffwechselfparametern konnten somit Daten von insgesamt 33 gesunden männlichen Probanden zwischen 20 und 32 Jahren (MW= 24,4 ± 3,4 Jahre) berücksichtigt werden.

## 2.2 Versuchsanordnung

Die Studienergebnisse, die im Nachfolgenden beschrieben werden, sind Teil einer umfangreicheren Studie. Bei dieser Studie wurden einerseits Verhalten und Persönlichkeitsfaktoren, andererseits metabolische Veränderungen aufgrund von Nahrungsaufnahme untersucht.

### 2.2.1 Voruntersuchung

Vor der Studienteilnahme erfolgte eine Voruntersuchung der Probanden, beginnend mit einer vollständigen Anamnese. Es wurden Körpergröße und -gewicht sowie Blutdruck und Herzfrequenz ermittelt. Danach erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Palpation der Schilddrüse und Lymphknoten, Auskultation von Lunge und Herz sowie eine Untersuchung des Abdomens. Abschließend erfolgten die Untersuchung der Beweglichkeit und Durchblutung der peripheren Extremitäten sowie eine orientierende neurologische Untersuchung. Im Anschluss an diese Untersuchungen wurde den Probanden venöses Blut entnommen und auf folgende Werte untersucht: kleines Blutbild, Gerinnungsdiagnostik, Elektrolyte und Spurenelemente, Substrate (Creatinin, errechnete Glomeruläre Filtrationsrate nach der CKD-EPI-Formel, HbA1c), Enzyme (GOT, GPT und Gamma-GT), Lipidstoffwechselfparameter (Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL/LDL-Quotient) und basales Thyroidea stimulierendes Hormon. Abschließend wurde bei den Probanden in der Voruntersuchung noch ein 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm im Liegen abgeleitet.

### 2.2.2 Studiendesign und Abläufe

Bei der vorliegenden experimentellen Studie wurde ein ausbalanciertes, randomisiertes cross-over Design verwendet, sodass alle Probanden beide Versuchsbedingungen durchliefen.

Die Probanden kamen zwei Mal im Abstand von einer Woche in das Labor im Center for Brain, Behaviour and Metabolism (CBBM) der Universität zu Lübeck. Den Probanden wurde mitgeteilt, dass der Einfluss verschiedener Makronährstoffkompositionen auf Stoffwechselfparameter, wie den Blutzucker- und Insulinspiegel sowie die Cortisolsynthese untersucht wurden, wobei die Probanden die genaue Zusammensetzung der Mahlzeit nicht erfuhren.

Um vergleichbare Messungen zu erhalten wurden die Probanden gebeten ab 18:00 Uhr am Vortag kein Essen mehr zu sich zu nehmen und nur noch Wasser oder ungesüßten Tee zu trinken.

Nach der Ankunft und Begrüßung der Probanden am Studientag um 07:30 Uhr wurden sie nach ihrem Befinden befragt, welches auf einer Skala von 1 (schlecht) bis 5 (sehr gut) anzugeben war. Es wurde erhoben, wann die Probanden abends zu Bett gegangen und morgens aufgestanden sind, wann sie zuletzt gegessen haben und welche Mahlzeit sie dabei zu sich genommen haben. Zudem wurde erfasst, ob die Probanden irgendwelche Medikamente, Alkohol oder Koffein zu sich genommen haben und ob sie nach 18:00 Uhr am Vortag noch Essen oder Getränke (außer Wasser oder ungesüßten Tee) zu sich genommen haben.

Danach wurde die Körperzusammensetzung mittels ADP (BodPod®; Firma COSMED, Werneck, Deutschland) erhoben. An dem zweiten Messtag erfolgte die Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels BIA (Nutribox, Data Input GmbH, Pöcking, Deutschland).

Im Anschluss erhielt jeder Proband einen 18G peripher venösen Zugang in die Vena mediana antebrachii (Firma B. Braun, Melsungen, Deutschland), welcher während des gesamten Studientages verblieb.

Während des Studientages erfolgten regelmäßige Blutentnahmen (siehe [Abbildung 2](#)). Die erste Blutentnahme erfolgte vor dem Frühstück zur Bestimmung der

Nüchternparameter. Die Blutproben wurden bis zur weiteren Verarbeitung am Ende des Studientages bei + 4 °C aufrecht stehend im Kühlschrank gelagert.

Um 08:45 Uhr erhielten die Probanden das Frühstück, wobei sie gebeten wurden, das gesamte Frühstück vollständig aufzuessen. Während des Versuchstages durften die Probanden nur Wasser trinken. Die Probanden durften sich nur innerhalb des Zimmers aufhalten und sollten sich so wenig wie möglich bewegen.

Insgesamt fünf Mal pro Studientag mussten die Probanden ihre Stimmung und auch Hunger und Sättigungsgefühl anhand einer Visuellen Analogskala (VAS) und einer Symptomratingskala (SRS) einschätzen.

Im weiteren Verlauf des Studientages mussten die Probanden um 09:45 Uhr einen kognitiven Test am Computer durchführen, bei welchem ihnen verschiedene Abbildungen mit Nahrungsmitteln verschiedenen Kaloriengehaltes gezeigt wurden. Dieser Test nach Jänke et al. diente zur Bewertung der affektiven Komponente eines Lebensmittels („Liking“) und der motivationalen Komponente ein Lebensmittel verzehren zu wollen („Wanting“)<sup>31</sup>. Die Aufgabe der Probanden war es zu entscheiden, welches Nahrungsmittel sie im Moment essen möchten („Wanting“-Komponente) sowie wie sehr sie das Nahrungsmittel generell möchten („Liking“-Komponente).

Danach fand der Testlauf der MRT-Tasks am Computer statt.

Alle kognitiven-Tests, welche die Probanden am Computer durchführten, wurden in MatLab® (The Mathwork® Incorporation, Paderborn, Deutschland) programmiert und ausgeführt.

Die eigentliche MRT-Messung erfolgte von 11:30 Uhr bis 13:00 Uhr, bei welcher die Probanden drei Aufgaben durchführten. Die Auswertung der MRT-Messung ist nicht Bestandteil dieser Arbeit. Abschließend mussten die Probanden um 13:00 Uhr verschiedene Fragebögen aus dem Bereich der Verhaltenspsychologie ausfüllen. Nach Abschluss der Fragebögen wurde der peripher venöse Zugang entfernt und die Einstichstelle mit einem Druckverband versorgt und die Probanden verabschiedet.

Die Analyse der Parameter ACTH, Insulin, Cortisol und Testosteron erfolgte im Institut für Endokrinologie und Diabetes der Universität zu Lübeck (Direktor Prof.

Sebastian Meyhöfer). Die Proben zur Bestimmung der LNAA's wurden in München in einem Partnerlabor analysiert.

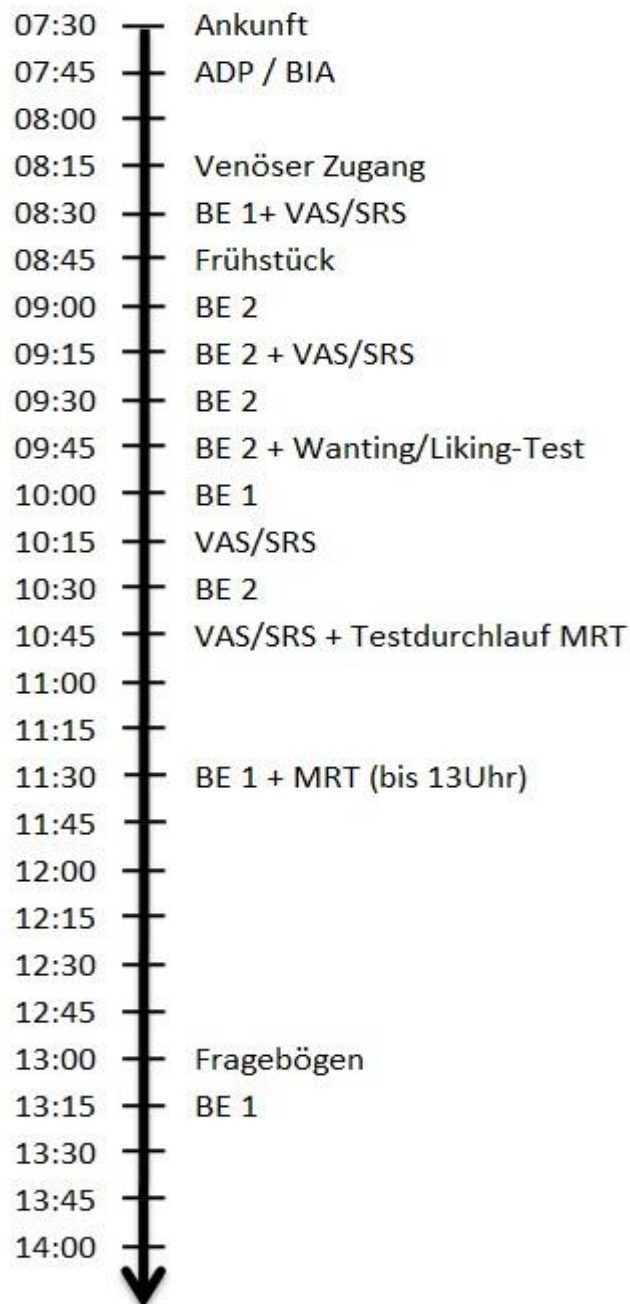


Abbildung 2: Ablaufprotokoll eines Studientages

BE 1 = Blutentnahme 1 (ACTH, Insulin, Cortisol, Testosteron, LNAAs, Blutglucose),  
BE 2 = Blutentnahme 2 (ACTH, Insulin, Cortisol, Testosteron, Blutglucose), VAS =  
Visuelle Analogskala zu Hunger-/Durstgefühl, SRS = Symptom-Rating-Skala zu  
Hunger/Durst, ADP = Luftverdrängungsplethysmografie, BIA = Bioelektrische  
Impedanzanalyse

## 2.3 Blutanalytik

Bei den Blutentnahmen wurde jeweils venöses Blut mit Plasma-EDTA Monovetten und Serum Monovetten (Firma Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Die einzelnen Zeitpunkte sind in [Abbildung 2](#) aufgeführt. Zusätzlich wurde den Probanden zur Bestimmung der Glucose eine Vollblutprobe mit einer 2 ml Spritze entnommen. Vor der Entnahme des zu untersuchenden Blutes, wurden 5 ml Blut in eine weitere Spritze entnommen und verworfen, um etwaige Störgrößen durch Koagel im Zugang oder Reste der Spülflüssigkeit vorher zu entfernen.

Die Messung der Glucose erfolgte mit einer enzymatisch-amprometrischen Chip-Sensor Methode mit dem Biosen C\_line (Firma EKF Diagnostic GmbH, Barleben, Deutschland) aus dieser Vollblut-Probe<sup>8</sup>. Der Messbereich des Gerätes beträgt dabei 0,5-50 mmol/l und hat eine Unpräzision  $\leq 1,5 \%$  (12 mmol/l)<sup>8</sup>.

Nach jeder Blutentnahme wurde der peripher venöse Zugang mit 5 ml einer 0,9 %-igen NaCl-Lösung gespült, um die Durchgängigkeit zu gewährleisten und die Bildung von Koageln zu verhindern. Des Weiteren erfolgten eine Befragung und Beobachtung der Probanden auf etwaige Komplikationen (Brennen, Schmerzen oder Taubheitsgefühl, Rötung und Überwärmung an der Einstichstelle) durch den peripher venösen Zugang nach jeder Blutentnahme.

Alle Plasma-Monovetten (Firma Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) für die ACTH-Bestimmung wurden im Kühlschrank bei + 4 °C gekühlt und erst unmittelbar vor der Blutentnahme aus dem Kühlschrank entnommen. Nach der Blutentnahme wurden die Plasma-Monovetten für die Bestimmung der LNAA's und des ACTH's direkt wieder in den Kühlschrank überführt und bei + 4 °C gelagert. Die Serum Monovette für die Analysate für Insulin, Cortisol und Testosteron wurde nach der Blutentnahme für eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur aufrecht stehend gelagert, in den Kühlschrank verbracht und bei + 4 °C gelagert.

Am Ende des jeweiligen Studientages erfolgte die Zentrifugation der Monovetten bei 3000 rpm und 8 °C für 10 min. Dann wurden aus jeder Monovette 500  $\mu$ l abzentrifugiertes Plasma oder Serum in ein Eppendorf-Gefäß mittels einer Pipette überführt. Von jeder Blutprobe erfolgte die Entnahme einer Reserveprobe. Alle Proben und Reserveproben wurden bis zur Analyse bei – 80 °C eingefroren.

Die Plasma-Aminosäuren wurden anhand der Methode nach Harder et al. in einem Partnerlabor in München bestimmt<sup>25</sup>. Harder et al. kombinieren in ihrem Analyseverfahren die Präzipitation, Derivatisierung und chromatographische Separation. Durch dieses Verfahren können Harder et al. alle proteinogenen Aminosäuren sowie Citrullin und Ornithin bestimmen<sup>29</sup>.

Die Parameter Insulin, Cortisol, Testosteron und ACTH wurden durch Immunoassays analysiert (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Deutschland). Die geschätzten Variationen innerhalb und zwischen den Assayvariationen waren folgende: Insulin Variabilitätskoeffizient (VK) 7,3 %, ACTH innerhalb-VK < 8,7 %, zwischen-VK < 10,0 %; Cortisol innerhalb-VK 10 % und Testosteron innerhalb-VK 8,3-7,2 %, zwischen-VK 9,1-8,2 %<sup>73</sup>.

## 2.4 Frühstück

Den Probanden wurde jeweils ein Frühstück serviert, was sich in der Zusammensetzung der Makronährstoffe unterschied. An einem Tag erhielten die Probanden ein kohlenhydratarmes und proteinreiches (low-carb/protein-condition) Frühstück. Dieses low-carb/protein-condition Frühstück bestand aus 50 % Kohlenhydraten, 25 % Protein und 25 % Fett. Am anderen Tag erhielten die Probanden ein kohlenhydratreiches und proteinarmes Frühstück (high-carb/protein-condition). Das high-carb/protein-condition Frühstück bestand aus 80 % Kohlenhydraten, 10 % Proteinen und 10 % Fett.

Das low-carb/protein-condition Frühstück bestand aus Vollkornbrot, Kochschinken, Frischkäse, Camembert, Milch, Joghurt, Banane und Mineralwasser. Das high-carb/protein-condition Frühstück enthielt Vollkornbrot, Kochschinken, Frischkäse, Erdbeermarmelade, Milch, Apfelsaft, Banane, Apfel und Mineralwasser. Beide Zusammenstellungen waren isoenergetisch (850 kcal) und hatten jeweils eine Gesamtmasse von 1000 g. Die Details sind in [Tabelle 2](#) im Anhang dargestellt. Die Probanden wurden angewiesen das komplette Frühstück aufzuessen und durften während des gesamten Studientages nur stilles Mineralwasser zu sich nehmen. Die Trinkmenge war nicht begrenzt.

## 2.5 Körperzusammensetzung

Am ersten Studientag wurden die anthropometrischen Daten der Probanden erhoben. Zur Messung der Körpergröße wurden die Probanden gebeten die Schuhe

auszuziehen, sich mit dem Rücken an die Messlatte zu stellen, die Fersen direkt aneinander zu nehmen und dann geradeaus zu schauen. Die Messung des Körpergewichtes erfolgte mit einer, an das ADP-System angeschlossenen, elektrischen Waage. Die Gewichtsbestimmung der Probanden wurde in eng anliegender Unterhose oder Badeshorts durchgeführt. Danach erfolgte die ADP-Messung, welche im nachfolgenden Unterkapitel genauer beschrieben wird.

Am zweiten Studientag erfolgte die BIA-Messung, diese wird im Kapitel 2.6.2 genauer beschrieben. Die Daten für Körpergröße und Körpergewicht wurden nicht erneut bestimmt.

Im nachfolgenden wurde der BMI als Quotient von Körpergewicht (in kg) und quadrierter Körpergröße (in m<sup>2</sup>) berechnet<sup>10</sup>.

In die Analyse der Daten der Körperzusammensetzung wurden zum Vergleich der beiden Messmethoden Daten von 32 Probanden berücksichtigt. Der Ausschluss eines Probanden erfolgte aufgrund der fehlenden Auswertbarkeit der BIA Rohdaten mittels gerätespezifischer Software (siehe 2.5.2).

### 2.5.1 Luftverdrängungsplethysmographie

Am ersten Versuchstag wurde bei allen Probanden die Körperzusammensetzung mittels eines Luftverdrängungsplethysmographen (BodPod®; Firma Cosmed, Werneck, Deutschland) bestimmt.

Vor jeder Messung wurde das Gerät kalibriert, was eine Aufwärmphase und eine Volumenmessung mit einem Zylinder beinhaltete. Für die eigentliche Volumenmessung mussten die Probanden sich bis auf eine eng anliegende Unterhose oder alternativ eine enge Badehose ausziehen und bekamen eine Badekappe aufgesetzt, damit die Luftschichten zwischen den Haaren die Messergebnisse nicht beeinflussten. Bei der Messung sollten die Probanden ruhig in der Messkapsel sitzen und normal ein- und ausatmen. Es wurden insgesamt 2 Messungen durchgeführt, die jeweils ca. 45 Sekunden dauerten. Bei einer Abweichung von über 150 ml zwischen beiden Volumenmessungen wurde diese ein drittes Mal wiederholt<sup>80</sup>.

Die FFM und die FM wurden über die geräteinterne Software, analog der eingangs beschriebenen Formeln<sup>11,14</sup> berechnet.

## 2.5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die Körperzusammensetzung am zweiten Studientag wurde mittels BIA bestimmt. Dafür wurde ein phasensensitives Multifrequenz BIA-Gerät verwendet (Nutribox, Data Input GmbH, Pöcking, Deutschland).

Vor der Messung wurden die Probanden gebeten die Blase komplett zu entleeren. Die Messung erfolgte dann an der dominanten Körperhälfte der Probanden in Rückenlage. Alle Probanden lagen vor der Messung fünf Minuten ruhig in horizontaler Position. Dies diente zur optimalen Verteilung aller Körperflüssigkeiten in horizontaler Lage. Da die Messwerte die Strecke vom Arm bis zum Fuß darstellen sollten, wurde jedweder Kontakt, welcher zu einem Kurzschluss des Kreislaufes führen konnte, vermieden. Daher durften die Arme und Beine weder metallene Teile der Unterlage, noch andere Bereiche des Körpers berühren. Vor dem Anbringen der Elektroden wurde die Haut mit Desinfektionsmittel von etwaigen Rückständen, wie Creme, gereinigt. Danach wurde jeweils eine Elektrode an der Hand über die Metacarpophalangeal-Gelenke und über das Handgelenk geklebt. Am Fuß wurde eine Elektrode über die Metatarsophalangeal-Gelenke und die zweite Elektrode auf Höhe des Os naviculare und Os cuboideum geklebt. Nach dem Kleben der Elektroden wurden diese mittels je zweier Kabel für die distalen und proximalen Elektroden mit dem BIA Gerät verbunden. Die Probanden wurden angewiesen, während der Messung ruhig zu liegen, nicht zu sprechen oder sich zu bewegen und auch keine Muskeln anzuspannen. Es erfolgten drei Messungen mit jeweils 5 kHz, 50 kHz und 100 kHz und dem standardmäßig angelegten Strom von 0,8 mA.

Gemessen wurden Phasenwinkel, die Resistanz und die Reaktanz sowie die Widerstände für Arm und Bein und der Gesamtwiderstand. Aus diesen Parametern können durch die Nutriguard-Software (Nutribox, Data Input GmbH, Pöcking, Deutschland) die Parameter FM, Gesamtkörperwasser und FFM berechnet werden<sup>15,54</sup>.

## 2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit SPSS Version 22 für Windows, mit Excel Version 2010 für Windows und Graphpad Prism 8. Die Auswertung der Daten der BIA Analyse erfolgte mittels der NutriPlus® Software (Data Input GmbH, Pöcking, Deutschland).



Alle Ergebnisse wurden, soweit nicht anders angegeben, in Einheiten des Systeme International (SI) als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) des Mittelwertes angegeben.

Alle Daten wurden auf Normalverteilung mit einem Kolmogorow-Smirnow Test untersucht. Die nicht normalverteilten Daten wurden logarithmiert.

Für die Testung des Einflusses der Kohlenhydrataufnahme auf die jeweiligen Parameter wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt. Zu Beginn erfolgte der Mauchly-Test auf Sphärizität. Dieser erwies sich bei allen Parametern als signifikant, sodass keine Sphärizität vorlag und somit der korrigierte Wert nach Greenhouse-Geisser zur jeweiligen Analyse verwendet wurde.

In der statistischen Auswertung wurden als Baseline Werte jeweils der MW der beiden präprandialen Messungen gebildet.

Die Varianzanalyse (ANOVA) wurde mit den Faktoren Zeit (Zeitpunkte präprandial und dann die postprandialen Verläufe wie oben beschrieben) und Bedingung (KH vs K) ausgewertet.

Weiterhin wurde für die Parameter Glucose, Insulin, Cortisol, Tyr und Trp die Area under the curve (AUC) ermittelt. Die AUC wurde nach der trapezoidalen Methode berechnet. Der Nenner der Aminosäurequotienten mit den weiteren LNAA's enthielt jeweils die Aminosäure Trp oder Tyr, welche nicht im Zähler genannt wird.

Ein gepaarter t-Test wurde angewendet, um auf Unterschiede zwischen zwei Parametern zu testen. Auf einen linearen Zusammenhang zwischen zwei Parametern wurde mittels Pearson-Korrelation geprüft.

Für die Beurteilung der Übereinstimmung der beiden Methoden BIA und ADP im Rahmen der Messung der Körperzusammensetzung wurde ein Bland-Altman-Plot verwendet. Als Referenzmethode gilt hierbei die ADP-Methode.

Falls nicht anders angegeben, wurden p-Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Das Signifikanzniveau der post-hoc t-Tests im Rahmen der ANOVA wurde anhand der Bonferroni-Methode korrigiert ( $p < 6,25 \cdot 10^{-3}$ ).

### 3. Ergebnisse

Zunächst wird in den Ergebnissen die Studiengruppe beschrieben, dann werden die Blutanalytik und Körperzusammensetzung dargestellt.

#### 3.1 Charakterisierung der Studiengruppe

Die Probanden waren  $182,2 \pm 5,8$  cm groß und das Körpergewicht betrug  $76,19 \pm 8,61$  kg. Der BMI lag bei  $22,9 \text{ kg/m}^2 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ .

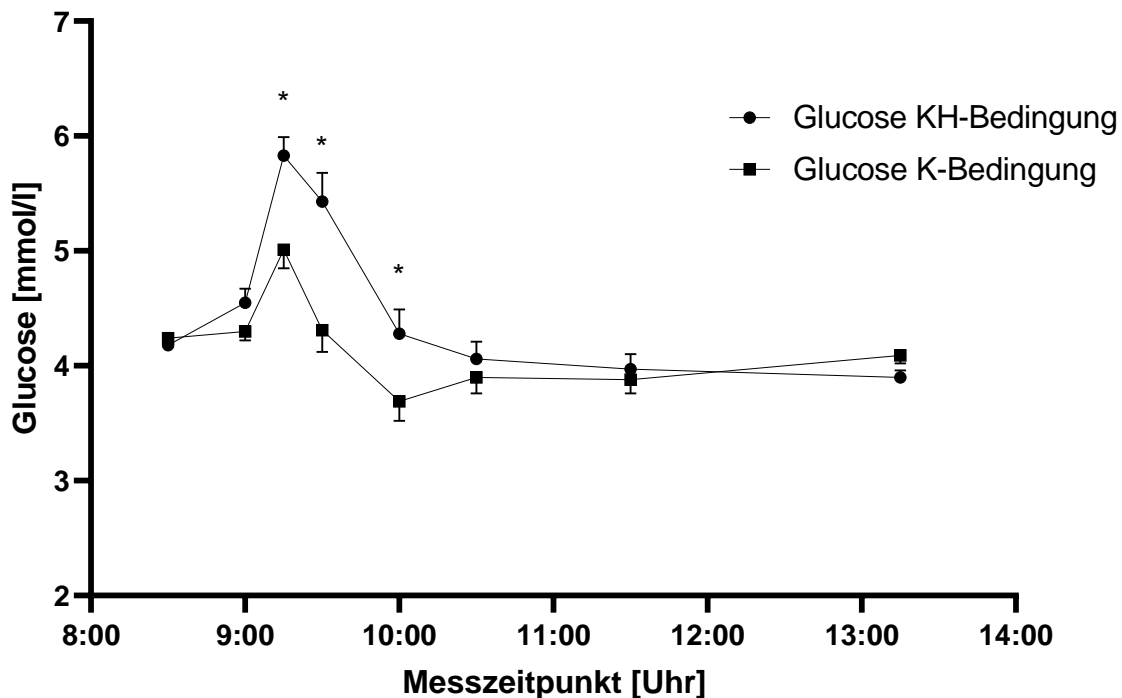
#### 3.2 Analyse der Blutparameter

Bei den Blutparametern werden zunächst die Ergebnisse zur Glucose dargestellt, dann die Ergebnisse zum Insulin, Cortisol und zu den Aminosäuren präsentiert.

##### 3.2.1 Glucose

Erwartungsgemäß haben die Zeit und die Bedingung einen Einfluss auf den Glucosespiegel (ANOVA Zeit Effekt:  $F= 35,25$ ;  $p < 0,001$ ; ANOVA Bedingung Effekt:  $F= 24,29$ ;  $p < 0,001$ ), wobei der Verlauf der Glucose zwischen den beiden Bedingungen über die Zeit unterschiedlich war (ANOVA Zeit\*Bedingung Interaktion:  $F= 15,23$ ;  $p < 0,001$ ; partielles  $\eta^2= 0,33$ ). Der zeitliche Verlauf der Glucose ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Im Einzelpunktvergleich der Glucosewerte waren diese nach der KH-Bedingung ab dem Messzeitpunkt um 09:15 Uhr bis einschließlich 10:00 Uhr signifikant höher ( $p < 0,001$ ). An den Zeitpunkten 09:00 Uhr und 13:15 Uhr lässt sich kein Unterschied zwischen den Bedingungen erkennen ( $p\text{-Werte} > 0,006$ ).



**Abbildung 3:** Verlauf am Kohlenhydrat- und Kontrolltag. \* $p < 0,001$

Hinsichtlich der Baseline adjustierten Werte lagen die Glucosewerte ab 09:15 Uhr (KH-Bedingung=  $5,83 \pm 0,95$ ; K-Bedingung=  $5,01 \pm 0,91$ ) an beiden Studientagen über dem Ausgangswert ( $4,21 \pm 0,26$ ).

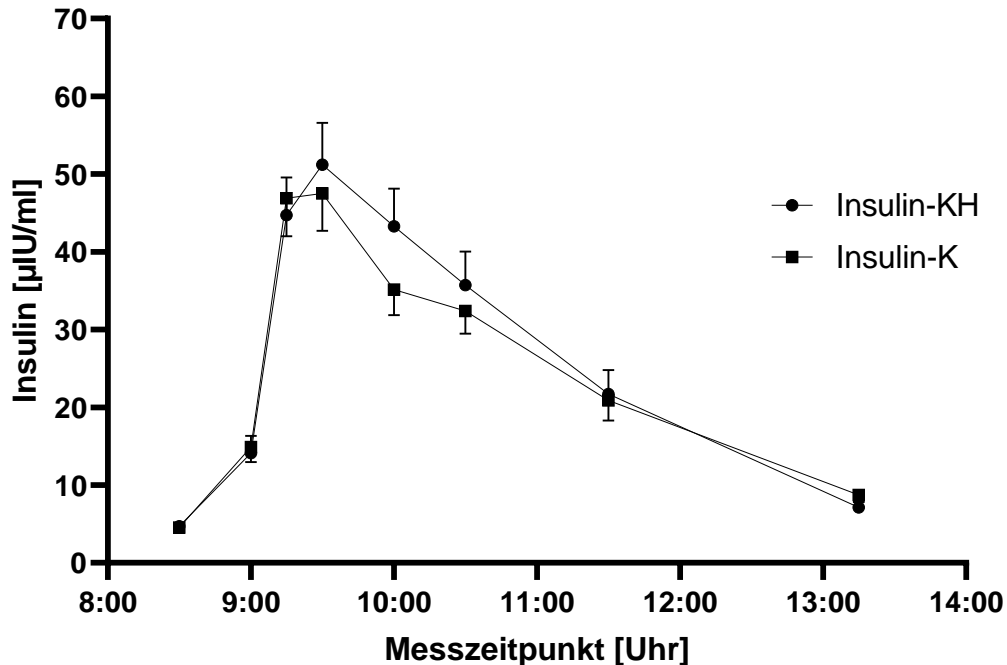
In der KH-Bedingung sinkt die Glucose ab 10:30 Uhr ( $4,06 \pm 0,87$ ) wieder ab, jedoch nicht signifikant unter den Ausgangswert der Baseline ( $p = 0,31$ ). In der Kontrollbedingung lässt sich das Absinken der Glucose schon um 10:00 Uhr ( $3,69 \pm 0,99$ ;  $p < 0,05$ ) detektieren.

Die AUC für Glucose ist in der KH-Bedingung signifikant höher als nach der K-Bedingung (KH-Bedingung=  $36,6 \pm 5,68$ ; K-Bedingung=  $34,46 \pm 4,8$ ;  $p = 0,001$ ).

### 3.2.2 Insulin

Der Insulinspiegel ist unterschiedlich über die Zeit (ANOVA Zeit Effekt:  $F = 35,29$ ;  $p < 0,001$ ), mit höheren Werten in der KH-Bedingung als in der K-Bedingung (ANOVA Zeit\*Bedingung Interaktion:  $F = 3,1$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta^2 = 0,22$ ).

Im paarweisen Vergleich der einzelnen Zeitpunkte zeigen sich keine Unterschiede zwischen beiden Bedingungen ( $p > 6,25 \cdot 10^{-3}$ ). Der Verlauf des Insulins an beiden Studientagen ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.



**Abbildung 4:** Verlauf am Kohlenhydrat- und Kontrolltag

Hinsichtlich der Baseline adjustierten Werte zeigt sich ein Einfluss der Zeit beim Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte mit der Baseline um 08:30 Uhr. Zu jedem Messzeitpunkt erfolgte ein Anstieg über Baseline ( $p_{KH} = 0,002$  für 09:00 Uhr;  $p_K = 0,005$  für 09:00 Uhr;  $p < 0,001$  für 09:15 Uhr bis 10:30 Uhr für beide Studienbedingungen;  $p_{KH} = 0,001$  für 11:30 Uhr;  $p_K = 0,002$  für 11:30 Uhr;  $p = 0,001$  für 13:15 Uhr für beide Studienbedingungen). Der postprandiale Insulinspiegel in der KH-Bedingung ist um 09:30 Uhr ( $51,22 \pm 30,77$ ) am größten und fällt danach wieder ab, jedoch nicht unterhalb der Baselinewerte. Der peak Anstieg des Insulinspiegels in der K-Bedingung liegt bei 09:15 Uhr ( $46,88 \pm 27,9$ ), auch fallen die Insulinwerte danach wieder ab, aber nicht unterhalb der Werte der Baseline.

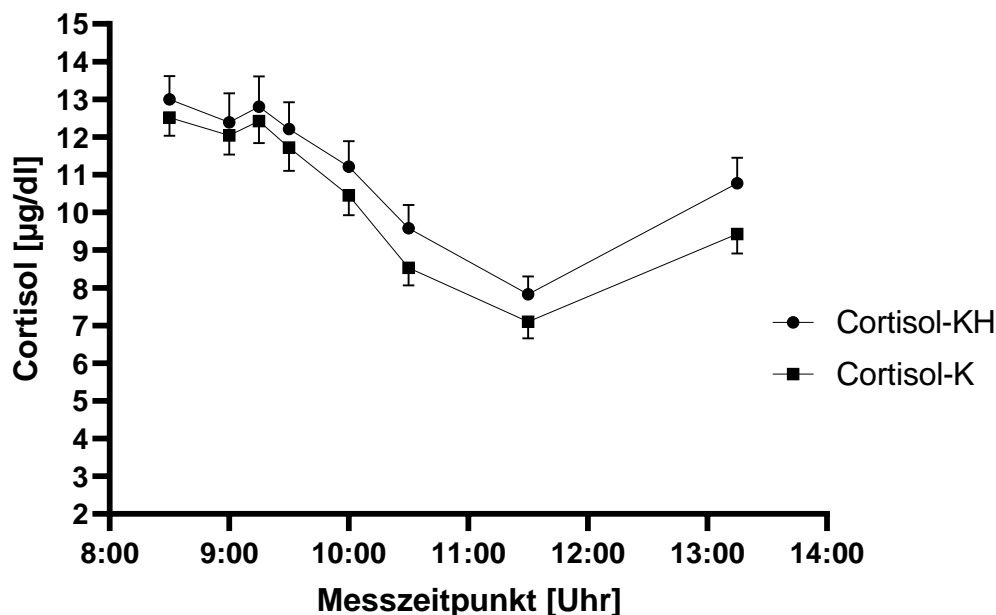
Die AUC für Insulin unterscheidet sich zwischen den beiden Bedingungen nicht (KH-Bedingung=  $249,49 \pm 125,88$ ; K-Bedingung=  $229,37 \pm 86,89$ ;  $p = 0,37$ ).

### 3.2.3 Cortisol

Die Cortisolspiegel unterscheiden sich über die Zeit des Versuchstages, mit niedrigeren Werten in der K-Bedingung (ANOVA Zeit\*Bedingung Interaktion:  $F=69,62$ ;  $p < 0,001$ ).

An den einzelnen Messzeitpunkten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Cortisolspiegeln der beiden Bedingungen ( $p$ -Werte  $> 6,25 \cdot 10^{-3}$ ).

Der Verlauf des Cortisolspiegels an beiden Studientagen ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.



**Abbildung 5:** Verlauf am Kohlenhydrat- und Kontrolltag

Werden die Baseline adjustierten Werte betrachtet, zeigt sich am Messzeitpunkt um 09:15 Uhr (KH-Bedingung=  $12,8 \pm 4,65$ ; K-Bedingung=  $12,42 \pm 3,36$ ) ein Anstieg der postprandialen Cortisolspiegel an beiden Studientagen, jedoch übersteigt nur der Wert in der KH-Bedingung den Baseline-Wert. Danach fallen die Cortisolwerte an beiden Studientagen wieder unter den Baseline Ausgangswert. Dieser Abfall ist für beide Studientage ab dem Messzeitpunkt um 10:00 Uhr signifikant ( $p_{KH} < 0,001$  von 10:00 Uhr bis einschließlich 11:30 Uhr;  $p_{KH} = 0,001$  für 13:15 Uhr;  $p_K < 0,001$  von 10:00 Uhr bis 13:15 Uhr).

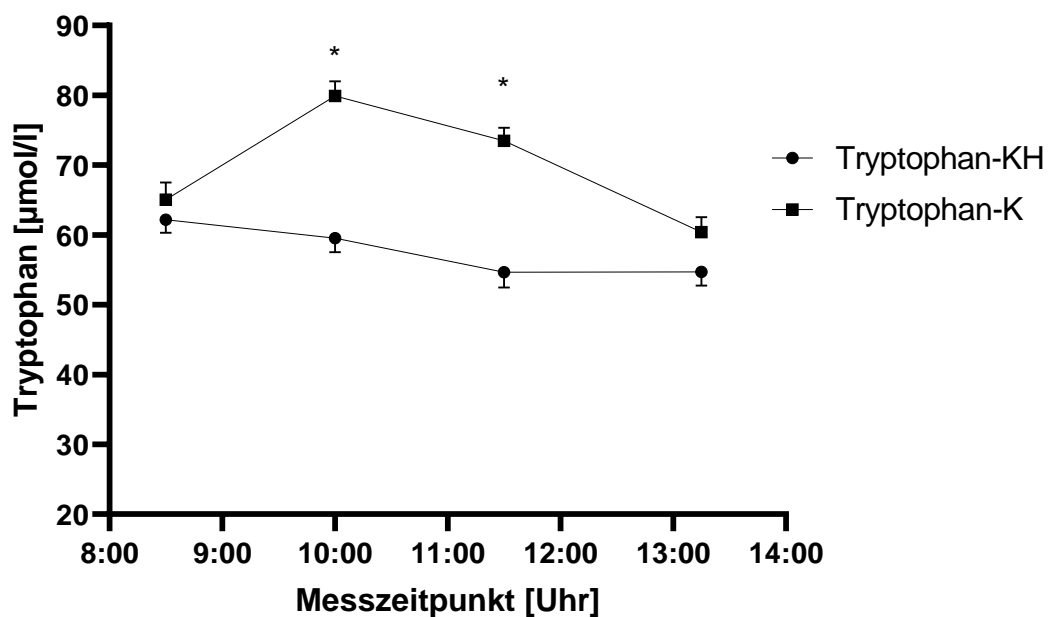
Die AUC von Cortisol zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienbedingungen (KH-Bedingung=  $88,01 \pm 24,6$ ; K-Bedingung=  $81,29 \pm 18,65$ ;  $p=0,07$ ).

### 3.2.4 Large Neutral Amino Acids

Der Verlauf der Trp Werte unterscheidet sich über den Messtag (ANOVA Zeit Effekt:  $F= 19,57$ ;  $p<0,001$ ), mit höheren Werten in der K-Bedingung (ANOVA Bedingung Effekt:  $F= 48,13$ ;  $p<0,001$ ; ANOVA Zeit\*Bedingung Interaktion:  $F= 15,15$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2= 0,32$ ).

In der KH-Bedingung unterscheiden sich die Trp Werte von der K-Bedingung zu den beiden postprandialen Zeitpunkten 10:00 Uhr und 11:30 Uhr (beide  $p< 0,001$ ) signifikant voneinander.

Der Verlauf von Trp an beiden Studientagen ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

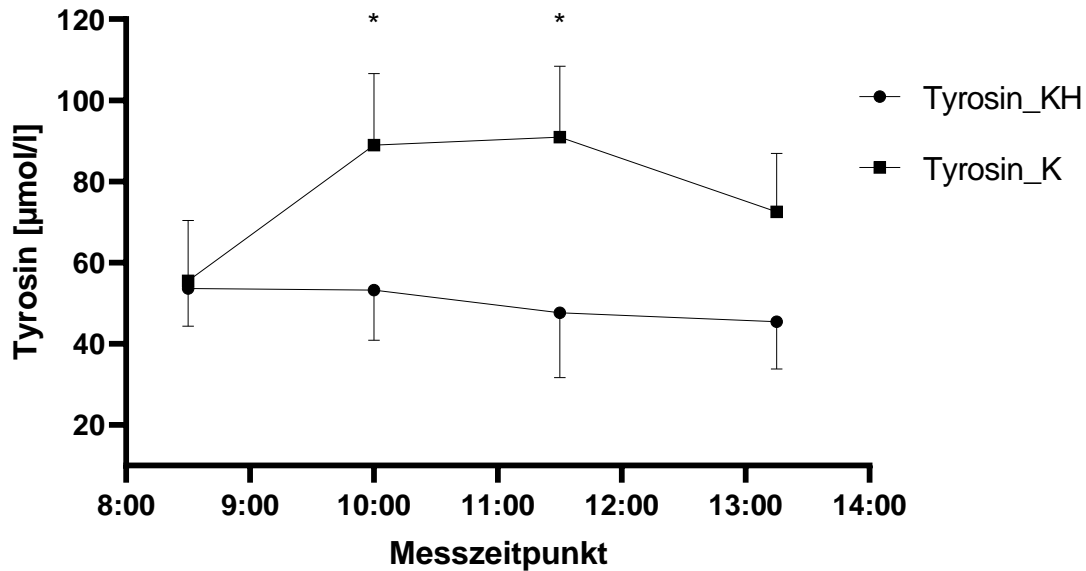


**Abbildung 6:** Verlauf von Tryptophan am Kohlenhydrat- und Kontrolltag. \* $p< 0,001$

Der Verlauf der Tyr Werte ist über den zeitlichen Verlauf der Messtage unterschiedlich, es lässt sich eine Beeinflussung durch die Zeit darstellen (ANOVA Zeit Effekt:  $F= 74,96$ ;  $p< 0,001$ ), mit einem Anstieg in der K-Bedingung (ANOVA Zeit\*Bedingung Interaktion:  $F= 85,68$ ,  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2= 0,73$ ).

In der K-Bedingung unterscheiden sich die Tyr Werte von der KH-Bedingung an den beiden postprandialen Zeitpunkten 10:00 Uhr und 11:30 Uhr (beide  $p < 0,001$ ).

Der Verlauf von Tyr an beiden Studientagen ist in [Abbildung 7](#) dargestellt.



**Abbildung 7:** Verlauf von Tyrosin am Kohlenhydrat- und Kontrolltag. \* $p < 0,001$

Die AUC des Trp/LNAA-Quotienten ist nach der KH-Bedingung höher, als nach der Kontrollbedingung (KH-Bedingung=  $5,6 \pm 0,56$ ; K-Bedingung=  $4,34 \pm 0,71$ ;  $p < 0,01$ ). Beim Quotienten Tyr/LNAA (KH-Bedingung=  $4,76 \pm 0,64$ ; K-Bedingung=  $4,87 \pm 0,67$ ;  $p = 0,3$ ) zeigt sich kein Unterschied.

### 3.3 Körperzusammensetzung

#### 3.3.1 Messergebnisse von Fettmasse und fettfreier Masse

Die beiden Messmethoden ADP und BIA wurden mittels der Werte für FM und FFM miteinander verglichen, welche in [Tabelle 1](#) dargestellt sind.

**Tabelle 1:** Vergleich fettfreie Masse und Fettmasse mittels ADP- und BIA-Messung

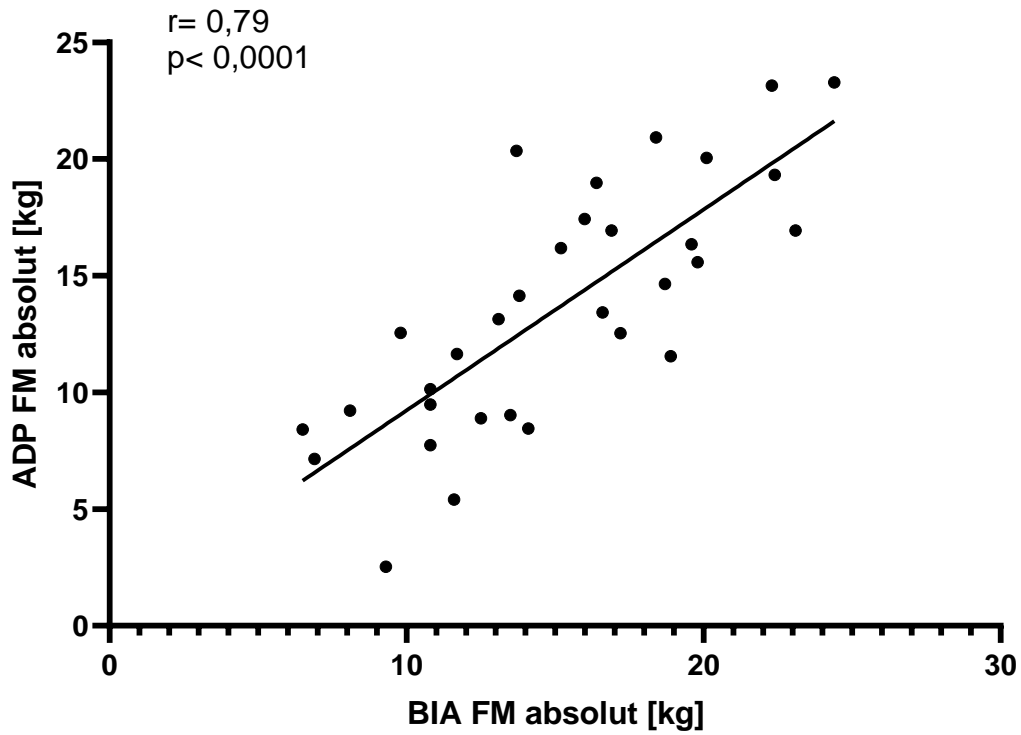
	BIA	ADP	p-Wert
n	32	32	
FM [kg]	15,1 ± 4,8	13,6 ± 5,3	0,017
FM [%]	19,5 ± 5,0	17,5 ± 5,7	0,010
FFM [kg]	61,2 ± 6,3	62,7 ± 6,4	0,096
FFM [%]	80,5 ± 5,0	82,5 ± 5,7	0,010

Angaben als  $MW \pm SD$ . FM= Fettmasse; FFM= fettfreie Masse. p-Werte mittels gepaartem t-Test berechnet

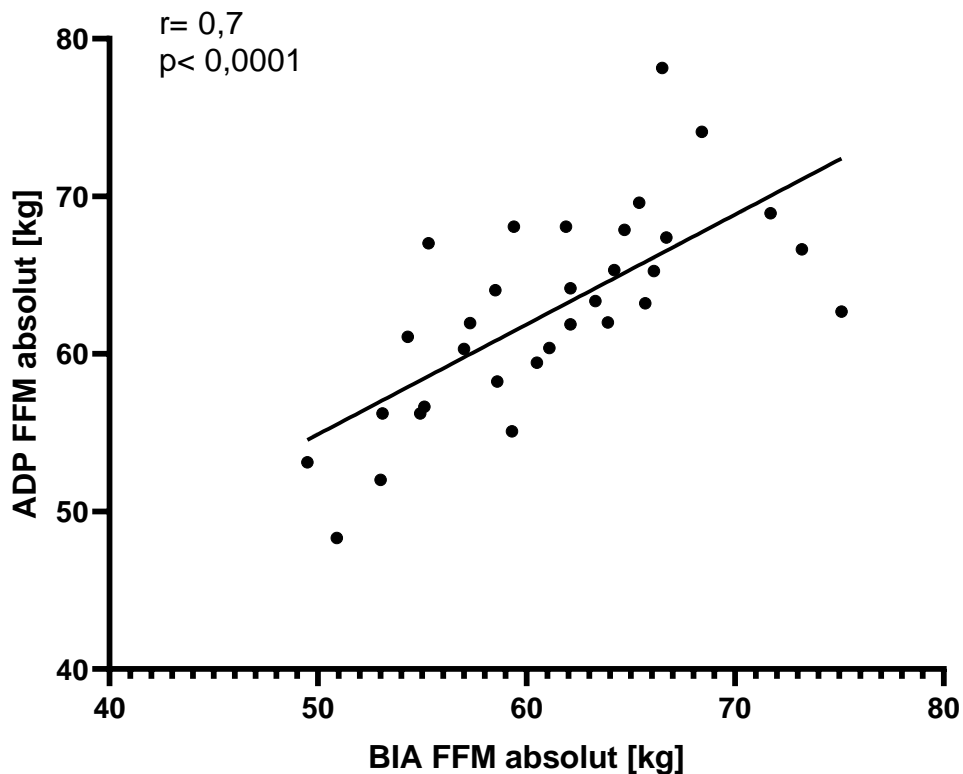
In [Tabelle 1](#) zeigt sich, dass die mit dem ADP-System bestimmte prozentuale und absolute Fettmasse im Vergleich zu den mittels BIA erfassten Werten (beide  $p \leq 0,017$ ) niedriger ist. Die prozentuale fettfreie Masse gemessen mittels ADP ist im Vergleich größer ( $p = 0,01$ ), jedoch nicht die absolute fettfreie Masse ( $p = 0,096$ ).

Die Korrelationsanalyse ergab für die absolute FM, welche mittels BIA und ADP bestimmt wurde, eine signifikant positive Korrelation ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$ ). Für die prozentuale Fettmasse aus beiden Messmethoden zeigt sich gleichfalls eine signifikant positive Korrelation ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,0001$ ). Für die absolute fettfreie Masse ergab die Korrelationsanalyse einen positiven Zusammenhang der Werte ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ). Des Weiteren zeigt sich diese positive Korrelation auch signifikant für die prozentuale FFM, welche mit BIA und ADP bestimmt wurde ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ). Die Korrelationsgraphen für die absolute Fettmasse und fettfreie Masse sind in den [Abbildungen 8 und 9](#) gezeigt.





**Abbildung 8:** Korrelation der Fettmasse, welche mittels ADP und BIA ermittelt wurde  
FM= Fettmasse; ADP FM= Fettmasse in kg bestimmt mittels ADP; BIA FM= Fettmasse in kg bestimmt mittels BIA

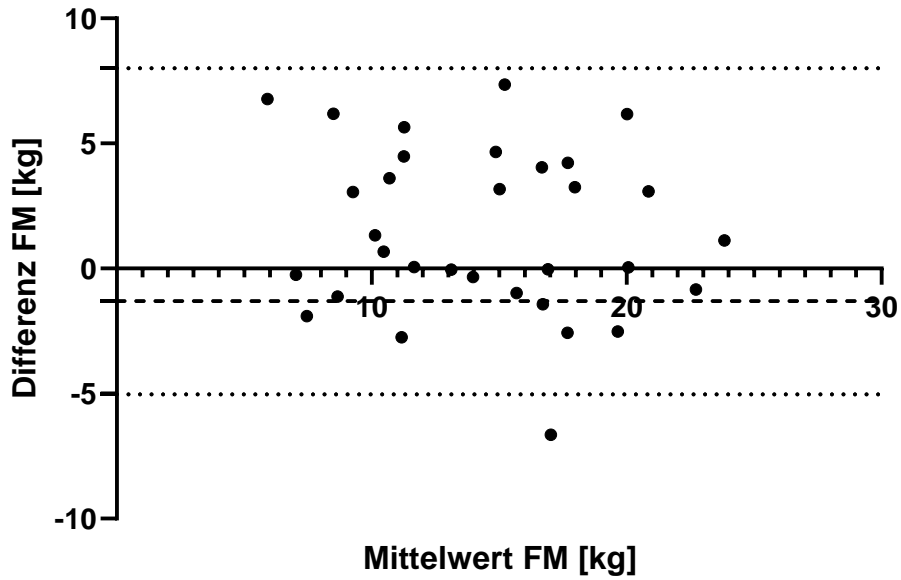


**Abbildung 9:** Korrelation der fettfreien Masse, welche mittels ADP und BIA ermittelt wurde

ADP FFM= fettfreie Masse in kg mittels ADP bestimmt; BIA FFM= fettfreie Masse in kg mittels BIA bestimmt

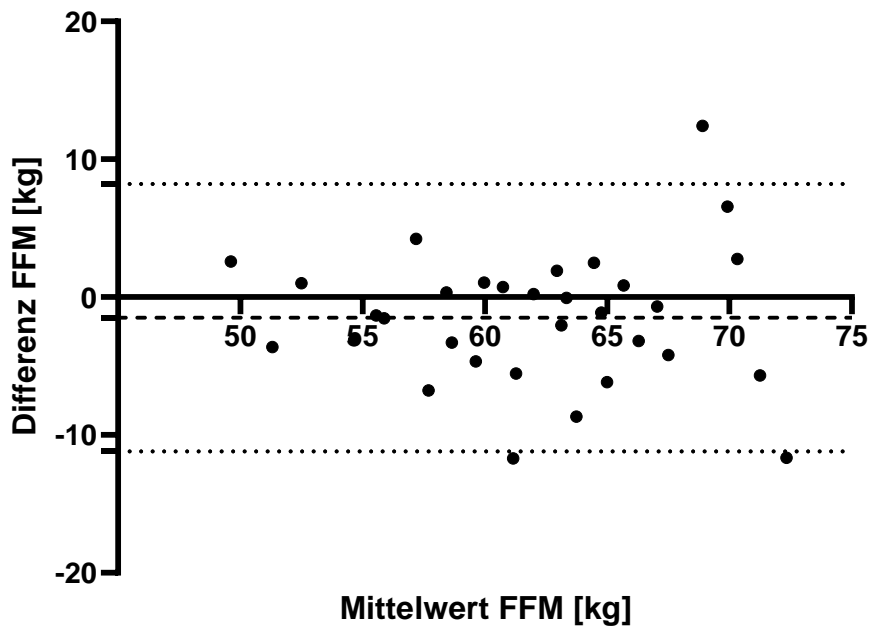
Die Bland Altman Analyse zeigt eine annähernd symmetrische Verteilung der Werte, hierbei liegt der überwiegende Anteil der Werte im Bereich von  $d$  (Mittelwert der Differenz)  $\pm 2x$  SD der Differenzen. Bei der absoluten FM liegt 1 Wert außerhalb der oben genannten Grenzen und bei der absoluten FFM sind es 3 Werte. In der Darstellung der prozentualen Messwerte liegen sowohl bei der FM, als auch bei der FFM jeweils 2 Messwerte außerhalb der Grenzen. Die Ergebnisse sind in den [Abbildungen 10 und 11](#) dargestellt.

Die Korrelation der Werte der Bland-Altman-Analyse der FFM ergab keine Korrelation ( $r = -0,004$ ;  $p = 0,98$ ). Das gleiche Ergebnis zeigt sich für die Bland-Altman-Analyse der FM ( $r = 0,13$ ;  $p = 0,48$ ).



**Abbildung 10:** Bland-Altman-Plot Fettmasse

FM= Fettmasse in kg bestimmt aus ADP- und BIA-Messung, gepunktete Linie= 2x Differenz des MW, gestrichelte Linie= MW der Differenz



**Abbildung 11:** Bland-Altman-Plot Fettfreie Masse

FFM= fettfreie Masse in kg bestimmt aus ADP- und BIA-Messung, gepunktete Linie= 2x Differenz des MW, gestrichelte Linie= MW der Differenz

### 3.4 Korrelationen der Parameter

In der Korrelationsanalyse ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen der AUC der Glucose und der AUC von Insulin für beide Studienbedingungen ( $r_{KH} = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ;  $r_K = 0,46$ ;  $p = 0,02$ ). Die AUC von Glucose zeigt jedoch keinen Zusammenhang mit den AUC's von Cortisol ( $r_{AUC-KH} = 0,11$ ;  $p = 0,56$ ;  $r_{AUC-K} = -0,11$ ;  $p = 0,54$ ) oder den Quotienten von Tyr/LNAA ( $r_{KH} = -0,11$ ;  $p = 0,56$ ;  $r_K = -0,07$ ;  $p = 0,69$ ) und Trp/LNAA ( $r_{KH} = -0,01$ ;  $p = 0,95$ ;  $r_K = 0,01$ ;  $p = 0,94$ ) in beiden Studienbedingungen. Hinsichtlich der Differenz der AUC ergab sich eine Korrelation von Glucose mit Insulin ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,02$ ), jedoch nicht mit Cortisol ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,67$ ).

Für Cortisol zeigte sich in der Korrelation der AUC's kein Zusammenhang mit Insulin (alle  $p \geq 0,99$ ) oder den jeweiligen Quotienten Trp/LNAA ( $r_{KH} = 0,1$ ;  $p = 0,58$ ;  $r_K = -0,05$ ;  $p = 0,8$ ) und Tyr/LNAA ( $r_{KH} = 0,04$ ;  $p = 0,81$ ;  $r_K = 0,12$ ;  $p = 0,51$ ) in beiden Studienbedingungen. Auch die Differenz der AUC's ergab keine Korrelation von Cortisol mit Glucose ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,67$ ), Insulin ( $r = -0,16$ ;  $p = 0,47$ ), Trp/LNAA ( $r = -0,2$ ;  $p = 0,28$ ) oder Tyr/LNAA ( $r = -0,06$ ;  $p = 0,74$ ). Weiterhin ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Baseline Cortisol und den Parametern der Körperzusammensetzung bestimmt mittels ADP ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,17$  für Cortisol vs. Körpergewicht;  $r = -0,30$ ;  $p = 0,09$ , für Cortisol vs. BMI;  $r = -0,16$ ;  $p = 0,38$  für Cortisol vs. Fettmasse;  $r = -0,12$ ;  $p = 0,5$  für Cortisol vs. fettfreie Masse) beobachten.

Des Weiteren zeigt sich eine positive Korrelation der AUC von Tyr/LNAA zwischen den beiden Studientagen ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,01$ ) und zwischen den Quotienten Tyr/LNAA und Trp/LNAA in der KH-Bedingung ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$ ).

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Zusammensetzung der Nahrung einen Einfluss auf die endogene Cortisolfreisetzung hat. Eingang in die Studie fanden Daten von 33 gesunden männlichen Probanden. Diese erhielten eine Kohlenhydrat- und eine Kontroll-Bedingung zur Bewertung der Produktion von Cortisol anhand der Vorstufen Trp und Tyr. Die Auswertung des Effektes der aufgenommenen Makronährstoffkompositionen erfolgt auf Basis der Blutparameter und der Aminosäurespiegel. Ein weiterer wichtiger Teil der Dissertation ist die Untersuchung des Zusammenhangs von Körperzusammensetzung und endogener Cortisolproduktion.

### 4.1 Einfluss der Studienbedingung auf die Blutparameter

Die Bewertung der Blutparameter erfolgt anhand von Glucose, Insulin und Cortisol. Weiterhin wird das Zusammenspiel dieser Blutparameter bewertet.

Beide Studienbedingungen erhöhten den Glucosespiegel im Blut signifikant. Erwartungsgemäß zeigte sich ein deutlicherer Anstieg nach der KH-Bedingung. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass der Glucosespiegel durch die Aufnahme von Kohlenhydraten mehr erhöht wird im Vergleich zur K-Bedingung. Dieser Anstieg zeigt sich in der KH-Bedingung im Vergleich mit der K-Bedingung ab 15 Minuten postprandial. Ursächlich kann der höhere Anteil an Kohlenhydraten (80 %) im Vergleich mit der K-Bedingung (50 %) sein. Am Messzeitpunkt um 13:15 Uhr zeigten sich die Glucosewerte in der K-Bedingung höher als in der KH-Bedingung. Erklärbar kann dies durch die Zusammenstellung der Mahlzeit sein, da die KH-Bedingung, im Vergleich mit der K-Bedingung, vermehrt schnell-resorbierbare Mono- und Oligosaccharide enthielt, z.B. Fructose im Apfelsaft und Obst oder Glucose in der Erdbeermarmelade. Diese schnell resorbierbaren Kohlenhydrate bewirken einen schnelleren Anstieg sowie einen schnelleren Abfall der Glucose. Das Verhalten der Blutglucose ist in zahlreichen Studien ähnlich oder gleich beschrieben<sup>3,64</sup>.

Interessanterweise war die Nüchternglucose in der K-Bedingung höher als in der KH-Bedingung. Ein Einflussfaktor kann die individuelle Schwankungsbreite des Glucosespiegels sein. Eine weitere mögliche Ursache kann die nicht normierte Mahlzeit am Vorabend des Studientages sein. Durch die nicht standardisierte Mahlzeit, könnte die Fastenphase unterschiedlich begonnen haben. Die Fastenphase dauerte vom Vorabend 18 Uhr bis zum Morgen des Studienbeginns.

Weiterhin konnte nicht sicher überprüft werden, ob die Probanden die komplette Fastenphase eingehalten haben, da hier nur eine Befragung erfolgte.

Die Veränderungen des Insulinspiegels zeigen sich zeitversetzt äquivalent zu dem Glucosespiegel. Der Anstieg des Insulins nach Aufnahme der Kohlenhydrate ist im Vergleich zum Anstieg der Glucose etwas verzögert. Es zeigt sich ein Anstieg des Insulins im Blut nach 45 Minuten postprandial. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Körper erst auf die steigenden Glucosespiegel reagieren muss und folglich Insulin zeitversetzt in der Pankreas freigesetzt wird. Im Vergleich mit der KH-Bedingung ist die Höhe des Glucosegehaltes im Blut geringer. Diese Glucosespitzen werden durch die langsam resorbierbaren Kohlenhydrate vermieden, da diese im Verdauungstrakt erst durch Enzyme gespalten werden müssen, bevor sie ins Blut aufgenommen werden können. In der Literatur finden sich ähnliche Beobachtungen welche besagen, dass schnell resorbierbare Kohlenhydrate den Insulinspiegel stärker ansteigen lassen, als langsam resorbierbare Kohlenhydrate<sup>42,57</sup>.

Die Cortisolspiegel in dieser Studie werden im Gegensatz zu Insulin und Glucose nicht durch die Makronährstoffzusammensetzung des Frühstücks beeinflusst. Es ist lediglich eine abfallende Tendenz des Cortisolspiegels in der KH-Bedingung nach Aufnahme der Mahlzeit beobachtbar. Der Cortisolspiegel sinkt bei den Probanden häufig nach Aufnahme der Kohlenhydrate unter die Ausgangswerte. Dieser Trend lässt sich nach der K-Bedingung nicht zeigen. Diese Beobachtungen können einen Hinweis auf die Bestätigung der Hypothese, dass durch die Aufnahme von Kohlenhydraten der Cortisolspiegel gesenkt werden kann, geben. Eine weitere Beobachtung zeigt, dass die gemessenen Cortisolspiegel den Baseline Wert nicht übersteigen. Dies kann an der zirkadianen Rhythmik der Cortisolfreisetzung liegen, da der Cortisolpeak in den frühen Morgenstunden erreicht wird. Wenn die Nüchternmessung nahe an der maximalen Sekretion von Cortisol liegt, wäre ein weiterer Anstieg nicht durch physiologische Trigger zu erwarten. Eine weitere Ursache für die hohen Ausgangswerte kann das Legen der Venenverweilkanüle sein, da dies für die Probanden mit individuellem Stress verbunden war und somit einen potentiellen Reiz zur Cortisolproduktion darstellte. Dies kann als systematischer Fehler angesehen werden, da die Anlage der Venenverweilkanüle bei allen Probanden erfolgte. Das Anlegen der Venenverweilkanüle hat somit keinen Einfluss

auf die Ablehnung der Hypothese, dass die endogene Cortisolproduktion durch die KH-Bedingung gesenkt wird.

#### 4.2 Zusammenspiel der Blutparameter

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass teilweise ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern Glucose, Insulin und Cortisol im Blut besteht, welcher durch die Aufnahme der beiden verschiedenen Studienbedingungen vermittelt wird.

Erwartungsgemäß hat die Aufnahme der Kohlenhydrate einen deutlichen Effekt auf den Glucosespiegel. So lassen schnell resorbierbare Kohlenhydrate, wie Glucose oder Fructose, welche gehäuft in Früchten, Saft oder Marmelade vorkommen, den Glucosespiegel stärker ansteigen, als langsam resorbierbare Kohlenhydrate, wie sie in Brot vorhanden sind. Der Anstieg des Glucosespiegels wiederum beeinflusst die endogene Insulinfreisetzung in der Pankreas. Es wird mehr Insulin freigesetzt, umso höher der Glucosespiegel ist. Allerdings fällt die Glucose im Blut danach auch schneller wieder unter den Ausgangswert ab. Diese Beobachtungen sind keine neuen Erkenntnisse und wurden bereits in anderen Studien beschrieben<sup>83,84</sup>.

Die Aufnahme der kohlenhydratreichen Mahlzeit beeinflusst den Cortisolspiegel nicht. Die fehlende Beeinflussung kann durch den geringen Anstieg des Glucosespiegels erklärbar sein. Der Anstieg des Glucosespiegels ist zwar signifikant, der absolute Anstieg ist jedoch klinisch minimal. Es zeigt sich ein maximaler Anstieg der Glucose in der KH-Bedingung um 09:15 Uhr im Vergleich mit der Baseline. Dieser Anstieg ist jedoch für einen gesunden Körper kaum relevant. Durch den geringen Anstieg wird auch der Insulinspiegel nicht signifikant beeinflusst, sodass wahrscheinlich nicht ausreichend Insulin ausgeschüttet wird, um ausreichend Trp über die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren. Somit wird die Cortisolproduktion zur Generierung von sichtbaren Unterschieden nicht ausreichend genug beeinflusst.

Es wäre zu erwarten, dass der Cortisolspiegel durch den Abfall des Glucosespiegels wieder ansteigt. Dieser Effekt wird durch den reaktiven Abfall des Insulinspiegels vermittelt. Dies lässt sich in dieser Studie jedoch nicht beobachten, was an dem zu geringen Abfall der Glucose nach Erreichen des maximalen Wertes (Peak-Wert) liegen kann, welche im Mittel bei 3,9 mmol/l zum Messzeitpunkt 13:15 Uhr lag. Dieser Wert liegt noch innerhalb der Normwerte für die Glucose, sodass keine Aktivierung der HHN-Achse mit nachfolgender Cortisolfreisetzung erfolgte.

Die Hypothese, dass der Cortisolspiegel durch die Aufnahme kohlenhydratreicher Nahrung gesenkt wird, konnte damit nicht bestätigt werden.

### 4.3 Aminosäuren

Ein besonderes Augenmerk dieser Studie lag auf den LNAAs und hier speziell auf den beiden Aminosäuren Trp und Tyr. Diese beiden Aminosäuren werden mit der Nahrung aufgenommen und im zentralen Nervensystem in die Neurotransmitter Serotonin und Dopamin umgewandelt. Die Bildung von Dopamin aus seiner Vorstufe Tyr wird durch die Aufnahme einer proteinreichen Mahlzeit gefördert, was in dieser Studie durch die K-Mahlzeit repräsentiert wird. Jedoch sind nicht die Absolutkonzentrationen der jeweiligen Aminosäuren entscheidend, sondern deren Relation zu den weiteren LNAA. Es wurde daher jeweils ein Quotient aus diesen Werten gebildet<sup>42</sup>.

Die Nahrungsaufnahme hat einen signifikanten Einfluss auf die Trp Spiegel im Blut, was in dieser Arbeit bestätigt werden konnte. Allerdings zeigte sich, entgegen der Erwartung, dass die Konzentration von Trp im Blut nach Aufnahme der kohlenhydratreichen Mahlzeit niedriger war, als nach der K-Bedingung. Bei der Auswertung der Werte des Quotienten von Trp/LNAA manifestierte sich dieser jedoch signifikant höher nach Aufnahme der kohlenhydratreichen Mahlzeit im Vergleich mit der K-Bedingung. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Plasmakonzentration bis zum Ende des Studientages, an welchem die Probanden die KH-Bedingung erhielten. Ursächlich für den fehlenden Anstieg des Trp als Einzelparameter kann die bereits erfolgte Aufnahme über die Blut-Hirn-Schranke und somit eine geringere Bioverfügbarkeit im Blut sein. Diese Tatsache würde auch den signifikanten Anstieg des Trp/LNAA-Quotienten erklären. Im Vergleich der AUC des Trp/LNAA Quotienten zeigte sich dieser auch nach der KH-Bedingung höher, als nach der K-Bedingung, sodass ein signifikanter Einfluss der Makronährstoffrelation des Frühstücks beobachtet werden konnte. Die Hypothese, dass durch Aufnahme von Kohlenhydraten mit der Nahrung der Tryptophangehalt gesteigert wird konnte somit bestätigt werden.

Auf den Tyr Spiegel im Blut hat die Nahrungsaufnahme ebenfalls einen Einfluss. Es ließ sich beobachten, dass die Mittelwerte für Tyr nach der Aufnahme der K-Bedingung signifikant höher waren, als nach Aufnahme der kohlenhydratreichen Mahlzeit. Dieser Effekt kann durch die Aufnahme von Proteinen stimuliert werden.



Eine Beeinflussung des Cortisolspiegels durch die Aufnahme des low-carb/protein-condition Frühstücks wurde nicht beobachtet. Die aus Tyr synthetisierten Neurotransmitter Adrenalin und Dopamin wurden in dieser Studie nicht gemessen, so dass hierzu leider keine Aussage gemacht werden kann. Es sind demzufolge noch weitere Studien mit Fokus auf die Proteinaufnahme und die daraus folgende Beeinflussung des Tyr-spiegels sowie dessen Auswirkung auf die Aktivierung der HHN-Achse notwendig.

Mit dieser Arbeit konnte keine Modulation der Beziehung der Parameter Trp und Cortisol zueinander durch die Nahrungsaufnahme gefunden werden. Es werden die Einzelparameter zwar durch die Aufnahme der KH-Bedingung beeinflusst, jedoch beeinflussen sich die Aminosäure Trp und das Cortisol untereinander nicht signifikant. Es zeigte sich auch kein Zusammenhang zwischen der Glucoseaufnahme und dem Trp Spiegel. Eine Erklärung für die fehlende Beeinflussung des Cortisolspiegels kann durch die zu geringe Produktion von Serotonin im ZNS sein. Der Neurotransmitter Serotonin wurde in dieser Arbeit jedoch nicht untersucht. Eine weitere Erklärung kann die Konkurrenz der Aminosäuren an der Blut-Hirn-Schranke sein, da die Insulinspiegel in der KH-Bedingung im Vergleich mit der K-Bedingung nicht signifikant ansteigen. Dieser fehlende signifikante Anstieg des Insulins durch die KH-Bedingung, vermindert auch den Effekt der Aufnahme der konkurrierenden LNAA's außer Trp in peripheres Gewebe, sodass die Aminosäuren eine höhere Konkurrenz um den unselektiven Transporter an der Blut-Hirn-Schranke zeigen<sup>42</sup>. Wird über diesen Transporter weniger Trp ins ZNS aufgenommen, steht auch weniger Ausgangssubstanz zur Synthese von Serotonin zur Verfügung. Das Serotonin wiederum wird als Vermittler zur Senkung der körpereigenen Cortisolsynthese benötigt.

In weiteren Studien, welche den Zusammenhang von KH-Aufnahme und Beeinflussung der Cortisolsynthese untersuchen, wäre eine Darstellung der zentralnervösen Produktion und Freisetzung von Serotonin ein relevanter Bestandteil, da dies der vermittelnde Reiz zur Senkung der endogenen Cortisolfreisetzung ist.

#### 4.3.1 Schwankungsbreite der Nahrungsmittel

Im Vergleich zur Aufnahme von definierten Aminosäuremixturen, enthalten die in dieser Studie verwendeten Nahrungsmittel eine höhere Schwankungsbreite der

Aminosäuren Trp und Tyr. Dies wirkt sich nachteilig auf die Ergebnisse aus, da die verwendeten Lebensmittel natürlicherweise eine individuelle Schwankungsbreite der Aminosäurezusammensetzung haben. Beispielfhaft wurde dies im technologischen Herstellungsprozess von Brot- und Kekseiweiß untersucht. Hierbei nahm der Trp Gehalt bei der Keksherstellung mit Zunahme des Lipidgehaltes ab<sup>28</sup>.

Für weitere Studien ist zu empfehlen, dass die Probanden Aminosäuremixturen mit einem definierten Anteil der verschiedenen Aminosäuren am Gesamtgewicht der aufgenommenen Mixtur erhalten. Diese definierten Aminosäuremixturen wurden zum Beispiel in der Studie von Knerr et al verwendet<sup>34</sup>.

#### 4.4 Körperzusammensetzung

Als eine Nebenhypothese dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Körperzusammensetzung der Probanden einen Einfluss auf die endogene Cortisolfreisetzung hat. Eine weitere Nebenhypothese war die Untersuchung der Übereinstimmung der beiden Messmethoden ADP und BIA zur Messung der Körperzusammensetzung. Als Referenzmethode wurde hier die ADP angesehen.

Die erhobenen Parameter der Körperzusammensetzung sind die FM und FFM, jeweils in absoluter und prozentualer Angabe. Das Körpervolumen sowie –dichte und das thorakale Gasvolumen wurden zusätzlich mit der ADP-Methode erhoben. Mit der BIA-Analyse wurden zusätzlich zur ADP-Messung noch das Total Body Water, die extrazelluläre Masse (ECM) und die Zellmasse (BCM) ermittelt. Die Magermasse aus der BIA-Messung wurde mit der FFM aus der ADP-Messung gleichgesetzt.

Erwartungsgemäß ließ sich mit dieser Arbeit belegen, dass die Parameter Körpergewicht, BMI, absolute FM und prozentualer Fettanteil miteinander korrelieren. Die Korrelation der mittels ADP bestimmten Parameter lässt sich dadurch erklären, dass diese teilweise über die Berechnung ineinander eingehen und eine Interkorrelation vorliegt. Dies ist beispielhaft an der Berechnung des BMI, welcher sich aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet, zu sehen. Jedoch ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Cortisolspiegel im Blut.

Der fehlende Zusammenhang zwischen BMI und Cortisolspiegel im Blut lässt sich durch die Auswahl der Studienpopulation mit erklären, da die erhöhten Hormonwerte in der Literatur bei übergewichtigen oder adipösen Probanden gemessen wurden<sup>50,71</sup>. In dieser Studie wurden aber nur normalgewichtige Probanden

eingeschlossen. Rosmond et al. zeigen zudem, dass Störungen in der Cortisolsekretion mit vermehrtem viszeralem Fett assoziiert sind<sup>45,56</sup>. Es wurde in dieser Studie nur die Gesamtfettmasse des Körpers bestimmt, diese jedoch nicht in viszerales und nicht-viszerales Fett unterschieden. Bei weiteren Studien sollte eine Differenzierung der Fettverteilung erfolgen. Zusätzlich kann der Einschluss von übergewichtigen Probanden erwogen werden.

#### 4.4.1 Vergleich der Messmethoden der Körperzusammensetzung

Beide Messmethoden korrelieren in der Messung der einzelnen Parameter stark positiv miteinander. In der Darstellung nach der Bland-Altman-Methode zeigt sich weder eine systematische Abweichung, noch eine hohe Streuung der Werte, sodass bei beiden Messmethoden eine hohe Übereinstimmung vorliegt. Die BIA Messung ist eine valide Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, da sich in dieser Arbeit eine hohe Übereinstimmung anhand der Bland-Altman-Analyse mit der ADP zeigt. Im alltäglichen Gebrauch ist die BIA kostengünstiger und auch mobil einsetzbar, sodass sie aufgrund ihrer Validität der Messergebnisse eine gute Alternativmethode zur ADP darstellt. Durch die herausgearbeiteten Vorteile und die Validität der BIA als Messmethode der Körperzusammensetzung kann diese als Methode auch in ähnlichen wissenschaftlichen Studien Verwendung finden.

In dieser Studie wurde durch die Verwendung von standardisierten Protokollen versucht, mögliche Fehlerquellen zu minimieren.

#### 4.5 Methodenkritik

Eine größere Anzahl an Probanden bei folgenden Studien, welche dieses Thema zu Grunde legen, könnte zur Herausarbeitung der noch möglichen Unterschiede in dieser Studie beitragen. Auch zeigen sich bereits mit einer Stichprobengröße von 33 Probanden signifikante Beeinflussungen der untersuchten Parameter. Zwar wurde die Zeit des nächtlichen Fastenintervalles genormt, aber die Mahlzeiten, welche die Probanden vor der Fastenzeit zu sich nahmen, nicht vereinheitlicht. Die unterschiedlichen Zusammensetzungen der abendlichen Mahlzeiten können auch eine Auswirkung auf die Nüchtern-Parameter haben. Dieser Punkt zeigt sich an den teilweise unterschiedlichen Ausgangswerten der einzelnen Analyseparameter. Zur eventuellen Relativierung dieses Effektes wurde für die statistische Analyse der Baselinewert der Blutparameter gebildet.

Eine Durchführung der Studie zu einer anderen Tageszeit, hätte eine größere Beeinflussung des Cortisolspiegels zeigen können, da durch die zirkadiane Rhythmik der Cortisolspiegel in den frühen Morgenstunden am höchsten ist und somit die vorgenommenen Interventionen eine deutlich höhere Effektstärke benötigen, als beispielsweise am Mittag oder am Abend, wo physiologisch niedrigere Cortisolspiegel herrschen. Des Weiteren hätte die Einbeziehung von weiblichen Probanden oder stress-vulnerablen Personen, bei welchen in anderen Studien eine deutlichere Veränderung der HHN-Achse durch die Aufnahme einer Mahlzeit gesehen wurde, eine eventuell signifikante Veränderung der Blutparameter zeigen können<sup>42,44,64</sup>. Zum Ausgleich des zirkadianen Effektes wären ein höherer Kohlenhydratanteil sowie noch mehr schnell-resorbierbare Kohlenhydrate in der Mahlzeit für die Erzielung signifikanter Ergebnisse denkbar.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Auswahl der Studienpopulation, da diese hauptsächlich aus männlichen Studierenden der Universität zu Lübeck rekrutiert wurde, können die Ergebnisse nur bedingt Rückschlüsse auf die Gesamtheit der Bevölkerung zulassen. Des Weiteren sollte bei folgenden Studien bei der Auswahl der Probanden auf erhöhte Stresssituationen, wie Prüfungsphasen oder emotionale Belastung geachtet werden. Diese Stressoren könnten die Bestimmung des Cortisol in der Studie beeinflusst haben. Weiterhin wurde der BMI als Auswahlkriterium bei den Voruntersuchungen gewählt. Jedoch berücksichtigt dieser Parameter die Zusammensetzung des Körpers (Anteil an FM und Muskelmasse am Körpergewicht) nur unzureichend. Erst in der eigentlichen Studie wurden die Anteile der einzelnen Bestandteile am Körpergewicht bestimmt.

#### 4.6 Schlussfolgerung

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung und der Blutglucose sowie den Aminosäuren Trp und Tyr gibt. Auch zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Bedingung und dem Quotienten aus Trp/LNAA. Diese Beobachtung zeigte sich nicht für Tyr/LNAA. Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme einer erhöhten Menge an Kohlenhydraten und der Senkung des endogenen Cortisolspiegels gezeigt werden. Die erste Alternativhypothese ist daher zu verwerfen.

Weiterhin konnte die dritte Hypothese, dass die endogene Cortisolproduktion und der BMI miteinander in Verbindung stehen, nicht belegt werden.

In der Arbeit wurde ein Zusammenhang zwischen der Kohlenhydrataufnahme und der Aminosäure Trp ermittelt, sodass die zweite Hypothese bestätigt werden konnte. Es konnte allerdings kein Zusammenhang für die wechselseitige Beeinflussung der Aminosäuren und der endogenen Cortisolproduktion gezeigt werden.

Die Daten dieser Studie geben Hinweise darauf, dass eine Beeinflussung der Stresshormonsynthese des Körpers durch die Aufnahme verschiedener Nahrungsmittel möglich sein kann. Eine besondere Rolle spielt die Aufnahme von Kohlenhydraten. Für signifikante Rückschlüsse sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation und definierten Anteilen an Aminosäuren in der Nahrung nötig.

## 5. Zusammenfassung

Die Nahrungsaufnahme ist ein zentraler Bestandteil für den menschlichen Stoffwechsel, da sie den Körper mit Energie und lebensnotwendigen Nährstoffen versorgt. Um zu untersuchen, ob die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung einen Einfluss auf die endogene Cortisolproduktion und -freisetzung hat, wurden in dieser Studie Messungen an 33 gesunden männlichen Probanden im Alter von 20 bis 32 Jahren (MW=  $24,4 \pm 3,4$  Jahre) durchgeführt. Der BMI lag bei  $22,9 \text{ kg/m}^2 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ . Die Probanden erschienen an zwei Tagen im Abstand von einer Woche.

An beiden Tagen erhielten die Probanden nach einem definierten Fastenintervall, ab 18 Uhr des Vortages, ein Frühstück. Dieses Frühstück enthielt an einem Studientag eine erhöhte Menge an Kohlenhydraten. Das high-carb/protein-condition Frühstück bestand aus ca. 80 % Kohlenhydraten, 10 % Proteinen und 10 % Fett. Am anderen Tag erhielten die Probanden eine geringere Menge Kohlenhydrate als Kontroll-Bedingung. Das low-carb/protein-condition Frühstück bestand aus ca. 50 % Kohlenhydraten, 25 % Protein und 25 % Fett. Beide Mahlzeiten waren isoenergetisch.

An beiden Studientagen wurde den Probanden in regelmäßigen Abständen Blut entnommen, um anschließend die Konzentration von ACTH, Insulin, Cortisol, Testosteron, Glucose und den LNAA's zu bestimmen. Die Probanden mussten mehrere psychologische Tests durchführen und es wurde ein fMRT durchgeführt.

Weiterhin wurden die anthropometrischen Daten der Probanden mittels einer bioelektrischen Impedanzanalyse und einer Ganzkörperplethysmographie bestimmt. Hier zeigten sich ein Fettanteil von  $13,6 \pm 5,3 \text{ kg}$  und eine fettfreie Masse von  $62,7 \pm 6,4 \text{ kg}$ .

Mit der Arbeit ließ sich zeigen, dass durch die Kohlenhydrat-Bedingung ein signifikanter Anstieg der Blutglucose im Vergleich mit der Kontroll-Bedingung resultierte. Dieser Anstieg war früher und auch höher, als nach der Kontroll-Bedingung. Der Insulinspiegel zeigte keine signifikante Beeinflussung durch die Bedingung. Bei den Cortisolspiegeln im Blut zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studientagen.

Im Rahmen der Untersuchungen wurden weiterhin die Aminosäuren Tyr und Trp im Verhältnis zu den anderen LNAA's bestimmt. Es zeigte sich, dass nach Aufnahme der Kohlenhydrate ein Anstieg des Trp im Blut nachweisbar war. Dieser Anstieg war signifikant höher im Vergleich zur Kontroll-Bedingung.

In der Arbeit wurde auch ein Anstieg des Tyr nach Aufnahme der Kontrollbedingung nachgewiesen. Die gleichen Beobachtungen gelten auch für den Quotienten aus Trp/LNAA. Für den Quotienten aus Tyr/LNAA konnte kein Unterschied gefunden werden. Weiterhin lassen sich keine Zusammenhänge der Aminosäuren mit den Parametern Insulin und Cortisol herstellen. Auch in der Betrachtung der Körperzusammensetzung zeigt sich keine signifikante Beeinflussung der endogenen Cortisolproduktion durch den BMI.

Weiterhin ergab der Vergleich der bioelektrischen Impedanzanalyse und der Ganzkörperplethysmographie eine Übereinstimmung beider Messmethoden in den Parametern Fettmasse und fettfreie Masse. Es zeigte sich, dass die bioelektrische Impedanzanalyse im Vergleich mit der Ganzkörperplethysmographie als Referenzmethode, ein valides und kostengünstiges sowie mobil einsetzbares Verfahren ist.

Schlussfolgernd kann die Ausgangshypothese, dass die Aufnahme eines kohlenhydratreichen Frühstücks die Cortisolspiegel im Blut senkt, nicht bestätigt werden. Auch die Nebenhypothese, dass es einen Zusammenhang zwischen dem BMI und der endogenen Cortisolproduktion gibt, konnte mit dieser Studie nicht belegt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adams HA, Hempelmann G. Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie - Ursprung und Bedeutung. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther.* 1991;26(6):294-305. doi:10.1055/s-2007-1000588
2. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Diagnostik von Hypophysenadenomen. Deutsches Ärzteblatt. Published November 16, 2001. Accessed February 10, 2019. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/29481/Diagnostik-von-Hypophysenadenomen>
3. Ashley DV, Liardon R, Leathwood PD. Breakfast meal composition influences plasma tryptophan to large neutral amino acid ratios of healthy lean young men. *J Neural Transm.* 1985;63(3-4):271-283.
4. ASPE Childhood Obesity White Paper. ASPE. Published June 13, 2015. Accessed November 4, 2020. <https://aspe.hhs.gov/basic-report/aspe-childhood-obesity-white-paper>
5. Becker C. Formulierung populationsspezifischer Algorithmen zur Bestimmung der Körperfettmasse von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, basierend auf Feldmethoden mit Air Displacement Plethysmography als Referenz. Published online December 2002. Accessed March 18, 2021. [https://macau.uni-kiel.de/receive/diss\\_mods\\_00000709?lang=de](https://macau.uni-kiel.de/receive/diss_mods_00000709?lang=de)
6. Benton D. Carbohydrate ingestion, blood glucose and mood. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26(3):293-308. doi:10.1016/S0149-7634(02)00004-0
7. Benton D, Young HA. Reducing Calorie Intake May Not Help You Lose Body Weight. *Perspect Psychol Sci.* 2017;12(5):703-714. doi:10.1177/1745691617690878
8. Biosen C-Line / S-Line Glukosemessgerät Laktatmessgerät. EKF Diagnostics Deutschland. Accessed May 15, 2018. <https://www.ekfdiagnostics.de/produkt/biosen-glukose-und-laktatmessgerate/>
9. Blum I, Vered Y, Graff E, et al. The influence of meal composition on plasma serotonin and norepinephrine concentrations. *Metabolism.* 1992;41(2):137-140. doi:10.1016/0026-0495(92)90141-V
10. Body mass index - BMI. Published November 12, 2018. Accessed November 12, 2018. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
11. Brožek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions\*. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;110(1):113-140. doi:10.1111/j.1749-6632.1963.tb17079.x



12. Cherrington AD. Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes*. 1999;48(5):1198-1214. doi:10.2337/diabetes.48.5.1198
13. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
14. COSMED - Adults & Children Body Composition. Accessed May 4, 2018. <http://www.cosmed.com/de/produkte/koerperzusammensetzung/bod-pod>
15. Data Input GmbH. *Das B.I.A-Kompendium*. 3. Ausgabe. Data Input GmbH; 2005. Accessed February 10, 2021. <https://data-input.de/bia/deutsch/wissenschaft/bia-kompendium.php>
16. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(1):173-189. doi:10.1016/S0889-8529(01)00023-8
17. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain Serotonin Content: Physiological Dependence on Plasma Tryptophan Levels. *Science*. 1971;173(3992):149-152. doi:10.1126/science.173.3992.149
18. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(3):453-467. doi:10.1093/ajcn/75.3.453
19. Flakoll PJ, Wentzel LS, Rice DE, Hill JO, Abumrad NN. Short-term regulation of insulin-mediated glucose utilization in four-day fasted human volunteers: role of amino acid availability. *Diabetologia*. 1992;35(4):357-366.
20. Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L. ACTH and Cortisol Secretory Patterns in Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36(6):1058-1068. doi:10.1210/jcem-36-6-1058
21. Geiker NRW, Astrup A, Hjorth MF, Sjödin A, Pijls L, Markus CR. Does stress influence sleep patterns, food intake, weight gain, abdominal obesity and weight loss interventions and vice versa? *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2018;19(1):81-97. doi:10.1111/obr.12603
22. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress Amst Neth*. 2018;21(5):403-416. doi:10.1080/10253890.2018.1470238
23. Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM. [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):775-780. doi:10.1007/s00103-012-1498-z
24. Hapke U, Maske U, Scheidt-Nave C, Bode L, Schlack R, Busch M. Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56. doi:10.1007/s00103-013-1690-9

25. Harder U, Koletzko B, Peissner W. Quantification of 22 plasma amino acids combining derivatization and ion-pair LC–MS/MS. *J Chromatogr B*. 2011;879(7):495-504. doi:10.1016/j.jchromb.2011.01.010
26. Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem*. 1998;62(1):7-20. doi:10.1016/S0308-8146(97)00150-7
27. Hase A, Jung SE, aan het Rot M. Behavioral and cognitive effects of tyrosine intake in healthy human adults. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;133:1-6. doi:10.1016/j.pbb.2015.03.008
28. Horvatić M, Grüner M. Veränderungen des Tryptophangehaltes während des technologischen Herstellungsprozesses einiger Weizenmehlerzeugnisse. *Z Für Ernährungswissenschaft*. 1989;28(4):319-326. doi:10.1007/BF02019395
29. Impact of nutrition on social decision making | PNAS. Accessed May 3, 2018. <http://www.pnas.org/content/114/25/6510>
30. Ishizuka B, Quigley ME, Yen SSC. Pituitary Hormone Release in Response to Food Ingestion: Evidence for Neuroendocrine Signals from Gut to Brain\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(6):1111-1116. doi:10.1210/jcem-57-6-1111
31. Jäncke L. Wanting und Liking im Dorsch Lexikon der Psychologie. Published online 2019. Accessed February 21, 2021. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/wanting-und-liking>
32. Kenny BJ, Ponichtera K. Physiology, Boyle's Law. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed February 8, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538183/>
33. Kesztyüs D, Erhardt J, Schönsteiner D, Kesztyüs T. Therapeutic Treatment for Abdominal Obesity in Adults. *Dtsch Ärztebl Int*. 2018;115(29-30):487-493. doi:10.3238/arztebl.2018.0487
34. Knerr I, Gröschl M, Rascher W, Rauh M. Endocrine Effects of Food Intake: Insulin, Ghrelin, and Leptin Responses to a Single Bolus of Essential Amino Acids in Humans. *Ann Nutr Metab*. 2003;47(6):312-318. doi:10.1159/000072405
35. Konovalov KA, Wang W, Huang X. Conformational selection turns on phenylalanine hydroxylase. *J Biol Chem*. 2018;293(51):19544-19545. doi:10.1074/jbc.H118.006676
36. Le Floc'h N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids*. 2011;41(5):1195-1205. doi:10.1007/s00726-010-0752-7
37. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015;48(4):209-216. doi:10.5483/BMBRep.2015.48.4.275
38. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566-572. doi:10.1097/MCO.0b013e32830b5f23

39. Lemmens SG, Born JM, Martens EA, Martens MJ, Westerterp-Plantenga MS. Influence of Consumption of a High-Protein vs. High-Carbohydrate Meal on the Physiological Cortisol and Psychological Mood Response in Men and Women. Tomé D, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16826. doi:10.1371/journal.pone.0016826
40. Liu L, Artigas SO, Ulrich A, et al. Eating to dare - Nutrition impacts human risky decision and related brain function. *NeuroImage*. 2021;233:117951. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117951
41. Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*. 2021;5(6):76-85. doi:10.15698/cst2021.06.250
42. Markus CR. Dietary Amino Acids and Brain Serotonin Function; Implications for Stress-Related Affective Changes. *NeuroMolecular Med*. 2008;10(4):247. doi:10.1007/s12017-008-8039-9
43. Markus CR, Olivier B, Panhuysen GE, et al. The bovine protein  $\alpha$ -lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1536-1544. doi:10.1093/ajcn/71.6.1536
44. Markus R. Effects of food on cortisol and mood in vulnerable subjects under controllable and uncontrollable stress. *Physiol Behav*. 2000;70(3-4):333-342. doi:10.1016/S0031-9384(00)00265-1
45. Martine D, Marquez PP, Pascal B, Blandin G, Patrick R. Increased Cortisol Bioavailability, Abdominal Obesity, and the Metabolic Syndrome in Obese Women. *Obes Res*. 2005;13(7):1157-1166. doi:10.1038/oby.2005.137
46. Mayer SE, Lopez-Duran NL, Sen S, Abelson JL. Chronic Stress, Hair Cortisol and Depression: A Prospective and Longitudinal Study of Medical Internship. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;92:57-65. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.03.020
47. McCrory MA, Molé PA, Gomez TD, Dewey KG, Bernauer EM. Body composition by air-displacement plethysmography by using predicted and measured thoracic gas volumes. *J Appl Physiol*. 1998;84(4):1475-1479. doi:10.1152/jappl.1998.84.4.1475
48. Migeon CJ, Tyler FH, Mahoney JP, et al. THE DIURNAL VARIATION OF PLASMA LEVELS AND URINARY EXCRETION OF 17-HYDROXYCORTICOSTEROIDS IN NORMAL SUBJECTS, NIGHT WORKERS AND BLIND SUBJECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1956;16(5):622-633. doi:10.1210/jcem-16-5-622
49. Oberritter H, Schäbenthal K, Ruesten A, Boeing H, Nuthetal. The DGE Nutrition Circle - Presentation and Basis of the Food-Related Recommendations from the German Nutrition Society (DGE). undefined. Published 2013. Accessed February 7, 2021. /paper/The-DGE-Nutrition-Circle-Presentation-and-Basis-of-Oberritter-Sch%C3%A4benthal/497de21d477f884618bd0fea6e6843bb021056ec

50. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083(1):111-128. doi:10.1196/annals.1367.009
51. Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest.* 1998;101(7):1519-1529. doi:10.1172/JCI1326
52. Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, Stalla GK, Arzt E. Cellular and Molecular Specificity of Pituitary Gland Physiology. *Physiol Rev.* 2012;92(1):1-38. doi:10.1152/physrev.00003.2011
53. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014;4(2):739-769. doi:10.1002/cphy.c130035
54. Reimers C, Mersch S, Müller-Nothmann SD. Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA). Methoden zur Messung der Körperkompartimente in der Ernährungsmedizin. *Schweiz Z Für Ganzheitsmed Swiss J Integr Med.* 2005;17(6):355-361. doi:10.1159/000281984
55. Robert Koch-Institut (Hrsg), ed. Gesundheitsverhalten in Deutschland und Europa - Journal of Health Monitoring 2/2017. Accessed November 12, 2018. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Ernaehrung/Ernaehrung\\_node.html;jsessionid=81CD640558488BC0F9CFABB5F60678A0.2\\_cid381](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Ernaehrung/Ernaehrung_node.html;jsessionid=81CD640558488BC0F9CFABB5F60678A0.2_cid381)
56. Rosmond R, Holm G, Björntorp P. Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men. *Int J Obes.* 2000;24(4):416-422. doi:10.1038/sj.ijo.0801173
57. Rossetti L, Rothman DL, DeFronzo RA, Shulman GI. Effect of dietary protein on in vivo insulin action and liver glycogen repletion. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1989;257(2):E212-E219. doi:10.1152/ajpendo.1989.257.2.E212
58. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes.* 2008;32(3):S56-S59. doi:10.1038/ijo.2008.87
59. Sainsbury K, Evans EH, Pedersen S, et al. Attribution of weight regain to emotional reasons amongst European adults with overweight and obesity who regained weight following a weight loss attempt. *Eat Weight Disord.* 2019;24(2):351-361. doi:10.1007/s40519-018-0487-0
60. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55-89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389
61. Schmidt SC, Krell-Rösch J. Erfassung der Körperzusammensetzung. *BG Bewegungstherapie Gesundheitssport.* 2018;34(2):82-87. doi:10.1055/a-0569-6669

62. Schweiger U, Warnhoff M, Pahl J, Pirke KM. Effects of carbohydrate and protein meals on plasma large neutral amino acids, glucose, and insulin plasma levels of anorectic patients. *Metabolism*. 1986;35(10):938-943. doi:10.1016/0026-0495(86)90058-2
63. Shen YB, Voilqué G, Kim JD, Odle J, Kim SW. Effects of increasing tryptophan intake on growth and physiological changes in nursery pigs<sup>1</sup>. *J Anim Sci*. 2012;90(7):2264-2275. doi:10.2527/jas.2011-4203
64. Sihvola N, Korpela R, Henelius A, et al. Breakfast high in whey protein or carbohydrates improves coping with workload in healthy subjects. *Br J Nutr*. 2013;110(09):1712-1721. doi:10.1017/S0007114513000779
65. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol*. 2018;131:5-13. doi:10.1016/j.biopsycho.2017.05.001
66. Slag MF, Ahmed M, Gannon MC, Nuttall FQ. Meal stimulation of cortisol secretion: A protein induced effect. *Metabolism*. 1981;30(11):1104-1108. doi:10.1016/0026-0495(81)90055-X
67. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol*. 2014;5:434. doi:10.3389/fpsyg.2014.00434
68. Spencer RL, Deak T. A USERS GUIDE TO HPA AXIS RESEARCH. *Physiol Behav*. 2017;178:43-65. doi:10.1016/j.physbeh.2016.11.014
69. Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA Axis-Rhythms. In: *Comprehensive Physiology*. American Cancer Society; 2014:1273-1298. doi:10.1002/cphy.c140003
70. Stephens MAC, Wand G. Stress and the HPA Axis. *Alcohol Res Curr Rev*. 2012;34(4):468-483.
71. Stimson RH, Johnstone AM, Homer NZM, et al. Dietary Macronutrient Content Alters Cortisol Metabolism Independently of Body Weight Changes in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4480-4484. doi:10.1210/jc.2007-0692
72. Stobäus N, Norman K, Pirlich M. Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2010;35(03):124-130. doi:10.1055/s-0030-1248434
73. Strang S, Hoeber C, Uhl O, et al. Impact of nutrition on social decision making. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(25):6510-6514. doi:10.1073/pnas.1620245114
74. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. “Stress” is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Curr Pharm Des*. 2017;23(27):4029-4041. doi:10.2174/1381612823666170622110046
75. Tan SY, Yip A. Hans Selye (1907–1982): Founder of the stress theory. *Singapore Med J*. 2018;59(4):170-171. doi:10.11622/smedj.2018043

76. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1996;271(2):E317-E325. doi:10.1152/ajpendo.1996.271.2.E317
77. Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition.* 2007;23(11):887-894. doi:10.1016/j.nut.2007.08.008
78. Twenty-four Hour Pattern of the Episodic Secretion of Cortisol in Normal Subjects | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic. Accessed November 25, 2018. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/33/1/14/2716362?redirectedFrom=fulltext>
79. Tyrosine, Phenylalanine, and Catecholamine Synthesis and Function in the Brain | The Journal of Nutrition | Oxford Academic. Accessed November 4, 2020. <https://academic.oup.com/jn/article/137/6/1539S/4664857>
80. Vicente-Rodríguez G, Rey-López JP, Mesana MI, et al. Reliability and Intermethod Agreement for Body Fat Assessment Among Two Field and Two Laboratory Methods in Adolescents. *Obesity.* 2012;20(1):221-228. doi:10.1038/oby.2011.272
81. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2020. Accessed February 7, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
82. Witkos M, Uttaburanont M, Lang CD, Arora R. Costs of and reasons for obesity. *J Cardiometab Syndr.* 2008;3(3):173-176. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00012.x
83. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite.* 1986;7 Suppl:99-103.
84. Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, McDermott JM, Tsay RH, Breu JJ. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):128-132. doi:10.1093/ajcn/77.1.128
85. Yokogoshi H, Wurtman RJ. Meal composition and plasma amino acid ratios: Effect of various proteins or carbohydrates, and of various protein concentrations. *Metabolism.* 1986;35(9):837-842. doi:10.1016/0026-0495(86)90225-8

## 7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: <i>Regelkreis der Cortisolsynthese mit Feedbackmechanismen</i> .....	4
Abbildung 2: <i>Ablaufprotokoll eines Studientages</i> .....	20
Abbildung 3: <i>Verlauf am Kohlenhydrat- und Kontrolltag. *p&lt; 0,001</i> .....	27
Abbildung 4: <i>Verlauf am Kohlenhydrat- und Kontrolltag</i> .....	28
Abbildung 5: <i>Verlauf am Kohlenhydrat- und Kontrolltag</i> .....	29
Abbildung 6: <i>Verlauf von Tryptophan am Kohlenhydrat- und Kontrolltag. *p&lt; 0,001</i>	30
Abbildung 7: <i>Verlauf von Tyrosin am Kohlenhydrat- und Kontrolltag. *p&lt; 0,001</i> .....	31
Abbildung 8: <i>Korrelation der Fettmasse, welche mittels ADP und BIA ermittelt wurde</i> .....	33
Abbildung 9: <i>Korrelation der fettfreien Masse, welche mittels ADP und BIA ermittelt wurde</i> .....	34
Abbildung 10: <i>Bland-Altman-Plot Fettmasse</i> .....	35
Abbildung 11: <i>Bland-Altman-Plot Fettfreie Masse</i> .....	35

### 7.2 Tabellen

Tabelle 1: <i>Vergleich Fettfreie Masse und Fettmasse mittels ADP- und BIA-Messung</i> .....	32
Tabelle 2: <i>Frühstückszusammenstellung</i> .....	59

## 8. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Anja Ulrich, die hier vorliegende Promotionsarbeit mit dem Titel „Beeinflussung der Cortisolsekretion durch die Zusammensetzung der Makronährstoffrelation von Kohlenhydraten und Proteinen eines Frühstücks“ selbstständig verfasst und alle Literaturquellen vollständig angegeben zu haben. Als Hilfsmittel dienten mir die in der Arbeit beschriebenen Materialien und Geräte.



## 9. Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dr. med. S.M. Schmid  
Medizinische Klinik I

im Hause

### 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: 12-041**

Datum: 08. Dezember 2016

**Einfluß tageszeitlich definierter Energieaufnahme und Makronährstoffkomposition auf Körpergewicht, Lipid- und Glukosestoffwechsel**  
**Hier: Studierenerweiterung – Ihr Schreiben vom 29. November 2016**

Sehr geehrter Herr Prof. Schmidt,

die Studierenerweiterung um die zusätzliche fMRT-Messung habe ich zur Kenntnis genommen.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Aufklärung und Einwilligung in der Version 2
- Studienprotokoll in der Version 2.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dr. med. S.M. Schmid  
Medizinische Klinik I

im Hause

## 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: 12-041**

Datum: 28. April 2017

### **Einfluß tageszeitlich definierter Energieaufnahme und Makronährstoffkomposition auf Körpergewicht, Lipid- und Glukosestoffwechsel**

**Hier: Studierenerweiterung – Ihr Schreiben vom 11. April 2017**


Sehr geehrter Herr Prof. Schmidt,

die Studierenerweiterung um die Online-Befragung von jungen, gesunden ProbandenInnen habe ich zur Kenntnis genommen.

Folgende Unterlagen lagen vor:

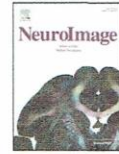
- Probandeninformation für den Online-Fragebogen
- Rekrutierungsschreiben für das Anschreiben per E-Mail
- Aushang.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

**Tabelle 2:** Frühstückszusammenstellung

low-carb/protein-condition	high-carb/protein-condition
125g Vital Fit Vollkornbrot (Firma Harry)	95g Vital Fit Vollkornbrot (Firma Harry)
50g Kochschinken (Firma Gut & Günstig)	10g Kochschinken (Firma Gut & Günstig)
10g Kräuterfrischkäse (Firma Bresso, Balance Variante)	5g Kräuterfrischkäse (Firma Gut&Günstig)
20g Camembert (Firma Rotkäppchen)	40g Erdbeermarmelade (Firma Bad Schwartau extra)
200ml H-Vollmilch 1,5% Fett (Firma Gut&Günstig)	100ml H-Vollmilch 1,5% Fett (Firma Gut&Günstig)
250ml Naturjoghurt 1,5% Fett (Firma Landliebe)	220ml Apfelsaft (Firma Rauch, Happy Day)
150g Banane	200g Banane
195ml stilles Mineralwasser	235g Apfel
	95ml stilles Mineralwasser



## Eating to dare - Nutrition impacts human risky decision and related brain function



Lu Liu<sup>a,b,c,\*</sup>, Sergio Oroz Artigas<sup>b</sup>, Anja Ulrich<sup>d</sup>, Jeremy Tardu<sup>d</sup>, Peter N.C. Mohr<sup>e,f,g</sup>, Britta Wilms<sup>c,d</sup>, Berthold Koletzko<sup>h</sup>, Sebastian M. Schmid<sup>c,d</sup>, Soyoung Q. Park<sup>a,b,c,i,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Decision Neuroscience & Nutrition, German Institute of Human Nutrition (DIfE), Nuthetal, Germany

<sup>b</sup> Department of Psychology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

<sup>c</sup> German Center for Diabetes Research (DZD), Neuherberg, Germany

<sup>d</sup> Institute for Endocrinology & Diabetes, University of Lübeck, Lübeck, Germany

<sup>e</sup> School of Business and Economics, Freie Universität Berlin, Germany

<sup>f</sup> WZB Berlin Social Science Center, Berlin, Germany

<sup>g</sup> Center for Cognitive Neuroscience Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

<sup>h</sup> Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich Medical Center, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Munich, Germany

<sup>i</sup> Neuroscience Research Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Neuroscience Research Center, Berlin, Germany

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Macronutrient  
Risky decision-making  
Tryptophan  
Serotonin  
Parietal lobule  
Fat mass

### ABSTRACT

Macronutrient composition modulates plasma amino acids that are precursors of neurotransmitters and can impact brain function and decisions. Neurotransmitter serotonin has been shown to regulate not only food intake, but also economic decisions. We investigated whether an acute nutrition-manipulation inducing plasma tryptophan fluctuation affects brain function, thereby affecting risky decisions. Breakfasts differing in carbohydrate/protein ratios were offered to test changes in risky decision-making while metabolic and neural dynamics were tracked. We identified that a high-carbohydrate/protein breakfast increased plasma tryptophan/LNAA (large neutral amino acids) ratio which mapped to individual risk propensity changes. The nutrition-manipulation and tryptophan/LNAA fluctuation effects on risk propensity changes were further modulated by individual differences in body fat mass. Using fMRI, we further identified activation in the parietal lobule during risk-processing, of which activities 1) were sensitive to the tryptophan/LNAA fluctuation, 2) were modulated by individual's body fat mass, and 3) predicted the risk propensity changes in decision-making. Our results provide evidence for a personalized nutrition-driven modulation on human risky decision and its metabolic and neural mechanisms.

### 1. Introduction

Food intake profoundly impacts not only human physiological processes but can also change our behaviors. The macronutrient composition of food modulates multiple biochemical processes, among others plasma concentrations of large neutral amino acids (LNAAs) that can pass the blood-brain barrier. Specifically, tryptophan is the precursor of neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) (Wurtman et al., 2003). Across species, plasma tryptophan has been shown to be closely related to the brain serotonin level (Fernstrom, 1985; Fernstrom and Wurtman, 1971). Importantly, a meal with a higher carbohydrate/protein ratio increases plasma tryptophan level (Strang et al., 2017; Wurtman et al., 2003), which presumably

enhances brain serotonin level. A change in serotonin dynamics in the brain has been shown to impact specific brain functions and behaviors, ranging from food intake to aversive processing (Crockett et al., 2015; Namkung et al., 2015). Although this provided novel possibilities for neuro- and behavioral modification through nutrition intervention, so far empirical evidence is lacking (Smeets et al., 2012).

The central serotonergic system is targeted in major neuropsychiatric treatments and has been shown to modulate decision making (Faulkner and Deakin, 2014; Homberg, 2012), but effects are mixed. By serotonergic manipulation, some studies indicated that serotonin facilitates punishment processing and behavioral inhibition (Crockett et al., 2012; Geurts et al., 2013). In line with this, a pronounced risk, loss or harm avoidance was associated with the enhancement of central sero-

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [lulu.psy@gmail.com](mailto:lulu.psy@gmail.com) (L. Liu), [soyoung.q.park@gmail.com](mailto:soyoung.q.park@gmail.com) (S.Q. Park).

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117951>

Received 12 November 2020; Received in revised form 2 March 2021; Accepted 6 March 2021

Available online 12 March 2021

1053-8119/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

tonin (Crockett et al., 2015, 2009; Rogers et al., 1999). However, other studies showed that serotonin increased risk-seeking or loss-chasing after manipulation of serotonergic systems (Campbell-Meiklejohn et al., 2011; Murphy et al., 2009).

The complex roles of serotonin in risk or harm aversion processing may relate to personal and environmental factors. For example, Crockett et al. (2015) have reported that the application of an acute dose of citalopram (a selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) changed harm aversion in a body-weight dependent manner. In line with this, individual's risk preference has been shown to depend on the physiological status, such as body energy reserve (Bateson, 2002; Gilby and Wrangham, 2007; Symmonds et al., 2010). Specifically, both the metabolic states (fasting vs satiety) and energy reserves influenced individual's risk propensity during decision making (Gilby and Wrangham, 2007; Symmonds et al., 2010). Furthermore, energy homeostasis is implicated to be closely associated with serotonergic system (Lam et al., 2010; Namkung et al., 2015). Central serotonin inhibits food intake and increases energy expenditure (Namkung et al., 2015), whereas peripheral serotonin may upregulate energy storage (Oh et al., 2015). For example, studies have reported a positive correlation between peripheral serotonin levels and obesity/lipid levels in animal models (Haub et al., 2011; Oh et al., 2015). Taken together, the decisions made in the brain may integrate the internal state (i.e. energy reserve) and the environment (i.e. property of stimuli) (Smeets et al., 2012). However, it is still unknown whether and how the nutrient affected fluctuation of serotonin precursor tryptophan relates to body composition and to risk decision performance.

Moreover, few studies focusing on the effects of serotonergic system on decision making has explored the underlying brain functions in healthy human participants (Macoveanu et al., 2013; Seymour et al., 2012; Tanaka et al., 2007). Evidence from previous studies about risky decision-making have identified some brain regions in risk processing and outcome evaluation (Christopoulos et al., 2009; Platt and Huettel, 2008; Tobler et al., 2009; Xue et al., 2009). Specifically, studies with decision-making tasks have suggested the possible involvement of dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC), ventrolateral prefrontal cortex (vlPFC) and parietal cortex in risk preferences processing (Christopoulos et al., 2009; Paulsen et al., 2012; Tobler et al., 2009; Xue et al., 2009). Furthermore, a rat study manipulating the serotonergic system in the insular and orbital frontal cortex (OFC) identified risk preferences changes during decision-making (Ishii et al., 2015). Thus, a related question is how serotonin precursor (i.e., tryptophan) changes by nutritional manipulations impacts these brain functions and subsequent risky decision performance.

In this study, we experimentally manipulated the macronutrient composition of a standardized breakfast in a double-blind within-subject study design and tested whether a one-shot meal intervention can modulate risk propensity. Importantly, we systematically merged the metabolic, neural, and behavioral data to dynamically capture the nutrition-caused changes and their dynamics. To do so, we took into account the temporal dynamics of plasma tryptophan and body fat mass. Furthermore, the changes in neural processing during the decision-making as a function of macronutrient manipulation were captured by means of functional magnetic resonance imaging (fMRI). In line with serotonergic pharmac-intervention studies showing that 5-HT modulated risky decisions, we hypothesized that the high-carb/protein ratio breakfast would also change the risk propensity, which attributes to the plasma tryptophan fluctuation. Furthermore, we tested possible effects of body fat on the macronutrient-driven tryptophan fluctuation, as well as the risk behavior changes. On neural level, we aimed to unveil brain regions, in which activity reflects the nutrient-driven changes in metabolism and behavior. To enable this, we searched for brain regions of which activity fulfills all three criteria: The activity of the brain region 1) codes the nutrition-affected risk behavior changes, 2) reflects the dynamics in plasma tryptophan, and 3) reflects the individual differences in body fat.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

To investigate the relationship between nutrition intake, body composition, and risky decision-making, as well as the underlying metabolism and brain mechanisms, we performed a randomized, two-session study in 35 male, normal-weight volunteers (age,  $23.82 \pm 3.19$  years; BMI,  $22.96 \pm 1.75$  kg/m<sup>2</sup>). Every participant underwent a medical screening to exclude metabolic abnormality. The medical screening consisted of a blood sample, a physical examination, and a questionnaire. Exclusion criteria were any abnormalities in the blood results or physical examination, any physical or psychological disease, shifted day/night rhythm, being a high-performance athlete, BMI under 18 kg/m<sup>2</sup> or above 30 kg/m<sup>2</sup>, smoking, or food allergies. 32 of these participants (age,  $23.85 \pm 3.20$  years; BMI,  $22.85 \pm 1.78$  kg/m<sup>2</sup>) completed the two sessions of fMRI measurement successfully. All participants gave written informed consent according to the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local Medical Ethical Commission of the University of Lübeck.

### 2.2. Experimental design

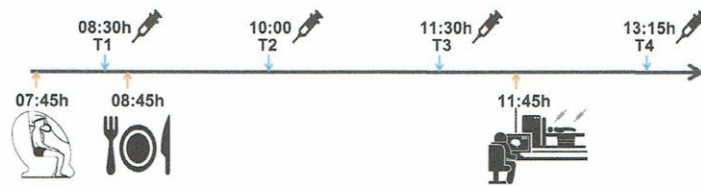
The study was carried out in a randomized, counterbalanced, within-subject design during two sessions separated by at least 7 days (maximum 9 days). In both sessions, participants received equal-caloric breakfasts (850 kcal). A high-carb/protein (850 kcal: 80% carbohydrates, 10% fats, and 10% proteins) or a low-carb/protein (850 kcal: 50% carbohydrates, 25% fats, and 25% proteins) breakfast was given to the participants on either of two sessions. For the two equal-caloric breakfasts, (1) the high-carb/protein breakfast contained: 88 g "Vital-Fit" whole-grain bread, 20 g ham, 5 g cream cheese, 30 g strawberry marmalade, 130 mL milk, 200 mL apple juice, 110 mL water, 225 g banana, and 225 g apple; and (2) the low-carb/protein breakfast contained: 70 g sunflower seed bread, 70 g Vital-Fit whole-grain bread, 40 g ham, 30 g cream cheese, 40 g Camembert, 240 mL milk, 200 mL water, 250 mL yogurt, and 120 g banana (see Fig. S1 in the Supplementary Materials). Participants were instructed to consume the whole breakfast.

The study conducted in a research laboratory. At 0745 h, body composition was assessed by air displacement plethysmography (ADP) using the BOD POD system (BOD POD®, Cosmed, Fridolfing, Germany) (see the Supplementary Materials for details).

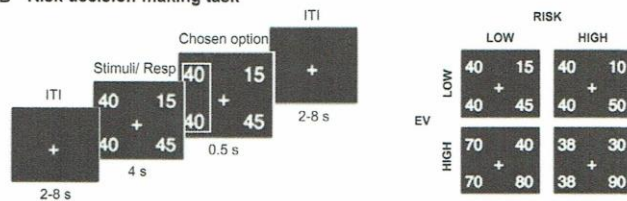
At 0815 h, an intravenous catheter was inserted into a vein of the participant's non-dominant distal forearm and the baseline blood sample was obtained at 0830 h. At 0845 h, participants received breakfast according to the high- or low-carb/protein condition respectively. The blood samples drawn at 0830, 0900, 0915, 0930, 1000, 1030, 1130 and 1315 h (Fig. 1A). During the whole procedure subjects could either lie in bed or sit on a chair, but to leave the room or perform any type of physical exercise was not allowed.

At 1145 h, participants were instructed to complete the risky decision-making task (Fig. 1B) with the fMRI scan. Before the fMRI scan, a 10-point visual analogue scale (VAS; from 0 = 'not hungry at all' to 10 = 'extremely hungry') was applied to measure participants' hunger levels. At 1300 h, participants were guided to a different room where they completed a questionnaire battery including the PANAS (Watson et al., 1988), the Big Five Inventory (BFI-10) (Schupp and Gerlitz, 2014), and the behavioral inhibitory system/behavioral approach system (Carver and White, 1994). These assessments were performed at 1200 h because the maximum difference in neurotransmitter precursor concentrations between conditions was expected to be present 3.5–4 h after the food intake (Strang et al., 2017; Wurtman et al., 2003). Metabolic parameters in 1315 (T4) were considered and reported to ensure the nutrition-driven effects lasting until the end of the test battery including the risk task and several questionnaires.

## A Timeline of the study



## B Risk decision-making task



**Risky decision-making task.** All participants did a risky decision-making task in the MRI scanner. Participants were asked to make choices between a risky option (gamble) and a safe alternative (Fig. 1B). The risky options consisted of a 50% gain of either a larger or a smaller option. The safe options consisted of a 100% gain of an intermediate amount. To equate visual stimulation between the safe and the risky options, the same number was displayed on the top and bottom of the screen for the safe option. Participants had to indicate their choice by button press during the 4-s presentation. After the choice, the chosen option was framed for 0.5 s and no outcome was shown. At the end of the experiment, one trial was chosen randomly and played out to determine participants' payoff in Euro.

There were four different risky options presented (€15/€45, €10/€50, €40/€80, €30/€90), resulting in 2 levels of expected value (EV): €30 (i.e., €15/€45 or €10/€50) and €60 (i.e., €40/€80 or €30/€90). Therefore, within each EV level, one gamble was riskier than the other (2 levels of risk). The experiment comprised four sessions, with each consisting of 20 trials, resulting in a total of 80 trials. Thus, each risky option was repeated 20 times across the task, with the safe option varied within the range of the risky option that it was presented with. To determine the risk propensity, we calculated the proportion of risky trials selected by a participant for each condition, and computed the difference between the conditions with different risk level (i.e., Low risk trials - High risk trials) (Paulsen et al., 2012). An individual's risk propensity may influence the subjective value of the risky option. With equal EV, risk-averse individuals would assign lower subjective value to the option with higher risk than that with lower risk, therefore selecting fewer risky options in high risk conditions.

## 2.3. Blood samples acquisition

Twenty-two plasma amino acids as well as leptin and ghrelin were determined from blood samples drawn at 0830, 1000, 1130, and 1315 h. From the blood samples drawn at 0830, 0900, 0915, 0930, 1000, 1030, 1130, and 1315 h, the following parameters were determined: glucose, insulin, and cortisol (see the Supplementary Materials).

## 2.4. fMRI data acquisition

The imaging was performed on a 3T MRI system (Siemens Magnetom Skyra, Germany) using a 64-channel head-coil. Gradient echo-planar im-

**Fig. 1. Study design.** (A) Timeline of the study. Subjects attended the research unit at 0730 h and were prepared for the experiments. At 0845 h subjects received breakfast according to the respective experimental condition. Blood was drawn at 8 time points. T1–T4 indicates blood samples used for measurement of tryptophan and tyrosine. (B) The risky decision-making task procedure. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

ages (EPI) with 58 slices (voxel size:  $3 \times 3 \times 3$  mm<sup>3</sup>, field of view: 192 mm, 2000 ms repetition time (TR), 30 ms echo time (TE), no distance factor) were acquired parallel to the commissural line (AC-PC) with the interleaved manner.

## 2.5. Statistical analyses

The rate of risk choices was analyzed using t-tests and ANOVAs. In each condition, participant's risk performance was defined as the proportion of risk-taking trials (Paulsen et al., 2012). We further computed the individual risk propensity as the difference between low risk and high risk conditions. In other words, risk-prone individuals are less sensitive to the increase in risk levels compared with risk averse ones (Christopoulos et al., 2009).

Generalized mixed effects regression models with postprandial risk propensity levels as the dependent variable were carried out using lme4 package (<https://github.com/lme4/lme4/>) in R (version 3.6.3, <https://www.r-project.org>). The simplest model given our design only contained a fixed intercept and treatment as a fixed effects regressor (a dummy variable coding for treatment: Treatment, 1, high-carb/protein meal; 0, low-carb/protein meal). The body fat mass and treatment by fat mass interaction (as fixed effects regressors) were added to generate more complex models. Moreover, models with the by-subject random intercept were also tested (Barr et al., 2013), thus resulting in a total of six candidate models. Model comparison using the Akaike information criterion (AIC) was conducted to estimate the goodness-of-fit of these models based on the tradeoff of their likelihood and complexity (Table S3). The best model was the one with the random intercept and treatment by fat mass interaction term, as follows:

$$Y_{RP} = \beta_0 + S_{0s} + \beta_1 X_{Treatment} + \beta_2 X_{Fat} + \beta_3 X_{Treatment \times Fat} + e_{RP} \quad (1)$$

In this model,  $Y_{RP}$  was the risk propensity depending on participant's decisions. Parameter  $\beta_0$  was the fixed intercept. The  $S_{0s}$  was the by-subject random intercept. Parameters  $\beta_1$ – $\beta_3$  were fixed effects slopes for the main effects of treatment and fat mass and their interaction, respectively.

As significant correlations between fat mass, nutrient-driven tryptophan/LNAA fluctuation, and risk propensity changes during decision-making were observed, we further conducted mediation analyses to explore the inter-relationship between these measures using Mediation Tool-box (<http://wagerlab.colorado.edu/tools>) (Wager et al., 2008).

Mediation explains the process that underlies the relationship between independent variable *X* and dependent *Y* via a mediating variable *M*. We defined *X* as fat mass, *Y* as risk propensity changes, and *M* as tryptophan/LNAA fluctuation. A standard mediation model with a bootstrap test (10,000 iterations) for statistical significance was used.

Finally, we also examined whether hunger, mood, personality traits, and behavioral motivations were influenced by the meal-manipulation using paired *t*-tests, and assessed possible contributions of these measurements (*n* = 6) to risk propensity changes using correlation analyses. All questionnaire results were corrected for multiple comparisons, resulting in a Bonferroni-corrected significance threshold of 0.008 (0.05/6).

## 2.6. Metabolic parameters analysis

The influence of breakfast's macronutrient composition on plasma tryptophan, tyrosine and glucose levels was examined. Ratios between plasma concentrations of tryptophan and tyrosine and the other LNAAs were used as a proxy for brain tryptophan and tyrosine levels and ultimately brain serotonin and dopamine levels (Wurtman et al., 2003) (see the Supplementary Materials). Three repeated-measures ANOVAs were conducted with the treatment (high- versus low-carb/protein conditions) and time (0830–1315 h) as within-subject factors and blood glucose, tryptophan/LNAA ratio, or tyrosine/LNAA ratio as the dependent variable, respectively. To examine the effects of nutrient-affected tryptophan on behavioral performance and its associations with fat mass and brain responses, the tryptophan/LNAA fluctuation ( $[\Delta\text{tryptophan/LNAA}_{(T3-T1)} \text{ in the high-carb/protein session}] - [\Delta\text{tryptophan/LNAA}_{(T3-T1)} \text{ in the low-carb/protein}]$ ) was used. Spearman correlation analyses with fat mass and risk propensity changes were also conducted. In addition, Spearman correlation analyses were used to test whether the effects of glucose and tyrosine/LNAA fluctuations, which may be also altered by the nutrient-manipulation, on risky decision-making. Finally, to examine the effects of tryptophan/LNAA fluctuation on risky decision-making after controlling the influences of glucose and tyrosine/LNAA changes, a step-wise regression model including fluctuations of glucose and tyrosine/LNAA as predictors in the first step and tryptophan/LNAA in the second step, and risk propensity changes as the dependent variable was conducted. It should be noted that the glucose declined between 0915 and 1000 h was used here, because the glucose decline was shown to be a better predictor for hypoglycemia symptoms (Fernstrom 2013).

Finally, we assessed the treatment effect on cortisol, insulin, ghrelin, and leptin. Four repeated-measures ANOVA were conducted with the treatment and time as within-subject factors and cortisol, insulin, ghrelin, or leptin as the dependent variable, respectively. All metabolic parameters were corrected for multiple comparisons, resulting in a Bonferroni-corrected significance threshold of 0.0125 (0.05/4).

## 2.7. Imaging data analysis

Preprocessing, subject-level modeling, and group-level statistics were conducted using Statistical Parametric Mapping (SPM12; Functional Imaging Laboratory, London, U.K.). The functional imaging data was spatially realigned, inspected for excessive motion (scans with displacement  $\geq 3.0$  mm were excluded), normalized to the standard Montreal Neurological Institute EPI template (Calhoun et al., 2017) (voxel size =  $3 \times 3 \times 3$  mm<sup>3</sup>), and smoothed with an isotropic Gaussian kernel (full width at half-maximum of 5 mm). Subject-level models included onsets and durations of events convolved with the hemodynamic response function and motion parameters from realignment, and models were high-pass filtered at 128 s.

Statistical analysis of individual participant imaging data was performed using a general linear model (GLM) of BOLD responses (Friston et al., 1995). The GLM was estimated to investigate macronutrient modulated risk processing depending on participants' choice re-

sponses. The GLM had 4 regressors: (1) indicator for safe choice trials in low risk condition, (2) indicator for safe choice trials in high risk condition, (3) indicator for gamble choice trials in low risk condition, (4) indicator for gamble choice trials in high risk condition. For this GLM, we calculated the first-level contrast of risk-processing (high > low risk level) in risk-taking (gamble) trials.

The contrast images were entered into a second-level random-effects analysis using a paired *t*-test design to investigate treatment effects (high- versus low-carb/protein conditions). Whole-brain statistical maps were thresholded at a voxel-level  $P < 0.001$  prior to undergoing a cluster-level false-discovery-rate (FDR) correction ( $P_{FDR} < 0.05$ ). The results were visualized using DPABI (<http://rfmri.org/dpabi>). All coordinates (*x*, *y*, *z*) were reported in Montreal Neurological Institute (MNI) space.

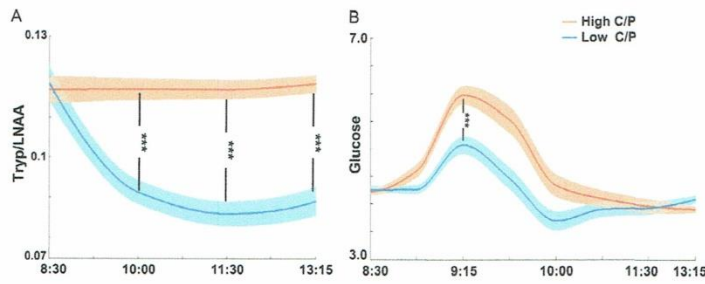
To probe the links between task performance, tryptophan metabolism, body fat mass, and brain responses related to risk processing, we compared brain activations related to risk processing (i.e., high > low risk trials) between high- and low-carb/protein treatment and conducted whole-brain regression analyses to assess their associations with tryptophan/LNAA fluctuation and fat mass. Moreover, to investigate if any brain regions involved in risk-processing are modulated by both tryptophan and fat mass, a conjunction analysis was conducted between the two regression results. For conjunction analysis, we set the threshold of cluster-level  $P_{FDR} < 0.05$  (voxel-level uncorrected  $P < 0.001$ ) for both images. Next, we extracted signals from the significant cluster of the conjunction analysis and performed a regression analysis to test if these neural signals could predict individual's risk propensity changes driven by nutrient manipulation (high- versus low-carb/protein).

## 3. Results

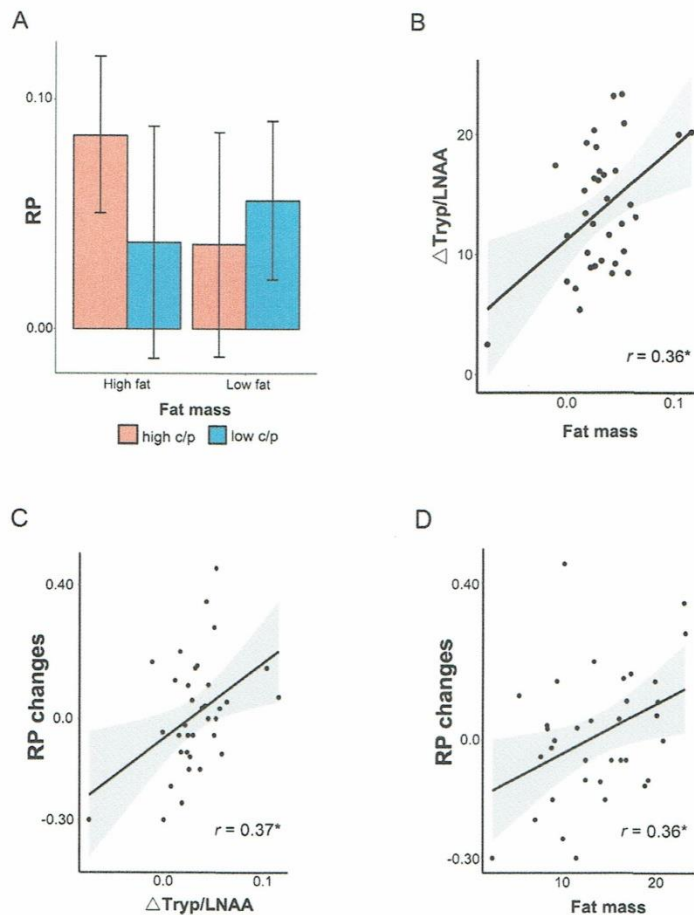
### 3.1. The influence of macronutrient composition on plasma parameters

First, we checked whether the nutrient-manipulation significantly influenced tryptophan temporal dynamics: Tryp/LNAA ratio, by using a repeated-measures ANOVA with time (T1-T4) and meal session (high vs. low-carb/protein breakfasts) as within-subject factors. We observed a significant increase in plasma tryptophan after a high-carb/protein breakfast. Specifically, there was a main effect of condition [ $F(1, 34) = 66.23, p < 0.001$ ], a main effect of time [ $F(3, 102) = 10.99, p < 0.001$ ] and an interaction between treatment and time [ $F(3, 102) = 16.52, p < 0.001$ ] in tryptophan/LNAA ratios. Post hoc analysis revealed higher tryptophan levels after the high-carb/protein breakfast for all postprandial samples [T2:  $t(34) = 7.24, p < 0.001$ ; T3:  $t(34) = 8.32, p < 0.001$ ; T4:  $t(34) = 8.06, p < 0.001$ ] (Fig. 2A). We also observed in a repeated-measures ANOVA that the individual time course of blood glucose was significantly modulated by the respective macronutrient condition [treatment  $\times$  time interaction;  $F(7, 238) = 7.39, p < 0.001$ ] (Fig. 2B). Contrary to tryptophan, the tyrosine increased with greater protein content of the meal (see Results section in the Supplementary Materials). Other metabolic parameters (e.g., insulin, cortisol, ghrelin, and leptin) were not significantly influenced by breakfasts (see the Supplementary Materials and Table S2).

Next, we assessed the effects of body fat mass (mean (SD) = 13.78 (5.22) kg) on nutrient-driven tryptophan metabolism. A significantly positive association between fat mass and nutrient-induced tryptophan/LNAA fluctuation was detected ( $\beta = 0.48, F = 9.62, P = 0.004; r_{\text{spearman}} = 0.36, P = 0.033$ ; Fig. 3B), suggesting that healthy participants with greater fat mass showed a greater plasma tryptophan fluctuation after carbohydrate-rich food intake. In addition, to assess the insulin resistance/sensitivity of the participants, a Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was conducted and we found the mean score of HOMA-IR was 0.79 (0.42 - 1.50), suggesting that the participants were insulin sensitive.



**Fig. 2.** Nutrient manipulation on postprandial tryptophan/LNAA and glucose levels. Macronutrient composition-dependent changes in postprandial tryptophan/LNAA and glucose (mmol/L) levels. Red lines indicate high-carb/protein session and blue lines indicate low-carb/protein session for (A) tryptophan/LNAA ratio; (B) glucose concentrations ( $\pm$ SEM in shadowed area). High C/P, high-carb/protein breakfast; Low C/P, low-carb/protein breakfast; Tryp/LNAA, tryptophan/LNAA ratio. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  and \*\*\* $P < 0.001$ . (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



**Fig. 3.** The relationship between tryptophan/LNAA fluctuation, body fat mass and risk propensity changes. (A) The body fat mass modulated the effect of nutrient on risk propensity. Mean and standard error of risk propensities after breakfasts (high and low-carb/protein) in participants with relatively low versus high fat mass based on median split. (B) The individual fat mass correlated with the tryptophan/LNAA fluctuation. (C) The tryptophan/LNAA fluctuation affected nutrient-driven changes in risk propensity. (D) The fat mass affected nutrient-driven changes in risk propensity. High C/P, high-carb/protein breakfast; Low C/P, low-carb/protein breakfast; RP, risk propensity; Tryp/LNAA, tryptophan/LNAA ratio. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

### 3.2. The effect of macronutrient on risky decision-making modulated by fat mass

A repeated-measures ANOVA with treatment and risk level as within-subject factors and risk propensity (i.e., the proportion of risk-taking trials) as the dependent variable was conducted. No significant effects of treatment nor treatment by task condition interactions were found

(Table 1). According to the previous literature (Crockett et al., 2015; Symmonds et al., 2010), the effects of nutrition on risk-taking behaviors may depend on body fat mass. To directly test this, we first compared the mixed effects regression models (see the Supplementary Materials; Table S3) in explaining participants' risk propensity. The best model showed a significant breakfast-manipulation by fat mass interaction ( $\beta = 0.25$ ,  $SE = 0.10$ ,  $t = 2.47$ ,  $P = 0.016$ ). Specifically, individuals with higher



**Table 1**

Behavioural measurement: probability of selecting a risky over a safety option in the risky decision-making task.

Sessions	Value	Low risk Mean (S.D.)	High risk Mean (S.D.)	Risk propensity Mean (S.D.)
High C/P	Small EV	0.51 (0.13)	0.50 (0.13)	0.06 (0.18)
	Large EV	0.51 (0.14)	0.46 (0.16)	
Low C/P	Small EV	0.54 (0.18)	0.52 (0.15)	0.05 (0.18)
	Large EV	0.49 (0.16)	0.46 (0.14)	

EV: expected value; High C/P: high-carb/protein breakfast; Low C/P: low-carb/protein breakfast; SD: standard deviation.

**Table 2**

Mediation analysis: fat mass, tryptophan/LNAA fluctuation, and risk propensity changes.

	Path a (X → M)	Path b (M → Y)	Path c (X → Y)	Path c' (X → Y)	Mediation Path (c-c')
Model 1: X (Fat) → Y (RP) mediated by M (Tryp/LNAA)					
B	0.461	0.324	0.378	0.232	0.146
P	>0.001	0.047	0.029	0.248	0.021*
Model 2: X (Tryp/LNAA) → Y (RP) mediated by M (Fat)					
B	0.456	0.226	0.433	0.328	0.105
P	0.011	0.204	0.012	0.052	0.143
Model 3: X (Tryp/LNAA) → Y (Fat) mediated by M (RP)					
B	0.432	0.228	0.458	0.365	0.093
P	0.011	0.275	0.010	0.029	0.182

RP: risk propensity changes (risk aversion in high-carb/protein vs. low-carb/protein); Tryp/LNAA: tryptophan/LNAA fluctuation (high-carb/protein vs. low-carb/protein). \*P &lt; 0.05.

fat mass showed increased risk aversion in high-carb/protein (vs. low-carb/protein) condition, whereas individuals with lower fat mass performed oppositely (Fig. 3A).

### 3.3. The tryptophan/LNAA affected the macronutrient effect on risky decision-making

We further identified the risk propensity changes were predicted by both the tryptophan/LNAA fluctuation (high- vs. low-carb/protein) ( $\beta = 0.42$ ,  $F = 7.23$ ,  $P = 0.011$ ;  $r_{\text{spearman}} = 0.37$ ,  $P = 0.030$ ; Fig. 3C) and body fat mass ( $\beta = 0.39$ ,  $F = 5.77$ ,  $P = 0.022$ ;  $r_{\text{spearman}} = 0.36$ ,  $P = 0.035$ ; Fig. 3D). Besides, we found no significant associations of tyrosine and glucose with risk propensity changes (for tyrosine/LNAA:  $\beta = 0.168$ ,  $F = 0.957$ ,  $P = 0.34$ ; for glucose:  $\beta = 0.009$ ,  $F = 0.003$ ,  $P = 0.96$ ). Importantly, the association between tryptophan and risk propensity changes remained significant after controlling the effects of tyrosine and glucose ( $\beta = 0.48$ ,  $\Delta F = 6.13$ ,  $P = 0.019$ ). Next, we examined the inter-relationship between fat mass, tryptophan/LNAA fluctuation and risk propensity changes by performing a mediation analysis. As shown in Table 2, the tryptophan/LNAA fluctuation fully mediated the relationship between body fat and risk propensity changes. The models with “risk propensity → tryptophan/LNAA” direction were not considered due to the mismatch to measurement order. Thus, the manipulation of macronutrient exerted its effect on participants’ risk propensity via plasma tryptophan, depending on individuals’ energy storages.

We further assessed the effects of nutrient-manipulation on individual’s hunger by using the paired *t*-test. The results showed that nutrient-variation had no significant impact on individual’s feeling of hunger ( $t = 0.53$ ,  $P = 0.60$ ). We found no significant correlation between the changes of hungry levels and risk propensity ( $r_{\text{spearman}} = -0.032$ ,  $P = 0.86$ ) either. Individual’s risk processing differences between two breakfast conditions were not driven by their feelings of hunger.

In addition, we assessed the effect of nutrient-manipulation on individual’s scores of PANAS, BFI-10 and BIS/BAS by using the paired *t*-tests and found that nutrient-variation had no significant manipulation effects on these three measurements ( $P_s > 0.05$ ; see Table S1 in Sup-

plementary Material for details). Thus, the nutrient intervention had no significant impact on individual’s emotions, personality traits and behavioural motivation system.

### 3.4. The macronutrient effect on brain response for risky decision-making

We compared the BOLD related to risk-processing between two breakfast sessions. The between-session comparison yielded a cluster in the right parietal lobule (cluster size = 29 voxels), which did not reach the cluster-level FDR correction threshold. However, this region and the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) could survive when applying a less stringent criterion (e.g., voxel-level  $P < 0.005$ ,  $P_{\text{FDR}} < 0.05$ ). Compared with the low-carb/protein session, the high-carb/protein session showed increased responses within the right parietal lobule and dmPFC (parietal lobule: Montreal Neurological Institute [MNI] coordinates:  $x = 27$ ,  $y = -66$ ,  $z = 42$ ;  $t = 4.24$ ;  $P_{\text{FDR}} < 0.05$ ; dmPFC: MNI coordinates:  $x = 12$ ,  $y = 54$ ,  $z = 27$ ;  $t = 3.82$ ;  $P_{\text{FDR}} < 0.05$ ) (Fig. 4; Table 3).

### 3.5. The tryptophan changes modulated neural signal in the parietal lobule

We tested the relationship between nutrient-affected plasma tryptophan fluctuation and brain activation changes during risk processing (contrast: high > low risk gamble) by conducting a whole-brain regression analysis. We found a significant cluster in the left parietal lobule (MNI coordinates:  $x = -51$ ,  $y = -42$ ,  $z = 51$ ,  $t = 5.30$ ;  $P_{\text{FDR}} < 0.05$ ) (Fig. 5A-B; Table 4).

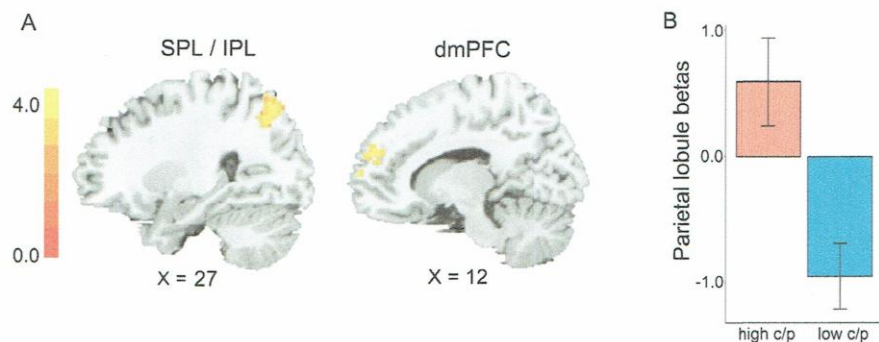
### 3.6. Fat mass correlated with risk related activity in the parietal lobule

We next tested the relationship between body fat mass and neural responses for risk processing (contrast: high > low risk gamble) by conducting a whole-brain regression analysis. We identified that individual differences in fat mass were positively correlated with the BOLD changes during risk processing within the left parietal lobule (MNI coordinates:  $x = -39$ ,  $y = -51$ ,  $z = 39$ ;  $t = 4.65$ ;  $P_{\text{FDR}} < 0.05$ ) (Fig. 5A-B; Table 4).

### 3.7. Conjunction in the parietal lobule predicted the risk propensity changes

The preceding two brain-physiology relationship analyses identified similar brain regions. We thus sought to identify the brain regions, of which activation encodes these elements by a whole-brain conjunction analysis (thresholded  $P_{\text{FDR}} < 0.05$ ). Indeed, risk-processing-related activation in the left inferior parietal lobule (IPL, cluster size = 22) was modulated by both tryptophan dynamics and fat mass (Fig. 5A).

We finally checked whether the activation of this overlapped region also reflects the individual responsiveness to nutrient-affected risky decision-making. Specifically, we extracted the mean signals from the IPL and tested if it could predict the risk propensity changes caused by breakfasts. Indeed, we found a marginally significant correlation between them ( $r_{(32)} = 0.34$ ,  $P = 0.056$ ). The result suggests that the IPL reflecting the link between plasma tryptophan fluctuation and fat mass may encode risk propensity changes.



**Fig. 4.** Nutrient modulated brain responses to risk-processing. High-carb/protein (vs. low-carb/protein) breakfast enhanced the parietal lobe activation in risk-processing during gamble choices. (A) Compared to the low-carb/protein session, participants in the high-carb/protein condition showed greater brain responses to risk-processing (contrast: high risk > low risk gambles) within the right parietal lobe. (B) Parameter estimates of risk-processing, extracted from the regions of the right parietal lobe showed significant session differences. Error bars are s.e.m. For illustrative purposes, threshold at  $P < 0.005$  undergoing cluster-level false-discovery-rate (FDR) correction ( $P_{FDR} < 0.05$ ) was used. dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex; High C/P, high-carb/protein breakfast; IPL, inferior parietal lobe; Low C/P, low-carb/protein breakfast; SPL, superior parietal lobe. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

**Table 3**

Brain regions showing significant differences in response to risk-processing in gamble trials (high > low risk trials) after high- versus low-carb/protein breakfast. (voxel-level  $P < 0.005$ ,  $P_{FDR} < 0.05$ ).

Regions	Hemisphere	BA	Volume (voxel)	Peak MNI (mm)			Peak <i>t</i> value	<i>P</i> -value cluster(uncorr)
				X	Y	Z		
<b>High C/P &gt; Low C/P</b>								
SPL/ IPL/ SOG/ precuneus/ angular gyrus	R	7, 19	114	27	-66	42	4.24	< 0.001
dmPFC/ SFG/ MFG/ OFC	R	10, 9	91	12	54	27	3.82	0.002

BA: Brodmann's area; dmPFC: dorsomedial prefrontal cortex; High C/P: high-carb/protein breakfast; IPL: inferior parietal lobe; Low C/P: low-carb/protein breakfast; MFG: middle frontal gyrus; MNI: Montreal Neurological Institute space; OFC: orbital frontal cortex; R: right; SFG: superior frontal gyrus; SOG: superior occipital gyrus; SPL: superior parietal lobe.

**Table 4**

Tryptophan/LNAA fluctuation and fat mass modulated BOLD changes in response to risk-processing. (voxel-level  $P < 0.001$ ,  $P_{FDR} < 0.05$ ).

Regions	Hemisphere	BA	Volume (voxel)	Peak MNI (mm)			Peak <i>t</i> value	<i>P</i> -value cluster(uncorr)
				X	Y	Z		
<b>Tryptophan/LNAA</b>								
IPL/ angular gyrus/ SMG	L	40, 7	54	-51	-42	51	5.30	< 0.001
<b>Body fat mass</b>								
IPL/ parietal lobe/ SPL/ postcentral gyrus	L	40,39,7	74	-39	-51	39	4.65	< 0.001

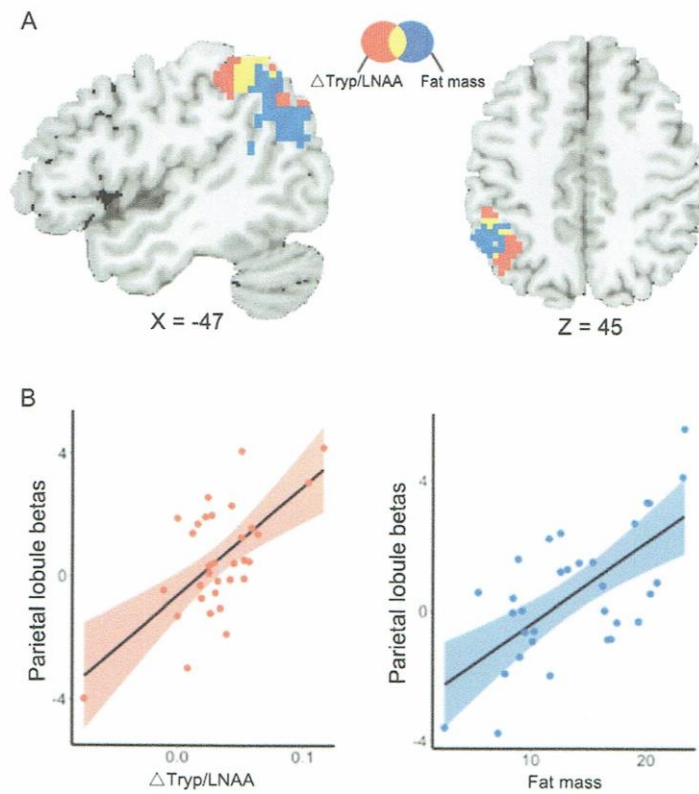
BA: Brodmann's area; IPL: inferior parietal lobe; L: left; MNI: Montreal Neurological Institute space; SMG: supramarginal gyrus; SPL: superior parietal lobe.

#### 4. Discussion

The modulation of serotonergic system induces risk behavior changes, a mechanism that may depend on energy reserve. Here we utilized nutrition intervention by affecting macronutrient composition of a breakfast to induce changes in brain serotonergic system. Indeed, we observed significant changes on plasma tryptophan/LNAA as metabolic measures, which precisely mapped to the changes in risk propensity. The macronutrient-induced tryptophan/LNAA fluctuation also mediated the relationship between body fat mass and risk propensity changes. Furthermore, our neural results identified the macronutrient-affected BOLD changes in the parietal lobe during risk processing, the activity of which 1) reflected the nutrient-affected changes in tryptophan/LNAA fluctuation, 2) correlated with individual fat mass, and 3) predicted the nutrient-affected risk propensity changes. Taken together, these results deliver a strong evidence of macronutrient-driven changes in modulat-

ing metabolism, the brain and behavior, such that it closely mimics pharmacological intervention driven changes.

Our results were consistent with previous studies showing differences in plasma tryptophan and tryptophan/LNAA ratios followed by food consumption in both animals and humans (Fernstrom and Wurtman, 1971; Wurtman et al., 2003). The dietary effects on brain serotonin system depends on 1) the concentration of free plasma tryptophan and 2) the ratio of tryptophan to the other LNAAs sharing the same transport for the blood-brain barrier (Fadda, 2000). The high-carbohydrate diet prompt brain uptake of tryptophan by inducing insulin which increases the uptake of other LNAAs into peripheral tissues, thereby decreasing their competition with tryptophan for brain uptake (Fernstrom, 1985). In our study, a significant increase in insulin levels after high-carb/protein meal (vs low-carb/protein) 0.75 h after the blood glucose reach peak may indicate the possibility of carbohydrate-rich-meal prompted tryptophan brain-uptake via insulin release (see the Supplementary Materials). Taken together, the nutrient-variation diets



**Fig. 5.** The brain-physiology relationship between metabolism, body composition and brain response. (A) Positive correlations between tryptophan/LNAA fluctuation and meal-induced BOLD changes during risk processing (contrast: high risk > low risk gambles) in the left parietal lobe (in red); Positive correlations between individuals' body fat mass and meal-induced BOLD changes during risk processing in the left parietal lobe (in blue); The conjunction area is in yellow. For illustrative purposes, threshold at  $P < 0.005$  undergoing cluster-level false-discovery-rate (FDR) correction ( $P_{FDR} < 0.05$ ) was used. (B) Scatterplots of correlation between parameter estimates of the parietal lobule and tryptophan/LNAA fluctuation (left), and fat mass (right). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

may offer a non-pharmacological and nontoxic approach for evaluating effects produced by a temporary modulation of serotonin function in humans.

Serotonin has been shown to be related to obesity and energy expenditure (Namkung et al., 2015). In the current study, we found that the macronutrient affected changes in tryptophan/LNAA were positively correlated with participant's body fat mass, which was in line with studies investigating the relationship between serotonin and energy homeostasis. The previous studies reported that the inhibition of 5-HT synthesis led to inhibition of lipogenesis and activation of adaptive thermogenesis in animal models (Crane et al., 2015; Oh et al., 2015), and that obesity was associated with polymorphisms in tryptophan hydroxylase 1 in gestational humans (Kwak et al., 2012). These findings suggested a positive association between energy storage and serotonin-tryptophan metabolism.

Previous studies tackling the role of serotonin on decision-making, have delivered inconsistent results. Some studies demonstrated that 5-HT enhanced risk-, harm-aversion (Crockett et al., 2015; He et al., 2010; Rogers et al., 1999), as well as facilitated behavioral inhibition (Crockett et al., 2012; Geurts et al., 2013). However, other studies showed no effects or negative effects of serotonin enhancement in risk avoidance performances (Campbell-Meiklejohn et al., 2011; Macoveanu et al., 2014; Murphy et al., 2009). These inconsistent effects may due to the complexity of serotonergic system itself (Homberg, 2012), the efficiency of different manipulation methods for the 5-HT system (e.g., SSRIs versus tryptophan depletion procedure, acute versus chronic manipulation) (Cools et al., 2008; Van Donkelaar

et al., 2011), and the interaction between manipulation methods and individual characteristics (Faulkner and Deakin, 2014). For instance, in the study Crockett et al. (2015) reported that the SSRI's impact on avoidance behavior was body-weight dependent. Specifically, participants with lower body weight demonstrated risk avoidance due to the higher effective dose of SSRI, whereas participants with higher body weight became risk prone due to the lower effective dose of SSRI. In line with this, the current study showed that the individual fat mass significantly modulated the nutrient-induced risk propensity changes. Analogously, the lower body fat was linked to less tryptophan fluctuation and mapped to risk prone after high vs. low carb/protein breakfast, whereas participants with higher body fat were more averse to risk as predicted by the greater enhancement of tryptophan. Therefore, the body fat may act crucially in tryptophan metabolism and thereby the nutrient-affected risky decisions.

Besides plasma tryptophan/LNAA fluctuation, tyrosine, as a precursor of dopamine, also showed great changes modulated by the variation of macronutrient compositions. Dopamine has been widely investigated and demonstrated to be mainly involved in the reward-related learning and decision-making (den Ouden et al., 2013; Stopper et al., 2014). However, few studies identified consistent effects of dopamine on risk processing during decision-making (D'Amour-Horvat and Leyton, 2014; Schultz, 2013). Moreover, by using a risky decision-making task that had no feedback to participant's choices and set the risk conditions with equal expected value (Christopoulos et al., 2009), we ruled out the possible processes of reward-related learning. In our study, only the precursor of serotonin (tryptophan/LNAA ratio) could predict the

changes of risk propensity even after controlling the effects of tyrosine fluctuation, which offered evidence for the possible effects of the LNAAs on risky decision-making. However, due to the indispensable drawback of the nutrient-manipulation that macronutrient components twin together, further studies using other treatment approaches are required to confirm our findings.

Previous studies have demonstrated the key role of the parietal lobe and prefrontal cortex (PFC) in risky decision-making (Mohr et al., 2010a; Platt and Huettel, 2008). Consistently, we found that participants showed greater activation differences in the parietal lobule and dmPFC when choosing higher risky options between nutrient-manipulations. The parietal lobule is implicated to modulate the level of uncertainty, which may relate to its role in judgments about probability and derivatives such as reward value and numerical processing (Mohr et al., 2010a; Platt and Huettel, 2008). Contrary to previous studies (Paulsen et al., 2012; Piazza et al., 2004), the current study, to some extent, isolated the effects of risk-processing from numerical and value computation by conducting a neural contrast between high and low risk gamble trials with equal EV. Additionally, previous risky decision-making studies identified the involvement of the dmPFC, lateral orbitofrontal cortex (IOFC) and inferior frontal gyrus in individual's risk-processing by comparing participant's responses to high risky choices compared with low risky or safe choices (Christopoulos et al., 2009; Mohr et al., 2010b; Xue et al., 2009). Further, the activation of the dmPFC and IOFC were modulated by individuals' risk attitudes (Mohr et al., 2010b; Xue et al., 2009). It should be noted that, although the left and right parietal lobule activity appears to be modulated differently by the intervention, Tryp/LNAA ratio, and body fat mass during risky decision-making, both sides showed similar neural correlates of these factors and the bilateral cluster would survive when using a more lenient threshold (e.g., uncorrected voxel-level  $P < 0.005$ , cluster size  $> 30$ ; see Table S4 in the Supplementary Material). Thus, the left and right parietal lobule may play similar rather than different roles during these processes. Thus, our studies confirmed the crucial role of the front-parietal regions in risk-processing and its sensitivity to macronutrient manipulation.

Furthermore, the front-parietal regions have been implicated with high density of serotonergic receptor neurons (Hornberg, 2012). For instance, by manipulating the serotonergic system in human, studies revealed activation changes of the PFC, OFC and striatum during decision-making (Macoveanu et al., 2013; Seymour et al., 2012; Tanaka et al., 2007), as well as enhanced activation of the parietal lobule in response for impulsive control (Völlm et al., 2010). Consistently, our results showed that those regions (e.g. the parietal lobule and dmPFC) as a function of tryptophan/LNAA fluctuation mapped to nutrition-affected risk propensity changes. In addition, previous studies suggested associations between body mass and 5-HT receptors density or transporter (SERT) availability in broad cortical regions (i.e., dlPFC, parietal lobule) (Erritzoe et al., 2009; Haahr et al., 2012). The front-parietal regions reflecting tryptophan fluctuation and fat mass in our findings supported the findings above, suggesting the interaction of body composition and serotonergic neurotransmission in modulating decision behaviors.

Here, we investigated only normal weight male participants without insulin resistant. According to previous studies, individuals with obesity showed greater impulsivity, diminished tryptophan circulation and metabolic response, as well as the increased insulin resistance (Breum et al., 2003; Caballero et al., 1988). Therefore, further investigations are required to reveal the underlying mechanisms in diet induced tryptophan metabolism among clinical populations (e.g., obesity and diabetic patients). Furthermore, it is noteworthy that, compared to pharmacological intervention and acute tryptophan load/depletion (Crockett et al., 2015; Seymour et al., 2012; Tanaka et al., 2007), the nutrient-variation diets have higher validity, but also have an indispensable drawback that twin the components of macronutrient together. Therefore, the current design cannot completely rule out the effects of other neurotransmitters (e.g., dopamine) on people's risky decision-making. Since a number of studies (Clark and Dagher 2014; Voon et al.,

2011) have shown that dopaminergic system may also related to risk-taking behaviors, direct comparisons between precisely controlled treatments (e.g., tryptophan or tyrosine depletion) are needed to further test the causal relationship between certain amino acids and risky decision-making.

## Conclusions

Overall, the nutrient-variation diets may offer a non-pharmacological approach with high ecological validity for modulating the serotonin function in regulating decision behaviors. Our results deliver a novel perspective for how nutrition can induce brain and behavioral changes, through the dynamic metabolic fluctuation and the energy homeostasis of the organism. This provides wide-ranging implication by offering evidence-based and personalized nutrition recommendation and opening a new avenue for possible treatment strategies for both metabolic and psychiatric clinical population.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare no competing interests.

## Credit authorship contribution statement

Lu Liu: Data curtion, Formal analysis, Methodology, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. Sergio Oroz Artigas: Investigation, Data curtion. Anja Ulrich: Investigation, Data curtion. Jeremy Tardu: Investigation, Data curtion. Peter N.C. Mohr: Methodology, Writing – review & editing. Britta Wilms: Methodology, Software, Writing – review & editing. Berthold Koletzko: Conceptualization, Methodology, Writing – review & editing. Sebastian M. Schmid: Conceptualization, Funding acquisition, Writing – review & editing. Soyoung Q. Park: Conceptualization, Methodology, Supervision, Funding acquisition, Writing – review & editing.

## Acknowledgements

This work was supported by the German Research Foundation Grants PA 2682/1–1 (to S.Q.P.), and the German Centre for Diabetes Research (DZD) grant 82DZD00902 (to S.M.S.). The study was also supported by grants from the German Ministry of Education and Research (BMBF) and the State of Brandenburg (to S.Q.P.; DZD, FKZ grant 82DZD03D03; DZDZG16001; 82DZD0C2G).

## Data and code availability statement

The behavioral and metabolic data are available on an OSF repository (<https://osf.io/duj47/>). The fMRI statistical maps are available on a NeuroVault repository (<https://neurovault.org/collections/7566/>). All study related materials and analysis code used in the paper is available on request to S.Q.P. or L.L.

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117951](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117951).

## References

- Barr, D.J., Levy, R., Scheepers, C., Tily, H.J., 2013. Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: keep it maximal. *J. Mem. Lang.* 68, 255–278.
- Bateson, M., 2002. Recent advances in our understanding of risk-sensitive foraging preferences. *Proc. Nutr. Soc.* 61, 509–516.
- Breum, L., Rasmussen, M.H., Hilsted, J., Fernstrom, J.D., 2003. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 1112–1118.

- Caballero, B., Finer, N., Wurtman, R.J., 1988. Plasma amino acids and insulin levels in obesity: response to carbohydrate intake and tryptophan supplements. *Metabolism* 37, 672–676.
- Calhoun, V.D., Wager, T.D., Krishnan, A., Rosch, K.S., Seymour, K.E., Nebel, M.B., Mostofsky, S.H., Nyalakanai, P., Kiehl, K., 2017. The impact of T1 versus EPI spatial normalization templates for fMRI data analyses. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5331–5342.
- Campbell-Meiklejohn, D., Wakeley, J., Herbert, V., Cook, J., Scollo, P., Ray, M.K., Selvaraj, S., Passingham, R.E., Cowen, P., Rogers, R.D., 2011. Serotonin and dopamine play complementary roles in gambling to recover losses. *Neuropsychopharmacology* 36, 402–410.
- Carver, C.S., White, T.L., 1994. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 67, 319.
- Christopoulos, G.I., Tobler, P.N., Bossaerts, P., Dolan, R.J., Schultz, W., 2009. Neural correlates of value, risk, and risk aversion contributing to decision making under risk. *J. Neurosci.* 29, 12574–12583.
- Clark, C.A., Dagher, A., 2014. The role of dopamine in risk taking: a specific look at Parkinson's disease and gambling. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 196.
- Cools, R., Roberts, A.C., Robbins, T.W., 2008. Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends Cogn. Sci.* 12, 31–40.
- Crane, J.D., Palanivel, R., Mottillo, E.P., Bujak, A.L., Wang, H., Ford, R.J., Collins, A., Blumer, R.M., Fullerton, M.D., Yabut, J.M., 2015. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat. Med.* 21, 166–172.
- Crockett, M.J., Clark, L., Apergis-Schoute, A.M., Morein-Zamir, S., Robbins, T.W., 2012. Serotonin modulates the effects of Pavlovian aversive predictions on response vigor. *Neuropsychopharmacology* 37, 2244–2252.
- Crockett, M.J., Clark, L., Robbins, T.W., 2009. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J. Neurosci.* 29, 11993–11999.
- Crockett, M.J., Siegel, J.Z., Kurth-Nelson, Z., Ousdal, O.T., Story, G., Frieband, C., Grosse-Rueskamp, J.M., Dayan, P., Dolan, R.J., 2015. Dissociable effects of serotonin and dopamine on the valuation of harm in moral decision making. *Curr. Biol.* 25, 1852–1859.
- D'Amour-Horvat, V., Leyton, M., 2014. Impulsive actions and choices in laboratory animals and humans: effects of high vs. low dopamine states produced by systemic treatments given to neurologically intact subjects. *Front. Behav. Neurosci.* 8. doi:10.3389/fnbeh.2014.00432, doi.org/
- den Ouden, H.E.M., Daw, N.D., Fernandez, G., Elshout, J.A., Rijpkema, M., Hoogman, M., Franke, B., Cools, R., 2013. Dissociable effects of dopamine and serotonin on reversal learning. *Neuron* 80, 1090–1100.
- Erntzoe, D., Frokjaer, V.G., Haugbol, S., Mamer, L., Svarer, C., Holst, K., Baaré, W.F.C., Rasmussen, P.M., Madsen, J., Paulsen, O.B., 2009. Brain serotonin 2A receptor binding: relations to body mass index, tobacco and alcohol use. *NeuroImage* 46, 23–30.
- Fadda, F., 2000. Tryptophan-free diets: a physiological tool to study brain serotonin function. *Physiology* 15, 260–264.
- Faulkner, P., Deakin, J.F.W., 2014. The role of serotonin in reward, punishment and behavioural inhibition in humans: insights from studies with acute tryptophan depletion. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 46, 365–378.
- Fernstrom, J.D., 1985. Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation. *Am. J. Clin. Nutr.* 42, 1072–1082.
- Fernstrom, J.D., Wurtman, R.J., 1971. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* (80-) 173, 149–152.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Turner, R., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage* 2, 45–53.
- Geurts, D.E.M., Huys, Q.J.M., den Ouden, H.E.M., Cools, R., 2013. Serotonin and aversive Pavlovian control of instrumental behavior in humans. *J. Neurosci.* 33, 18932–18939.
- Gilby, I.C., Wrangham, R.W., 2007. Risk-prone hunting by chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) increases during periods of high diet quality. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 61, 1771–1779.
- Haahr, M.E., Rasmussen, P.M., Madsen, K., Mamer, L., Ratner, C., Gillings, N., Baaré, W.F.C., Knudsen, G.M., 2012. Obesity is associated with high serotonin 4 receptor availability in the brain reward circuitry. *NeuroImage* 61, 884–888.
- Haub, S., Ritze, Y., Ladel, I., Saum, K., Hubert, A., Spruss, A., Trautwein, C., Bischoff, S.C., 2011. Serotonin receptor type 3 antagonists improve obesity-associated fatty liver disease in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 339, 790–798.
- He, Q., Xue, G., Chen, Chuansheng, Lu, Z., Dong, Q., Lei, X., Ding, N., Li, J., Li, H., Chen, Chunhui, 2010. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) influences decision making under ambiguity and risk in a large Chinese sample. *Neuropharmacology* 59, 518–526.
- Homberg, J.R., 2012. Serotonin and decision making processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 218–236.
- Ishii, H., Ohara, S., Tobler, P.N., Tsutsui, K.-I., Iijima, T., 2015. Dopaminergic and serotonergic modulation of anterior insular and orbitofrontal cortex function in risky decision making. *Neurosci. Res.* 92, 53–61.
- Kwak, S.H., Park, B.L., Kim, H., German, M.S., Go, M.J., Jung, H.S., Koo, B.K., Cho, Y.M., Choi, S.H., Cho, Y.S., 2012. Association of variations in TPH1 and HTR2B with gestational weight gain and measures of obesity. *Obesity* 20, 233–238.
- Lam, D.D., Garfield, A.S., Marston, O.J., Shaw, J., Heister, L.K., 2010. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97, 84–91.
- Macoveanu, J., Fisher, P.M., Haahr, M.E., Frokjaer, V.G., Knudsen, G.M., Siebner, H.R., 2014. Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *NeuroImage* 99, 434–442.
- Macoveanu, J., Rowe, J.B., Hornboll, B., Elliott, R., Paulsen, O.B., Knudsen, G.M., Siebner, H.R., 2013. Serotonin 2A receptors contribute to the regulation of risk-averse decisions. *NeuroImage* 83, 35–44.
- Mohr, P.N.C., Biele, G., Heekeren, H.R., 2010a. Neural processing of risk. *J. Neurosci.* 30, 6613–6619.
- Mohr, P.N.C., Biele, G., Krugel, L.K., Li, S.-C., Heekeren, H.R., 2010b. Neural foundations of risk-return trade-off in investment decisions. *NeuroImage* 49, 2556–2563.
- Murphy, S.E., Longhitano, C., Ayres, R.E., Cowen, P.J., Harmer, C.J., Rogers, R.D., 2009. The role of serotonin in nonnormative risky choice: the effects of tryptophan supplements on the “reflection effect” in healthy adult volunteers. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 1709–1719.
- Namkung, J., Kim, H., Park, S., 2015. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis. *Mol. Cells* 38, 1023.
- Oh, C.-M., Namkung, J., Go, Y., Shong, K.E., Kim, K., Kim, H., Park, B.-Y., Lee, H.W., Jeon, Y.H., Song, J., 2015. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nat. Commun.* 6, 1–12.
- Paulsen, D., Carter, R.M., Platt, M., Huettel, S.A., Brannon, E.M., 2012. Neurocognitive development of risk aversion from early childhood to adulthood. *Front. Hum. Neurosci.* 5, 178.
- Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., Le Bihan, D., Dehaene, S., 2004. Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. *Neuron* 44, 547–555.
- Platt, M.L., Huettel, S.A., 2008. Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty. *Nat. Neurosci.* 11, 398–403.
- Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swanson, R., Wynne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., 1999. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20, 322–339.
- Schultz, W., 2013. Updating dopamine reward signals. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 229–238.
- Schupp, J., Gerlitz, J.-Y., 2014. Big five inventory-soep (bfi-s). *Zusammenstellung Sozialwiss. Items Skalen*.
- Seymour, B., Daw, N.D., Roiser, J.P., Dayan, P., Dolan, R., 2012. Serotonin selectively modulates reward value in human decision-making. *J. Neurosci.* 32, 5833–5842.
- Smeets, P.A.M., Charbonnier, L., van Meer, F., van der Laan, L.N., Spetter, M.S., 2012. Food-induced brain responses and eating behaviour. *Proc. Nutr. Soc.* 71, 511–520.
- Stopper, C.M., Maric, T.L., Montes, D.R., Wiedman, C.R., Floresco, S.B., 2014. Overriding phasic dopamine signals redirects action selection during risk/reward decision making. *Neuron* 84, 177–189.
- Strang, S., Hoerber, C., Uhl, O., Koletzko, B., Münte, T.F., Lehnert, H., Dolan, R.J., Schmid, S.M., Park, S.Q., 2017. Impact of nutrition on social decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, 6510–6514.
- Symmonds, M., Emmanuel, J.J., Drew, M.E., Batterham, R.L., Dolan, R.J., 2010. Metabolic state alters economic decision making under risk in humans. *PLoS ONE* 5, e11090.
- Tanaka, S.C., Schweighofer, N., Asahi, S., Shishida, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S., Doya, K., 2007. Serotonin differentially regulates short- and long-term prediction of rewards in the ventral and dorsal striatum. *PLoS ONE* 2, e1333.
- Tobler, P.N., Christopoulos, G.I., O'Doherty, J.P., Dolan, R.J., Schultz, W., 2009. Risk-dependent reward value signal in human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 7185–7190.
- Van Donkelaar, E.L., Blokland, A., Ferrington, L., Kelly, P.A.T., Steinbusch, H.W.M., Prickaerts, J., 2011. Mechanism of acute tryptophan depletion: is it only serotonin? *Mol. Psychiatry* 16, 695–713.
- Völlm, B., Richardson, P., McKie, S., Reniers, R., Elliott, R., Anderson, I.M., Williams, S., Dolan, M., Deakin, B., 2010. Neuronal correlates and serotonergic modulation of behavioural inhibition and reward in healthy and antisocial individuals. *J. Psychiatr. Res.* 44, 123–131.
- Voon, V., Gao, J., Brezing, C., Symmonds, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Dolan, R.J., Hallett, M., 2011. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain* 134, 1438–1446.
- Wager, T.D., Davidson, M.L., Hughes, B.L., Lindquist, M.A., Ochsner, K.N., 2008. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 59, 1037–1050.
- Watson, D., Clark, L.A., Tellegen, A., 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 54, 1063.
- Wurtman, R.J., Wurtman, J.J., Regan, M.M., McDermott, J.M., Tsay, R.H., Breu, J.J., 2003. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 128–132.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I.P., Weller, J.A., Li, X., Bechara, A., 2009. Functional dissociations of risk and reward processing in the medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 19, 1019–1027.

## 10. Danksagung

Mein ganz herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer für das Überlassen des Themas sowie die Möglichkeit, die er mir bot, alle Facetten des wissenschaftlichen Arbeitens kennenzulernen. Stets stand er für alle Fragen bereit und führte mich durch die komplette Arbeit, vom ersten Probanden bis zur letzten Seite.

Ich bedanke mich bei Frau PD Dr. Britta Wilms für die großartige Einweisung und Unterstützung in die ADP Messung, sowie Ihre Hilfestellungen bei Statistik und dem Schreiben der Arbeit. Ein weiterer Dank gilt Christiane Otten, die sich um die logistischen Probleme kümmerte und nach Lösungen suchte.

An dieser Stelle möchte ich mich auch herzlich bei meiner Familie bedanken, die mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet und unterstützt hat.

Ein Dank gilt Jeremy Tardu, meinem Laborpartner, ohne ihn wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen. Er hat mir in allen Bereichen der Datenerhebung zur Seite gestanden.

## 11. Lebenslauf



Name: Anja Ulrich

Geburtstag: 31.12.1988

Geburtsort: Riesa

### Schulische Ausbildung

1995 - 1999 Grundschule Merschwitz

1999 - 2007 Gymnasium Riesa

### Berufsausbildung

2007 - 2010 Gesundheits- und Krankenpflegerin  
Berufsfachschule der Elblandkliniken Meißen

### Berufstätigkeit

2010 – 2013 Gesundheits- und Krankenpflegerin im OP  
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

2020 - Arzt in Weiterbildung im RKH-Klinikum Ludwigsburg

### Studium

2013 - 2019 Humanmedizin , Universität Lübeck

2017 - 2018 Durchführung des klinisch experimentellen Teils

2018 - 2021 studienbegleitendes Verfassen der Dissertation mit dem Titel:  
Beeinflussung der Cortisolsekretion durch die  
Zusammensetzung der Makronährstoffrelation von  
Kohlenhydraten und Proteinen eines Frühstücks

### Veröffentlichung

Liu L, Artigas SO, Ulrich A, et al. Eating to dare - Nutrition impacts human risky decision and related brain function. *NeuroImage*. 2021;233:117951. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117951<sup>40</sup>