

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)

**Transkranielle Gleichstromstimulation
des funktionellen Hypothalamusnetzwerkes
zur Beeinflussung des Essverhaltens bei Personen
mit hohem Risiko Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Berti, Katharina Anja Maria**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatterin: Professorin Dr. S. Kullmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

Tag der Disputation: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Abbildungsverzeichnis | VI |
| Tabellenverzeichnis | VII |
| Abkürzungsverzeichnis | VIII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Diabetes mellitus | 2 |
| 1.1.1 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 | 2 |
| 1.1.2 Risikofaktoren..... | 3 |
| 1.1.3 Diagnostik und Klassifikation | 4 |
| 1.1.4 Prädiabetes..... | 5 |
| 1.1.5 Insulinwirkung im Gehirn..... | 6 |
| 1.1.6 Insulinresistenz des Gehirns | 9 |
| 1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation | 10 |
| 1.2.1 Sicherheit der Anwendung und Nebenwirkungen | 10 |
| 1.2.2 Technischer Hintergrund | 11 |
| 1.2.3 Physikalischer Hintergrund | 12 |
| 1.2.4 Effekte während der Stimulation | 13 |
| 1.2.5 Effekte nach der Stimulation | 14 |
| 1.2.6 Netzwerkstimulation..... | 16 |
| 1.3 Aktuelle Studienlage zu tDCS-Effekten..... | 17 |
| 1.3.1 Beeinflussung des Essverhaltens durch tDCS | 17 |
| 1.3.2 Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch tDCS | 20 |
| 1.3.3 Beeinflussung der inhibitorischen Kontrolle durch tDCS | 21 |
| 1.4 Fragestellung | 23 |
| 2 Material und Methoden | 25 |
| 2.1 Studienpopulation..... | 25 |
| 2.2 Studienaufbau..... | 27 |
| 2.3 Visite 1 | 28 |
| 2.3.1 Erfassung anthropometrischer Daten..... | 29 |
| 2.3.2 Stoffwechseluntersuchungen | 30 |
| 2.3.2.1 Indirekte Kalorimetrie..... | 30 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.3.2.2 | Bioelektrische Impedanzanalyse | 30 |
| 2.3.2.3 | Oraler Glukosetoleranztest..... | 31 |
| 2.4 | Visite 2 | 32 |
| 2.4.1 | Magnetresonanztomographie..... | 32 |
| 2.4.2 | „Trait“ Fragebögen | 32 |
| 2.4.3 | Kognitive Tests..... | 34 |
| 2.4.4 | Food Choice Test Teil 1 & 2 | 36 |
| 2.5 | Visite 3-5 | 37 |
| 2.5.1 | Transkranielle Gleichstromstimulation | 39 |
| 2.5.1.1 | Technische Details | 39 |
| 2.5.1.2 | Ablauf der Hirnstimulation | 44 |
| 2.5.2 | Stop Signal Task..... | 45 |
| 2.5.3 | Frühstück | 46 |
| 2.5.4 | „State“ Fragebögen..... | 49 |
| 2.5.5 | Fragebögen zu Neben- und Nachwirkungen | 50 |
| 2.5.6 | Food Choice Test Teil 3 | 50 |
| 2.6 | Statistische Auswertung | 51 |
| 3 | Ergebnisse | 52 |
| 3.1 | Studienpopulation..... | 52 |
| 3.2 | Kalorienaufnahme | 54 |
| 3.3 | Food Choice Test..... | 57 |
| 3.4 | Verlangen nach Essen | 58 |
| 3.5 | Hungergefühl..... | 60 |
| 3.6 | Empfindungen und Gefühle | 63 |
| 3.7 | Stop Signal Task..... | 64 |
| 3.8 | Nebenwirkungen und Nachwirkungen..... | 66 |
| 3.8.1 | Nebenwirkungen..... | 66 |
| 3.8.2 | Nachwirkungen..... | 67 |
| 3.9 | Zeiteffekte | 67 |
| 3.10 | Korrelationen zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und stimulationsinduzierten Veränderungen | 69 |

| | | |
|----------|---|----|
| 3.10.1 | Impulsivität..... | 69 |
| 3.10.1.1 | Impulsivität korrelierte mit Kalorienaufnahme..... | 69 |
| 3.10.1.2 | Impulsivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Auswahl hochkalorischer Speisen..... | 69 |
| 3.10.1.3 | Impulsivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls..... | 70 |
| 3.10.1.4 | Impulsivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST..... | 71 |
| 3.10.2 | Kognitive Leistung..... | 73 |
| 3.10.2.1 | Strategienutzung korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Kalorienaufnahme..... | 73 |
| 3.10.2.2 | Kognitive Leistung korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung des Food Choice Tests..... | 74 |
| 3.10.2.3 | Kognitive Leistung korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST..... | 75 |
| 3.10.3 | Gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen..... | 76 |
| 3.10.3.1 | Gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls..... | 76 |
| 3.10.3.2 | Gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST..... | 76 |
| 3.11 | Korrelationen zwischen anthropometrischen / metabolischen Daten und stimulationsinduzierten Veränderungen..... | 78 |
| 3.11.1 | Insulinsensitivität..... | 78 |
| 3.11.1.1 | Insulinsensitivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls..... | 78 |
| 3.11.1.2 | Insulinsensitivität korrelierte mit Hunger und Verlangen nach Essen..... | 79 |
| 3.11.2 | Körperbau..... | 80 |
| 3.11.2.1 | BMI korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST..... | 80 |
| 3.12 | Korrelationen zwischen stimulationsinduzierten Veränderungen..... | 81 |
| 3.12.1 | Stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST..... | 81 |
| 3.12.2 | Stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST..... | 82 |

| | | |
|--------|---|--------|
| 3.13 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 84 |
| 3.13.1 | Kalorienaufnahme, Verlangen nach Essen und Hunger | 84 |
| 3.13.2 | Stop Signal Task | 87 |
| 3.13.3 | Korrelationen zwischen veränderter Kalorienaufnahme oder verändertem Hungergefühl und veränderter Leistung in der Stop Signal Task | 88 |
| 3.13.4 | Stimmung..... | 88 |
| 3.13.5 | Nebenwirkungen und Nachwirkungen | 88 |
| 3.14 | Hauptergebnisse | 89 |
| 4 | Diskussion..... | 90 |
| 4.1 | Stimulationseffekte auf das Essverhalten..... | 91 |
| 4.1.1 | Stimulationseffekte auf das Verlangen nach Essen | 91 |
| 4.1.2 | Stimulationseffekte auf Entscheidungen beim Essen..... | 93 |
| 4.1.3 | Geschlecht beeinflusst Stimulationseffekte auf Essverhalten | 97 |
| 4.1.4 | Insulinsensitivität beeinflusst Stimulationseffekte auf Essverhalten..... | 99 |
| 4.1.5 | Impulsivität beeinflusst Stimulationseffekte auf Essverhalten..... | 101 |
| 4.2 | Stimulationseffekte auf die inhibitorische Kontrolle | 103 |
| 4.2.1 | Impulsivität beeinflusst Stimulationseffekte auf inhibitorische Kontrolle | 105 |
| 4.3 | Nebenwirkungen und Nachwirkungen..... | 106 |
| 4.4 | Limitationen | 107 |
| 4.5 | Ausblick..... | 108 |
| 4.6 | Schlussfolgerung | 110 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 111 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | X |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil..... | XXXI |
| 8 | Danksagung..... | XXXII |
| 9 | Anhang | XXXIII |
| 9.1 | Utensilien tDCS..... | XXXIII |
| 9.2 | Nährwerttabelle Frühstück | XXXIV |
| 9.3 | Ergebnisse der kognitiven Tests..... | XXXVI |
| 9.4 | Ergebnisse der Trait Fragebögen..... | XXXIX |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus Typ 2..... | 5 |
| Abb. 2: Rekrutierungsablauf..... | 26 |
| Abb. 3: Studienablauf..... | 27 |
| Abb. 4: Ablauf der Visitentage 3-5 | 38 |
| Abb. 5: Funktionelles Hypothalamusnetzwerk | 39 |
| Abb. 6: Elektrodenanordnung..... | 42 |
| Abb. 7: Stimulationsmontage | 42 |
| Abb. 8: Sham Protokoll | 43 |
| Abb. 9: Frühstücksbuffet | 48 |
| Abb. 10: Sitzplatz der Versuchspersonen beim Frühstück..... | 48 |
| Abb. 11: Kalorienaufnahme der einzelnen Versuchspersonen..... | 56 |
| Abb. 12: Durchschnittliche Kalorienaufnahme | 57 |
| Abb. 13: Zeitliche Veränderung des Verlangens nach Essen..... | 59 |
| Abb. 14: Protokollabhängige Veränderung des Hungergefühls..... | 60 |
| Abb. 15: Stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls..... | 61 |
| Abb. 16: Zeitliche Veränderung des Hungergefühls | 62 |
| Abb. 17: Protokollabhängige Unterschiede der SSRT | 64 |
| Abb. 18: Nebenwirkungen der Stimulation..... | 66 |
| Abb. 19: Korrelation Impulsivität und stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls (ΔI)..... | 70 |
| Abb. 20: Korrelation Impulsivität und stimulationsinduzierte Veränderung DES | 71 |
| Abb. 21: Korrelation Impulsivität und stimulationsinduzierte Veränderung SSRT | 71 |
| Abb. 22: Korrelation SWMS und stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme | 73 |
| Abb. 23: Korrelation RVPMDL und stimulationsinduzierte Veränderung der Auswahl hochkalorischer Speisen..... | 74 |
| Abb. 24: Korrelation RVPA und stimulationsinduzierte Veränderung der Auswahl aller Speisen | 74 |
| Abb. 25: Korrelation gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen und stimulationsinduzierte Veränderung DES | 77 |

| | |
|--|--------|
| Abb. 26: Korrelation gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen und stimulationsinduzierte Veränderung DES | 77 |
| Abb. 27: Korrelation Insulinsensitivitätsindex und stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 2$) | 78 |
| Abb. 28: Korrelation Insulinsensitivitätsindex und Hungergefühl ($\Delta 1$) | 79 |
| Abb. 29: Korrelation Insulinsensitivitätsindex und Verlangen nach Essen ($\Delta 1$) | 79 |
| Abb. 30: Korrelation BMI und stimulationsinduzierte Veränderung DES | 80 |
| Abb. 31: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung MT und stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme | 81 |
| Abb. 32: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung SSRT und stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme | 81 |
| Abb. 33: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 1$) und stimulationsinduzierte Veränderung MRTG | 82 |
| Abb. 34: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 1$) und stimulationsinduzierte Veränderung DES | 83 |
| Abb. 35: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 2$) und stimulationsinduzierte Veränderung DES | 83 |
| Abb. 36: Utensilien tDCS | XXXIII |
| Abb. 37: tDCS Kappe mit Elektroden | XXXIII |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-------|
| Tabelle 1: Stimulationsmontage | 41 |
| Tabelle 2: Zusammensetzung des Frühstückbuffets | 47 |
| Tabelle 3: Anthropometrische und metabolische Daten der Studienpopulation | 53 |
| Tabelle 4: Kalorienaufnahme nach Stimulation | 54 |
| Tabelle 5: Stoppsignal-Reaktionszeiten | 65 |
| Tabelle 6: Nährwerttabelle in kcal pro 100g | XXXIV |
| Tabelle 7: Ergebnisse der kognitiven Tests | XXXVI |
| Tabelle 8: Ergebnisse der Trait Fragebögen | XXXIX |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| BDI | Becks-Depressions-Inventar |
| BIA | Bioelektrische Impedanzanalyse |
| BIS | Fragebogen zu Impulsivität / Barratt Impulsiveness Scale |
| BMI | Body-Mass-Index |
| DES | SST Outcome; Direction Errors in Stop Trials |
| DMS | kognitiver Test; Delayed Matching Sample |
| EDE | Fragebogen zum Essverhalten / Eating Disorder Examination |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| ERNI | error relative to nonintervention |
| FCQ-S | Fragebogen zum aktuellen Verlangen nach Essen / Food Craving Questionnaire - State |
| FCQ-T | Fragebogen zum gewohnheitsmäßigem Verlangen nach Essen / Food Craving Questionnaire - Trait |
| FEV | Fragebogen zum Essverhalten |
| IFG | erhöhte Nüchternplasmaglukose / Impaired fasting glucose |
| IGT | verschlechterte Glukosetoleranz / Impaired glucose tolerance |
| ISI | Insulinsensitivitätsindex |
| MOT | kognitiver Test; Motor Screening Task |
| MRTG | SST Outcome; Median Reaction Time Go Trials |
| MRTGFS | SST Outcome; Median Reaction Time Go Failed Stop |
| MRTGG | SST Outcome, Median Reaction Time Go Following Go |
| MRTGSS | SST Outcome; Median Reaction Time Go Successful Stop |
| MT | SST Outcome; Missed Trials |
| NECBOX | Neuroelectrics control box |
| NIBS | nicht-invasive Hirnstimulation / non-invasive brain stimulation |
| oGTT | oraler Glukosetoleranztest |
| PAL | kognitiver Test; Paired Associates Learning |

| | |
|--------|--|
| PANAS | Fragebogen zu Empfindungen und Gefühlen / Positive and Negative Affect Schedule |
| PFC | präfrontaler Kortex |
| PRM | kognitiver Test; Pattern Recognition Memory |
| RQ | Respiratorischer Quotient |
| RTI | kognitiver Test; Reaction Time |
| RVP | kognitiver Test; Rapid Visual Information Processing |
| SSRT | SST Outcome; Stoppsignal-Reaktionszeit / Stop Signal Reaction Time |
| SST | Stop Signal Task |
| STAI-T | State Trait Angstinventar - Trait |
| SWM | kognitiver Test; Spatial Working Memory |
| T2DM | Diabetes mellitus Typ 2 |
| tDCS | transkranielle Gleichstromstimulation / transcranial direct current stimulation |
| tES | transkranielle elektrische Stimulation / transcranial electric stimulation |
| TMS | transkranielle Magnetstimulation / transcranial magnetic stimulation |
| VAS | visuelle Analogskala |
| WCC | weighted cross-correlation coefficient |
| WHR | Waist-to-Hip-Ratio |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

In Deutschland leiden etwa 7,2-9,9 % aller Menschen an Diabetes mellitus [1] und 20,8 % an Prädiabetes [2]. Zwischen 2015 und 2040 wird in Deutschland mit einem Anstieg des manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) um 54-77 % gerechnet [3]. Schon heute können 16 % der Todesfälle in Deutschland auf einen zugrundeliegenden T2DM zurückgeführt werden [4] und Diabetes-bedingte Kosten belasten das deutsche Gesundheitssystem jährlich mit etwa 37 Milliarden Euro [5].

Relative Überernährung mit Adipositas, in Kombination mit Bewegungsmangel, gelten als entscheidende Manifestationsfaktoren des T2DM [6-8] und erklären den auch schon im Kindes- und Jugendalter zu verzeichnenden Prävalenzanstieg [9].

Vor dem Hintergrund der eskalierenden Prävalenzen ist die Notwendigkeit einer effektiven Prävention unumstritten. Neben sozialen und genetischen Faktoren [10], spielt auch das Gehirn eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Adipositas [11, 12]. Wie stark Personen mit Übergewicht und T2DM von einer Lebensstilintervention profitieren, hängt unter anderem von der Insulinsensitivität des Gehirns ab [13, 14]. Hirnregionen, welche in die Regulation des Energie- und Glukosemetabolismus beziehungsweise Essverhaltens involviert sind, scheinen besonders anfällig für eine Adipositas-assoziierte Insulinresistenz zu sein [15-17]. Außerdem zeigen übergewichtige Menschen andere Aktivierungsmuster des Gehirns als normalgewichtige [12, 18-22].

Mithilfe nicht-invasiver, transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS, transcranial direct current stimulation) ist es möglich, Aktivierungsmuster des Gehirns zu modulieren [23]. Es wurden bereits Studien veröffentlicht, welche zeigen, dass ein Einfluss auf das Essverhalten durch diese Art der Hirnstimulation grundsätzlich möglich ist [24-31].

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, wie sich tDCS des insulinsensitiven, funktionellen Hypothalamusnetzwerkes, auf das Essverhalten von Menschen, mit hohem Risiko einen T2DM zu entwickeln, auswirkt.

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe heterogener Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursächlich ist eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination dieser beiden [32]. Nach der Ätiologie lassen sich verschiedene Typen unterscheiden:

- Diabetes mellitus Typ 1
 - Immunologisch (Typ 1A)
 - Sondertyp: LADA (latent autoimmune diabetes in adults)
 - Idiopathisch (Typ 1B)
- Diabetes mellitus Typ 2
- Weitere spezifische Diabetestypen (Typ 3)
- Gestationsdiabetes (Typ 4)

[33]

Das Krankheitsbild des T2DM ist mit 90-95 % der häufigste Diabetestyp [34].

1.1.1 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Physiologisch wird der Glukosespiegel im Blut in engen Grenzen (80 ± 20 mg/dl ($4,5 \pm 1$ mmol/l)) gehalten. Dabei steht Insulin als wichtigstes blutzuckersenkendes Hormon einer Vielzahl von blutzuckersteigernden Hormonen gegenüber. Der steigende Glukosespiegel nach Nahrungsaufnahme führt zur Insulinsekretion aus den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Insulin stimuliert die Glukoseaufnahme in das periphere Gewebe, insbesondere in Leber und Muskulatur. Darüber hinaus fördert es die Aufnahme von Aminosäuren und Kalium in den Intrazellularraum und stimuliert anabole Prozesse wie Glykogen-, Lipid- und Proteinbiosynthese zur Energiespeicherung. Zusätzlich hemmt Insulin katabole Prozesse wie Glykogenolyse, Glukoneogenese, Lipolyse und Proteolyse. [35]

Bei der Entstehung eines T2DM gerät dieses System aus dem Gleichgewicht. Anfangs entwickelt sich eine zunehmende Insulinresistenz mit verminderter Ansprechbarkeit oder Signalweiterleitung der Insulinrezeptoren, sodass die Reaktion auf Insulin nicht mehr adäquat ist [35]. Dieser Zustand kann zunächst durch verstärkte Insulinsekretion [36] und eine verminderte hepatische Insulin-clearance [37, 38] kompensiert werden. Allerdings vermindern chronisch erhöhte Insulinspiegel die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren [39]. Im Verlauf können die B-Zellen die verstärkte Insulinsekretion nicht mehr aufrechterhalten, wodurch ein relativer Insulinmangel und infolgedessen eine chronische Hyperglykämie entsteht [40]. Chronisch erhöhte Glukosespiegel vermindern die Sensibilität der B-Zellen gegenüber dem Glukosereiz [41].

Der Zellumsatz und damit die Regenerationskapazität der B-Zellen des Pankreas ist nach dem 30. Lebensjahr stark eingeschränkt [42]. Demzufolge kann eine Destruktion der B-Zellen durch Entzündungsprozesse oder fortschreitende Apoptose bei chronischer Hyperglykämie und Lipämie (Glukolipotoxizität), kaum kompensiert werden [43].

1.1.2 Risikofaktoren

Nicht alle Risikofaktoren sind beeinflussbar, darunter steigendes Alter [44] und familiäre Prädisposition [45]. Dennoch realisiert sich dieses Risiko nur unter bestimmten Bedingungen.

Es besteht ein signifikanter, kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Adipositas und T2DM [46, 47] und etwa 90 % der Menschen mit T2DM sind übergewichtig [48]. Eine Erhöhung des Body Mass Index (BMI) um 1 kg/m^2 erhöht das Risiko für T2DM um 20 % [49]. Dabei ist die stammbetonte Adipositas besonders ungünstig [50, 51]. Eine auffällige Waist-to-Hip-Ratio (WHR) und der BMI gelten als voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2DM [47, 52, 53].

Übermäßiges viszerale Fett führt zu weitreichenden, metabolisch ungünstigen Veränderungen [54]. Selbst bei normalgewichtigen Menschen kann eine signifikante Risikosteigerung bei Vorliegen von viszeralem Fett nachgewiesen werden [55] und viele der normalgewichtigen an T2DM Erkrankten, haben einen größeren Anteil an viszeralem Fett als Gesunde [56].

Besonders in Industrienationen ist weltweit, schon bei Kindern, eine Zunahme soziokulturell verankerter, körperlicher Inaktivität zu verzeichnen [57]. Bewegungsmangel führt zu einer abfallenden insulinabhängigen Glukoseaufnahme in die Muskulatur und zunehmender muskulärer Insulinresistenz [58]. Schätzungsweise bedingt körperliche Inaktivität 7% der globalen Diabetesfälle und verursachte 2012 mehr als 9% aller vorzeitigen Todesfälle [59].

Insbesondere die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren, Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index und rotem, vor allem verarbeitetem Fleisch [60] sowie gezuckerten Getränken [61] ist mit erhöhtem Diabetesrisiko assoziiert. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko bei vorangegangenem Gestationsdiabetes [62], Rauchen [63], Schlafentzug und seelischem Stress [64].

1.1.3 Diagnostik und Klassifikation

Zu den diagnostischen Möglichkeiten zählen die Bestimmung des Blutzuckers im nüchternen (acht Stunden ohne Nahrungsaufnahme) oder nicht-nüchternen Zustand, ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) oder die Bestimmung des HbA1c [34]. Dabei ist zu beachten, dass der HbA1c Wert vielen Einflussfaktoren unterliegt [65] und daher nicht als alleiniges Kriterium herangezogen werden sollte [32, 66]. Der oGTT hat die höchste Sensitivität [32]. Bei Symptomlosigkeit sollte der gleiche Test wiederholt werden, bestenfalls am darauffolgenden Tag [34].

Die in Abbildung 1 gezeigten Diagnosekriterien entsprechen den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und sollen Menschen identifizieren, welche ein signifikant erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Tod und mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen haben [32].

| Nüchtern-plasmaglukose | Gelegenheits-plasmaglukose | 2h oGTT Wert | HbA1c |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| < 100 mg/dl < 5,6 mmol/l | ≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l | < 140 mg/dl < 7,8 mmol/l | < 5,7 % < 39 mmol/mol |
| 100-125 mg/dl 5,6-6,9 mmol/l | | 140-199 mg/dl 7,8-11,0 mmol/l | 5,7-6,4 % 39-47 mmol/mol |
| ≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l | | ≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l | ≥ 6,5 % ≥ 48 mmol/mol |

Abb. 1: Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus Typ 2

Abbildung 1 zeigt die Diagnosekriterien des T2DM. Alle Werte beziehen sich auf venöses Plasma. Die grün hinterlegten Werte gelten als physiologisch. Die gelb hinterlegten Werte werden als prädiabetische Stoffwechsellage bezeichnet und gehen mit signifikant erhöhtem Risiko der Entwicklung eines T2DM, sowie dessen Komplikationen, einher. Bei den Werten in den rot hinterlegten Kästchen handelt es sich um die Grenzwerte zur Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus.

1.1.4 Prädiabetes

70 % aller Menschen mit Prädiabetes werden im Laufe ihres Lebens einen manifesten T2DM entwickeln [7], pro Jahr etwa 5-10 % [67]. Bereits im Stadium des Prädiabetes ist das Risiko für beinahe alle diabetische Folgeerkrankungen erhöht [68]. Außerdem ist Prädiabetes mit erhöhter Mortalität und kardiovaskulären Komplikationen assoziiert [69].

Es werden zwei Konstellationen unterschieden, die einzeln oder in Kombination auftreten können. Von erhöhter Nüchternplasmaglukose (Impaired fasting glucose (IFG)) wird bei Werten von 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) gesprochen. Im oGTT zeigt sich eine gestörte Insulinantwort in der ersten Phase (bis zur 60. Minute), die zu einem übermäßigen Blutzuckeranstieg führt. Die zweite Phase der Insulinantwort scheint adäquat, sodass der Plasmaglukosespiegel nach zwei Stunden wieder im physiologischen

Bereich liegt [7]. Zugrunde liegt eine gestörte Insulinsekretion sowie eine hepatische Insulinresistenz und eine dadurch gestörte Suppression der hepatischen Glukoneogenese [70].

Bei verschlechterter Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance (IGT)) fällt im oGTT ein exzessiver Anstieg des Blutzuckerspiegels auf, der über die gesamte Testdauer erhöht bleibt (nach zwei Stunden Plasmaglukosewerte von 7,8-11,0 mmol/l (140-199 mg/dl)), während die Nüchternplasmaglukose im physiologischen Bereich liegt. IGT ist auf eine hauptsächlich muskuläre Insulinresistenz und eine, stärker als bei der IFG, gestörte Insulinsekretion in der frühen und besonders der späten Phase [7], zurückzuführen [70].

1.1.5 Insulinwirkung im Gehirn

Bereits 1978 beschrieben Havrankova et al. die Präsenz und ungleichmäßige Verteilung von Insulin [71] und Insulinrezeptoren [72] im Rattengehirn. Daraufhin wurden auch im menschlichen Gehirn ubiquitär Insulinrezeptoren gefunden [73]. Heute ist bekannt, dass das Gehirn ein insulinsensitives Organ ist [74-76]. Insbesondere höhere kognitive Areale sprechen stark auf Insulin an [76]. In Bildgebungsstudien bei Menschen konnte eine besonders hohe Insulinsensitivität im Hypothalamus, Striatum, Kleinhirn, Hippocampus, Inselkortex, in der Amygdala und in okzipitalen sowie frontalen Hirnregionen nachgewiesen werden [13, 17, 75, 77, 78].

Das Striatum und Kleinhirn sind verantwortlich für die Kontrolle von Gleichgewicht und Bewegungsabläufen. Der Hippocampus ist wesentlich für das Langzeitgedächtnis. Die Amygdala ist involviert in Lernprozesse, vor allem deren emotionale Komponente, sowie die Regulation von Angst, Schmerz, Aggressivität- und Sexualität. Auch der Inselkortex ist an der Regulation von Schmerzempfinden und Emotionen beteiligt. In occipitalen Hirnregionen liegt der visuelle Kortex. [79]

Der Hypothalamus gilt als zentrales Steuerzentrum der Homöostase [74] und nimmt damit entscheidenden Einfluss auf Körpertemperatur, Schlaf-Wach-Rhythmus, das endokrine System sowie das vegetative Nervensystem [79]. Darüber hinaus kontrolliert der Hypothalamus primär vitale Funktionen wie Wachstum, Entwicklung, Fortpflanzung, Hunger und Durst [79] und reguliert Gewicht und Insulinwirkung [80, 81].

Frontale Hirnareale sind wesentlich für die Planung und Steuerung von Bewegungen sowie höhere kognitive Prozesse wie Gedächtnis und Lernen, Emotionen, Urteilsvermögen und Sozialverhalten [79]. Die am weitesten frontal gelegenen Hirnareale werden als präfrontaler Kortex (PFC) zusammengefasst [79]. Der PFC wird für Selbstregulation und kognitive Kontrolle verantwortlich gemacht [82-84] und daher mit unkontrolliertem Essverhalten beziehungsweise Übergewicht, in Verbindung gebracht [12, 21, 22].

Damit sind insulinsensitive Hirnregionen, welche miteinander funktionell eng verknüpft sind, in Stimmung, Kognition, insbesondere Gedächtnis [85-87], Reproduktion [80], Belohnungsverhalten, Essverhalten und in die zentrale Regulation des Stoffwechsels inklusive Körpergewicht, Energiehaushalt, Glukose- und Fettstoffwechsel, involviert [75, 76]. Darüber hinaus moduliert Insulin die Aktivität von Neurotransmitterkanälen, die zentrale Cholesterinsynthese und Funktion der Mitochondrien und hat damit Einfluss auf die neuronale sowie gliale Funktion und die Synaptogenese [16].

Insulin gelangt über die Bluthirnschranke in das zentrale Nervensystem (ZNS) [88]. In Studien mit Menschen wird der Effekt von Insulin auf das ZNS meist durch Applikation mittels Nasensprays untersucht [89], wobei Insulin unter Umgehung der Bluthirnschranke direkt in das ZNS gelangt [90].

Im Folgenden liegt der Fokus auf der Rolle des Insulins in Bezug auf Essverhalten und Stoffwechsel. Es sei an dieser Stelle auf ausführliche Reviews zu diesen und weiteren Effekten von Insulin verwiesen [13, 16, 75, 76, 87].

Insulin wirkt bei Menschen durch eine Steigerung des ATP-Gehalts [91] im ZNS als anorektisches Signal, trägt damit zur Beendigung der Nahrungsaufnahme bei [74, 80, 92, 93] und senkt so langfristig Körpergewicht und Körperfettanteil [94]. Intranasale Insulingabe und postprandiale Seruminsulinspiegel korrelieren mit dem subjektiven Sättigungsgefühl [95, 96]. Darüber hinaus moduliert Insulin auch die Reaktion auf Essensstimuli [97, 98] und das Belohnungsverhalten [99, 100].

Eine hohe zentrale Insulinsensitivität bedingt, sowohl kurz- als auch langfristig, größere Erfolge bei Lebensstilinterventionen, sprich größerer Verlust und geringere Wiederrücknahme von viszeralem sowie gesamten Körperfett und Körpergewicht [14, 101]. Dies ist zum einen auf den Einfluss von Insulin auf die kognitive Kontrolle der Nahrungsaufnahme, zum anderen auf die metabolischen Effekte von Insulin im Gehirn zurückzuführen [76].

Insulin beeinflusst im Gehirn auch den peripheren Stoffwechsel [76]. Sowohl im Tiermodell [102] als auch bei Menschen [103] konnte gezeigt werden, dass Insulin zentral wie peripher die Lipolyse inhibiert und die Lipogenese fördert, sodass sich die Konzentration an freien Fettsäuren im Blut reduziert. Außerdem fördert Insulin beim Menschen zentral die postprandiale Thermogenese im braunen Fettgewebe [104] und erhöht damit Energieverbrauch, Glukoseverbrauch und Insulinsensitivität [105].

Eine hohe Insulinsensitivität im Hypothalamus ist bei Menschen mit weniger viszeralem Fett und mehr subkutanem Fett, also einer metabolisch günstigeren Fettverteilung [17, 45] sowie niedrigerem HbA1c, niedrigerer Nüchternplasmaglukose und höherer peripherer Insulinsensitivität [14] assoziiert. Selbst intranasal appliziertes Insulin kann bei normalgewichtigen Menschen über das autonome Nervensystem die Insulinsensitivität in der Peripherie verbessern [78, 104, 106-109].

Neurone im Hypothalamus sprechen sowohl auf Glukose als auch auf Insulin an [110-112], wodurch diesem eine entscheidende Funktion bei der Regulation des Glukosestoffwechsels zukommt [113]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Insulin über zentrale Insulinrezeptoren eine periphere Hypoglykämie bewirkt [114-118]. Insulin öffnet in glukosesensitiven Neuronen des Hypothalamus ATP-abhängige Kaliumkanäle, was zu einer Hyperpolarisation führt und das neuronale Signal über den Vagusnerven [116, 119, 120] bedingt [121, 122].

Insulin inhibiert bei Tieren [121-125] wie auch Menschen [108, 126] über hypothalamische vagale Efferenzen die hepatische Glukoneogenese und stimuliert die periphere Glukoseaufnahme. Nach Gabe von intranasalem Insulin wird bei normalgewichtigen Menschen in der Leber verstärkt ATP synthetisiert, während sich der Leberfettgehalt reduziert [127].

Auch die pankreatische Insulinsekretion wird, vermutlich über den Parasympathikus [128], durch hypothalamische Efferenzen beeinflusst [129-131]. Die intranasale Applikation von Insulin fördert bei Menschen mit insulinsensitivem Hypothalamus die Glukose-stimulierte, zweite Phase der Insulinsekretion [132]. Die dadurch erhöhten Insulinspiegel im portalvenösen Blut könnten, gemeinsam mit dem direkten Einfluss des Hypothalamus, zur postprandialen Unterdrückung der Glukoneogenese beitragen [132].

1.1.6 Insulinresistenz des Gehirns

Einige Menschen zeigen eine zentrale Insulinresistenz [75, 76] welche mit Adipositas und T2DM assoziiert ist [133] und sich besonders in Hirnregionen manifestiert, die in die Regulation des Energie- und Glukosemetabolismus beziehungsweise Essverhaltens involviert sind [15, 16]. Die Insulinresistenz im PFC korreliert mit Übergewicht und Adipositas, während eine hypothalamische Insulinresistenz insbesondere mit erhöhtem viszeralem Fettanteil in Verbindung gebracht wird [17]. Studien konnten zeigen, dass sich die hypothalamische Aktivität [134] sowie der regionale zerebrale Blutfluss [18] nach Glukoseaufnahme reduziert und dass diese Reaktion sowohl durch Adipositas als auch T2DM abgeschwächt wird [75].

Wenn das Gehirn insulinresistent ist, entfallen die beschriebenen Regulationsmöglichkeiten des peripheren Stoffwechsels [107]. So kann eine zentrale Insulinresistenz, welche Überernährung, Adipositas, Glukoseintoleranz und Dyslipidämie begünstigt, eine periphere Insulinresistenz verschlechtern und damit das Risiko für einen T2DM erheblich erhöhen [80, 108], beziehungsweise der entscheidende Auslöser für die Entwicklung eines T2DM sein [13, 14, 45].

Ob und wie diese zentrale Insulinresistenz therapierbar ist, ist derzeit ungewiss. Mithilfe von intranasalem Insulin lässt sich die kortikale Aktivität sowie funktionelle Konnektivität des Hypothalamusnetzwerkes, welches maßgeblich von der zentralen Insulinresistenz betroffen ist, kurzfristig steigern, was mit positiven Effekten einhergeht [135, 136]. Die Steigerung ist abhängig von BMI [135], viszeralem Fettanteil, dem Verlangen nach Nahrung und peripherer Insulinsensitivität [17, 136].

Auch durch transkranielle Gleichstromstimulation können diese Hirnregionen gezielt stimuliert werden. Hierzu liegen aber bislang keine Studien vor.

1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle elektrische Stimulation (tES) ist, neben der transkraniellen magnetischen Stimulation (TMS, transcranial magnetic stimulation), eine gängige Methode der nicht-invasiven Hirnstimulation (NIBS, non-invasive brain stimulation) [23]. Die am häufigsten angewandte Methode der tES ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, transcranial direct current stimulation) [137].

Der Fokus liegt derzeit auf der Grundlagenforschung sowie der Modulation der elektrischen Hirnaktivität und der damit verbundenen Einflussnahme auf Kognition, Wahrnehmung und Verhalten [23]. Die Anwendung, wenn auch noch nicht in klinischer Routine, erfolgt häufig im Kontext von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei Depression, Schmerz, Morbus Parkinson oder Schlaganfall [138]. Zunehmend rückt auch die Frage nach der Beeinflussbarkeit von Essverhalten und Stoffwechsel durch tDCS in das Blickfeld der Forschung (siehe 1.3).

1.2.1 Sicherheit der Anwendung und Nebenwirkungen

tDCS ist sicher [139-143], schmerzfrei, gut tolerierbar, kostengünstig und vergleichsweise einfach anzuwenden [23]. Die Sicherheit von tDCS-Protokollen ist abhängig von der applizierten Stromstärke, Elektrodengröße und Stimulationsdauer [144]. Im Tiermodell können ab 216 C/cm^2 Gewebeschäden nachgewiesen werden [145], bei üblichen tDCS-Protokollen liegen die Werte deutlich unterhalb dieser Grenzen [141, 146]. Bisher wurden bei Menschen in über 33 000 Sitzungen, für Stimulationen bis zu 40 Minuten und 4 mA, keine ernstesten Nebenwirkungen berichtet [141]. Das Nebenwirkungsprofil für potenziell gefährdete Studienpopulationen wie Erkrankte, Alte, Kinder und Schwangere entspricht dem für Gesunde [142].

Zu den häufig berichteten Nebenwirkungen zählen Jucken, Kribbeln und Brennen an den Elektroden, allerdings nur von schwacher Intensität und hauptsächlich zu Beginn der Stimulation [144, 147]. Selten wird von Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit oder Kopfschmerzen berichtet [144, 147]. Nach wiederholter Anwendung wurde vereinzelt von Hautläsionen berichtet, vermutlich durch schlecht präparierte Elektroden oder unvorteilhafte Elektrodenanordnung [142].

Die Empfindungen sind weder abhängig von der Elektrodenanordnung noch von der Stimulationsstelle oder der Lokalisation der Referenzelektrode [147]. Allerdings gibt es Hinweise, dass die kathodale Stimulation unangenehmer ist als die anodale [148]. Außerdem nehmen die Empfindungen über das somatosensorische System mit steigender Stromintensität, nicht mit der Stromdichte, zu [147, 149, 150]. Daher verursachen größere Elektroden stärker wahrnehmbare Hautempfindungen als kleinere [147, 150], vermutlich durch einen räumlichen Summationseffekt [149]. Im Alter ist eine abgeschwächte Wahrnehmung beschrieben [147].

Eine systematischere Erfassung und Veröffentlichung aufgetretener Nebenwirkungen wäre wünschenswert [141, 142].

1.2.2 Technischer Hintergrund

Die meisten Studien verwenden zwei in Natriumchlorid-Lösung getränkte Schwammelektroden von 25-35 cm² Größe, womit bei 1-2 mA eine Stromdichte von 0,03-0,08 mA/cm² [151], beziehungsweise bei 20 Minuten Applikationsdauer 343-960 C/m², erreicht wird [152]. Eine Elektrode, von der aus Strom in den Körper geleitet wird, ist per Definition eine Anode, eine Elektrode, an der Strom den Körper verlässt, entsprechend eine Kathode [141]. Zur Stimulation bedarf es mindestens einer Anode und einer Kathode. Die Kathode, die in der bipolaren Montage auch als Referenzelektrode bezeichnet wird, wird häufig an einer Stelle angebracht, welche in keiner Verbindung zum stimulierten Hirnareal steht [153]. Dabei ist zu bedenken, dass die Referenzelektrode theoretisch auch Effekte verursachen kann [23] und ihre Platzierung daher nicht unerheblich ist [154].

Die Verwendung mehrerer kleinerer (Durchmesser < 1cm), runder Elektroden ist eine neuere Entwicklung mit der Idee, eine gezieltere Stimulation zu ermöglichen (High-Definition / Multichannel / Multifocal tDCS) [155]. Eine Stimulation mit mehreren, kleinen Elektroden und optimiertem Protokoll schafft, gegenüber der bipolaren Stimulation, elektrische Felder mit bis zu 80 % verbesserter Fokalität, also räumlicher Präzision, und 98 % höherer Intensität am gewünschten Stimulationsziel [156]. Bei gleicher Stromdichte ist die kortikale Erregbarkeit genauso groß oder größer als mit

großen Elektroden [157, 158]. Außerdem wird mit kleineren Elektroden weniger wahrscheinlich, dass benachbarte Hirnregionen mitstimuliert werden, welche gegebenenfalls einen entgegengesetzten Effekt erzeugen [158]. Bei Verwendung multipler Elektroden ist die Optimierung der Montage mithilfe von computerbasierten Modellrechnungen sinnvoll, um eine gezieltere Stimulation und damit Reduktion der interindividuellen Variabilität zu erreichen [159].

1.2.3 Physikalischer Hintergrund

Zur Stimulation wird Gleichstrom von geringer Amplitude (1-2 mA) über auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden appliziert [23, 160]. Etwa die Hälfte des applizierten Stroms wird über den Schädel und das subkutane Fettgewebe abgeleitet, die andere Hälfte erreicht das Hirngewebe [161]. Das dadurch entstehende elektrische Feld hat eine Stärke von 0,1-0,4 V/m pro mA appliziertem Strom [162] und ist damit, im Gegensatz zu TMS, zu gering um direkt Aktionspotentiale auszulösen [163]. Dennoch wird das transmembranäre Potential der Neuronen um bis zu 1 mV pro V/m elektrische Feldstärke moduliert [164]. Diese Polarisation moduliert die neuronale Erregbarkeit und damit die elektrische Hirnaktivität [160].

Das elektrische Feld breitet sich unterhalb der Elektroden vor allem radial und zwischen den Elektroden vor allem, aber nicht ausschließlich [164], tangential aus [165]. Die Ausbreitung und Stärke des elektrischen Feldes ist kompliziert und wird mithilfe von Tier- und Computermodellen sowie Bildgebungsstudien berechnet [165, 166]. Die Ausbreitung wird wesentlich durch die Schädelanatomie und Zusammensetzung des subkutanen Gewebes [163, 167, 168], sowie die Faltung der Gyri und Sulci [165] und den Liquor [168, 169], beeinflusst.

Daher ist bei gleicher Elektrodengeometrie und -anordnung sowie gleicher applizierter Stromstärke mit bis zu 20 % Variabilität der durchschnittlichen elektrischen Feldstärke zwischen verschiedenen Personen zu rechnen [169]. BMI und demgemäß subkutanes Kopfhautfett bei übergewichtigen Menschen bringen hingegen nur 10 % zusätzliche Variabilität, sodass die Empfehlungen für normalgewichtige auf übergewichtige Menschen übertragbar sind [170].

Dennoch kann durch das elektrische Feld allein, nicht die gesamte beobachtete interindividuelle Variabilität erklärt werden. Studien hierzu zeigen, dass etwa die Hälfte der Versuchspersonen entweder nicht oder sogar entgegengesetzt der erwarteten und von den restlichen Versuchspersonen gezeigten Veränderungen in der kortikalen Aktivität, reagieren [171-173]. Bei Betrachtung der Vielzahl an Faktoren, die den Effekten von tDCS zugrunde liegen (siehe 1.2.4 und 1.2.5), liegt nahe, dass diese eine große interindividuelle Variabilität aufweisen. So können, neben den bereits beschriebenen Einflussfaktoren Hirn- und Schädelmorphologie, auch Alter, Geschlecht, Genetik, Hormone, körperliche Fitness, Neurotransmitterspiegel, Medikamente und Tageszeit die Effektivität der Stimulation beeinflussen [174-176].

1.2.4 Effekte während der Stimulation

Die kurzfristigen tDCS-Effekte beruhen auf Änderungen im Ruhemembranpotential durch die Mobilisierung von intrazellulären Ionen, welche das externe elektrische Feld auszugleichen versuchen [177]. Das Membranpotential eines hyperpolarisierten Neurons ist, im Vergleich zum Ruhemembranpotential, weiter vom Schwellenwert zur Auslösung eines Aktionspotentials entfernt und das Neuron damit schwerer erregbar [178]. Das Membranpotential eines depolarisierten Neurons ist diesem Schwellenwert bereits angenähert, sodass vergleichsweise kleine Reize genügen, um ein Aktionspotential auszulösen [178].

Elektrische Felder, welche von den Dendriten zum Soma beziehungsweise Axon gerichtet sind, hyperpolarisieren den Dendritenbaum und depolarisieren Axon und Soma [179]. Für entgegengesetzt gerichtete elektrische Felder gilt das Umgekehrte [179]. Dies erklärt, gemeinsam mit der typischen Orientierung von Pyramidenzellen im Kortex, den exzitatorischen Effekt von anodaler Stimulation, beziehungsweise den inhibitorischen Effekt von kathodaler Stimulation [180]. So wurde vor 20 Jahren in einer Pionierstudie im humanen Motorkortex die Erhöhung der spontanen Erregbarkeit und Feuerrate kortikaler Neurone durch Depolarisation der Zellmembran beschrieben, während die kathodale Stimulation den entgegengesetzten Effekt hatte [160]. Diese Studie bestätigte damit die bereits im Tiermodell beschriebenen Effekte [181-183] für den Menschen.

Neurone werden hauptsächlich durch die Komponenten des elektrischen Feldes beeinflusst, welche parallel zu ihrer Ausrichtung stehen [184]. Dabei sind Neurone mit langen Axonen, etwa Pyramidenzellen, besonders beeinflussbar [179], während Interneurone und Gliazellen durch ihre starke, richtungsunabhängige Verzweigung, als weniger sensitiv erachtet werden, beziehungsweise die Effekte weniger gut verstanden sind [177]. So ist die Modulation der neuronalen Erregbarkeit nicht nur abhängig von der Elektrodenpolarität, sondern auch von der Art und Orientierung der Neurone im stimulierten Hirnareal [179, 183, 185]. Daher kann die vielfach für den Motorkortex beschriebene Situation nicht uneingeschränkt auf andere Hirnareale übertragen werden [137, 181].

Zusätzlich besteht vermutlich ein Zusammenhang zur Aktivität des stimulierten Areals, da elektrische Felder das Membranpotential von Neuronen mit hoher Membranleitfähigkeit, wie es bei aktiven Neuronen der Fall ist, weniger modulieren können, als von ruhenden Neuronen mit geringer Membranleitfähigkeit [186]. Dennoch gibt es Studien, in denen das Effektausmaß durch die aktive Beanspruchung des stimulierten, kognitiven Hirnareals während der Stimulation signifikant positiv beeinflusst wurde [187, 188].

1.2.5 Effekte nach der Stimulation

tDCS Applikation über einen längeren Zeitraum ermöglicht, abhängig von Stimulationsdauer und -intensität, die Modulation der kortikalen Funktion über den Stimulationszeitraum hinaus [160, 182, 189]. Ab einer Stimulationsdauer von zehn Minuten ist mit Effekten von bis zu einer Stunde zu rechnen [23]. Außerdem führt die mehrmalige Stimulation zur Akkumulation des Effekts [190]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind komplex und nicht vollständig geklärt [191]. Eine anhaltende Veränderung der elektrischen Hirnaktivität, wie bei den kurzfristigen Effekten, kann aber ausgeschlossen werden, da nach einer Unterbrechung aller elektrischen Hirnaktivität durch Hypothermie, die Effekte noch immer nachweisbar sind [192].

Modelle legen nahe, dass die tDCS-induzierten Langezeiteffekte auf der Hebb-Regel [193] beruhen und dass tDCS die Langzeitpotenzierung in aktiven Synapsen fördert [194, 195]. Langzeitpotenzierung und -depression beschreiben Mechanismen der Stärkung, beziehungsweise Schwächung von Synapsen und stellen langfristige neuroplastische Veränderungen dar, welche als Grundlage von Lernprozessen angesehen werden [196]. Vermutlich kommt es über eine Aktivierung spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle zum verstärkten postsynaptischen Kalziumeinstrom [189, 197], welcher Voraussetzung für synaptische Plastizität ist [198].

Anodale tDCS scheint primär eine NMDA-Rezeptor-abhängige Langzeitpotenzierung zu induzieren, der Effekt könnte aber zusätzlich auf einer Reduktion der GABAergen Unterdrückung beruhen [199-201]. Kathodale tDCS hingegen scheint in erster Linie die exzitatorische, glutamaterge Neurotransmission zu unterdrücken und damit Effekte ähnlich der Langzeitdepression, zu induzieren [199-201].

Zusätzlich beeinflussen, sowohl bei anodaler als auch kathodaler Stimulation, weitere Neurotransmitter, insbesondere Dopamin, Serotonin und Acetylcholin, die Effekte [195, 196, 202]. Außerdem moduliert tDCS, vor allem die anodale Stimulation, die Verfügbarkeit von Natrium-, Kalium-, Chlorid- und Kalziumionen [203] sowie von Kupfer- und Zinkionen [204].

Im Rattenhirn zeigen sich auf molekularer Ebene Effekte, welche für neuroplastische Veränderungen sprechen, etwa die Förderung der Genexpression von C-Fos, die Akkumulation von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) sowie die Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentration und der intrazelluläre Protein Kinase C [180].

Eine weitere Theorie ist, dass die induzierte synaptische Plastizität abhängig von der Regulation eines hirneigenen, neurotrophen Wachstumsfaktors (BDNF, Brain-derived neurotrophic factor) ist [205, 206].

Im Gegensatz dazu postulieren andere Autoren, zumindest für die kathodale Stimulation, einen nicht-synaptischen Mechanismus und machen Änderungen im pH und transmembranären Proteinen für die Langezeiteffekte verantwortlich [207]. Tatsächlich rufen sowohl kathodale als auch anodale Stimulation signifikante molekulare Veränderungen hervor, insbesondere in der Zusammensetzung von Lipiden und Sekundärstrukturen von Proteinen [203].

1.2.6 Netzwerkstimulation

Einzelne Hirnareale sind weitaus komplexer miteinander vernetzt, als es anatomische Studien vermuten lassen [208, 209] und neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen sind selten auf eine isolierte Hirnregion zurückzuführen, sondern repräsentieren Veränderungen in ganzen Hirnnetzwerken [210]. Auch das Essverhalten wird in einem komplexen Hirnnetzwerk reguliert, in welches der Hypothalamus als zentrales Steuerzentrum eingebettet ist [211, 212].

Durch die limitierte Eindringtiefe werden vor allem oberflächlich gelegene Hirnareale stimuliert [213]. Dennoch ist auch die Stimulation von tiefer gelegenen Hirnarealen grundsätzlich, wenn auch mit Einschränkungen, möglich [181, 190, 214]. Auch Hirnareale, die selbst nicht direkt stimuliert werden, sprechen auf die Stimulation an [215, 216] und der Blutfluss wird sowohl in kortikalen als auch subkortikalen Regionen moduliert [215].

tDCS kann, durch gleichzeitige Stimulation einer großen Anzahl funktionell verbundener Neurone, ganze funktionelle Hirnnetzwerke modulieren [217, 218] und damit Synchronizität, Aktivität und Konnektivität verschiedener Hirnareale innerhalb des funktionellen Netzwerkes steigern [217, 219]. Durch die Netzwerkstruktur wird der kleine Effekt, den die Stimulation auf einzelne Neurone hat, amplifiziert [220]. Netzwerke sind sogar empfindlicher gegenüber externen elektrischen Feldern, als einzelne Neurone [221] und die Erregung in einem definierten Hirnareal ist größer, wenn statt des einen Hirnareals, das gesamte funktionelle Netzwerk stimuliert wird [222]. Funktionelle Konnektivität könnte sogar Voraussetzung für eine effektive Stimulation sein [223].

Die Technologie erlaubt heute eine multifokale Stimulation von ganzen Hirnnetzwerken auf der Basis von Bildgebungsstudien, welche Hirnnetzwerke visualisieren [177]. Dies ist der klassischen, bipolaren Methode selbst für einzelne Hirnregionen, überlegen [177, 224]. Der in der vorliegenden Studie gewählte neuartige Ansatz, mit dem Ziel das gesamte funktionelle Hypothalamusnetzwerk zu stimulieren, ist daher vielversprechend.

1.3 Aktuelle Studienlage zu tDCS-Effekten

1.3.1 *Beeinflussung des Essverhaltens durch tDCS*

Mit zunehmendem Wissen über die neurokognitiven Grundlagen der Regulation unseres Essverhaltens (siehe beispielsweise [74, 211]), stellt sich vor dem Hintergrund des Prävalenzanstiegs von Adipositas und T2DM die Frage, wie sich Essverhalten gezielt beeinflussen lässt. Übergewichtige Personen zeigen im Vergleich zu normalgewichtigen eine erhöhte Aktivität in Belohnungszentren, kombiniert mit einer reduzierten Aktivität im PFC und einer schwächeren Konnektivität zwischen diesen Arealen [20]. Diese Veränderungen sind durch eine Gewichtsabnahme potenziell reversibel [225].

In Bezug auf Übergewicht liegt daher der Fokus auf der Inhibierung solcher Hirnareale, die für ein starkes Verlangen nach Essen verantwortlich gemacht werden, wie der orbitofrontale Kortex und der anteriore Gyrus cinguli und der Aktivierung von Hirnarealen, welche für die kognitive Kontrolle und Selbstregulation von Bedeutung sind, insbesondere der PFC [226].

tDCS wurde bereits in mehreren Studien erfolgreich angewandt, um das Verlangen nach Essen und den Appetit zu reduzieren [24-31]. Eine reduzierte Kalorienaufnahme zeigte sich sowohl nach einmaliger [24, 28] als auch nach mehrmaliger Stimulation [27, 227]. Ein Effekt auf das Körpergewicht konnte aber nur bei einer dieser Studien, beim Vergleich von anodaler zu kathodaler Stimulation, nicht im Vergleich zu sham nachgewiesen werden [227]. Die Stimulation kann allerdings die Gewichtsabnahme bei hypokalorischer Diät unterstützen [228].

Nicht alle Studien finden eindeutige Ergebnisse. Zwei Studien konnten zwar ein reduziertes Verlangen nach süßem Essen, aber keine Reduktion der Kalorienaufnahme nachweisen [25, 26]. Andere Studien fanden keinerlei Stimulationseffekt [229-233] oder fanden nur dann einen Effekt, wenn Persönlichkeitsmerkmale wie Impulsivität mit in die Analyse einbezogen wurden [234]. Eine Studie verzeichnete sogar eine Zunahme des Hungers und des Verlangens nach Essen sowie eine erhöhte Fehlerrate in einer Konzentrationsaufgabe [235]. Jedoch sind diese unerwarteten Effekte möglicherweise auf die in dieser Studie durchgeführte Inhibition des Kleinhirns zurückzuführen [235].

Bisher liegen nur wenige Studien zu Langzeiteffekten vor, obwohl bekannt ist, dass mehrmalige Stimulationen den Effekt verstärken [236, 237].

Die wiederholte Stimulation des PFC über fünf Tage konnte das Verlangen nach Essen bis zu 30 Tage reduzieren [29]. Nach täglicher Stimulation über acht Tage war eine Reduktion der Kalorienaufnahme nachweisbar, die insbesondere auf eine reduzierte Kohlenhydrataufnahme zurückzuführen war und nach einmaliger Stimulation noch nicht erkennbar war [27].

In einer Studie über zwei Wochen mit achtmaliger Stimulation zeigten die aktiv stimulierten Versuchspersonen bereits in der ersten Woche einen Gewichtsverlust, noch vor Beginn der hypokalorischen Diät [228]. Nach vier Wochen konnten die stimulierten Versuchspersonen außerdem einen stärkeren Gewichtsverlust verzeichnen als die Kontrollgruppe [228].

Bei übergewichtigen Versuchspersonen führte die anodale Stimulation im Vergleich zur kathodalen Stimulation, zu einer signifikanten Reduktion der Kalorienaufnahme, insbesondere durch Fett und Getränke und nachfolgend zur Gewichtsabnahme [227]. Die sham Stimulation führte zu keiner Gewichtsveränderung [227]. Allerdings war die daraufhin durchgeführte, größere Follow-up Studie weniger vielversprechend, da zwar eine signifikante Abnahme des Verlangens nach Essen und des Hungers bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham beobachtet wurde, sich dies jedoch nicht in einer reduzierten Kalorienaufnahme oder Gewichtsabnahme widerspiegelte [238]. Nach sechs Wochen wiederholter Stimulation konnte jedoch eine reduzierte Kalorienaufnahme in einem Snack-Test bei sattten Versuchspersonen nachgewiesen werden [238].

Bei übergewichtigen Menschen [25, 29, 227, 228, 234, 238] und Menschen mit einer Binge-Eating-Störung [30] konnten ähnliche Ergebnisse wie zuvor beschrieben erzielt werden, sodass die Effekte im Allgemeinen übertragbar zu sein scheinen. Bei Adipositas per magna ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) führte eine Kombination aus Stimulation des PFC und kognitivem Training zu einer reduzierten Kalorienaufnahme, allerdings nicht zu einer Gewichtsabnahme [239]. Die zu Studienbeginn beobachtete Dominanz des linken PFC (siehe auch [12]) konnte nach einer Woche kathodaler Stimulation reduziert werden und gleichzeitig wurde die Zunahme der interhemisphärischen Konnektivität als Prädiktor für die Gewichtsabnahme identifiziert [239].

Zudem bestehen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen reflektierter Nahrungsmittelauswahl und stimulationsinduzierter Reduktion des Verlangens nach Essen [26]. Außerdem ist die Verbesserung der inhibitorischen Kontrolle durch tDCS [28, 228, 240] ein Prädiktor für weniger Kontrollverlust bei der Nahrungsaufnahme [228].

Eine aktuelle Studie berichtete, dass übergewichtige Frauen mit einer COMT Met Deletion nicht in gewünschter Weise auf die Stimulation ansprachen, sondern im Langzeitverlauf sogar an Gewicht zunahmten [241]. Damit bekräftigte die Arbeitsgruppe ihre Hypothese, dass der COMT Val158Met Genotyp einen erheblichen Einfluss auf die Varianz bei Appetit-Effekten nach Stimulation des PFC hat [242].

Vorangegangene Studien platzierten die anodale Elektrode in der Mehrzahl über dem rechten PFC, aber auch bei Stimulation des linken PFC konnten Effekte nachgewiesen werden [24, 227, 238]. Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass die Stimulation des linken PFC genauso effektiv [236, 237, 243] oder sogar effektiver [31, 244] ist als die Stimulation des rechten PFC.

Die Stimulation des PFC kann also in einigen, aber nicht allen Studien das Verlangen nach Essen, den Appetit, die Kalorienaufnahme und das Körpergewicht reduzieren. Eine aktuelle Metaanalyse [236] findet, entgegen einer älteren Arbeit [245], auch nach einmaliger Stimulation einen signifikanten Effekt auf das Verlangen nach Essen. Dabei gilt zu bedenken, dass ein Nulleffekt bei der geringen Anzahl an Studien und großer Heterogenität in Studiendesign und Ergebnissen schwer zu interpretieren ist [31]. Hinzu kommt der große Einfluss von Erwartungen [231, 233], sodass eine gut durchdachte Kontrollbedingung essentiell ist, die nicht bei allen Studien gleich war. Bei den vorliegenden Studien ist demnach eine große interindividuelle Variabilität zu verzeichnen, die im Bereich der Essverhaltensmanipulation zusätzlich zur bereits beschriebenen, generellen Varianz bei tDCS-Studien (siehe 1.2.3) zu berücksichtigen ist.

Unserem Wissen nach, liegt bislang keine Studie vor, welche mithilfe transkranieller Gleichstromstimulation das funktionelle Hypothalamusnetzwerk zu stimulieren versuchte. Mithilfe tiefer Hirnstimulation des Hypothalamus konnten aber bereits signifikante Auswirkungen auf das Essverhalten nachgewiesen werden [246].

1.3.2 Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch tDCS

Durch den Zusammenhang von Adipositas und T2DM und die bereits beschriebenen zerebralen Kontrollmechanismen der peripheren Glukose- und Insulinspiegel ist in den letzten Jahren auch die Diabetesintervention mittels tDCS untersucht worden.

Binkofski et al. [247] zeigten, dass die durch anodale Stimulation induzierte neuronale Aktivierung zu einem hohen zerebralen Energieverbrauch führt und dass dieser mit einer verstärkten systemischen Glukosetoleranz einhergeht. Darüber hinaus reduzierte sich die Aktivität der neurohumoralen Stressachse [247]. Diese Ergebnisse wurden später in zwei weiteren Studien repliziert [248, 249]. Die anodale Stimulation konnte die Blutzuckerspiegel signifikant senken, ein Effekt, der nach mehrmaliger Stimulation immer länger anhielt [248]. Die periphere Glukosetoleranz verbesserte sich durch die Stimulation [249], die Insulinspiegel änderten sich allerdings nicht [248].

Eventuell führte der erhöhte zerebrale Energieumsatz insulinunabhängig zu einer Steigerung der Glukoseaufnahme über die Blut-Hirn-Schranke und damit zu einer Senkung der peripheren Blutzuckerspiegel [248-250]. Andererseits führte die Stimulation initial zu einer Abnahme der ATP-Konzentration, was zur Aktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle des Hypothalamus geführt haben könnte, welche die hepatische Glukoneogenese unterdrücken [121, 247, 249]. Die reduzierte Aktivität der neuronalen Stressachse spricht in jedem Fall für eine Involvierung des Hypothalamus [249]. Der genaue Zusammenhang zum Blutzuckerspiegel bleibt aber unklar.

Die beschriebenen Studien wurden mit gesunden, normalgewichtigen, männlichen Versuchspersonen durchgeführt. Die Effekte sind bei übergewichtigen Versuchspersonen deutlich schwächer ausgeprägt [251]. Dies könnte auf eine gestörte Energie-Homöostase des Gehirns zurückzuführen sein [252], was gleichermaßen die gesteigerte Nahrungsaufnahme bei Übergewicht erklären könnte [251].

1.3.3 Beeinflussung der inhibitorischen Kontrolle durch tDCS

Reaktionsunterdrückung bedeutet willkürliches Stoppen nicht länger notwendiger oder unangebrachter Aktionen und ist damit die Voraussetzung für flexibles und zielgerichtetes Verhalten [253]. Damit ist die Reaktionsunterdrückung eine wesentliche Komponente der kognitiven Kontrolle [240]. Reaktionsunterdrückung ist ein Top-Down Prozess, bei dem höhere kognitive Prozesse niedrigere kontrollieren und damit auch stoppen können, sofern der Stopp-Prozess schneller ist als der Go-Prozess [254, 255]. Der Stoppstimulus führt zu einer Aktivierung des PFC, der Basalganglien und des supplementären Motorkortex [253]. Der Abbruch einer bereits begonnenen Reaktion führt zu einer stärkeren Aktivierung als die reine Reaktionsunterdrückung [256]. Für weitergehende Informationen zu neuronalen Grundlagen der Reaktionsunterdrückung sei auf ausführliche Reviews verwiesen [256-259].

Die Stop Signal Task (SST) ist eine Aufgabe, bei der so schnell wie möglich eine zuvor definierte motorische Reaktion auf ein visuelles Signal ausgeführt werden soll, diese Reaktion aber unterdrückt werden muss, wenn zusätzlich ein auditives Signal ertönt. Die SST und insbesondere die Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRT, Stop Signal Reaction Time) [253] gelten als geeignet, um die kognitiven Kontrollprozesse zur Reaktionsunterdrückung zu testen [253-255, 260].

Die SSRT ist bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie ADHS und Binge-Eating-Störung nachweislich verlängert [261] und korreliert mit der Impulsivität [262]. Sowohl übergewichtige Kinder als auch übergewichtige Erwachsene zeigen impulsiveres Verhalten und eine verlängerte SSRT im Vergleich zur entsprechenden normalgewichtigen Kontrollgruppe [263, 264], möglicherweise aufgrund einer zentralen Insulinresistenz [265].

Nach einwöchiger Stimulation des PFC in Kombination mit kognitivem Training konnte eine Tendenz zur Verbesserung der Reaktionsunterdrückung festgestellt werden [239]. Nach anodaler Stimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus an vier aufeinanderfolgenden Tagen, konnte eine stärkere Verbesserung der Leistung in der SST nachgewiesen werden, als bei alleiniger Durchführung der SST [266].

Selbst nach einmaliger anodaler Stimulation des PFC konnten signifikant bessere Leistungen in der SST gezeigt werden als ohne aktive Stimulation [261, 267, 268], beziehungsweise als bei einer posterioren Kontrollstimulation [269].

Dass die Stimulation trotz unveränderter Reaktionszeit zur Verbesserung der SSRT führt, ist durch die verbesserte inhibitorische Kontrolle zu erklären [267, 268, 270]. Eine Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass tDCS einen signifikanten Effekt auf die inhibitorische Kontrolle haben kann [240]. Dieser ist abhängig von der Elektrodenpositionierung und vermutlich stärker ausgeprägt bei Stimulation des inferioren Gyrus frontalis, einem Teil des ventrolateralen PFC [271], als bei Stimulation des gesamten PFC [240, 261]. Zusätzlich konnte mithilfe von Elektroenzephalogramm (EEG)-Signalen eine Verbesserung der inhibitorischen Kontrolle durch die Stimulation gezeigt werden, sowohl während der SST [272, 273], als auch während einer Go-/No-Go-Aufgabe, welche der SST ähnelt [28].

Interessant ist zudem, dass die Ergebnisse bei kathodaler Stimulation schlechter sind als bei sham Stimulation [274]. Die anodale Stimulation des supplementären Motorkortex führt zu einer Verbesserung der Leistung in der SST [270, 273, 275], während die kathodale Stimulation zu einer Verschlechterung führt [275]. Es ist anzunehmen, dass die anodale Stimulation des rechten PFC die inhibitorische Kontrolle sowie die Aufmerksamkeit verbessert, wohingegen die kathodale Stimulation den gegenteiligen Effekt hat [271].

Nicht alle Studienergebnisse zeigen in dieselbe Richtung. Eine Metaanalyse konnte keinen Effekt einer einmaligen Stimulation nachweisen, weder auf allgemeine kognitive Funktionen noch auf die inhibitorische Kontrolle [276]. Eine andere Metaanalyse konnte keinen Unterschied bezüglich der Elektrodenpolarität finden [240]. Auch hier sei nochmal auf die große Varianz der Ergebnisse bei tDCS-Studien aufgrund bereits beschriebener Gründe verwiesen.

1.4 Fragestellung

Die Notwendigkeit einer effektiven Diabetesprävention ist angesichts der epidemiologischen Entwicklungen unverkennbar. In verschiedenen Studien konnte die langfristige Effektivität einer solchen Lebensstilmodifikation zur Prävention des T2DM nachgewiesen werden [277-281]. Für Menschen mit Prädiabetes ist durch eine Lebensstiländerung, die eine Anpassung der Ernährungsgewohnheiten und eine Gewichtsnormalisierung umfasst, eine Risikoreduktion um 40-70 % zu erwarten [7]. Die Einhaltung einer Diät erfordert dabei eine Vielzahl kognitiver Funktionen [282]. Die Stärkung der zugrundeliegenden Hirnareale durch tDCS und die damit verbundene Beeinflussung des Essverhaltens könnte somit einen entscheidenden Beitrag zur Prävention des T2DM leisten.

Ziel dieser Pilotstudie war es, bei Personen mit hohem Risiko einen T2DM zu entwickeln, durch Applikation von transkraniellm Gleichstrom das funktionelle Hypothalamusnetzwerk zu stimulieren und die Auswirkungen dieser Stimulation auf das Essverhalten zu untersuchen. Dabei wurden die tatsächliche Kalorienaufnahme, die Angaben zum subjektiven Hungergefühl und Verlangen nach Essen sowie die inhibitorische Kontrolle untersucht.

Unserem Wissen nach liegt bislang keine Studie vor, welche einen ähnlichen Ansatz wählte, weswegen in dieser Studie zwei aktive Stimulationsprotokolle (anodal und kathodal) und eine Scheinstimulation (sham) als Kontrolle durchgeführt wurden.

Des Weiteren wurden alle Neben- sowie Nachwirkungen der Stimulation erfasst.

Ergebnisse dieser Studie dienen als Grundlage zur Planung von Folgestudien. In diesen soll das Protokoll, welches sich in dieser Studie als am vielversprechendsten in Bezug auf eine mögliche Diabetesintervention abzeichnet, weiter genutzt werden, um den Effekt nach mehrmaliger Anwendung zu evaluieren.

Für diese Studie wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Die aktive Stimulation reduziert das subjektive Hungergefühl, Verlangen nach Essen sowie die tatsächliche Kalorienaufnahme im Vergleich zur Kontrollbedingung (sham Protokoll).
2. Männer und Frauen unterscheiden sich in ihrem Ansprechen auf die Stimulation, beziehungsweise den Auswirkungen dieser.
3. Persönlichkeitsmerkmale (insbesondere Impulsivität) und metabolische Parameter (insbesondere die periphere Insulinsensitivität) beeinflussen die Effekte der Stimulation.
4. Die Stimulation führt zu einer Stärkung der inhibitorischen Kontrolle, welche sich wiederum positiv auf das Essverhalten auswirkt. Erwartet wurde in diesem Zusammenhang eine Verbesserung der Leistung in der Stop Signal Task, insbesondere während der anodalen Stimulation.
5. Die Stimulation zeigt keine oder milde Neben- und Nachwirkungen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Im November 2019 begann das Studienzentrum der Medizinischen Klinik IV in Tübingen mit der Rekrutierung. Aufgrund der Corona-Pandemie musste diese im März 2020 abgebrochen werden, sodass das ursprüngliche Ziel von 20 Versuchspersonen nicht erreicht werden konnte.

Zunächst wurden E-Mails über den Klinik- und Universitätsverteiler sowie über den Verteiler des Studienzentrums der Universität Tübingen versandt. Interessierte wurden daraufhin telefonisch kontaktiert, um Ein- und Ausschlusskriterien zu besprechen und Rückfragen zu beantworten. Alle Versuchspersonen wurden umfassend aufgeklärt, über die Datenschutzbestimmungen sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme unterrichtet und erklärten sich schriftlich einverstanden mit der Studienteilnahme.

In die Studie eingeschlossen wurden Personen zwischen 20 und 60 Jahren mit bekanntem Prädiabetes (Blutzuckerkonzentration nüchtern: 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l); Blutzuckerkonzentration zwei Stunden nach Gabe von Glukose: 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l); Langzeitblutzuckerwert HbA1c: 5,7-6,4 %). Zusätzlich wurden Personen eingeschlossen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines T2DM aufwiesen. Diese wurden anhand eines BMI von 25,5-35 kg/m² und einem Taillenumfang von >80 cm bei Frauen, beziehungsweise >94 cm bei Männern, identifiziert. Diese Werte wurden von den Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms [283] abgeleitet und entsprechen den Grenzwerten für abdominelle Adipositas [284].

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine schwere Grunderkrankung, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, häufige stärkere Kopfschmerzen und Epilepsie sowie ein manifester T2DM. Des Weiteren wurden schwangere und stillende Frauen sowie Personen mit MRT-Kontraindikationen ausgeschlossen. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden Personen mit vorausgegangener bariatrischer Operation sowie Personen, die zeitgleich an einer pharmazeutischen Studie oder Lebensstil-Interventions-Studie teilnahmen, ausgeschlossen.

In Abbildung 2 ist der Ablauf der Rekrutierung dargestellt.

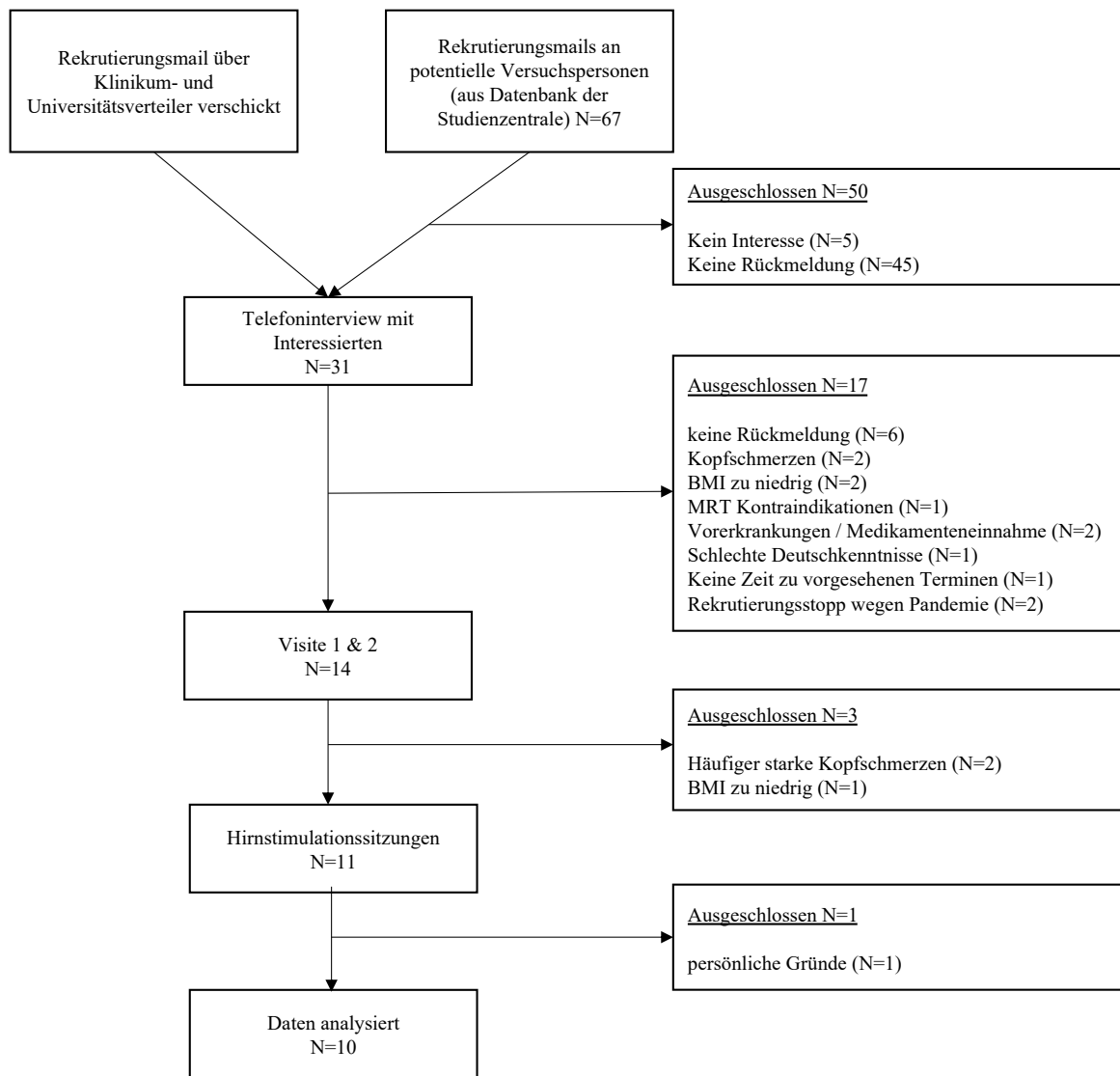


Abb. 2: Rekrutierungsablauf

Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf der Versuchspersonenrekrutierung. Nach Versenden von Rekrutierungsmails über Klinik- und Universitätsverteiler wurden mit allen 31 Interessierten Telefoninterviews durchgeführt. Daraufhin wurden 14 Personen zu den Voruntersuchungen eingeladen, wovon drei ausschieden. Eine Person wollte die Studie nach der dritten Visite aus persönlichen Gründen abbrechen, zehn Versuchspersonen durchliefen die gesamte Studie.

2.2 Studienaufbau

Diese Hirnstimulationsstudie war eine kontrollierte, prospektive, pseudorandomisierte, doppelt-verblindete Studie, welche von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt wurde (Projektnummer: 243/2019BO1) und bei clinicaltrial.gov registriert wurde (NCT04052399).

Einen Überblick über den Studienablauf bietet Abbildung 3.

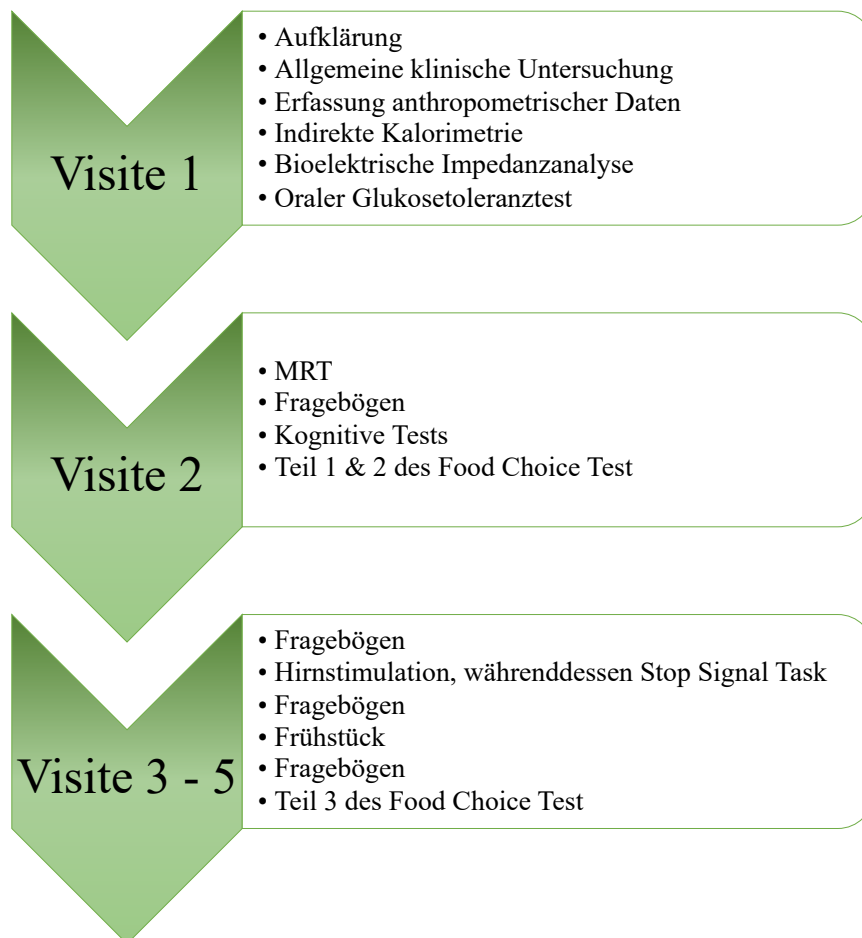


Abb. 3: Studienablauf

In dieser Abbildung wird der Studienablauf veranschaulicht. Die Studieninhalte verteilen sich für jede Versuchsperson auf fünf Tage, wobei Tag drei bis fünf identisch aufgebaut waren und je fünf bis acht Tage auseinander lagen. An Tag eins und zwei wurden Voruntersuchungen durchgeführt. An Tag drei bis fünf fanden die Hirnstimulationen mit drei verschiedenen Protokollen und anschließendem Frühstück statt. Der Zeitaufwand betrug für die Versuchsperson insgesamt etwa elf Stunden.

2.3 Visite 1

Am ersten Visitentag, dem sogenannten „Screening“, kamen die Versuchspersonen morgens nüchtern (keine Nahrungsaufnahme seit 20:00 Uhr des Vorabends, kein Nikotin oder Alkohol, keine Medikamente, Wasser nur schluckweise) in die Studienzentrale, um dort aufgeklärt zu werden und eine allgemeine klinische Untersuchung zu durchlaufen. Hierbei wurden anthropometrische Daten wie Körpergröße, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang erfasst. Aus diesen Daten wurden der Body-Mass-Index (BMI) und die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) berechnet (siehe 2.3.1). Daraufhin wurde mithilfe der indirekten Kalorimetrie (siehe 2.3.2.1) der Ruheenergieverbrauch gemessen und eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (siehe 2.3.2.2) erhoben. Zuletzt wurde bei der Mehrzahl der Versuchspersonen ein vollständiger oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt (siehe 2.3.2.3). Bei Versuchspersonen deren letzter Test weniger als ein Jahr zurücklag genügte eine basale Blutentnahme, um den HbA1c und den Nüchternblutzucker zu bestimmen.

2.3.1 Erfassung anthropometrischer Daten

Die Versuchspersonen wurden morgens, nüchtern, bei entleerter Blase, bekleidet, aber ohne Schuhe, auf einer geeichten Standwaage gewogen. Zur Berücksichtigung der Masse der Kleidung wurde standardmäßig ein Kilogramm vom gemessenen Gewicht abgezogen. Die Körpergröße wurde mit einem portablen Stadiometer Seca799® (seca gmbh & co. kg., Hamburg, Deutschland) bestimmt. Aus Körpergröße und -gewicht wurde der BMI nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$$

Die Klassifikation von Übergewicht und Adipositas richtet sich nach dem BMI:

| Klassifikation | BMI [kg/m²] |
|-----------------------|-------------------------------|
| Untergewicht | <18,5 |
| Normalgewicht | 18,5 – 24,99 |
| Übergewicht | 25 – 29,99 |
| Adipositas Grad I | 30 – 34,99 |
| Adipositas Grad II | 35 – 39,99 |
| Adipositas Grad III | ≥ 40 |

[285]

Körperumfänge wurden im Stehen in Expiration gemessen. Der Taillenumfang wurde zwischen unterem Rippenbogen und dem Beckenkamm, oberhalb des Bauchnabels gemessen. Zur Erfassung des Hüftumfangs wurde das Maßband an der breitesten Stelle des Gesäßes unterhalb des Beckenkamms angelegt.

Aus diesen Daten wurde die WHR nach folgender Formel berechnet:

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}}$$

2.3.2 Stoffwechseluntersuchungen

2.3.2.1 Indirekte Kalorimetrie

Der Ruheenergieverbrauch wurde mithilfe der indirekten Kalorimetrie gemessen. Hierzu wurde ein Vyntux CPX-Gerät® (Vyair Medical GmbH, Hoechberg, Deutschland) verwendet. Zur Messung saßen die Versuchspersonen ruhig in einem abgeschlossenen Raum mit einer transparenten Haube über dem Kopf. Das Gerät misst die aufgenommene Sauerstoffmenge und die abgegebene Kohlenstoffdioxidmenge für etwa 30 Minuten.

Bei der Verstoffwechslung von Nährstoffen wird Sauerstoff verbraucht und es entsteht Kohlenstoffdioxid. Das Verhältnis von abgegebenem Kohlenstoffdioxid und aufgenommenem Sauerstoff wird als Respiratorischer Quotient (RQ) bezeichnet und ist abhängig von der Nahrungszusammensetzung [286].

2.3.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) dient der Messung der Körperzusammensetzung, insbesondere der Erfassung des Körperfettgehalts. Sie ist nicht-invasiv und liefert schnelle, reproduzierbare Ergebnisse [287]. Die Messung beruht auf dem Hintergrund, dass verschiedene Körperkompartimente eine unterschiedliche Leitfähigkeit aufweisen [288]. Bei der BIA wird ein schwacher elektrischer Strom (400 μ A, 50 kHz, 1-5 kOhm) durch den Körper geleitet und dabei der Gesamtkörperwiderstand (Impedanz) gemessen, um dann auf die verschiedenen Körperkompartimente rückzuschließen [289, 290].

Für diese Studie wurde das Gerät BIA 101® (Akern, Florenz, Italien) genutzt. Die Untersuchung erfolgte morgens nüchtern in der Studienzentrale. Die Versuchspersonen lagen in einem geschlossenen Raum entspannt auf dem Rücken, die Beine und Arme sollten dabei den Körper nicht berühren. Die Messung erfolgte mit vier Elektroden, je eine Messelektrode am Ulnakopf und Außenknöchel und je eine stromgebende Elektrode an den Grundgelenken der Mittelfinger und der dritten Zehe.

2.3.2.3 Oraler Glukosetoleranztest

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) dient zur Evaluation der Insulinsensitivität [291]. Die WHO empfiehlt diesen zur Diagnostik eines T2DM, da sich über die alleinige Bestimmung des Nüchternblutzuckers etwa 30 % der Diabetesfälle nicht diagnostizieren lassen [292]. Des Weiteren gilt der oGTT als die einzige Möglichkeit, eine abnorme Glukosetoleranz bei asymptomatischen Personen festzustellen [292].

Die Versuchspersonen kamen hierzu morgens nüchtern in die Studienzentrale. Sie wurden dazu angehalten, an den Tagen zuvor ihre üblichen Ess- und Bewegungsgewohnheiten beizubehalten und am Vortag sowie Morgen vor dem Test starke körperliche Belastung zu vermeiden. Nach einer basalen Blutentnahme tranken die Versuchspersonen im Sitzen in drei Minuten eine standardisierte Lösung (Accu Check-Dextro O.G.-T. ® 300 ml (Hoffmann - La Roche AG, Mannheim, Deutschland)), welche 75 g Glukose enthält. Nach 30, 60, 90 und 120 Minuten wurde Blut entnommen. Während des Tests sollten die Versuchspersonen ruhig sitzen oder liegen, sich nicht körperlich betätigen aber auch nicht einschlafen.

Neben dem Plasmazucker wurden Insulinspiegel, Proinsulin, C-Peptid und freie Fettsäuren bestimmt. Bei der basalen Blutentnahme wurden darüber hinaus noch Elektrolyte, Kreatinin, Transaminasen, Koagulation, Schilddrüsenhormone und der HbA1c (HLC-723G8 (Tosoh Bioscience GmbH, Griesheim, Deutschland) bestimmt. Aus den im oGTT erhobenen Blutzucker- und Insulinwerten wurde jeweils der Insulinsensitivitätsindex (ISI) nach Matsuda berechnet, welcher eine Annäherung an die Bestimmung der Gesamtkörperinsulinsensitivität erlaubt [291]:

$$\text{Matsuda - ISI} = \frac{10000}{\sqrt{(BZ_0 * Ins_0) * (BZ_{mean} * Ins_{mean})}}$$

BZ_0 = Nüchtern- Blutzuckerkonzentration [mmol/l]

Ins_0 = Nüchtern-Insulinkonzentration [pmol/l]

BZ_{mean} = durchschnittliche Blutzuckerkonzentration während des oGTT

Ins_{mean} = durchschnittliche Insulinkonzentration während des oGTT

2.4 Visite 2

Am zweiten Visitentag kamen die Versuchspersonen zur Magnetresonanztomographie (MRT) (siehe 2.4.1). Im Anschluss hatten die Versuchspersonen die Gelegenheit ihr mitgebrachtes Frühstück zu verzehren, sodass sie bei den folgenden neuropsychologischen Tests nicht nüchtern waren. Zunächst waren sechs „Trait“ Fragebögen am iPad auszufüllen (siehe 2.4.2). Daraufhin wurden, ebenfalls am iPad, kognitive Tests bearbeitet (siehe 2.4.3). Zuletzt wurden die ersten beiden Teile (Health und Liking) des Food Choice Tests durchgeführt (siehe 2.4.4).

Bei Versuchspersonen, welche erst kürzlich entsprechende MRT-Untersuchungen im Rahmen anderer Studien hatten, konnten diese Aufnahmen übernommen werden und alle weiteren Tests des zweiten Visitentages an den ersten Visitentag angehängt werden.

2.4.1 Magnetresonanztomographie

Um Hirnläsionen auszuschließen und anatomische Besonderheiten abzuklären, wurde eine anatomische Hirnaufnahme gemacht. Hierzu wurde ein 3.0 Tesla Prisma/Prismafit Magnetom (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit 20 Kanal Kopfspule verwendet. Bei auffälligen Zufallsbefunden wurden diese ärztlich abgeklärt und entsprechend mitgeteilt.

2.4.2 „Trait“ Fragebögen

Die sechs „Trait“ Fragebögen wurden einmalig an einem iPad (Unipark-Software; Questback AS, Oslo, Norwegen) ausgefüllt und werden im Folgenden kurz beschrieben.

Im überarbeiteten Becks-Depressions-Inventar (BDI-II) [293, 294] sind zu 21 möglichen Symptomen einer Depression jeweils vier Aussagen mit steigendem Schweregrad gelistet. Die Versuchspersonen sollten aus jeder Gruppe die Aussage auswählen, die am besten beschreibt, wie sie sich in den letzten 14 Tagen, einschließlich des Bearbeitungstages, gefühlt haben. Zur Auswertung werden die Werte der einzelnen Aussagen (0-3) addiert, wobei der Summenwert die Schwere der depressiven Symptomatik angibt [295].

Im STAI-T (State Trait Angstinventar - Trait) Fragebogen sind verschiedene Aussagen aufgelistet. Es ist anzugeben, wie sehr diese im Allgemeinen mit den eigenen Gefühlen übereinstimmen. Mithilfe eines errechneten Summenwertes (20-80) [296] soll Angst als Persönlichkeitseigenschaft erfasst werden [297, 298].

Der Fragebogen EDE (Eating Disorder Examination) fragt ab, an wie vielen der letzten 28 Tage ein beschriebenes Essverhalten auftrat [299]. Thematisiert wird die bewusste Gewichtsregulation, Nahrungsrestriktion und Gefühle bezüglich des Körpergewichts und des Essverhaltens. Die Fragen werden vier Subskalen zugeordnet: „gezügelt Essen“, „essensbezogene Sorgen“, „Gewichtssorgen“ und „Figursorgen“ [300].

Der FEV (Fragebogen zum Essverhalten) ist die deutsche Version des „Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ) [301]. Dieser beinhaltet 52 Fragen zum Essverhalten, Diäten und Schwierigkeiten beim Essen. Die drei Subskalen bilden Dimensionen des menschlichen Essverhaltens ab: „Kognitive Kontrolle des Essverhaltens“, „Störbarkeit des Essverhaltens“ und „erlebte Hungergefühle“ [302].

Der Fragebogen BIS-15 ist eine abgewandelte Form der Barratt Impulsiveness Scale [303, 304]. Die Versuchspersonen sollten bei 15 Aussagen bezüglich Spontanität, Konzentrationsfähigkeit und Planung angeben, wie häufig diese auf sie zutreffen. Je fünf dieser Aussagen werden zu einer Subskala zusammengefasst, diese sind „nicht-planende“, „motorische“ und „aufmerksamkeitsbasierte“ Impulsivität [305].

FCQ-T steht für „Food Craving Questionnaire - Trait“ und beinhaltet eine Liste mit „Aussagen [...], die Gefühle, Gedanken, Wünsche, Versuchungen und Gelüste mancher Menschen in Bezug auf Nahrungsmittel und Essen beschreiben.“ (FCQ-T). Insbesondere werden Verlangen nach, beziehungsweise Emotionen beim Essen erfasst. Die Versuchspersonen sollten markieren, „welche der Aussagen im Allgemeinen auf sie zutreffen, beziehungsweise wie häufig sie auf diese Weise denken oder fühlen“ (FCQ-T). Die Subskalen sind: „Intentionen“, „Verstärkung“, „Gedanken“, „Kontrolle“, „Schuldgefühle“, „Erleichterung“, „Emotionen“, „Signale“, „Hunger“ [306, 307].

2.4.3 *Kognitive Tests*

Die „Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)“ wurde an der Universität Cambridge entwickelt und ist heute kommerziell verfügbar. Sie umfasst eine Vielzahl sensitiver, präziser und standardisierter Tests zu kognitiven Funktionen, welche mit neuronalen Netzwerken korrelieren [308]. Die für diese Studie ausgewählten Tests prüfen vor allem Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit (MOT, RTI, RVP) sowie die Gedächtnisleistung (PAL, PRM, SWM, DMS) [308].

Zur Bearbeitung saßen die Versuchspersonen in aufrechter und bequemer Position in einem ruhigen Raum. Die Aufgaben wurden an einem iPad mit dem Zeigefinger der dominanten Hand durchgeführt und nahmen insgesamt etwa 35-50 Minuten in Anspruch. Die Versuchspersonen wurden angehalten, möglichst keine oder nur sehr kurze Pausen zu machen. Die Tests bedürfen keinem technischen Vorwissen oder zusätzlicher Erläuterung durch die Studienleitung. Vorangehende Übungsdurchgänge gewährleisteten das Verständnis für die Aufgabe. Dennoch stand die Studienleitung für etwaige Rückfragen zur Verfügung. Damit sich die Versuchspersonen nicht beobachtet fühlten, war Ihnen bewusst, dass die Studienleitung keine Sicht auf den Bildschirm hatte.

In der *Motor Screening Task* (MOT) wurde zunächst sichergestellt, dass die Versuchspersonen keine grundlegenden Schwierigkeiten mit Sensomotorik oder Aufgabenverständnis haben, welche die Leistungen in den folgenden Tests beeinträchtigen würden. Des Weiteren sollten sich die Versuchspersonen hierbei mit dem iPad vertraut machen. Bei dieser Aufgabe mussten auf dem Bildschirm pink aufleuchtende Kreuze so schnell und präzise wie möglich berührt werden.

Bei der *Reaction Time* (RTI) - Aufgabe musste ein Kreis am unteren Bildschirmrand gedrückt gehalten werden, bis einer von fünf Kreisen am oberen Bildschirmrand aufleuchtete. Dieser musste dann mit demselben Finger so schnell wie möglich berührt werden. Evaluiert wurden Reaktionszeit und Bewegungszeit.

Die *Rapid Visual Information Processing* (RVP) - Aufgabe prüfte die Fähigkeit zur fortwährenden Aufmerksamkeit. Dazu wurden nacheinander 100 Ziffern pro Minute präsentiert. Die Versuchspersonen sollten eine Taste drücken, wenn eine vorgegebene Abfolge dreier Ziffern gezeigt wurde. Wenn diese Aufgabe der Versuchsperson vergleichsweise leichtfiel, wurde sie wiederholt und die Versuchsperson musste auf drei unterschiedliche Zahlenfolgen gleichzeitig achten. Ausgewertet wurden die Geschwindigkeit, die Fehlerwahrscheinlichkeit sowie die Wahrscheinlichkeit, dass die Versuchsperson drückte, wenn die richtige Abfolge erschien (Sensitivität).

In der *Spatial Working Memory* (SWM) - Aufgabe wurden bis zu zwölf Kästchen gezeigt, welche sich durch Antippen öffnen ließen. Durch Ausprobieren sollte herausgefunden werden, welches einen gelben Kreis enthält. Es galt alle Kreise zu finden und dabei möglichst selten bereits geleerte oder bereits geöffnete Kästchen erneut antippen. Ausgewertet wurden die Fehlerrate und die Strategienutzung zur Aufgabenlösung.

Bei der *Paired Associates Learning* (PAL) - Aufgabe sahen die Versuchspersonen nacheinander den Inhalt mehrerer kreisförmig angeordneter Kästchen. Nachdem alle Kästchen einmal geöffnet wurden, wurden in der Bildschirmmitte nacheinander nochmals die gleichen Muster gezeigt. Die Versuchspersonen mussten diese nun den Kästchen zuordnen, von denen sie meinten, die Muster zuvor präsentiert bekommen zu haben. Ausgewertet wurden Merkfähigkeit, Fehlerrate und Anzahl an Versuchen, die benötigt wurden, um die Aufgabe zu lösen.

Die *Pattern Recognition Memory* (PRM) - Aufgabe diente der Beurteilung der visuellen Wiedererkennung. Nacheinander wurden zwölf (im zweiten Durchlauf 24) komplexe, abstrakte und nicht zu verbalisierende Muster auf dem Bildschirm präsentiert. Daraufhin erschienen immer zwei Muster, wovon eines neu und eines zuvor präsentiert worden war. Die Versuchspersonen sollten dann das jeweils bekannte Muster berühren. Im Anschluss erschienen nochmals neue Muster, allerdings erfolgte die Abfrage erst 20 Minuten später, nachdem in der Zwischenzeit andere Aufgaben durchgeführt wurden. Ausgewertet wurde der prozentuale Anteil an richtigen Antworten.

Zuletzt führten die Versuchspersonen eine weitere Aufgabe zu visueller Wiedererkennung und Zuordnung durch (*Delayed Matching Sample*, DMS). Hierzu wurde ein komplexes, abstraktes, nicht zu verbalisierendes Muster präsentiert, welches aus vier vorgeschlagenen Mustern wiedererkannt werden musste. Die Zeitspanne zwischen Musterpräsentation und -auswahl war hierbei unterschiedlich lang (0, 4 oder 12 Sekunden). Ausgewertet wurden die Fehlerrate und die Fehlerwahrscheinlichkeit nach einer inkorrekten Antwort.

2.4.4 Food Choice Test Teil 1 & 2

Der Food Choice Test wurde ursprünglich entwickelt, um Selbstkontrolle bei gesunden Personen zu untersuchen [83]. Die Retest-Reliabilität ist hoch [309]. Zur Stimuluspräsentation wurde die Software Presentation (Neurobehavioral Systems Inc, www.neurobs.com) genutzt. Die Fotos wurden aus einer standardisierten Datenbank entnommen (<http://nutritionalneuroscience.eu>) [310]. Der Test bedarf keinerlei Vorwissen oder Lernen, es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Für die ersten beiden Teile des Food Choice Tests wurden jeweils 95 Fotos verschiedenster Speisen (50 hochkalorisch, 45 niedrigkalorisch) gezeigt, welche durch Drücken der Tasten 1-5 zu bewerten waren.

Im Durchlauf „Health“ mussten die Versuchspersonen bewerten, wie gesund sie die gezeigten Speisen finden (1 = sehr ungesund, 2 = ungesund, 3 = neutral, 4 = gesund, 5 = sehr gesund). Im Durchlauf „Liking“ mussten die Versuchspersonen bewerten, wie lecker sie die gezeigten Speisen finden (1 = gar nicht lecker, 2 = nicht lecker, 3 = neutral, 4 = lecker, 5 = sehr lecker).

Die Reihenfolge, in der die Versuchspersonen die beiden Aufgaben bearbeiteten, wurde randomisiert, um Reihenfolgeeffekte auszuschließen.

Auf dieser Grundlage wurde für jede Versuchsperson eine persönliche Referenzspeise ermittelt. Diese zeichnete sich dadurch aus, dass sie sowohl im „Liking“ als auch im „Health“ Durchlauf als neutral (Taste 3) bewertet wurde. Diese Referenzspeise diente als Grundlage für den dritten Teil des Food Choice Tests (siehe 2.5.6).

2.5 Visite 3-5

Die Visitentage drei bis fünf fanden im Abstand von fünf bis acht Tagen mit identischem Ablauf statt. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 4.

Die Versuchspersonen kamen nüchtern ins Institut und füllten zunächst am iPad drei „State“ Fragebögen zum aktuellen Hungergefühl, Verlangen nach Essen und der Gefühlslage aus (siehe 2.5.4). Daraufhin wurde die Hirnstimulation entsprechend der Beschreibung unter 2.5.1 durchgeführt, währenddessen bearbeiteten die Versuchspersonen zweimal hintereinander die Stop Signal Task am iPad (siehe 2.5.2).

Direkt nach Abschluss der Stimulation füllten die Versuchspersonen die gleichen „State“ Fragebögen noch einmal aus. Außerdem war ein Fragebogen zu Nebenwirkungen auszufüllen und am letzten Stimulationstag zusätzlich ein Fragebogen zu Nachwirkungen der Stimulation (siehe 2.5.5). Dann war Gelegenheit, sich das für die Stimulation benötigte Gel aus den Haaren zu waschen. Anschließend hatten die Versuchspersonen 30 Minuten Zeit zu frühstücken. Danach wurden wiederum die drei „State“ Fragebögen ausgefüllt und zuletzt der dritte Teil des Food Choice Tests (siehe 2.5.6) durchgeführt.

Zur Auswertung der Fragebögen wurden Deltas (Δ) gebildet, um die Veränderung der Werte im Verlauf des Messtages abzubilden. Hierbei wurde im Sinne einer Grundniveaueinstellung jeweils der Wert von morgens vor Stimulation (pre), von dem Wert nach Stimulation (post1) beziehungsweise nach dem Frühstück (post2), abgezogen. Entsprechend ergeben sich $\Delta 1$ (post1-pre) und $\Delta 2$ (post2-pre).

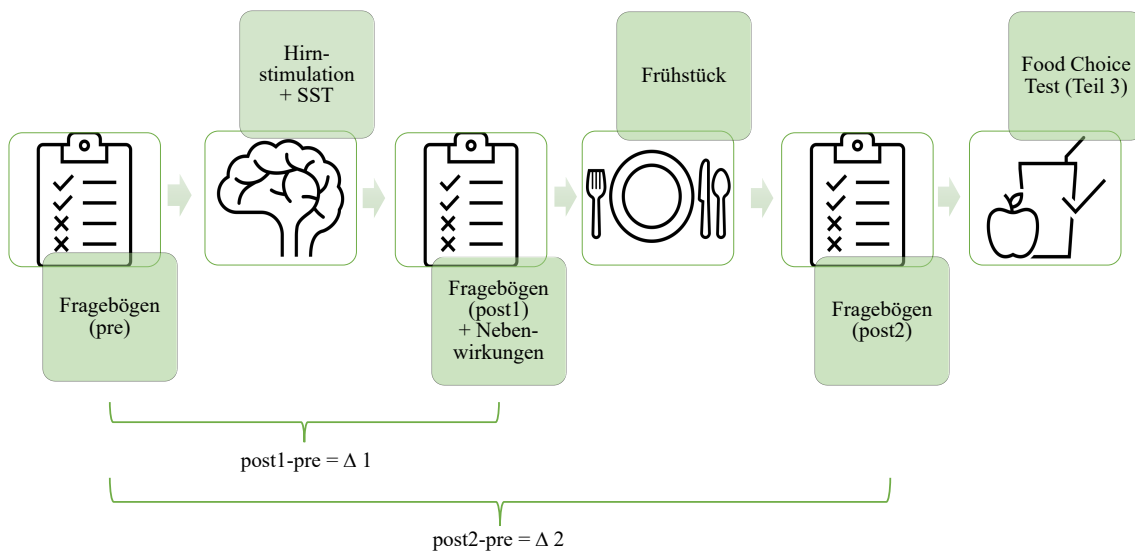


Abb. 4: Ablauf der Visitentage 3-5

An den Visitentagen drei, vier und fünf, fanden in randomisierter Reihenfolge die Hirnstimulationen mit den drei verschiedenen Protokollen (anodal, kathodal, sham) statt. Der Ablauf der Visitentage war jeweils identisch. Zu Beginn wurden drei Fragebögen ausgefüllt („pre“), daraufhin erfolgte die Hirnstimulation mit gleichzeitiger Bearbeitung der SST, dann wurden dieselben Fragebögen nochmals ausgefüllt (post1). Zusätzlich wurde nach Nebenwirkungen der Stimulation gefragt. Daraufhin frühstückten die Versuchspersonen. Anschließend wurden die Fragebögen ein drittes Mal ausgefüllt (post2) sowie der dritte Teil des Food Choice Tests bearbeitet. Die geschwungenen Klammern visualisieren die zur Auswertung gebildeten Messzeitpunktdeltas.

2.5.1 Transkranielle Gleichstromstimulation

2.5.1.1 Technische Details

Zur Hirnstimulation wurde die Software und Hardware (StarStim®) von Neuroelectrics, Barcelona SLU, Spanien genutzt. Die Firma ist ISO 13485:2016 + AC:2017 zertifiziert und erfüllt die Qualitätsanforderungen 21 CFR 820 [311]. Für weitere Informationen bezüglich der Gerätesicherheit sei auf die Neuroelectrics-Website (<https://www.neuroelectrics.com>) und dort zu findende Manuale verwiesen.

Um ein funktionelles Hirnnetzwerk zu stimulieren, bedarf es der Berechnung spezifischer, für die Fragestellung optimierter Montagen [177]. Da die Versuchspersonen keine im MRT sichtbaren Hirnläsionen aufwiesen, wurde auf eine individuelle Berechnung der Stimulationsprotokolle verzichtet und mit einem Standardmodell (Colin Head Model [165]) gerechnet [312]. Das funktionelle Hypothalamusnetzwerk (Montreal Neurological Institute Koordinate des Hypothalamus x: 6, y: 2, y: -10) wurde mittels der Neurosynth Webseite berechnet (<https://neurosynth.org/>) [212, 313] und diente als Grundlage für die Montagenberechnung durch Neuroelectrics.

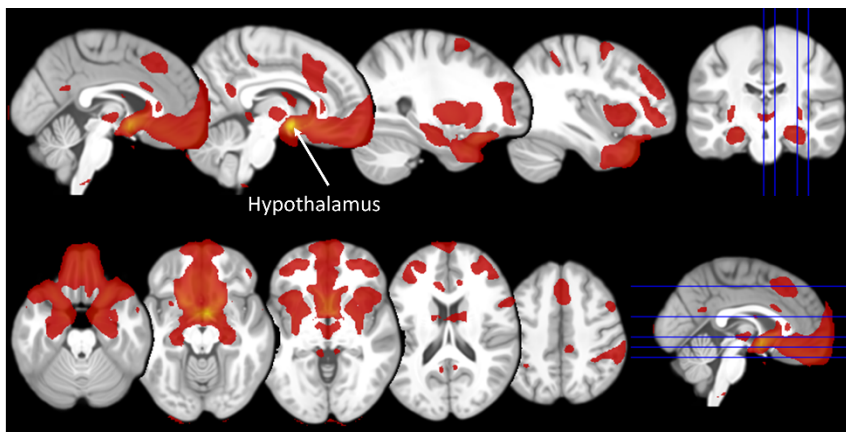


Abb. 5: Funktionelles Hypothalamusnetzwerk

Die Abbildung zeigt die funktionelle Konnektivitätskarte des Hypothalamus auf einem standardisierten T1-Bild, welche mithilfe der Neurosynth Website berechnet wurde. Es wird deutlich, dass insbesondere präfrontale Areale eine starke Konnektivität zum Hypothalamus aufweisen, was sich auch in der durch Neuroelectrics berechneten Stimulationsmontage widerspiegelt (siehe Abbildung 7).

Stimweaver® (Neuroelectronics, Barcelona SLU, Spanien) liegen Algorithmen zugrunde, welche die bestmögliche Montage berechnen, um Gehirnareale zu stimulieren, die funktionell mit dem Hypothalamus verbunden sind. Dies geschieht durch Minimierung der Differenz aus gewünschtem elektrischen Feld und dem elektrischen Feld, welches bei zufälliger Elektrodenanzahl, -anordnung und -polarität entstehen würde [314]. Für eine genauere Beschreibung der Berechnungen siehe Ruffini et al. [177, 315].

Tiefe Hirnstrukturen wie der Hypothalamus können durch Stimulation der funktionell verbundenen kortikalen Areale indirekt stimuliert werden [222, 315]. Oberflächliche Hirnareale, welche eine positive Korrelation zum Hypothalamus aufweisen, wurden im anodalen Protokoll angeregt, solche die negativ korrelieren, wurden inhibiert. In Arealen, die in keiner Verbindung zum Hypothalamus stehen, sollte das applizierte elektrische Feld nahe null sein. Mithilfe von Gewichtungen konnte weiter spezifiziert werden, welche Areale in der Berechnung priorisiert werden sollten. Für diese Studie wurden besonders frontale Areale gewichtet.

Die Qualität der Berechnung lässt sich anhand der Fokalität und Intensität am Stimulationsziel prüfen. Diese werden durch den weighted cross-correlation coefficient (WCC), den error relative to nonintervention (ERNI) und das berechnete elektrische Feld beschrieben [177]. Der ERNI beschreibt das durchschnittliche elektrische Feld am Stimulationsziel im Vergleich zu nicht gewünschten Arealen und sollte möglichst stark negativ sein [312]. Die in dieser Studie verwendete Montage erreichte einen ERNI von $-4780 \text{ mV}^2/\text{m}^2$ und einen WCC von 0,36. Das durchschnittliche elektrische Feld in Arealen, welche erregt werden sollten, lag den Berechnungen zufolge bei $0,026 \text{ V/m}$, in Arealen welche inhibiert werden sollten bei $-0,015 \text{ V/m}$. Für diese Studie hätte eine Stimulation mit mehr als zwölf Elektroden die Montage nur marginal verbessert.

Eine Kappe mit markiertem 10-20 EEG System [316] diente der korrekten Platzierung sowie der Befestigung der Elektroden. Zur Stimulation wurden zwölf Ag/AgCl Elektroden (Pigstim; Neuroelectronics, Barcelona SLU, Spanien) mit einem Durchmesser von je 12 mm und einer Fläche von je $\pi \text{ cm}^2$ verwendet. An einer einzelnen Elektrode wurde maximal 2 mA Strom appliziert, insgesamt maximal 4 mA. Die genaue Verteilung des Stroms auf die einzelnen Elektroden findet sich in Tabelle 1. In Abbildung 6 ist die Elektrodenanordnung dargestellt. Abbildung 7 zeigt eine Visualisierung des mit dieser Montage erwarteten elektrischen Feldes.

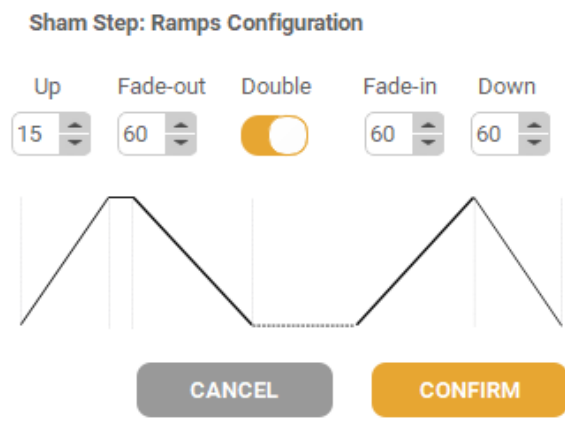
Tabelle 1: Stimulationsmontage

| Elektrodenplatzierung (10-20 EEG System) | Anodale Stimulation Applizierter Strom [μA] | Kathodale Stimulation Applizierter Strom [μA] |
|---|--|--|
| P8 | 251 | -251 |
| F4 | -524 | 524 |
| C4 | -353 | 353 |
| FP2 | 345 | -345 |
| FPZ | 2000 | -2000 |
| Fp1 | 342 | -342 |
| AF3 | -1548 | 1548 |
| Fz | 357 | -357 |
| AF4 | -1038 | 1038 |
| O1 | 246 | -246 |
| F7 | 459 | -459 |
| FC5 | -537 | 537 |

Tabelle 1 zeigt die Verteilung des applizierten Stroms in μA von insgesamt 4 mA auf die verwendeten zwölf Elektroden bei anodaler und kathodaler Stimulation. Positive Werte bedeuten, dass der Strom an dieser Elektrode in den Kortex geleitet wird und damit das entsprechende Kortexareal anregt. Negative Werte bedeuten, dass der Strom hier abgeleitet wird und damit das entsprechende Kortexareal inhibiert.

Die Stimulation dauerte 25 Minuten, inklusive der langsamen Zunahme der Stromstärke über 15 Sekunden zu Beginn und Abnahme der Stromstärke über 60 Sekunden zum Ende der Stimulation. Das langsame Hoch- und Runterfahren des Stroms wirkt Übelkeit, Schwindel und somatosensorischen Wahrnehmungen entgegen [23].

Zur sham Stimulation wurde der Strom wie beim anodalen Protokoll für 15 Sekunden hochgefahren und dann für 60 Sekunden wieder runtergefahren. Über 21 Minuten und 45 Sekunden wurde keinerlei Strom appliziert. Erst in den letzten zwei Minuten der Stimulation wurde der Strom wiederum für 60 Sekunden hoch- und für 60 Sekunden runtergefahren. Bei einer so kurzen Stimulation werden keine über den Stimulationszeitraum hinausgehenden Effekte erwartet [160]. Dieses Verfahren gilt als etablierte Kontrollbedingung [317] und wurde durch eigene Voruntersuchungen auf die in dieser Studie applizierten Protokolle angepasst, sodass größtmögliche Ähnlichkeit bei den Empfindungen zwischen sham und tatsächlicher Stimulation erlangt werden konnte. Das gesamte Prozedere lief automatisch mit Abspielen des Protokolls, sodass weder die Versuchsperson noch die Versuchsleitung Rückschlüsse auf das verwendete Protokoll ziehen konnten. Eine graphische Darstellung dazu findet sich in Abbildung 8.



Die sham Stimulation diente als Kontrollbedingung, in welcher die sensorischen Empfindungen, denen der tatsächlichen Stimulation möglichst nah kommen sollten. Dabei wurde nur über einen sehr kurzen Zeitraum zu Beginn und Ende tatsächlich Strom appliziert. Die Graphik zeigt die für diese Studie gewählten Einstellungen und ist direkt der Neuroelectrics Stimulationssoftware entnommen. Die durchgezogene Linie visualisiert die tatsächliche, zu- und abnehmende Stromapplikation. Die gestrichelte Linie steht für die 21 Minuten und 45 Sekunden, in denen kein Strom appliziert wurde.

Abb. 8: Sham Protokoll

2.5.1.2 *Ablauf der Hirnstimulation*

Jede Versuchsperson wurde im Abstand von fünf bis acht Tagen (im Durchschnitt 6,67 Tage) insgesamt dreimal stimuliert. Getestet wurden hierbei drei verschiedene Protokolle, ein anodales, ein kathodales und ein sham Protokoll als Kontrollbedingung. Die Protokolle wurden zuvor durch eine unabhängige Person umbenannt und die Stimulationssoftware im Doppelblindmodus genutzt, sodass weder Versuchsperson noch Versuchsleitung wussten, welches der drei Protokolle genutzt wurde. Die Reihenfolge der Applikation wurde pseudorandomisiert, um Reihenfolgeeffekte auszuschließen.

Zur Vorbereitung der Stimulation wurde die passende Kappengröße gewählt und diese korrekt ausgerichtet und befestigt, mit der Cz Position mittig zwischen Nasion und Inion beziehungsweise zwischen den Ohren. Die Stellen der Kopfhaut, an welchen später eine Elektrode angebracht werden sollte, wurden mithilfe von Wattestäbchen und alkoholischem Desinfektionsmittel (Softasept® N, B. Braun SE, Melsungen, Deutschland) gesäubert. Eine derartige Vorbereitung der Haut reduziert die Impedanz und verbessert die Homogenität des elektrischen Feldes [23]. Zur weiteren Impedanzreduktion wurde Signa Elektroden Gel® (Parker Laboratories, Fairfield, USA) verwendet. Anschließend wurden alle Elektroden entsprechend der zuvor berechneten Montage angebracht.

Die Elektroden wurden mit den zugeordneten Kabeln verbunden und diese in die Neuroelectrics control box (Necbox) eingesteckt, die im Nacken durch Klettverschlüsse an der Kappe befestigt wurde. Zusätzlich wurden zwei Referenzelektroden am rechten Ohrfläppchen angebracht und mit der Necbox verbunden. Die Necbox wurde durch ein Kabel an den Laptop angeschlossen. Zur Veranschaulichung dienen Abbildung 36 und 37 im Anhang.

Durch einen Impedanzcheck wurde sichergestellt, dass alle Elektroden korrekt angebracht waren und guten Kontakt zur Kopfhaut hatten. Impedanzwerte von <10 kOhm wurden als sehr gut gewertet und von der Software mit einem grünen Balken gekennzeichnet. Die Software kontrollierte automatisch jede Sekunde, auch während der Stimulation, die Impedanz und beendete die Stimulation, sobald die Impedanz an einer Elektrode >20 kOhm lag. Dies war in dieser Studie nie der Fall. Bei einer Versuchsperson wurde die Stimulation nach 23:06 min beendet, da sich eine Elektrode gelöst hatte.

2.5.2 *Stop Signal Task*

Die Stop Signal Task ist ebenfalls Teil der *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) und testet die Fähigkeit zur Impulskontrolle und Reaktionsunterdrückung [308].

Die Aufgabe dauert etwa zwölf Minuten und wurde während der Hirnstimulation zweimal hintereinander durchgeführt. Die Instruktionen sind deutlich formuliert, sodass keine zusätzliche Erläuterung durch die Versuchsleitung notwendig war.

Die Versuchspersonen saßen vor dem aufgestellten iPad und mussten mit dem rechten und linken Zeigefinger so schnell wie möglich ein Kästchen am linken oder rechten Bildschirmrand berühren, sobald der Pfeil in der Mitte des Bildschirms in die entsprechende Richtung zeigte. Um sich mit der Aufgabe vertraut zu machen, wurden zunächst 16 Durchläufe als Training absolviert. Anschließend wurde die Aufgabe schwieriger: ertönte zusätzlich ein Ton, sollten die Versuchspersonen nicht drücken. Dieser ertönte bei 25% der aufleuchtenden Pfeile. Die Aufgabe passt sich an die Leistung der Versuchsperson an, sodass diese bei 50% der ertönenden Stoppsignale erfolgreich ihre Reaktion unterdrücken kann. Eine Rückmeldung zur individuellen Leistung erschien nach jedem der fünf Blöcke mit je 64 Durchgängen, in die die Aufgabe unterteilt war.

Der für diese Studie wichtigste Parameter ist die Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRT). Diese wird durch ein stochastisches Modell berechnet, in welches die durchschnittliche Reaktionszeit in Durchläufen ohne Stoppsignal sowie die Zeitspanne zwischen visuellem und auditivem Signal, in der die Versuchsperson noch in der Hälfte der Fälle die Reaktion stoppen konnte, einfließen [254, 262]. Es wird angenommen, dass das der Zeit entspricht bevor die Aktion ballistisch wird und die Versuchsperson daher nicht mehr in der Lage ist, die Aktion zu unterdrücken [260]. Dieses Konzept gilt als adäquat um die inhibitorische Kontrolle zu messen [260].

2.5.3 *Frühstück*

Nach der Stimulation erhielten die Versuchspersonen ein Frühstück in Form eines Buffets in einem gesonderten Raum, in dem sie für 30 Minuten allein, ungestört und ohne Handy waren. Es wurde erklärt, dass sie so viel essen dürfen, wie sie möchten und zusätzlich die Möglichkeit besteht, sich etwas vom Buffet einpacken zu lassen. Damit sollte gewährleistet werden, dass die Versuchspersonen nur so viel essen, wie sie in diesem Moment möchten. In die Berechnung gingen nur Lebensmittel ein, die während der 30 Minuten vor Ort verzehrt wurden.

Vor und nach dem Frühstück wurden alle Bestandteile genau gewogen, um berechnen zu können, wie viele Kilokalorien die Versuchspersonen zu sich nahmen. Dies geschah ohne deren Wissen. Zur Berechnung wurden die auf der Nahrungsmittelverpackung angegebenen Nährwerte verwendet. Für Obst und Gemüse wurden die Nährwerte aus dem Bundeslebensmittelschlüssel übernommen [318]. Gegenüber des Frühstücksbuffets wurden ein Teller, ein Messer, ein Teelöffel, zwei Tassen und zwei Gläser sowie eine Serviette, gerichtet. Der Sitzplatz ist in Abbildung 10 gezeigt.

Die Zusammensetzung des Frühstücksbuffets ist in Tabelle 2 und Abbildung 9 dargestellt. Die Nährwerttabelle (Tabelle 6) findet sich im Anhang.

Tabelle 2: Zusammensetzung des Frühstückbuffets

| Lebensmittel | Menge |
|---|--------------------|
| Helle Brötchen | 3 |
| Vollkornbrötchen | 3 |
| Vollkornbrot | 5 Scheiben |
| Butter Toast | 5 Scheiben |
| Butter | 125g |
| Blütenhonig | 1 Tube |
| Nuss-Nougat Creme | 100g |
| Erdbeermarmelade | 100g |
| Frischkäse Natur, einzeln verpackt | 3 Stück; je 16,67g |
| Frischkäse Kräuter, einzeln verpackt | 3 Stück; je 15g |
| Käse | 6 Scheiben |
| Weichkäse | 90g |
| Schinkenwurst | 7 Scheiben |
| Salami | 50g |
| Himbeerjoghurt | 1 Becher; 150g |
| Naturjoghurt | 1 Becher; 200g |
| Schokopudding | 1 Becher; 115g |
| Vanillepudding | 1 Becher; 115g |
| Vollmilch | 1l |
| Orangensaft | 1l |
| Wasser kalt | 1l |
| Wasser heiß | 1l |
| Kaffee | 5 Tassen |
| Kakaopulver | 50g |
| Zucker | 100g |
| Tee (Waldbeere, Kräuter, Schwarz, Grün) | Je 5 Beutel |
| Äpfel | 3 |
| Banane | 3 |
| Gurke | 200g |
| Tomaten | 250g |

In dieser Tabelle ist die Zusammensetzung des standardisierten Frühstückbuffets aufgelistet. Die Mengenangaben sind Orientierungswerte, die zur Planung des Buffets verwendet wurden. Die genauen Werte wurden jeweils am Morgen beim Richten des Buffets durch Wiegen erfasst.



Abb. 9: Frühstücksbuffet

Dieses Frühstücksbuffet wurde nach der Stimulation angeboten. Die Versuchspersonen hatten freie Auswahl und eine halbe Stunde Zeit, um allein und ungestört zu frühstücken.



Abb. 10: Sitzplatz der Versuchspersonen beim Frühstück

Die Versuchspersonen saßen gegenüber dem Frühstücksbuffet an einem freien Tisch, welcher entsprechend der Abbildung im Vorhinein gedeckt wurde.

2.5.4 „State“ Fragebögen

Die „State“ Fragebögen wurden an den Stimulationstagen zu den drei vorgesehenen Zeitpunkten am iPad (Unipark-Software; Questback AS, Oslo, Norwegen) ausgefüllt und entsprechend gekennzeichnet (morgens vor Stimulation: „pre“, nach der Stimulation: „post1“, nach dem Frühstück: „post2“; siehe Abbildung 4).

Der erste dieser Fragebögen war eine visuelle Analogskala (VAS) zu verschiedenen, aktuell empfundenen Bedürfnissen (Essen, Trinken, Schlafen, Alkohol, Bewegung, Entspannung, Aufregung). Die Versuchspersonen sollten hierbei einen Regler auf einer Linie zwischen „gar nicht“ und „stark“ verschieben. Ausgewertet wurde nur die Skala „Essen“. Die Daten werden im Ergebnisteil als „Hunger“ / „Hungergefühl“ berichtet.

Es folgte der FCQ-S (Food Craving Questionnaire - State) Fragebogen, das Pendant zu dem FCQ-T Fragebogen am zweiten Visittag (siehe 2.4.2) [306]. Bei dieser Version wird abgefragt, wie sich die Versuchspersonen in diesem Moment fühlen. Zur Auswertung werden die Fragen Subskalen zugeordnet: „Verlangen“, „Kontrolle“, „Erleichterung“, „Verstärkung“ und „Hunger“ [306, 307]. Die Daten werden im Ergebnisteil als „Verlangen nach Essen“ berichtet.

Der letzte Fragebogen, PANAS (Positive and Negative Affect Schedule), „enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben“ (PANAS) [319]. Die Versuchspersonen sollten die momentane Intensität dieser Empfindungen angeben, welche den Skalen „Positive Affektivität“ (Erleben von Freude und von Aktivität) und „Negative Affektivität“ (Erleben von Unzufriedenheit und aversiven Gefühlen) zugeordnet werden. Die Punktwerte für die Intensitäten werden aufsummiert, sodass der Wert jeder Skala 10-50 betragen kann [320, 321].

2.5.5 Fragebögen zu Neben- und Nachwirkungen

Die Versuchspersonen gaben nach jeder Stimulation auf einer visuellen Analogskala die Stärke der empfundenen Nebenwirkungen (Kribbeln, Jucken, Schmerz, Erschöpfung, Übelkeit) an (0 (gar nicht) bis 10 (sehr stark)) und machten Angaben zum Gesamteindruck (0 (angenehm) bis 10 (unangenehm)).

Außerdem hatten die Versuchspersonen die Möglichkeit von weiteren, nicht explizit abgefragten, Nebenwirkungen zu berichten.

Nach Abschluss der drei Stimulationen wurden die Versuchspersonen zu den möglicherweise aufgetretenen Nachwirkungen befragt und sollten deren Stärke auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 5 (sehr stark) angeben.

2.5.6 Food Choice Test Teil 3

An den Visitentagen 3-5 bearbeiteten die Versuchspersonen nach der Stimulation und dem Frühstück jeweils den dritten Teil des Food Choice Tests (siehe 2.4.4). Die Aufgabe war, die gezeigten Speisen dahingehend einzuordnen, wie gerne die Versuchsperson diese, in diesem Moment, im Vergleich zur bekannten Referenzspeise verzehren würde. Wieder konnte hierbei mit den Tasten 1-5 (1 = gar nicht gerne, 2 = nicht gerne, 3 = neutral, 4 = gerne, 5 = sehr gerne) abgestimmt werden.

2.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden alle erhobenen Daten entblindet und sortiert, sowie auf Normalverteilung getestet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Bei Auswertungen über alle Versuchspersonen wurden Ergebnisse bis $p < 0,1$ als marginal signifikant gewertet und berichtet. Die Analysen wurden mit SPSS Statistics (IBM SPSS Advanced Statistics 26.0 (5725-A54)) durchgeführt.

Für die State Fragebögen (FCQ-S, PANAS, VAS), welche an drei Zeitpunkten pro Visitentag durchgeführt wurden, wurden die Angaben vor (pre) und nach Stimulation (post1) sowie nach dem Frühstück (post2) mittels Chi-Quadrat und Wilcoxon-Test verglichen. Darüber hinaus wurde jeweils der Ausgangswert (pre) im Sinne einer Grundniveaueinstellung von den Werten nach Stimulation (post1) und nach dem Frühstück (post2) abgezogen. Damit ergaben sich die Messzeitpunktdeltas $\Delta 1$ (post1-pre) und $\Delta 2$ (post2-pre). Außerdem wurden die Werte bei sham Stimulation von denen bei anodaler und kathodaler Stimulation abgezogen, um die stimulationsinduzierte Veränderung zu analysieren („adjustiert für sham“).

Mit allen Daten, die an den Stimulationstagen erhoben wurden (Kalorienaufnahme, SST, FCQ-S-Fragebogen, PANAS-Fragebogen, VAS-Fragebogen, Choice-Aufgabe) wurden Messwiederholungs-ANOVAS sowohl mit dem Innersubjektfaktor „Protokoll“ als auch „Visite“ sowie mit und ohne Zwischensubjektfaktor „Geschlecht“ gerechnet. Zusätzlich wurden zur Auswertung der State-Fragebögen Messwiederholungs-ANOVAS mit dem Innersubjektfaktor „Messzeitpunktdelta“ gerechnet. Bei nicht normalverteilten Daten wurden entsprechend Friedman-Tests, sowohl für alle Versuchspersonen als auch für Frauen und Männer getrennt, gerechnet. Bei signifikanten und marginal signifikanten Unterschieden zwischen den Visitentagen oder den Protokollen schloss sich ein Post-Hoc Students-T-Test für verbundene Variablen, beziehungsweise bei nicht normalverteilten Daten ein Wilcoxon-Test an.

Darüber hinaus wurden partielle Korrelationen der Kalorienaufnahme, der Kalorienaufnahmedeltas, der SST-Deltas, der VAS-Ergebnisse, der VAS-Deltas, der Choice-Deltas und der Stoffwechselfdaten mit Adjustierung für BMI, Alter und Geschlecht, mit jeweils allen anderen Daten berechnet.

3 Ergebnisse

Im Ergebnisteil wird zunächst deskriptiv die Studienpopulation beschrieben. Nachfolgend werden die Hauptergebnisse der Studie dargestellt. Abschließend sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen aufgeführt.

3.1 Studienpopulation

Insgesamt zehn Versuchspersonen, fünf Männer und fünf Frauen, schlossen die Studie ab. Das durchschnittliche Alter betrug 46 ± 15 Jahre (bei den Frauen 48 ± 15 Jahre, bei den Männern 43 ± 16 Jahre).

Der durchschnittliche BMI lag bei $30,1 \pm 3,4$ kg/m² (bei den Frauen bei $29,5 \pm 4,5$ kg/m², bei den Männern bei $30,8 \pm 2,2$ kg/m²). Der durchschnittliche Taillenumfang lag bei $99,8 \pm 10,7$ cm (bei den Frauen $94,1 \pm 11,1$ cm, bei den Männern $105,5 \pm 7,4$ cm).

Weitere anthropometrische und metabolische Daten der Studienpopulation sind in Tabelle 3 dargestellt.

In Tabelle 7 und 8 im Anhang finden sich die Ergebnisse der kognitiven Tests und der Trait Fragebögen, welche zu Studienbeginn einmalig von den Versuchspersonen durchgeführt wurden.

Tabelle 3: Anthropometrische und metabolische Daten der Studienpopulation

| | Mittelwert ± Standardabweichung | | |
|---|--|----------------|---------------|
| | Frauen | Männer | Gesamt |
| Alter (Jahre) | 48 ± 15 | 43 ± 16 | 46 ± 15 |
| BMI (kg/m ²) | 29,5 ± 4,5 | 30,8 ± 2,2 | 30,1 ± 3,4 |
| Taillenumfang (cm) | 94,1 ± 11,1 | 105,5 ± 7,4 | 99,8 ± 10,7 |
| Hüftumfang (cm) | 104,4 ± 10,4 | 107,5 ± 6,2 | 106,0 ± 8,2 |
| Waist-to-Hip-Ratio | 0,90 ± 0,02 | 0,98 ± 0,03 | 0,94 ± 0,05 |
| Nüchternblutzuckerspiegel (mmol/l) | 5,32 ± 0,71 | 5,73 ± 0,68 | 5,53 ± 0,69 |
| Blutzuckerspiegel (mmol/l) 75g oGTT, 120 min | 7,08 ± 2,16 | 7,39 ± 2,96 | 7,23 ± 2,45 |
| Nüchterninsulinspiegel (pmol/l) | 81,60 ± 41,03 | 109,40 ± 32,70 | 95,50 ± 37,92 |
| Insulinsensitivitätsindex (ISI) | 9,28 ± 3,67 | 7,81 ± 3,19 | 8,54 ± 3,33 |
| Respiratorischer Quotient (RQ) | 0,98 ± 0,12 | 0,97 ± 0,03 | 0,97 ± 0,09 |
| Ruheenergieverbrauch (kcal/24h) | 1389 ± 169 | 2105 ± 265 | 1707 ± 428 |
| Magermasse (kg) | 43,0 ± 5,4 | 78,3 ± 8,2 | 58,7 ± 19,6 |
| Körperfettanteil (%) | 41,5 ± 6,9 | 24,0 ± 3,5 | 33,7 ± 10,6 |

In Tabelle 3 sind die anthropometrischen und metabolischen Daten der Versuchspersonen dargestellt. Angegeben ist jeweils der Mittelwert ± die Standardabweichung.

3.2 Kalorienaufnahme

In Tabelle 4 sind die deskriptiven Statistiken zur Kalorienaufnahmen nach anodaler, kathodaler und sham Stimulation für die gesamte Studienpopulation sowie für Männer und Frauen getrennt, dargestellt. Die individuelle Kalorienaufnahme jeder Versuchsperson ist in Abbildung 11 visualisiert. Die gesamte Kalorienaufnahme nach anodaler Stimulation hatte eine größere Standardabweichung als nach kathodaler und sham Stimulation, was sich ebenfalls in Abbildung 11 zeigt.

Tabelle 4: Kalorienaufnahme nach Stimulation

| Kalorienaufnahme (kcal) | Gruppe | Stimulationsprotokoll | Mittelwert | Minimum | Maximum | Standardabweichung | Standardfehler |
|-------------------------|--------|-----------------------|------------|---------|---------|--------------------|----------------|
| Gesamt | Frauen | anodal | 796,46 | 499,26 | 997,97 | 181,76 | 81,29 |
| | | kathodal | 810,85 | 524,02 | 1039,77 | 204,84 | 91,61 |
| | | sham | 790,88 | 623,55 | 946,36 | 147,58 | 66,00 |
| | Männer | anodal | 1233,50 | 956,34 | 1695,69 | 288,67 | 129,10 |
| | | kathodal | 1114,62 | 884,02 | 1404,79 | 206,87 | 92,51 |
| | | sham | 1266,63 | 998,46 | 1603,72 | 254,28 | 113,72 |
| | Gesamt | anodal | 1014,98 | 499,26 | 1695,69 | 323,69 | 102,36 |
| | | kathodal | 962,74 | 524,02 | 1404,79 | 251,60 | 79,56 |
| | | sham | 1028,75 | 623,55 | 1603,72 | 318,26 | 100,64 |
| Eiweiß | Frauen | anodal | 122,22 | 96,91 | 146,38 | 22,38 | 10,01 |
| | | kathodal | 120,21 | 97,18 | 135,76 | 15,66 | 7,01 |
| | | sham | 111,87 | 97,22 | 128,99 | 13,65 | 6,11 |
| | Männer | anodal | 188,33 | 154,84 | 239,77 | 37,99 | 16,99 |
| | | kathodal | 175,57 | 143,09 | 202,82 | 23,81 | 10,65 |
| | | sham | 184,24 | 158,12 | 226,38 | 27,47 | 12,29 |
| | Gesamt | anodal | 155,28 | 96,91 | 239,77 | 45,59 | 14,42 |
| | | kathodal | 147,89 | 97,18 | 202,82 | 34,82 | 11,01 |
| | | sham | 148,06 | 97,22 | 226,38 | 43,28 | 13,69 |

Fortsetzung Tabelle 4: Kalorienaufnahme nach Stimulation

| Kalorienaufnahme (kcal) | Gruppe | Stimulationsprotokoll | Mittelwert | Minimum | Maximum | Standardabweichung | Standardfehler |
|-------------------------|--------|-----------------------|------------|---------|---------|--------------------|----------------|
| Kohlenhydrate | Frauen | anodal | 299,12 | 135,64 | 505,26 | 147,00 | 65,74 |
| | | kathodal | 309,91 | 146,38 | 614,88 | 189,01 | 84,53 |
| | | sham | 314,10 | 146,76 | 490,23 | 127,52 | 57,03 |
| | Männer | anodal | 445,00 | 303,85 | 675,98 | 148,51 | 66,42 |
| | | kathodal | 373,04 | 296,30 | 477,23 | 75,29 | 33,67 |
| | | sham | 493,76 | 323,95 | 759,53 | 181,12 | 81,00 |
| | Gesamt | anodal | 372,06 | 135,64 | 675,98 | 159,12 | 50,32 |
| | | kathodal | 341,48 | 146,38 | 614,88 | 139,65 | 44,16 |
| | | sham | 403,93 | 146,76 | 759,53 | 175,42 | 55,47 |
| Fett | Frauen | anodal | 375,12 | 227,80 | 511,99 | 130,37 | 58,30 |
| | | kathodal | 380,73 | 280,46 | 472,20 | 85,72 | 38,33 |
| | | sham | 364,90 | 273,81 | 433,90 | 63,61 | 28,45 |
| | Männer | anodal | 600,17 | 478,42 | 779,93 | 116,89 | 52,27 |
| | | kathodal | 566,02 | 422,32 | 724,74 | 118,06 | 52,80 |
| | | sham | 588,63 | 505,70 | 802,40 | 122,86 | 54,95 |
| | Gesamt | anodal | 487,65 | 227,80 | 779,93 | 166,42 | 52,63 |
| | | kathodal | 473,37 | 280,46 | 724,74 | 137,83 | 43,59 |
| | | sham | 476,77 | 273,81 | 802,40 | 149,70 | 47,34 |

Die Tabelle stellt die Kalorienaufnahme in kcal nach anodaler, kathodaler und sham Stimulation, getrennt nach Geschlecht und Makronährstoffen dar.

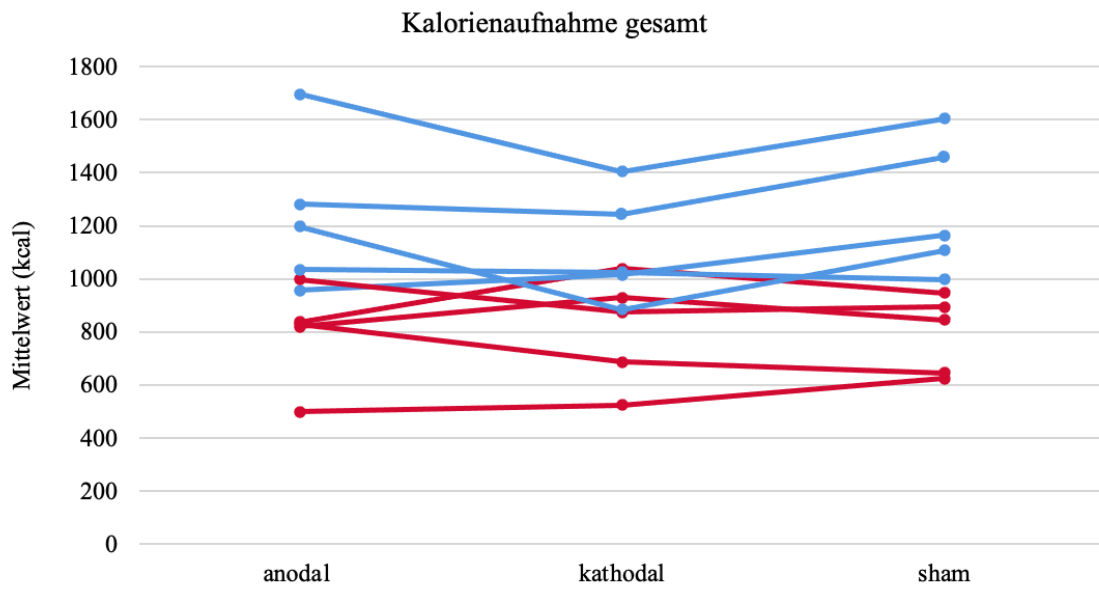


Abb. 11: Kalorienaufnahme der einzelnen Versuchspersonen

In dieser Abbildung ist die gesamte Kalorienaufnahme in kcal beim Frühstücksbuffet von links nach rechts nach anodaler, kathodaler und sham Stimulation dargestellt. Dabei repräsentiert je eine Linie eine der zehn Versuchspersonen, wobei Männer in blau und Frauen in rot dargestellt sind. Die Standardabweichung der Kalorienzufuhr war nach anodaler Stimulation größer als nach sham und kathodaler Stimulation. Außerdem wird deutlich, dass Männer im Durchschnitt mehr Kalorien zu sich nahmen als Frauen.

In der Messwiederholungs-ANOVA zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der gesamten Kalorienaufnahme ($F(1) = 9,817$; $p = 0,014$), sowie in der Kalorienaufnahme aus Eiweiß ($F(1) = 24,879$; $p = 0,001$) und Fett ($F(1) = 11,479$; $p = 0,01$), nicht jedoch in der Kalorienaufnahme aus Kohlenhydraten ($F(1) = 2,225$; $p = 0,174$). Es gab weder einen signifikanten Protokoll-Haupteffekt noch signifikante Interaktionseffekte. Im Sinne einer explorativen Datenanalyse wurden die Daten nach Geschlecht getrennt ausgewertet. Das Ergebnis ist in Abbildung 12 dargestellt. Es zeigte sich, dass Männer nach kathodaler Stimulation signifikant weniger Kalorien zu sich nahmen als nach sham Stimulation ($T(4) = -3,245$; $p = 0,032$).

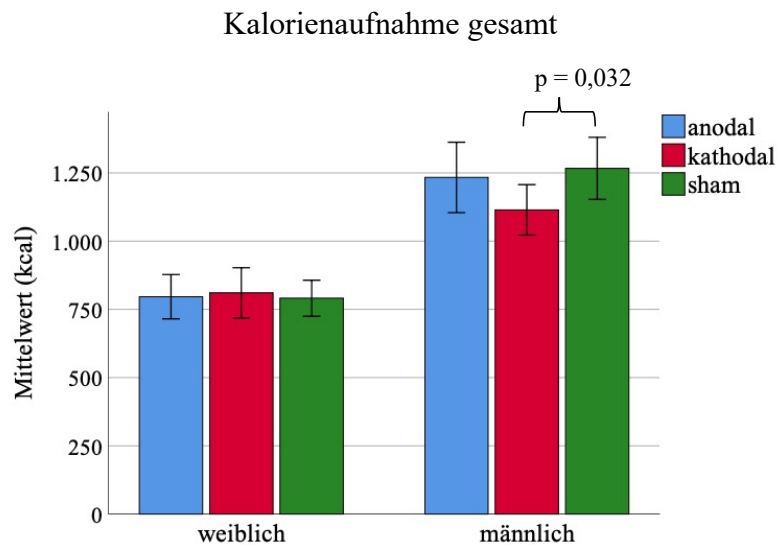


Abb. 12: Durchschnittliche Kalorienaufnahme

In diesem Diagramm ist die durchschnittliche Kalorienaufnahme in kcal der weiblichen und männlichen Versuchspersonen nach anodaler, kathodaler und sham Stimulation dargestellt. Zu sehen ist der signifikante, protokollunabhängige Unterschied in der gesamten Kalorienaufnahme zwischen den Geschlechtern. Außerdem nahmen Männer nach kathodaler Stimulation signifikant weniger Kalorien zu sich als nach sham Stimulation. Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

Von den nach anodaler und kathodaler Stimulation aufgenommenen Kalorien wurden jeweils die nach sham Stimulation aufgenommenen Kalorien abgezogen. Im Sinne einer explorativen Datenanalyse wurden nachfolgend T-Tests gerechnet, in denen das anodale mit dem kathodalen Protokoll, jeweils adjustiert für sham, verglichen wurden. Hier bestand kein signifikanter Unterschied. Diese Daten korrelierten auch nicht mit dem Abstand zwischen den einzelnen Studientagen.

3.3 Food Choice Test

Bei der Auswertung der Choice-Daten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Protokollen gefunden werden, auch nicht nach Adjustierung für sham. Zwischen den Visitentagen bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

3.4 Verlangen nach Essen

Die Ergebnisse des FCQ-S Fragebogens („desire“ (Verlangen), „control“ (Kontrolle), „relief“ (Erleichterung), „reinforcement“ (Verstärkung), „hunger“ (Hunger), „total“ (total)) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Protokollen, weder für alle Versuchspersonen zusammen noch für Männer und Frauen getrennt.

An den einzelnen Stimulationstagen gab es Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Der Mann-Whitney-U Test zeigte Unterschiede im Geschlecht für $\Delta 2$ (post2-pre) bei *total* nach anodaler Stimulation ($U = 2,5$, $p = 0,032$). Für das Outcome *hunger* bestanden bei anodaler und kathodaler Stimulation Geschlechtsunterschiede (anodal: $U = 0,5$; $p = 0,008$; kathodal: $U = 1,5$; $p = 0,016$).

Abgesehen vom Outcome *control* nach sham Stimulation ($X^2 (2) = 3,9$; $p = 0,142$) waren im Friedman-Test signifikante Unterschiede in den FCQ-S-Fragebogenergebnissen im Verlauf des Messtages zu finden.

Im Wilcoxon-Test zeigte sich ein jeweils signifikanter Unterschied zwischen den Angaben nach dem Frühstück (post2) und den Angaben nach (post1) beziehungsweise vor (pre) Stimulation. Zur Visualisierung ist stellvertretend das Outcome *total* in Abbildung 13 dargestellt. Alle anderen Outcomes zeigten das gleiche Muster der Veränderung des Verlangens nach Essen, einen Anstieg von pre zu post1 und einen deutlichen Abfall von post1 zu post2.

Food Craving Questionnaire – State; total

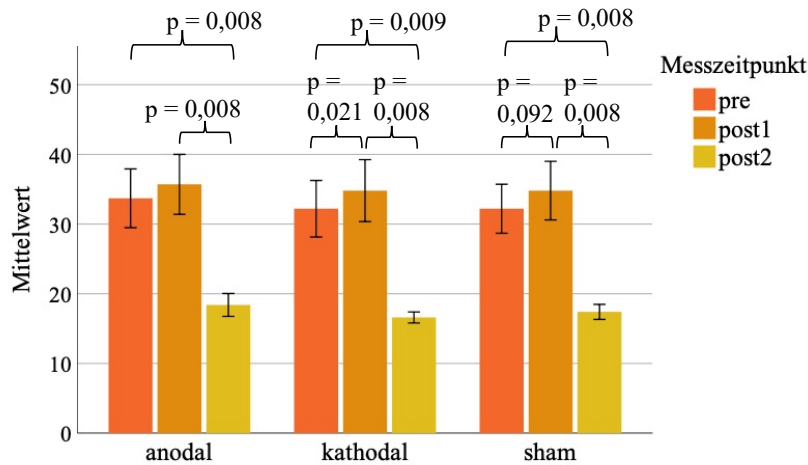


Abb. 13: Zeitliche Veränderung des Verlangens nach Essen

In dieser Abbildung sind die Angaben der Versuchspersonen bezüglich ihres Verlangens nach Essen vor und nach Stimulation (pre und post1) sowie nach dem Frühstück (post2) dargestellt. Die Werte des Outcomes „total“ zeigten signifikante Unterschiede im Verlauf des Messtages (anodal: $X^2(2) = 14,97$; $p = 0,001$; kathodal: $X^2(2) = 13,282$; $p = 0,001$; sham: $X^2(2) = 14,8$; $p = 0,001$). Die Werte nach dem Frühstück (post2) unterschieden sich im Wilcoxon-Test jeweils signifikant von denen vor Stimulation (pre) (anodal: $Z = -2,670$; $p = 0,008$; kathodal: $Z = -2,606$; $p = 0,009$; sham: $Z = -2,668$; $p = 0,008$). Bei allen Protokollen kam es nach der Stimulation zu einem Anstieg des Verlangens nach Essen, der für das kathodale Protokoll signifikant ($Z = -2,315$; $p = 0,021$) und für das sham Protokoll marginal signifikant ($Z = -1,684$; $p = 0,092$) war. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsprotokollen. Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

3.5 Hungergefühl

Bei Auswertung des Hungergefühls (VAS) zeigte sich ein signifikanter Effekt des Protokolls ($F(2) = 3,98$; $p = 0,04$), der Messzeitpunktdeltas ($F(1) = 74,473$; $p < 0,001$) und des Geschlechts ($F(1) = 29,538$; $p = 0,001$). Darüber hinaus bestand eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Messzeitpunktdelta ($F(1) = 23,074$; $p = 0,001$).

Durch die Stimulation ($\Delta 1$; post1-pre) mit dem kathodalen Protokoll gaben die Versuchspersonen eine signifikant größere Zunahme des Hungergefühls an als durch die Stimulation mit dem anodalen Protokoll ($T(9) = -3,007$; $p = 0,015$). Auch nach dem Frühstück ($\Delta 2$; post2-pre) gaben die Versuchspersonen nach kathodaler Stimulation eine marginal signifikant geringere Abnahme des Hungergefühls an als nach anodaler Stimulation ($T(9) = -2,182$; $p = 0,057$).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 veranschaulicht.

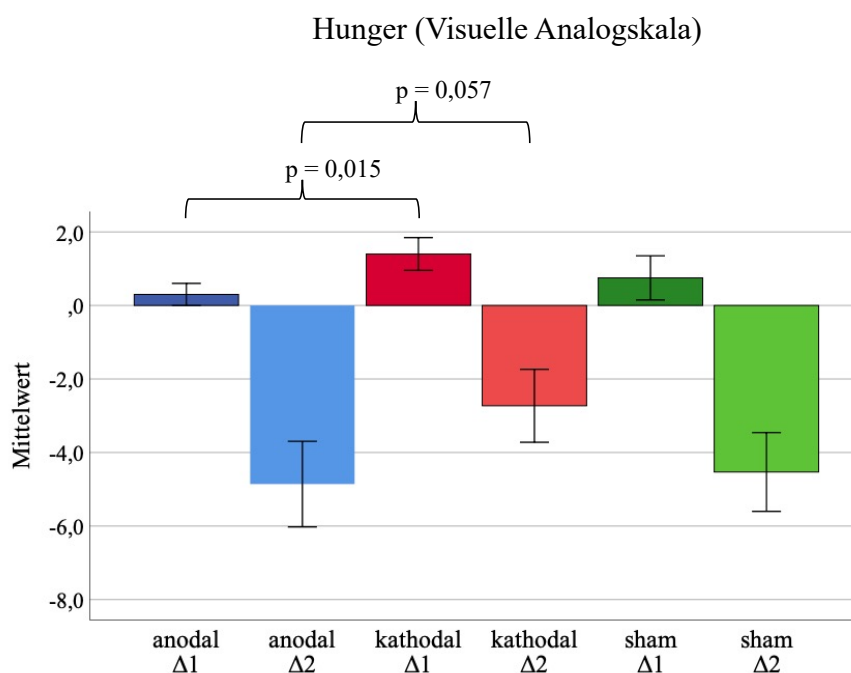


Abb. 14: Protokollabhängige Veränderung des Hungergefühls

Die Abbildung zeigt die protokollabhängigen Unterschiede in den Deltawerten des Hungergefühls. Durch die kathodale Stimulation ($\Delta 1$; post1-pre) gaben die Versuchspersonen eine signifikant größere Zunahme des Hungergefühls an als durch die anodale Stimulation. Nach dem Frühstück ($\Delta 2$; post2-pre) gaben die Versuchspersonen nach kathodaler Stimulation eine marginal signifikant geringere Abnahme des Hungergefühls an als nach anodaler Stimulation. Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

Darüber hinaus wurden von den Deltawerten ($\Delta 1$ (post1-pre) und $\Delta 2$ (post2-pre)) bei Stimulation mit dem anodalen und kathodalen Protokoll jeweils die entsprechenden Werte bei Stimulation mit dem sham Protokoll abgezogen. Diese für sham adjustierten Daten wurden dann im Sinne einer explorativen Datenanalyse mithilfe eines Wilcoxon-Tests verglichen. Zur Visualisierung dient Abbildung 15. Dabei ergab sich ein marginal signifikanter Unterschied zwischen anodalem und kathodalem Protokoll sowohl bei $\Delta 1$ (post1-pre) ($Z = -1,960$; $p = 0,050$) als auch bei $\Delta 2$ (post2-pre) ($Z = -1,752$; $p = 0,080$).

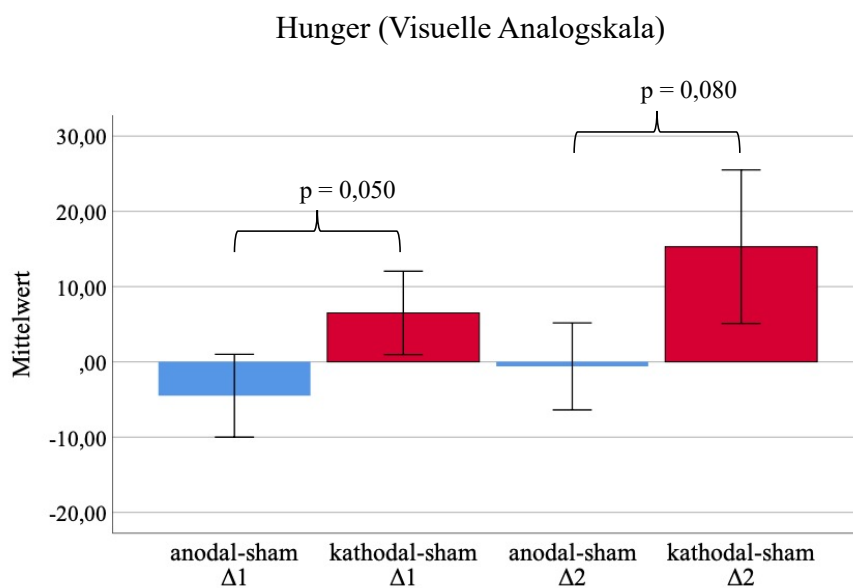


Abb. 15: Stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls

In Abbildung 15 werden die durch die anodale und kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Unterschiede der Deltawerte des Hungergefühls verglichen. Es bestand jeweils ein marginal signifikanter Unterschied zwischen anodalem und kathodalem Protokoll bei $\Delta 1$ (post1-pre) und $\Delta 2$ (post2-pre). Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

Außerdem zeigten sich für alle Protokolle signifikante Veränderungen im Verlauf des Messtages (anodal: $X^2(2) = 10,316$; $p = 0,006$; kathodal: $X^2(2) = 7$; $p = 0,03$; sham: $X^2(2) = 10,947$; $p = 0,004$). Dabei war für jedes Protokoll eine Zunahme des Hungergefühls nach Stimulation zu erkennen, welche im Wilcoxon-Test nur beim kathodalen Protokoll Signifikanz erreichte ($Z = -2,556$; $p = 0,011$). Bei allen drei Protokollen war die Abnahme des Hungergefühls nach dem Frühstück (post2) im Vergleich zu Beginn des Messtages (pre) signifikant (anodal: $Z = -2,703$; $p = 0,007$; kathodal: $Z = -1,963$; $p = 0,05$; sham: $Z = -2,654$; $p = 0,008$).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 veranschaulicht.

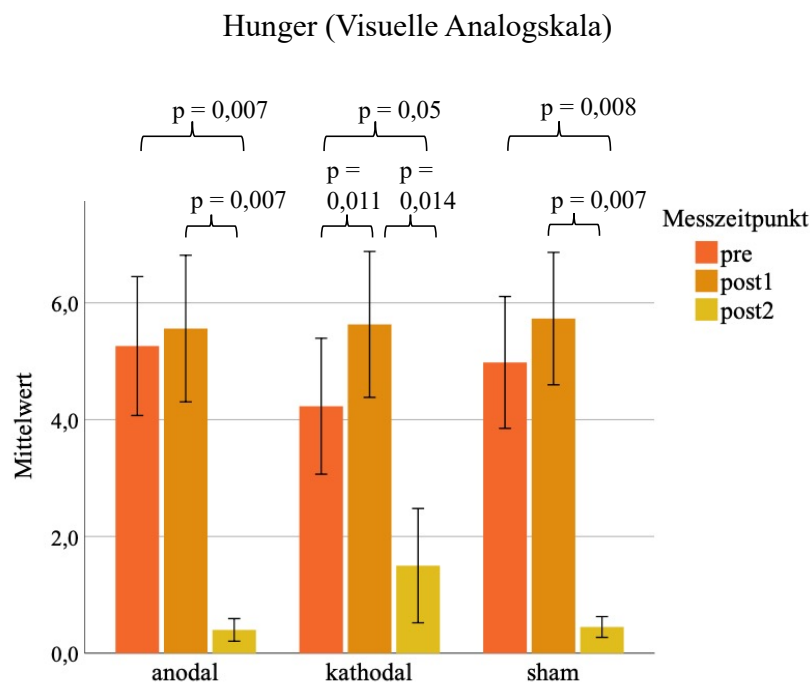


Abb. 16: Zeitliche Veränderung des Hungergefühls

In dieser Abbildung sind die Angaben der Versuchspersonen bezüglich ihres Hungergefühls vor und nach Stimulation (pre und post1) sowie nach dem Frühstück (post2) dargestellt. Die Angaben zum Hungergefühl nach dem Frühstück (post2) unterschieden sich im Wilcoxon-Test protokollunabhängig jeweils signifikant von denen vor (pre) und nach (post1) Stimulation. Zusätzlich konnte bei kathodaler Stimulation ein signifikanter Anstieg des Hungergefühls nach Stimulation (post1) im Vergleich zu vor Stimulation (pre) festgestellt werden. Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

3.6 Empfindungen und Gefühle

Für den negativen Affekt zeigte sich ein signifikanter Effekt der Messzeitpunktdeltas ($F(1) = 10; p = 0,013$) und eine marginal signifikante Interaktion zwischen Protokoll und Geschlecht ($F(2) = 2,903; p = 0,084$).

Für den positiven Affekt zeigte sich ein marginal signifikanter Effekt des Protokolls ($F(2) = 3,253; p = 0,065$) und eine marginal signifikante Interaktion zwischen Protokoll, Messzeitpunktdelta und Geschlecht ($F(2) = 3,422; p = 0,058$). Im Post-Hoc T-Test für den positiven Affekt zeigte sich, dass dieser während anodaler sowie kathodaler Stimulation abnimmt und bei sham Stimulation zunimmt. Daher waren die Deltawerte $\Delta 1$ (post1-pre) des positiven Affekts nach Stimulation mit dem anodalen sowie kathodalen Protokoll signifikant kleiner als nach Stimulation mit dem sham Protokoll ($T(9) = -2,572; p = 0,03$ beziehungsweise $T(9) = -2,366; p = 0,042$). Nach dem Frühstück ($\Delta 2$; post2-pre) war dieser Effekt für das anodale Protokoll nur noch marginal signifikant ($T(9) = -2,051; p = 0,071$), für das kathodale Protokoll nicht mehr festzustellen ($T(9) = -0,629; p = 0,545$).

Bei Frauen nahm der positive Affekt nach Stimulation ($\Delta 1$; post1-pre) mit dem anodalen Protokoll signifikant weniger ab als nach Stimulation mit dem kathodalen Protokoll ($T(4) = 2,954; p = 0,042$).

Die Veränderungen im Verlauf der einzelnen Messtage waren nicht signifikant.

3.7 Stop Signal Task

Bei der Stop Signal Task zeigte sich ein marginal signifikanter, protokollabhängiger Unterschied in der Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRT) ($F(2) = 3,076$; $p = 0,074$). Außerdem bestand eine marginal signifikante Interaktion zwischen Protokoll und Geschlecht beim Median der Reaktionszeit in Durchläufen ohne Stoppsignal, wenn zuvor ebenfalls ein solcher Durchlauf kam (Median Reaction Time Go Following Go; MRTGG) ($F(2) = 2,886$; $p = 0,085$).

Frauen zeigten während der anodalen Stimulation signifikant kürzere Stoppsignal-Reaktionszeiten als während der sham Stimulation ($T(4) = -2,906$; $p = 0,044$).

Für beide Geschlechter zusammen war dieser Effekt marginal signifikant ($T(9) = -2,179$; $p = 0,057$). Außerdem zeigte sich eine marginal signifikant kürzere Stoppsignal-Reaktionszeit bei anodaler Stimulation im Vergleich zur kathodalen Stimulation ($T(9) = -1,939$; $p = 0,084$). Diese Effekte sind in Abbildung 17 zu sehen.

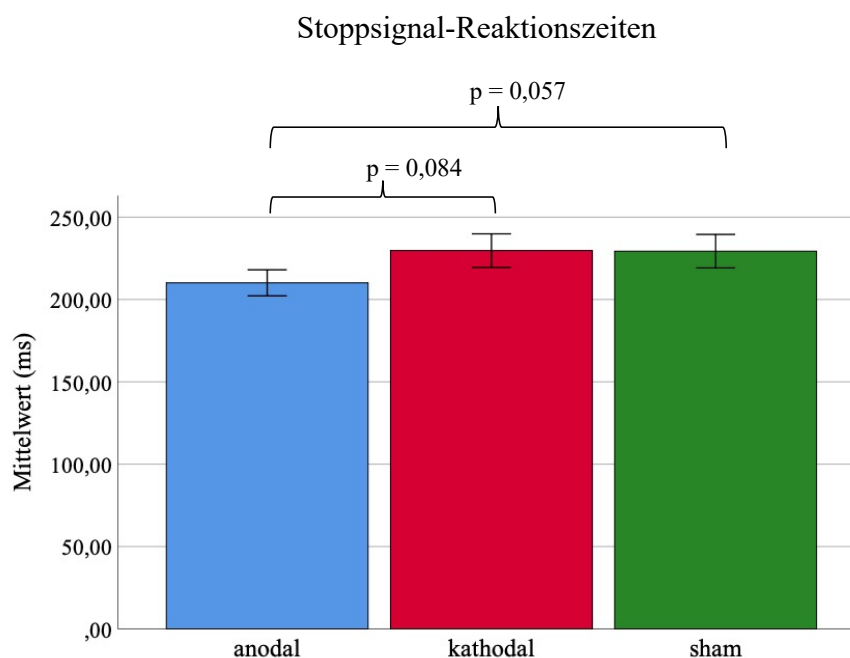


Abb. 17: Protokollabhängige Unterschiede der SSRT

Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Stoppsignal-Reaktionszeiten während der Stimulation mit dem anodalen, kathodalen und sham Protokoll. Während der anodalen Stimulation erreichten die Versuchspersonen marginal signifikant kürzere Stoppsignal-Reaktionszeiten (SSRT) in der Stop Signal Task als während der kathodalen und sham Stimulation. Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

Die Ergebnisse der Stoppsignal-Reaktionszeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Stoppsignal-Reaktionszeiten

| Gruppe | Stimulationsprotokoll | Mittelwert | Minimum | Maximum | Standardabweichung | Standardfehler |
|--------|-----------------------|------------|---------|---------|--------------------|----------------|
| Frauen | anodal | 216,75 | 181,24 | 245,25 | 24,85 | 11,11 |
| | kathodal | 222,63 | 170,00 | 259,50 | 32,58 | 14,57 |
| | sham | 241,10 | 195,24 | 267,50 | 34,17 | 15,28 |
| Männer | anodal | 203,45 | 178,98 | 248,00 | 26,17 | 11,70 |
| | kathodal | 236,75 | 189,75 | 268,00 | 33,78 | 15,11 |
| | sham | 217,58 | 190,20 | 263,75 | 28,67 | 12,82 |
| Gesamt | anodal | 210,10 | 178,98 | 248,00 | 25,06 | 7,92 |
| | kathodal | 229,69 | 170,00 | 268,00 | 32,16 | 10,17 |
| | sham | 229,34 | 190,20 | 267,50 | 32,21 | 10,19 |

Die Tabelle stellt die Stoppsignalreaktionszeiten (SSRT) in ms nach anodaler, kathodaler und sham Stimulation, getrennt nach Geschlecht dar.

Die Ergebnisse der Stop Signal Task bei sham Stimulation wurden jeweils von den Ergebnissen bei anodaler und kathodaler Stimulation abgezogen. Bei diesen, für sham adjustierten Daten, zeigten sich marginal signifikant geringere Werte in der Fehlerrate DES (Direction Errors in Stop Trials; Anzahl der Durchläufe, in denen die Versuchsperson die falsche Taste gedrückt hat, obwohl sie nicht hätte drücken sollen) bei anodaler Stimulation ($T(9) = -2,043$; $p = 0,071$) im Vergleich zu kathodaler Stimulation.

3.8 Nebenwirkungen und Nachwirkungen

3.8.1 Nebenwirkungen

Die Auswertung der Fragebögen zu den Nebenwirkungen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Protokollen (Kribbeln: $X^2(2) = 0,171$; $p = 0,918$; Jucken: $X^2(2) = 1,152$; $p = 0,562$; Schmerz: $X^2(2) = 0,703$; $p = 0,704$; Erschöpfung: $X^2(2) = 3,812$; $p = 0,149$; Gesamteindruck: $X^2(2) = 3,211$; $p = 0,201$).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 veranschaulicht.

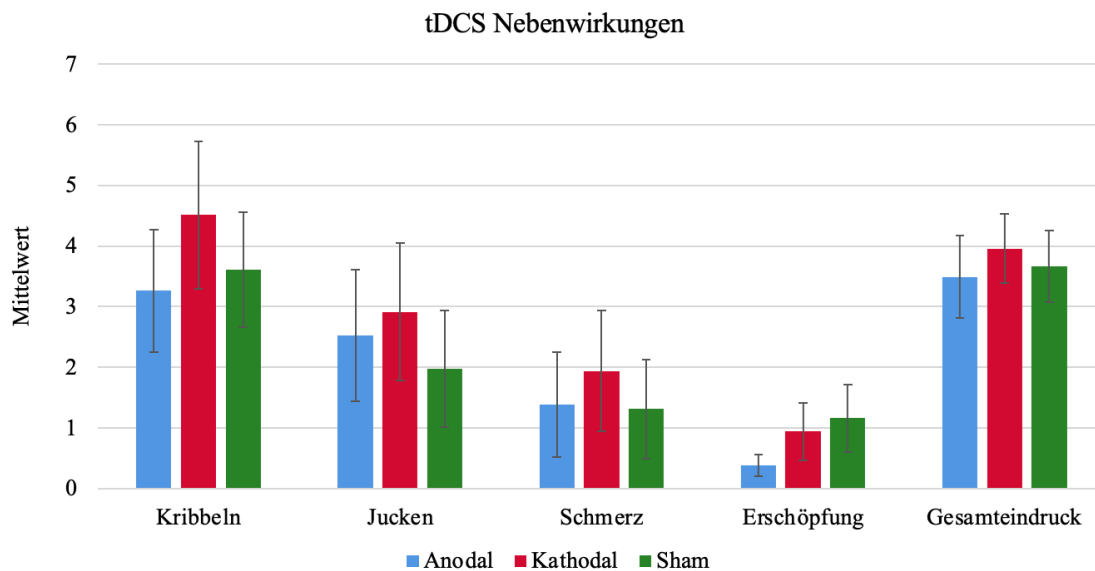


Abb. 18: Nebenwirkungen der Stimulation

Abbildung 18 zeigt die nach der Stimulation von den Versuchspersonen durchschnittlich angegebene Intensität der Nebenwirkungen auf einer Skala von 0 bis 10 (0 (gar nicht) bis 10 (sehr stark), beziehungsweise für den Gesamteindruck 0 (angenehm) bis 10 (unangenehm)). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsprotokollen. Die Fehlerbalken geben ± 1 Standardfehler an.

Weitere Nebenwirkungen, welche die Versuchspersonen zusätzlich zu den bereits im Fragebogen enthaltenenangaben, waren ein leichtes Brennen zu Beginn (einmal bei anodaler Stimulation, einmal bei sham Stimulation), ein Wärmegefühl (einmal bei anodaler Stimulation, einmal bei kathodaler Stimulation, zweimal bei sham Stimulation) und ein Spannungs- beziehungsweise Druckgefühl zu Beginn der Stimulation (einmal bei kathodaler Stimulation, einmal bei sham Stimulation).

3.8.2 *Nachwirkungen*

Als Nachwirkung gab eine Versuchsperson an, im Laufe des Tages immer wieder für kurze Momente (etwa 20 Sekunden) einen Kopfschmerz wahrgenommen zu haben. Dieser sei von nur geringer Intensität gewesen (0,5 auf einer Skala von 0 bis 5). Zwei Versuchspersonen berichteten von gering ausgeprägter Schlaflosigkeit (1 auf einer Skala von 0 bis 5) in der Nacht nach der morgendlichen Stimulation, begrenzt auf etwa eine Stunde vor dem Einschlafen. Eine Versuchsperson berichtete von starker Erschöpfung (4 auf einer Skala von 0 bis 5) im Laufe des Tages nach der morgendlichen Stimulation. Dieselbe Versuchsperson berichtete außerdem von einem verbesserten Riechvermögen nach kathodaler Stimulation.

3.9 *Zeiteffekte*

Die Reihenfolge der Stimulationsprotokolle wurde pseudorandomisiert, sodass die Versuchspersonen in unterschiedlicher Reihenfolge mit den verschiedenen Protokollen (anodal, kathodal, sham) stimuliert wurden. Um zu prüfen, ob dies Einfluss auf die Studienergebnisse hatte, wurden alle Daten dahingehend analysiert.

Eine durchgeführte Messwiederholungs-ANOVA zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Kalorienaufnahme zwischen den einzelnen Visitentage. Auch beim Food Choice Test und den Fragebögen zu Hungergefühl, Empfindungen und Gefühlen sowie Nebenwirkungen, bestanden keine Zeiteffekte bei Vergleich der drei Visitentage.

Bei den Fragebögen zum Verlangen nach Essen (FCQ-S) zeigte sich im Friedman-Test ein signifikanter Unterschied im Outcome *relief* ($\Delta 2$; post2-pre) ($X^2(2) = 7,2$; $p = 0,027$). Im anschließend durchgeführten Wilcoxon-Test zeigte sich, dass dies jeweils auf größere Werte an Visitentag 1, als an Visitentag 2 und 3 zurückzuführen ist (Visite 1 / 2: $Z = -2,904$; $p = 0,057$; Visite 1 / 3: $Z = -1,916$; $p = 0,055$). Zwischen Visitentag 2 und 3 bestand kein Unterschied.

Die meisten Zeiteffekte bestanden bei der SST. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Visitentagen (SSRT: $X^2(2) = 7,4$; $p = 0,025$; MRTG: $F(2) = 3,705$; $p = 0,048$; MRTGFS: $F(2) = 4,685$; $p = 0,025$; MRTGSS: $X^2(2) = 9,6$; $p = 0,008$; MT: $F(2) = 6,968$; $p = 0,031$).

Für die SSRT ergaben sich im Wilcoxon-Test signifikant größere Werte an Visitentag 1 als an Visitentag 2 und 3 ($Z = -2,599$; $p = 0,009$; beziehungsweise $Z = -2,395$; $p = 0,017$). Bei alleiniger Betrachtung der Frauen war der Unterschied zwischen Visitentag 1 und 2 ebenfalls zu finden ($Z = -2,023$; $p = 0,043$).

MRT steht für Median Reaction Time, die einzelnen Outcomes geben Mediane der Reaktionszeiten nach verschiedenen Kriterien an (MRTG: Go Trials; Durchläufe in denen die Versuchsperson drücken soll; MRTGFS: Go Failed Stop: Durchläufe in denen die Versuchsperson drücken soll, nachdem sie im Durchlauf zuvor versehentlich gedrückt hat; MRTGSS: Go Successful Stop; Durchläufe in denen die Versuchsperson drücken soll, nachdem sie im Durchlauf zuvor erfolgreich ihre Reaktion unterdrückt hat).

Im Post-Hoc T-Test zeigte sich, dass die MRTG an Visitentag 1 marginal signifikant größer war als an Visitentag 2 ($T(9) = 1,911$; $p = 0,088$) und an Visitentag 2 signifikant kleiner als an Visitentag 3 ($T(9) = -2,885$; $p = 0,018$). Für die MRTGFS waren die Werte an Visitentag 2 signifikant kleiner als an Visitentag 3 ($T(9) = -2,761$; $p = 0,022$), an Visitentag 1 marginal signifikant kleiner als an Visitentag 3 ($T(9) = -1,964$; $p = 0,081$). Für MRTGSS fanden sich im Wilcoxon-Test signifikant kleinere Werte an Visitentag 1 und 2 im Vergleich zu Visitentag 3 (Visite 1 / 3: $Z = -2,397$; $p = 0,017$; Visite 2 / 3: $Z = -2,497$; $p = 0,013$). Für Männer war der Unterschied zwischen Visitentag 1 und 3 ebenfalls nachweisbar (Männer: $Z = -2,032$; $p = 0,042$). Bei Frauen war außerdem ein signifikant geringerer Wert für MRTGSS an Visitentag 2 als an Visitentag 3 festzustellen ($Z = -2,023$; $p = 0,043$).

MT steht für Missed Trials und gibt die Anzahl der Durchläufe an, in denen die Versuchsperson nicht gedrückt hat, obwohl sie hätte drücken sollen. Bei den MT ergaben sich signifikant größere Werte an Visitentag 1 und 2 als an Visitentag 3 (Visite 1 / 3: $Z = -2,263$; $p = 0,024$; Visite 2 / 3: $Z = -2,232$; $p = 0,026$).

3.10 Korrelationen zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und stimulationsinduzierten Veränderungen

3.10.1 Impulsivität

3.10.1.1 Impulsivität korrelierte mit Kalorienaufnahme

Die gesamte Kalorienaufnahme korrelierte bei jedem Protokoll mit der Skala *nonplanning* des BIS-Fragebogens (nicht-planende Impulsivität) (anodal: $r_{\text{pearson}} = 0,690$; $p = 0,027$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,768$; $p_{\text{adj}} = 0,026$; kathodal: $r_{\text{pearson}} = 0,659$; $p = 0,038$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,747$; $p_{\text{adj}} = 0,054$; sham: $r_{\text{pearson}} = 0,653$; $p = 0,041$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,802$; $p_{\text{adj}} = 0,017$). Bei anodaler und sham Stimulation war die Korrelation nach Adjustierung für BMI, Alter und Geschlecht nicht mehr signifikant.

Obwohl die Kalorienaufnahme nach anodaler und kathodaler Stimulation mit der Skala *nonplanning* des BIS-Fragebogens korrelierte, trifft dies auf die durch anodale oder kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Gesamtkalorienaufnahme nicht zu (anodal-sham: $r_{\text{pearson}} = 0,115$; $p = 0,752$; kathodal-sham: $r_{\text{pearson}} = -0,333$; $p = 0,348$).

3.10.1.2 Impulsivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Auswahl hochkalorischer Speisen

Das Outcome *total* des BIS-Fragebogens korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der Durchschnittsantwort für hochkalorische Speisen ($r_{\text{spearman}} = 0,669$; $p = 0,034$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,684$; $p_{\text{adj}} = 0,061$). Nach Adjustierung für BMI, Alter und Geschlecht war der Effekt nicht mehr signifikant.

3.10.1.3 Impulsivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls

Das Outcome *attentional* des BIS Fragebogens (aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität) korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Deltawerte (ΔI ; post1-pre) des Hungergefühls (VAS) ($r_{\text{spearman}} = 0,865$; $p = 0,001$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,844$; $p_{\text{adj}} = 0,017$). Demnach gaben impulsivere Versuchspersonen eine stärkere Zunahme des Hungergefühls durch die kathodale Stimulation, im Vergleich zur sham Stimulation, an.

Dies ist in Abbildung 19 veranschaulicht.

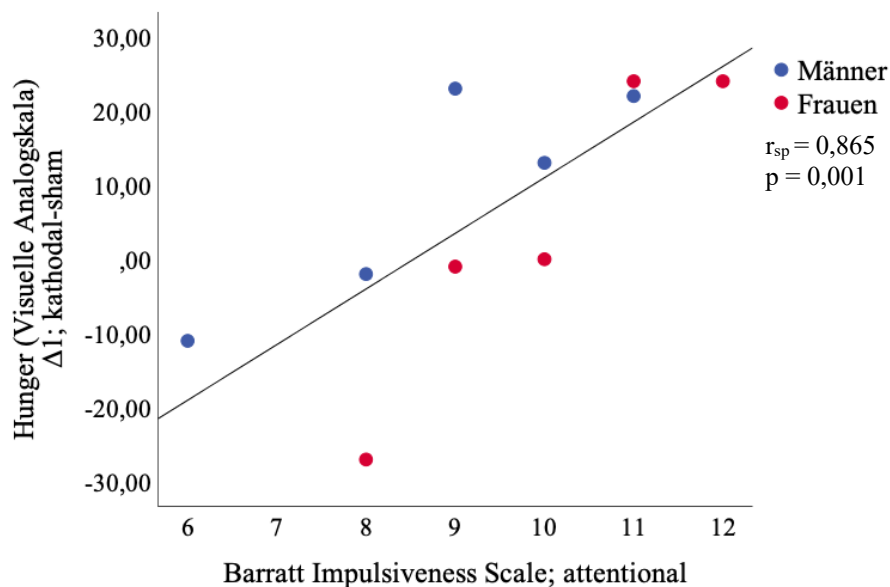


Abb. 19: Korrelation Impulsivität und stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls (ΔI)

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen der im BIS-Fragebogen erfassten Impulsivität und der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Deltawerte (ΔI ; post1-pre) des Hungergefühls dargestellt.

3.10.1.4 Impulsivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST

Das Outcome *attentional* des BIS-Fragebogens korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der DES ($r_{\text{pearson}} = -0,676$; $p = 0,032$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,835$; $p_{\text{adj}} = 0,019$) und der SSRT ($r_{\text{pearson}} = -0,759$; $p = 0,011$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,788$; $p_{\text{adj}} = 0,035$), sodass impulsivere Versuchspersonen in der SST ihre Fehlerrate stärker senken und ihre Stoppsignal-Reaktionszeit mehr verbessern konnten.

Die entsprechenden Korrelationsdiagramme finden sich in Abbildung 20 und 21.

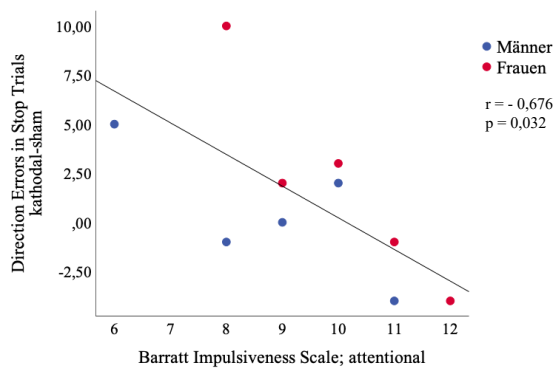


Abb. 20: Korrelation Impulsivität und stimulationsinduzierte Veränderung DES

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen der im BIS-Fragebogen erfassten Impulsivität und der durch die kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der DES in der Stop Signal Task dargestellt. DES steht für „Direction Errors in Stop Trials“ und gibt die Häufigkeit an, mit der die Versuchsperson in einem Durchlauf, in dem sie nicht hätte drücken sollen, die falsche Taste gedrückt hat.

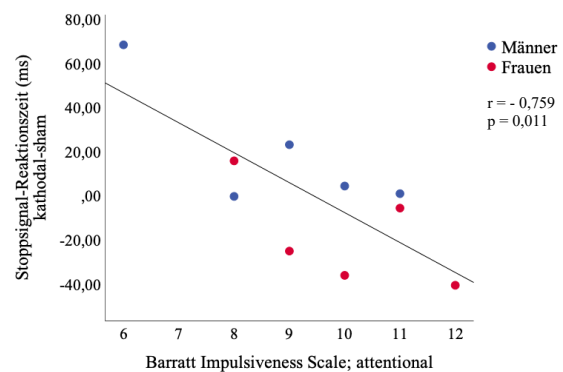


Abb. 21: Korrelation Impulsivität und stimulationsinduzierte Veränderung SSRT

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen der im BIS-Fragebogen erfassten Impulsivität und der durch die kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der SSRT (Stoppsignal-Reaktionszeit) in der Stop Signal Task dargestellt. Die SSRT ist ein Maß für die inhibitorische Kontrolle, welche umso besser ist, je geringer der Wert ist.

Das Outcome *total* des BIS-Fragebogens korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der MRTG ($r_{\text{pearson}} = 0,733$; $p = 0,016$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,799$; $p_{\text{adj}} = 0,017$). Das bedeutet, dass sich bei impulsiveren Versuchspersonen die Reaktionszeit durch die kathodale Stimulation, im Vergleich zur sham Stimulation, mehr verlängerte als bei weniger impulsiven Versuchspersonen. Nach Adjustierung für BMI, Alter und Geschlecht war die Korrelation nicht mehr signifikant.

Das Outcome *total* des BIS-Fragebogens korrelierte außerdem mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der MRTGSS ($r_{\text{pearson}} = 0,681$; $p = 0,03$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,771$; $p_{\text{adj}} = 0,043$) und der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der MT ($r_{\text{pearson}} = -0,681$; $p = 0,03$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,707$; $p_{\text{adj}} = 0,076$; adjustiert für BMI und Alter: $r = -0,702$; $p_{\text{adj}} = 0,052$). Impulsivere Versuchspersonen reduzierten demnach ihre Fehlerrate durch die anodale Stimulation, im Vergleich zur sham Stimulation, bei gleichzeitiger Verlängerung ihrer Reaktionszeit.

3.10.2 Kognitive Leistung

3.10.2.1 Strategienutzung korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Kalorienaufnahme

Die durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung in der gesamten Kalorienaufnahme korrelierte mit der Strategienutzung in der *Spatial Working Memory* Aufgabe (Z Score SWMS: $r_{\text{pearson}} = -0,837$; $p = 0,003$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,829$; $p_{\text{adj}} = 0,021$). Ein hoher Z Score bedeutet hier, dass Versuchspersonen bei der Aufgabenlösung strategisch vorgehen.

Die Korrelation ist in Abbildung 22 visualisiert.

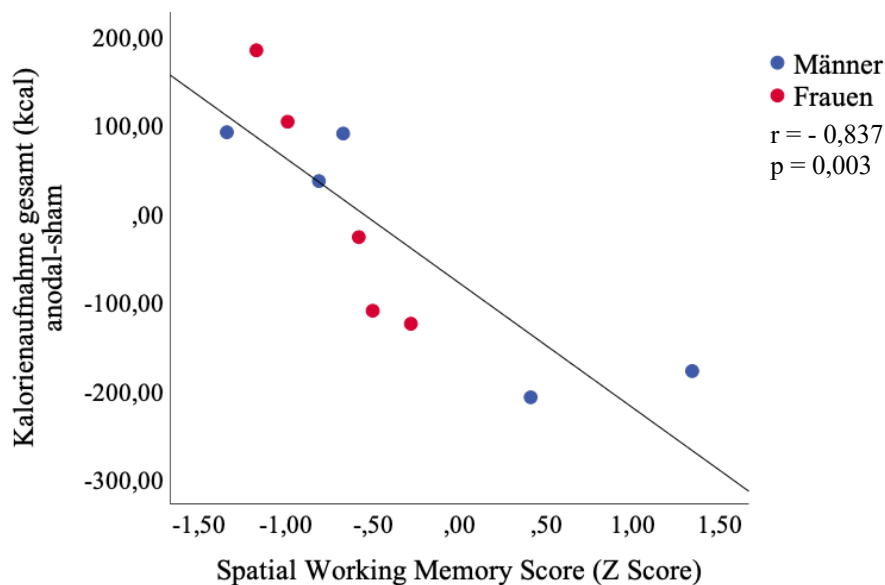


Abb. 22: Korrelation SWMS und stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen Strategienutzung (SWMS - Spatial Working Memory Score) und der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der gesamten Kalorienaufnahme dargestellt. Je besser Gedächtnisleistung und Strategienutzung, desto höher der Z Score.

3.10.2.2 Kognitive Leistung korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung des Food Choice Tests

Die psychomotorische Geschwindigkeit in der *Rapid Visual Processing* Aufgabe korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Auswahlhäufigkeit hochkalorischer Speisen (RVPM DL: $r_{\text{spearman}} = 0,841$; $p = 0,002$; adjustiert für Alter, BMI, Geschlecht: $r = 0,865$; $p_{\text{adj}} = 0,012$). Außerdem korrelierte die Leistung in der *Rapid Visual Processing* Aufgabe mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der durchschnittlichen Bewertung aller Speisen (RVPA Z Score: $r_{\text{spearman}} = -0,784$; $p = 0,007$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,884$; $p_{\text{adj}} = 0,008$). Eine höhere Sensitivität für den Zielreiz und eine schnellere Reaktionszeit gingen demnach mit geringerer Lust auf alle und auf hochkalorische Speisen, bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham, einher. Dies ist in Abbildung 23 und 24 veranschaulicht.

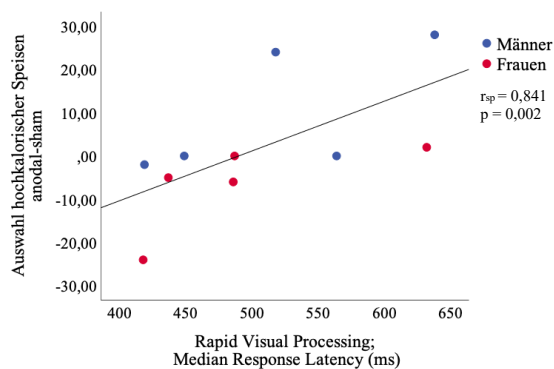


Abb. 23: Korrelation RVPMDL und stimulationsinduzierte Veränderung der Auswahl hochkalorischer Speisen

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit RVPMDL (Rapid Visual Processing Median Response Latency) und der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Auswahlhäufigkeit hochkalorischer Speisen dargestellt.

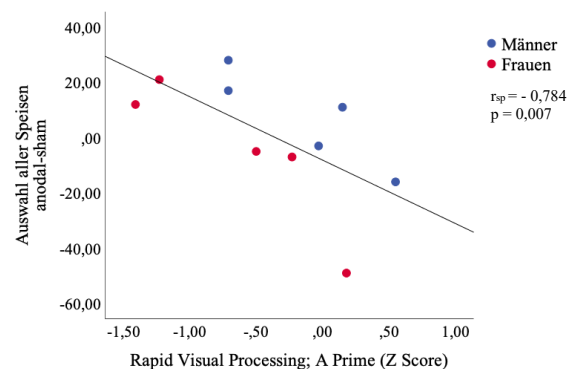


Abb. 24: Korrelation RVPA und stimulationsinduzierte Veränderung der Auswahl aller Speisen

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen dem Z Score der Sensitivität für einen Zielreiz (RVPA - Rapid Visual Processing a Prime) und der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Auswahl aller Speisen dargestellt. Eine hohe Sensitivität für den Zielreiz bedingt einen hohen Z Score.

Die Gedächtnisleistung in der *Delayed Matching to Sample* Aufgabe korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der durchschnittlichen Auswahlhäufigkeit niederkalorischer Speisen (DMSPEGE Z Score: $r_{\text{spearman}} = 0,787$; $p = 0,007$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,803$; $p_{\text{adj}} = 0,030$) und aller Speisen (DMSPEGE Z Score: $r_{\text{spearman}} = -0,789$; $p = 0,007$; adjustiert für BMI, Alter, Geschlecht: $r = 0,891$; $p_{\text{adj}} = 0,007$). Ein hoher DMSPEGE Z Score steht hierbei für eine geringe Fehlerrate.

3.10.2.3 Kognitive Leistung korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST

Die psychomotorische Geschwindigkeit in der *Motor Screening Task* korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der MRTGG (MOTML: $r_{\text{pearson}} = 0,660$; $p = 0,038$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,713$; $p_{\text{adj}} = 0,072$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,872$; $p_{\text{adj}} = 0,005$). Außerdem korrelierte die psychomotorische Geschwindigkeit mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der MRTG (MOTML: $r_{\text{pearson}} = 0,676$; $p = 0,032$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,842$; $p_{\text{adj}} = 0,009$), allerdings war diese Korrelation nach Adjustierung für BMI, Alter und Geschlecht nicht mehr signifikant.

Auch die Reaktionszeit korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der MRTGG (RTIFMDMT: $r_{\text{pearson}} = 0,641$; $p = 0,046$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,835$; $p_{\text{adj}} = 0,010$). Nach Adjustierung für BMI, Alter und Geschlecht war die Korrelation nicht mehr signifikant.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass eine durch kathodale Stimulation induzierte kürzeren Reaktionszeit in der SST mit einer kürzeren Reaktionszeit in den kognitiven Tests korrelierte.

3.10.3 *Gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen*

3.10.3.1 *Gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls*

Das Outcome *cues* (Signale) des FCQ-T Fragebogens korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls (VAS) ($\Delta 1$: $r_{\text{spearman}} = 0,736$; $p = 0,015$; adjustiert für Alter, BMI und Geschlecht: $r = 0,856$; $p_{\text{adj}} = 0,007$; $\Delta 2$: $r_{\text{spearman}} = 0,697$; $p = 0,025$; adjustiert für Alter, BMI und Geschlecht: $r = 0,818$; $p_{\text{adj}} = 0,024$).

Außerdem korrelierte das Outcome *cues* des FCQ-T Fragebogens mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Deltawerte ($\Delta 2$) des Hungergefühls (VAS) ($r_{\text{spearman}} = 0,706$; $p = 0,022$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,791$; $p_{\text{adj}} = 0,034$).

3.10.3.2 *Gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST*

Das Outcome *cues* des FCQ-T Fragebogens korrelierte mit der durch anodale und kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der DES (anodal-sham: $r_{\text{pearson}} = -0,719$; $p = 0,019$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,827$; $p_{\text{adj}} = 0,022$; kathodal-sham: $r_{\text{pearson}} = -0,787$; $p = 0,007$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,753$; $p_{\text{adj}} = 0,051$; adjustiert für BMI und Alter: $r = -0,782$; $p_{\text{adj}} = 0,022$) und der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der MT ($r_{\text{pearson}} = -0,707$; $p = 0,022$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,846$; $p_{\text{adj}} = 0,016$). Das bedeutet, dass Versuchspersonen mit stärkerem gewohnheitsmäßigem Verlangen nach Essen ihre Fehlerrate in der SST bei anodaler und kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham stärker reduzierten. Die Korrelationen mit der Fehlerrate DES sind in Abbildung 25 und 26 visualisiert.

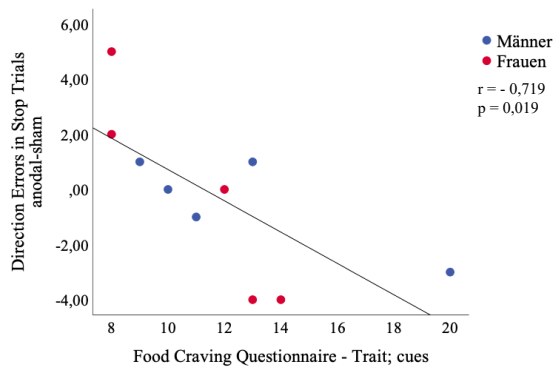


Abb. 25: Korrelation gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen und stimulationsinduzierte Veränderung DES

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen dem im FCQ-T-Fragebogen erfassten gewohnheitsmäßigen Verlangen nach Essen und der durch die anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der DES in der Stop Signal Task dargestellt. DES steht für „Direction Errors in Stop Trials“ und gibt die Häufigkeit an, mit der die Versuchsperson in einem Durchlauf, in dem sie nicht hätte drücken sollen, die falsche Taste gedrückt hat.

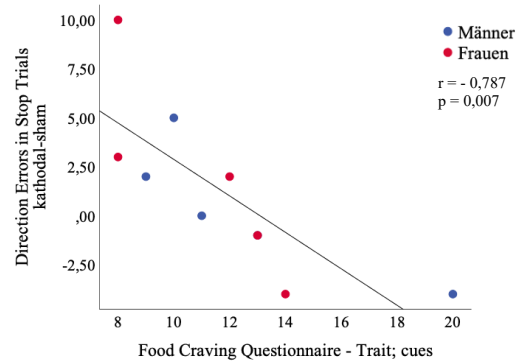


Abb. 26: Korrelation gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen und stimulationsinduzierte Veränderung DES

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen dem im FCQ-T-Fragebogen erfassten gewohnheitsmäßigen Verlangen nach Essen und der durch die kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der DES in der Stop Signal Task dargestellt. DES steht für „Direction Errors in Stop Trials“ und gibt die Häufigkeit an, mit der die Versuchsperson in einem Durchlauf, in dem sie nicht hätte drücken sollen, die falsche Taste gedrückt hat. Die rote Markierung bei FCQ-T cues 13 überlagert eine blaue Markierung.

3.11 Korrelationen zwischen anthropometrischen / metabolischen Daten und stimulationsinduzierten Veränderungen

3.11.1 Insulinsensitivität

3.11.1.1 Insulinsensitivität korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls

Der ISI korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der $\Delta 2$ Werte des Hungergefühls (VAS) ($r_{\text{spearman}} = 0,705$; $p = 0,023$; adjustiert für BMI, Alter, Geschlecht: $r = 0,738$; $p_{\text{adj}} = 0,058$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,731$; $p_{\text{adj}} = 0,039$). Damit ging eine geringere Insulinsensitivität mit einer stärkeren Abnahme des Hungergefühls durch das Frühstück nach kathodaler Stimulation, im Vergleich zu sham, einher. Zur Visualisierung dient Abbildung 27.

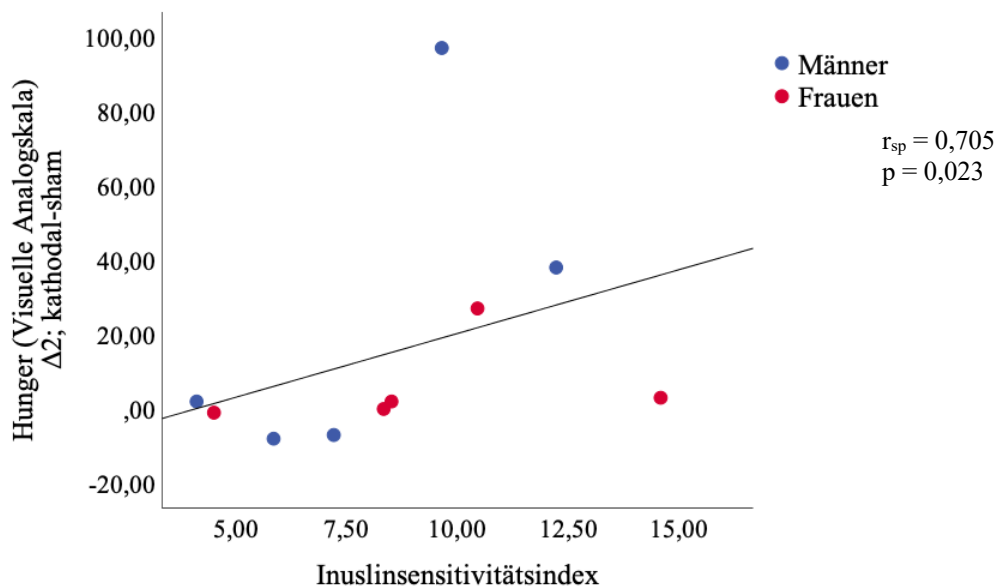


Abb. 27: Korrelation Insulinsensitivitätsindex und stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 2$)

Abbildung 27 zeigt die Korrelation zwischen dem Insulinsensitivitätsindex und der durch die kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls ($\Delta 2$; post2-pre).

3.11.1.2 Insulinsensitivität korrelierte mit Hunger und Verlangen nach Essen

Der ISI korrelierte mit den ΔI Werten in den Subskalen *hunger* und *total* des FCQ-S Fragebogens bei anodaler Stimulation (hunger: $r_{\text{pearson}} = 0,738$; $p = 0,015$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,767$; $p_{\text{adj}} = 0,044$; total: $r_{\text{pearson}} = 0,649$; $p = 0,042$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,685$; $p_{\text{adj}} = 0,089$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,699$; $p_{\text{adj}} = 0,054$), sodass Versuchspersonen mit geringerer Insulinsensitivität eine geringere Zunahme des Hungers und des Verlangens nach Essen bei anodaler Stimulation angaben. Nach Adjustierung für sham waren diese Korrelationen nicht mehr signifikant. Die entsprechenden Graphen finden sich in Abbildung 28 und 29.

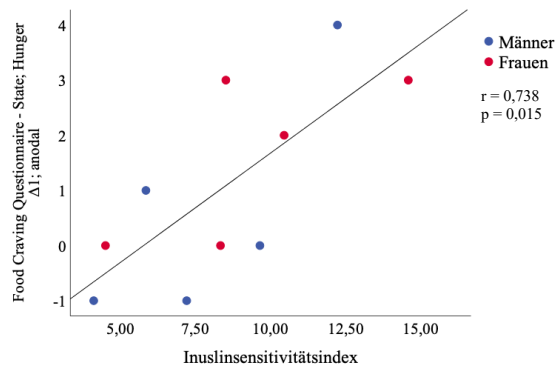


Abb. 28: Korrelation Insulinsensitivitätsindex und Hungergefühl (ΔI)

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) korrelierte mit dem Deltawert des Hungergefühls (FCQ-S) (ΔI ; post1-pre) bei anodaler Stimulation.

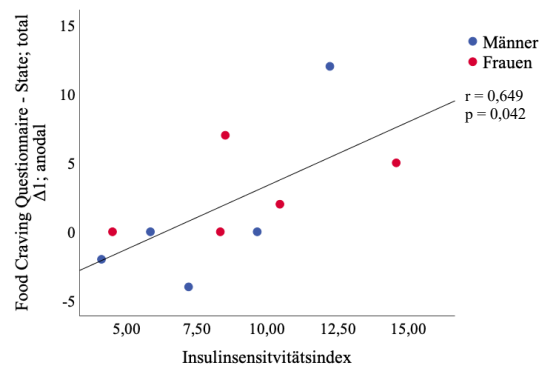


Abb. 29: Korrelation Insulinsensitivitätsindex und Verlangen nach Essen (ΔI)

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) korrelierte mit dem Deltawert des Verlangens nach Essen (ΔI ; post1-pre) bei anodaler Stimulation.

3.11.2 Körperbau

3.11.2.1 BMI korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST

Der BMI korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung im Outcome DES der SST ($r_{\text{pearson}} = 0,736$; $p = 0,015$; adjustiert für Alter und Geschlecht: $r = 0,756$; $p_{\text{adj}} = 0,03$), sodass Versuchspersonen mit niedrigerem BMI die Fehlerrate durch die anodale Stimulation stärker reduzierten.

Zur Visualisierung dient Abbildung 30.

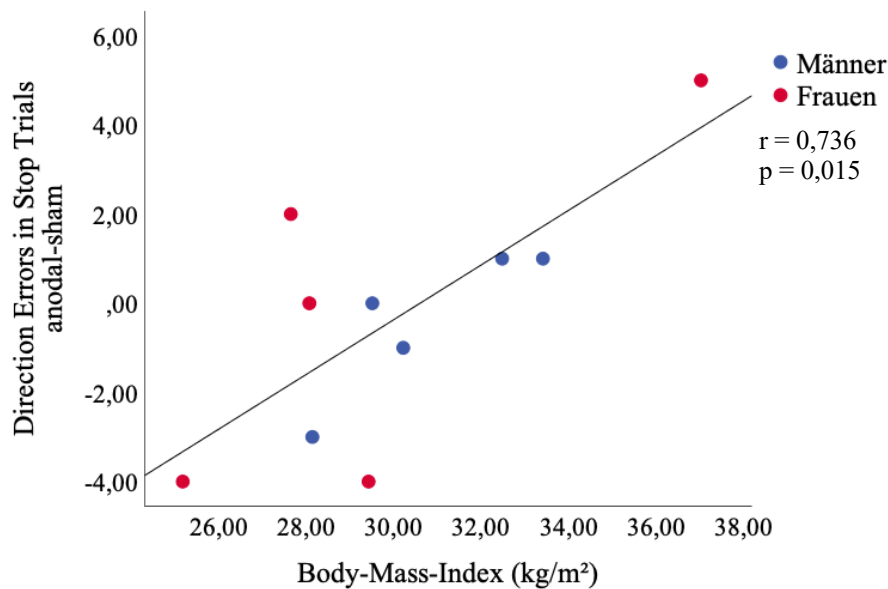


Abb. 30: Korrelation BMI und stimulationsinduzierte Veränderung DES

In der Abbildung ist die Korrelation zwischen dem BMI und der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Fehlerrate DES in der Stop Signal Task dargestellt. DES steht für „Direction Errors in Stop Trials“ und gibt die Häufigkeit an, in der die Versuchsperson in einem Durchlauf, in dem sie nicht hätte drücken sollen, die falsche Taste gedrückt hat.

3.12 Korrelationen zwischen stimulationsinduzierten Veränderungen

3.12.1 Stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST

Die stimulationsinduzierte Veränderung der gesamten Kalorienaufnahme nach anodaler Stimulation (adjustiert für sham) korrelierte mit der durch die anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der MT ($r_{\text{pearson}} = 0,698$; $p = 0,025$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,702$; $p_{\text{adj}} = 0,079$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,712$; $p_{\text{adj}} = 0,047$) und SSRT ($r_{\text{pearson}} = 0,679$; $p = 0,031$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,765$; $p_{\text{adj}} = 0,045$). Das bedeutet, dass bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham, eine stärkere Abnahme der Kalorienaufnahme mit einer geringeren Fehlerrate und einer kürzeren SSRT einherging.

Die entsprechenden Korrelationsdiagramme finden sich in Abbildung 31 und 32.

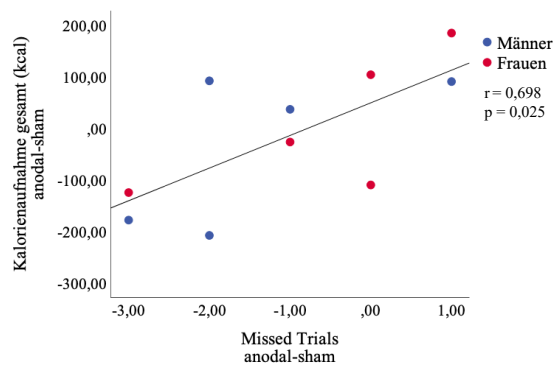


Abb. 31: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung MT und stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme

Die durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Fehlerrate MT in der Stop Signal Task korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Kalorienaufnahme. MT steht für „missed trials“ und gibt die Anzahl an Durchläufen in der SST an, in der die Versuchsperson nicht gedrückt hat, obwohl sie hätte drücken sollen.

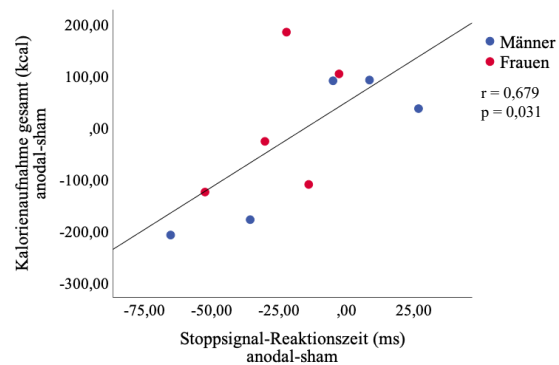


Abb. 32: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung SSRT und stimulationsinduzierte Veränderung der Kalorienaufnahme

Die durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRT) korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Kalorienaufnahme.

3.12.2 *Stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls korrelierte mit stimulationsinduzierter Veränderung der SST*

Die durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Deltawerte ($\Delta 1$) des Hungergefühls (VAS) korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Reaktionszeit in der SST (MRTGFS: $r_{\text{spearman}} = 0,811$; $p = 0,004$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,787$; $p_{\text{adj}} = 0,036$; MRTGG: $r_{\text{spearman}} = 0,811$; $p = 0,004$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,757$; $p_{\text{adj}} = 0,049$; MRTG: $r_{\text{spearman}} = 0,793$; $p = 0,006$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = 0,739$; $p_{\text{adj}} = 0,058$; adjustiert für BMI und Alter: $r = 0,780$; $p_{\text{adj}} = 0,022$). Zusammenfassend bedeutet dies, dass eine stärkere Zunahme des Hungers bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham, mit einer Zunahme der Reaktionszeit bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham, einherging. In Abbildung 33 findet sich stellvertretend eine Korrelation mit einem Parameter der Reaktionsgeschwindigkeiten.

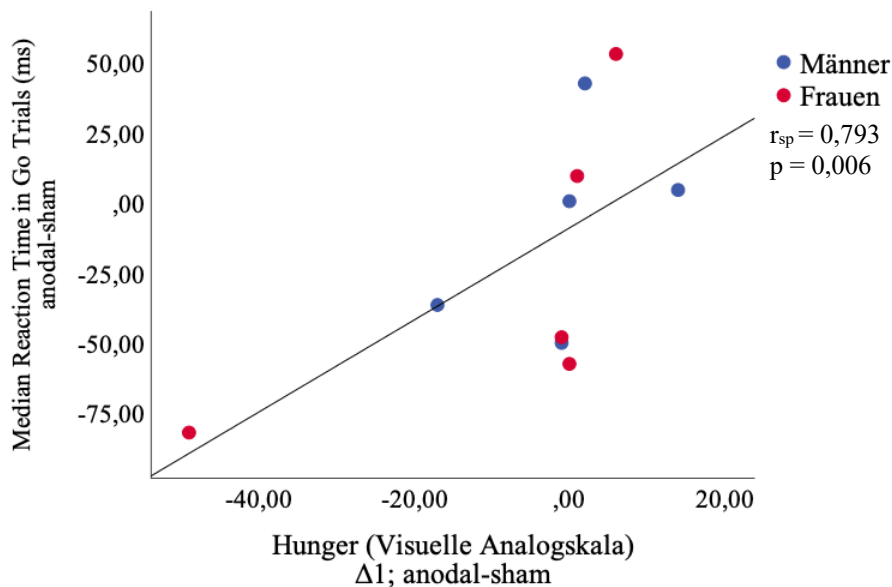


Abb. 33: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 1$) und stimulationsinduzierte Veränderung MRTG

Die durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Deltawerte ($\Delta 1$; post1-pre) des Hungergefühls korrelierte mit der durch anodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Reaktionszeit MRTG in der Stop Signal Task. MRTG steht für „Mean Reaction Time in Go Trials“ und beschreibt die Reaktionszeit der Versuchsperson in Durchläufen, in denen sie tatsächlich drücken sollte. Diese Korrelation war nach Adjustierung für Alter, BMI und Geschlecht nur noch marginal signifikant.

Die durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Deltawerte des Hungergefühls (VAS) korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung in der Fehlerrate während der SST ($\Delta 1$ / DES: $r_{\text{spearman}} = -0,748$; $p = 0,013$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,897$; $p_{\text{adj}} = 0,006$; $\Delta 2$ / DES: $r_{\text{spearman}} = -0,724$; $p = 0,018$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r_{\text{spearman}} = -0,801$; $p_{\text{adj}} = 0,030$; $\Delta 2$ / DEG: $r_{\text{spearman}} = -0,747$; $p = 0,013$; adjustiert für BMI, Alter und Geschlecht: $r = -0,791$; $p_{\text{adj}} = 0,034$). Eine stärkere Zunahme des Hungergefühls während Stimulation und eine geringere Abnahme des Hungergefühls nach dem Frühstück ging also mit geringerer Fehlerrate in der SST, jeweils bei kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham, einher.

Die entsprechenden Korrelationsdiagramme finden sich in den Abbildungen 34 und 35.

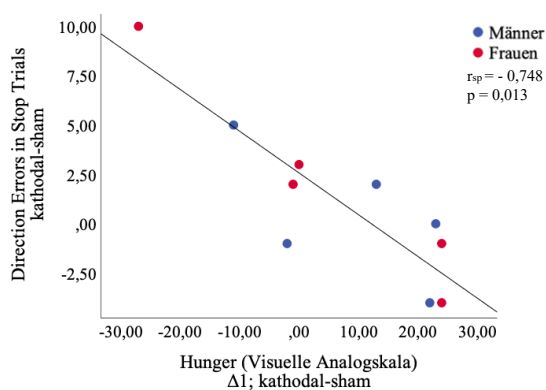


Abb. 34: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 1$) und stimulationsinduzierte Veränderung DES

Die durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Deltawerte ($\Delta 1$; post1-pre) des Hungergefühls korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Fehlerrate DES in der Stop Signal Task. DES steht für „Direction Errors in Stop Trials“ und gibt die Häufigkeit an, in der die Versuchsperson in einem Durchlauf, in dem sie nicht hätte drücken sollen, die falsche Taste gedrückt hat.

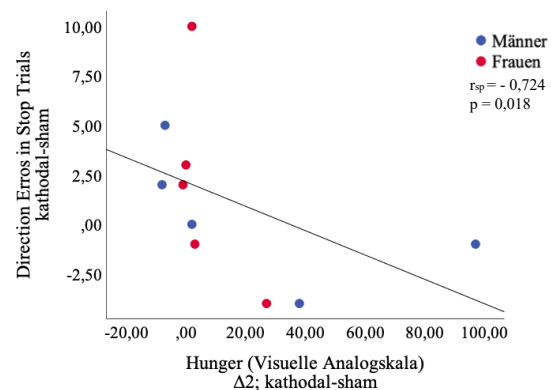


Abb. 35: Korrelation stimulationsinduzierte Veränderung des Hungergefühls ($\Delta 2$) und stimulationsinduzierte Veränderung DES

Die durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierte Veränderung der Deltawerte ($\Delta 2$; post2-pre) des Hungergefühls korrelierte mit der durch kathodale Stimulation (adjustiert für sham) induzierten Veränderung der Fehlerrate DES in der Stop Signal Task. DES steht für „Direction Errors in Stop Trials“ und gibt die Häufigkeit an, in der die Versuchsperson in einem Durchlauf, in dem sie nicht hätte drücken sollen, die falsche Taste gedrückt hat.

3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.13.1 Kalorienaufnahme, Verlangen nach Essen und Hunger

Bei der Kalorienaufnahme zeigten sich erwartungsgemäß deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Gesamtaufnahme, sowie in der Kalorienaufnahme aus Eiweiß und Fett, nicht jedoch aus Kohlenhydraten. Männer nahmen außerdem nach kathodaler Stimulation weniger Kalorien zu sich als nach sham Stimulation.

Es fanden sich keine Zeiteffekte, sodass Unterschiede in der Kalorienaufnahme auf die Stimulationsprotokolle zurückgeführt werden können.

Die Versuchspersonen kamen nüchtern und füllten zunächst Fragebögen aus. Der hierbei erhobene Grundwert wurde später, im Sinne einer Grundniveaueinstellung, von den Werten nach Stimulation und Frühstück abgezogen. Beim Vergleich dieser Deltawerte konnte kein Unterschied im FCQ-S Fragebogen zwischen den Protokollen gefunden werden. Für das Outcome *hunger* im FCQ-S Fragebogen bestanden bei anodaler und kathodaler Stimulation Geschlechtsunterschiede, vor dem Frühstück gaben Männer protokollunabhängig deutlich mehr Hunger an als Frauen.

Im Verlauf des Messtages fanden sich protokollunabhängig Anstiege der Werte in allen sechs Outcomes (*desire, reinforcement* (hier als Ausnahme ein geringfügiger Abfall nach Stimulation mit dem anodalen Protokoll), *relief, control* ((hier als Ausnahme ein geringfügiger Abfall nach Stimulation mit dem sham Protokoll), *hunger, total*) nach der Stimulation und ein Abfall dieser Werte nach dem Frühstück.

In gleicher Weise änderte sich auch das in der VAS angegebene Hungergefühl im Verlauf des Morgens. Auch hier zeigte sich eine Zunahme nach Stimulation und eine Abnahme nach dem Frühstück im Vergleich zu vor und nach Stimulation. Die Versuchspersonen gaben nach kathodaler Stimulation eine stärkere Zunahme des Hungergefühls an als nach anodaler. Außerdem nahm dieses Hungergefühl nach dem Frühstück nach vorheriger kathodaler Stimulation weniger ab als nach anodaler Stimulation. Männer gaben, wie auch im FCQ-S Fragebogen, stärkeren Hunger an als Frauen.

Zwischen den Visitentagen fand sich kein signifikanter Unterschied.

Bei der Auswertung des Food Choice Tests konnten keine signifikanten Stimulationseffekte gefunden werden.

Je stärkeres gewohnheitsmäßiges Verlangen nach Essen die Versuchspersonen angaben desto stärker nahm das Hungergefühl während der anodalen Stimulation im Vergleich zur sham Stimulation zu und desto weniger konnte es bei kathodaler Stimulation im Vergleich zur sham Stimulation durch das Frühstück reduziert werden. Das bedeutet, dass Versuchspersonen mit stark ausgeprägtem Verlangen nach Essen weniger von der Stimulation hinsichtlich einer Reduktion des Hungergefühls profitierten.

Je höher der ISI, desto weniger nahm das Hungergefühl nach dem Frühstück, nach der kathodalen Stimulation im Vergleich zur sham Stimulation, ab. Je höher der ISI, desto stärker nahm das Hungergefühl und das Verlangen nach Essen während anodaler Stimulation zu. Zusammengefasst korrelierte also eine höhere Insulinsensitivität mit stärkerem Hunger und größerem Verlangen nach Essen bei aktiver Stimulation.

Je impulsiver die Versuchspersonen, desto mehr Kalorien nahmen sie während des Frühstücks zu sich, sowohl nach anodaler und kathodaler Stimulation als auch nach Stimulation mit dem sham Protokoll. Am stärksten war dieser Effekt bei Frauen nach anodaler Stimulation ausgeprägt. Dennoch hatte die Impulsivität keinen Einfluss auf die durch die Stimulation veränderte Kalorienaufnahme.

Je impulsiver die Versuchspersonen, desto stärker nahm ihr Hungergefühl während der kathodalen Stimulation im Vergleich zur sham Stimulation zu und desto mehr Lust hatten die Versuchspersonen auf hochkalorische Speisen nach anodaler Stimulation, im Vergleich zur sham Stimulation.

Versuchspersonen, welche strategisch vorgehen, um Aufgaben zu lösen, reduzierten die Kalorienaufnahme bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham stärker als solche, die weniger strategisch vorgehen. Je kürzer die Reaktionszeit der Versuchspersonen, desto weniger Lust hatten sie auf hochkalorische und im Durchschnitt auf alle Speisen nach anodaler Stimulation im Vergleich zu sham. Je weniger Fehler die Versuchspersonen in den kognitiven Tests machten, desto mehr Lust hatten sie auf niederkalorische Speisen und desto weniger Lust hatten sie im Durchschnitt auf alle Speisen nach kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham. Zusammenfassend geht also eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit mit weniger Lust auf hochkalorische Speisen und Speisen im Allgemeinen und mehr Lust auf niederkalorische Speisen einher, nach anodaler und kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham.

3.13.2 Stop Signal Task

In der SST erreichten die Versuchspersonen während der anodalen Stimulation kürzere Stoppsignal-Reaktionszeiten als während der kathodalen und der sham Stimulation. Zusätzlich machten die Versuchspersonen bei anodaler Stimulation weniger Fehler als bei kathodaler Stimulation. Es lässt sich also zusammenfassen, dass die Versuchspersonen bei anodaler Stimulation die besten Ergebnisse zeigten.

Bei der Analyse von Zeiteffekten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Visitentagen, die insgesamt als Verbesserungen im Verlauf der Zeit und damit als zu erwartende Trainingseffekte zu werten sind.

Je impulsiver die Versuchspersonen, desto mehr profitierten sie von der kathodalen und anodalen Stimulation im Vergleich zu sham, im Sinne einer stärkeren Fehlerreduktion und kürzeren Stoppsignal-Reaktionszeit in der SST. Gleichzeitig verlängerten sich bei impulsiveren Versuchspersonen während der anodalen und kathodalen Stimulation die Reaktionszeiten mehr als bei weniger impulsiven.

Versuchspersonen mit stärkerem gewohnheitsmäßigem Verlangen nach Essen konnten ihre Fehlerrate in der SST bei anodaler und kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham stärker reduzieren. Hier profitierten Versuchspersonen mit stärkerem Verlangen nach Essen also mehr als solche mit weniger starkem Verlangen nach Essen.

Je niedriger der BMI, desto stärker konnten die Versuchspersonen ihre Fehlerrate bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham reduzieren.

3.13.3 Korrelationen zwischen veränderter Kalorienaufnahme oder verändertem Hungergefühl und veränderter Leistung in der Stop Signal Task

Je stärker die Abnahme der aufgenommenen Kalorien nach anodaler Stimulation im Vergleich zu sham, desto stärker war die Abnahme der Fehlerrate und der Stoppsignal-Reaktionszeit bei der SST bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham. Das bedeutet, dass Versuchspersonen, die durch anodale Stimulation bessere Ergebnisse in der SST erzielten, auch ihre Kalorienzufuhr stärker senkten.

Je stärker das Hungergefühl während der anodalen im Vergleich zur sham Stimulation zunahm, desto länger war die Reaktionszeit in der SST bei anodaler Stimulation im Vergleich zu sham. Bei kathodaler Stimulation ging ein stärker steigendes Hungergefühl im Vergleich zur sham Stimulation, mit weniger Fehlern in der SST bei kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham einher. Zusätzlich bestand bei kathodaler Stimulation eine Korrelation zwischen weniger starker Abnahme des Hungergefühls nach dem Frühstück im Vergleich zu sham und geringerer Fehlerrate in der SST bei kathodaler Stimulation im Vergleich zu sham.

3.13.4 Stimmung

Während der Stimulation nahm der positive Affekt bei anodaler und kathodaler Stimulation ab, bei sham Stimulation zu, sodass dieser nach Grundniveaueinstellung (post1-pre) nach Stimulation mit dem anodalen sowie kathodalen Protokoll kleiner war als nach Stimulation mit dem sham Protokoll. Dieser Effekt war nach dem Frühstück geringer. Bei Frauen nahm der positive Affekt durch die kathodale Stimulation mehr ab als durch die anodale Stimulation.

3.13.5 Nebenwirkungen und Nachwirkungen

Die Stimulation zeigte keine schwerwiegenden Neben- oder Nachwirkungen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in den von den Versuchspersonen angegebenen Nebenwirkungen zwischen den Protokollen oder Visitentagen. Außerdem korrelierten die Nebenwirkungen weder mit anthropometrischen oder metabolischen Daten noch mit stimulationsinduzierten Effekten.

3.14 Hauptergebnisse

- | | |
|-----------------------|---|
| kathodale Stimulation | <ul style="list-style-type: none">• Männer nahmen nach kathodaler Stimulation weniger Kalorien zu sich als nach sham Stimulation• während der kathodalen Stimulation stieg das Hungergefühl stärker als während der anodalen Stimulation und fiel durch das Frühstück vergleichsweise weniger ab |
| anodale Stimulation | <ul style="list-style-type: none">• die anodale Stimulation verbesserte die Leistung in der SST• Versuchspersonen mit besserer kognitiver Leistungsfähigkeit reduzierten ihre Kalorienaufnahme nach anodaler Stimulation im Vergleich zu sham |
| allgemein | <ul style="list-style-type: none">• Insulinsensitivität beeinflusste die Stimulationseffekte• Impulsivität beeinflusste die Stimulationseffekte• Einflüsse der Stimulation auf das Essverhalten und die Ergebnisse in der Stop Signal Task korrelierten miteinander• Stimulation zeigte keine schwerwiegenden Nebenwirkungen• Reduktion von Hunger oder Verlangen nach Essen nicht nachgewiesen |

4 Diskussion

Ziel dieser Machbarkeitsstudie (Pilotstudie) war die Stimulation des funktionellen Hypothalamusnetzwerkes mithilfe von transkraniellm Gleichstrom bei Personen mit hohem Risiko einen T2DM zu entwickeln, um die Auswirkungen auf das Essverhalten, das Hungergefühl und das Verlangen nach Essen zu beurteilen. Es wurde ein Effekt auf die Leistung in der während der Stimulation durchgeführten Stop Signal Task erwartet. Eine Vielzahl an Stoffwechselfparametern und Persönlichkeitsmerkmalen wurde erhoben, um diese mit den Stimulationseffekten zu korrelieren.

Die zuvor aufgestellte Hypothese, dass sich das Verlangen nach Essen und das Hungergefühl durch die Stimulation reduzieren, muss verworfen werden. Eine reduzierte Kalorienaufnahme konnte bei Männern nachgewiesen werden.

Dies bestätigt, zusammen mit weiteren geschlechtsspezifischen Effekten, dass sich Männer und Frauen in ihrem Ansprechen auf Stimulation beziehungsweise deren Auswirkungen unterscheiden. Auch die Hypothese, dass Persönlichkeitsmerkmale und metabolische Parameter Auswirkungen auf die Stimulationseffekte haben, konnte bestätigt werden.

Ebenso konnte, entsprechend der Hypothese, eine verbesserte Leistung in der Stop Signal Task durch die anodale Stimulation nachgewiesen werden.

Die Erwartung, dass die Stimulation milde, bis keine Neben- oder Nachwirkungen zeigt, konnte ebenfalls bestätigt werden.

Nachfolgend werden die unter 3.14 aufgeführten Hauptergebnisse bewertet und diskutiert.

4.1 Stimulationseffekte auf das Essverhalten

4.1.1 *Stimulationseffekte auf das Verlangen nach Essen*

In der vorliegenden Studie stieg das Verlangen nach Essen nach der Stimulation im Vergleich zu davor protokollunabhängig an. Somit konnten Ergebnisse vorheriger Studien [24-31, 238], welche von einem reduzierten Verlangen nach Essen berichten, nicht repliziert werden.

Es gilt zu bedenken, dass die Veränderungen gleichgerichtet zu den denen des Hungergefühls waren. Demnach könnte das Verlangen nach Essen auch durch den gestiegenen Hunger zu interpretieren sein.

Jauch-Chara et al. [27] fanden ebenfalls einen protokollunabhängigen, signifikanten Anstieg des Hungergefühls nach der Stimulation. Für einen reinen Zeiteffekt spricht, dass es keine Unterschiede zwischen den Protokollen oder den einzelnen Messparametern gab und dass die Versuchspersonen schon seit dem Vorabend nüchtern waren. Tatsächlich berichtet eine kürzlich publizierte Studie, dass die Stimulation bei Versuchspersonen, welche zwölf Stunden nüchtern waren, keine Auswirkung auf den Appetit hatte [241], während dies bei Versuchspersonen die nur vier Stunden nüchtern waren, der Fall war [242]. Die Versuchspersonen in der aktuellen Studie waren mindestens zwölf Stunden nüchtern. In folgenden Studien könnte also untersucht werden, wie lange die optimale Nüchternperiode vor Stimulation sein sollte. Außerdem wäre denkbar, dass durch die Stimulation sowie die zu bearbeitenden Fragebögen und die Stop Signal Task eine gewisse Erschöpfung auftrat, welche zusätzlich zum reinen Zeiteffekt das Hungergefühl und das Verlangen nach Essen verstärkt haben könnte.

Auch Marron et al. [235] verzeichneten eine Zunahme des Hungers und des Verlangens nach Essen und vermuteten, dass dies auf die, zur restlichen Literatur abweichenden, Elektrodenplatzierung am Kleinhirn zurückzuführen sei. An dieser Stelle sei nochmals darauf verwiesen, dass auch die in der vorliegenden Studie verwendete Stimulationsmontage neuartig war und somit einen Grund für die ausbleibende Reduktion des Verlangens nach Essen darstellen könnte.

Einige Studien konnten bei übergewichtigen Versuchspersonen keine Reduktion des Verlangens nach Essen nachweisen [230, 231, 235]. Es ist bekannt, dass sich die Gehirnaktivität in den in dieser Studie stimulierten Hirnarealen zwischen über- und normalgewichtigen Menschen unterscheidet [12, 21, 251, 322]. Außerdem geht ein niedrigerer BMI mit höherem zerebralen Energiestatus einher [252]. tDCS kann diesen bei normalgewichtigen Menschen beeinflussen, was sich auch auf den peripheren Glukosemetabolismus auswirkt [247]. Bei übergewichtigen Menschen ist die Beeinflussbarkeit deutlich abgeschwächt [251].

So könnte argumentiert werden, dass die Ergebnisse bei der vorliegenden, übergewichtigen Studienpopulation dadurch weniger eindeutig ausfielen. Jedoch hatte der BMI in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Essverhalten und die aktuelle Studienlage zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zum BMI. Es gibt durchaus Studien, welche ein reduziertes Verlangen nach Essen bei übergewichtigen Versuchspersonen zum Ergebnis hatten [25, 30, 227, 239] sowie Studien, die bei normalgewichtigen Versuchspersonen keine Reduktion nachweisen konnten [229, 232].

Eine weitere mögliche Erklärung, weshalb in der vorliegenden Studie keine Reduktion des Verlangens nach Essen gefunden werden konnte, ist die Wahl des Messverfahrens. Für diese Studie wurde der FCQ-S Fragebogen genutzt, welcher allgemeines Verlangen nach Essen abfragt. Vorangegangene Studien zeigten jedoch, dass der Effekt sehr spezifisch ist. In einigen Studien [25, 26, 29] wurde explizit von reduziertem Verlangen nach süßen Speisen, nicht jedoch nach salzigen, berichtet. Vermutlich liegen dem Verlangen nach süßen und salzigen Speisen verschiedene Mechanismen zugrunde [323-325]. Eine anderer Erklärungsansatz ist, dass einige Studien, welche von einem reduzierten Verlangen nach Essen berichteten, die Versuchspersonen nach Stimulation verschiedensten Nahrungsstimuli exponierten und erst danach das Verlangen nach Essen abfragten [24-26, 30]. Der FCQ-S Fragebogen bezieht sich auf das momentan verspürte Verlangen nach Essen, ist aber sehr allgemein gehalten und zeigt keine Stimuli.

Es ist daher möglich, dass stimulationsinduzierte Unterschiede nicht erfasst werden konnten, da diese sehr spezifisch sind und nicht vom Fragebogen aufgegriffen wurden oder die Unterschiede zu gering waren, als dass sie ohne Stimuli und bei einer kleinen Studienpopulation wie der vorliegenden, hätten erfasst werden können.

4.1.2 Stimulationseffekte auf Entscheidungen beim Essen

Auch wenn der Hypothalamus durch Integration von neuronalen und endokrinen Signalen als zentrales Steuerelement der Homöostase und damit auch der Nahrungsaufnahme gilt [74], ist dieser nicht alleine ausschlaggebend für das menschliche Essverhalten. Menschen nehmen nicht nur zur Erhaltung der Homöostase Nahrung zu sich, sondern essen auch aus Lust, unabhängig von ihrem Sättigungsgefühl [326], wobei Einflüsse aus der Umgebung, Emotionen, Belohnungen und Kognition eine wichtige Rolle spielen [327]. Damit einhergehend müssen vor der Nahrungsaufnahme Entscheidungen getroffen werden, welche der Involvierung höherer kognitiver Zentren wie dem PFC bedürfen [327]. Dieser ist wesentlich für die Selbstkontrolle bei Entscheidungen, die mit Belohnungen einhergehen [83]. So korreliert dessen Aktivität mit der Kontrolle beim Essverhalten [12, 21, 22], dem BMI [18, 225, 328] und dem Erfolg beim Gewichtsverlust [329].

Wie genau die Stimulation des PFC zu einer Veränderung des Essverhaltens führt, ist umstritten. Mögliche Erklärungsansätze umfassen die Modulation des Belohnungsverhaltens, der Aufmerksamkeitslenkung und der inhibitorischen Kontrolle [226].

Bei Stimulation abgeleitete EEG-Signale sprechen für eine Stärkung der inhibitorischen Kontrolle und gegen eine direkte Beeinflussung der Motivation [28]. Auch eine neue Metaanalyse zeigt, dass tDCS einen signifikanten, wenn auch kleinen, positiven Effekt auf die inhibitorische Kontrolle hat [240], welche ein Prädiktor für weniger Kontrollverlust bei der Nahrungsaufnahme ist [228].

Auch in dieser Studie zeigte sich eine Stärkung der inhibitorischen Kontrolle durch die anodale Stimulation, gemessen an der Verbesserung der SSRT in der Stop Signal Task (siehe 4.2). Sowohl Versuchspersonen mit höherer kognitiver Leistungsfähigkeit als auch Versuchspersonen, welche auf die anodale Stimulation mit besonders effektiver Leistungsverbesserung in der SST reagierten, reduzierten ihre Kalorienaufnahme nach anodaler Stimulation stärker als nach sham Stimulation.

Viele Studien legen einen Zusammenhang zwischen kognitiver Kontrolle und Essverhalten nahe und untermauern damit die Plausibilität eines gleichgerichteten Stimulationseffekts [228, 260, 263, 264, 330, 331]. Dabei gilt zu beachten, dass die Durchführung der SST selbst keine signifikanten Auswirkungen auf das Essverhalten hat [332], sondern Effekte wie die zuvor beschriebenen auf die Stimulation zurückzuführen sind. Insofern ist dieses Ergebnis vielversprechend.

Dennoch konnte keine signifikante Reduktion der Kalorienaufnahme nach anodaler Stimulation festgestellt werden. Bei kathodaler Stimulation hingegen stieg bei Männern das Hungergefühl am stärksten, dennoch nahmen sie im Anschluss weniger Kalorien zu sich als nach sham Stimulation. Dies könnte zwar auf eine Stärkung der inhibitorischen Kontrolle zurückzuführen sein, allerdings fehlen sonstige Hinweise auf eine Verbesserung der inhibitorischen Kontrolle durch die kathodale Stimulation.

Die alleinige Stärkung der inhibitorischen Kontrolle beeinflusst die gesamte Kalorienaufnahme eher wenig [333]. Vermutlich begründet sich die in einigen Studien beschriebene reduzierte Kalorienaufnahme nach Stimulation vor allem durch die Reduktion gern gemochter Nahrungsmittel [30, 234] und greift damit in den Bereich der hedonischen Essverhaltensregulation ein, nicht in den Bereich der Homöostase [30, 228, 238]. Auch die Erkenntnis, dass die Stimulation nach längerer Nüchternperiode [241], im Gegensatz zu kürzerer Nüchternperiode [242], keine Auswirkungen auf den Appetit hat, unterstützt die Vermutung, dass vor allem hedonisches Essverhalten beeinflusst wird.

Die Hunger-unabhängige Nahrungsaufnahme ist eng mit Belohnungs- beziehungsweise Motivationsaspekten und damit dem Dopaminspiegel verknüpft [334, 335]. Dopamin spielt zum einen eine Rolle bei der Nahrungsaufnahme, dem damit assoziierten Belohnungsverhalten und dem Körpergewicht, zum anderen moduliert es Motivation, Kognition [242] und Impulsivität [265, 336, 337]. Außerdem scheinen einige tDCS-induzierten Effekte Dopamin-abhängig zu sein [242]. Ein Einfluss auf Aktivität und funktionelle Konnektivität des Belohnungssystems [338] sowie eine Verstärkung der Dopaminausschüttung [339], könnten die Zufriedenstellung der Versuchspersonen bei Nahrungsaufnahme beschleunigt und damit deren Kalorienaufnahme reduziert haben.

Forcano et al. [239] zogen das Endocannabinoidsystem, welches die synaptische Aktivität unter anderem im Hypothalamus reguliert und damit den Appetit stimuliert, zur Erklärung der tDCS-induzierten Effekte heran. Die peripheren Endocannabinoidspiegel sanken durch die Stimulation, was als mögliche Ursache für die verringerte Kalorienaufnahme gewertet wurde [239]. Auch in der vorliegenden Studie wäre ein solcher Effekt nach Stimulation des Hypothalamus denkbar.

Andere Studien [24, 340] legen eine Modulation der Aufmerksamkeitslenkung und unterbewussten Wahrnehmung durch tDCS nahe, welche wiederum Appetit und Entscheidungen bezüglich der Nahrungsaufnahme beeinflussen.

Eine akute Stressreaktion führt über eine Sympathikusaktivierung zu einem verminderten Hungergefühl und damit zu einer verringerten Nahrungsaufnahme, während chronischer Stress über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse zur Ausschüttung von Kortisol und einer gesteigerten hedonischen Nahrungsaufnahme führt [341-343]. So kann besonders bei Menschen mit abdominaler Adipositas eine erhöhte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse nachgewiesen werden [344, 345]. Im Hypothalamus konvergiert demnach die Regulation des Stress- und Essverhaltens. Bei anodaler Stimulation des primären Motorkortex reduziert sich der periphere Kortisolspiegel [247, 249]. Auch bei tiefer Hirnstimulation des Hypothalamus bei Ratten zeigt sich dieser Effekt [346]. Es wäre demnach denkbar, dass die kathodale Stimulation des Hypothalamus über eine Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse zu einer reduzierten Kalorienaufnahme führte. In Folgestudien sollte diese Möglichkeit in Betracht gezogen werden und Stresslevel, beispielsweise über Kortisolspiegel, erfasst werden. Zu erwähnen ist auch, dass Insulin der Steigerung der Nahrungsaufnahme durch Kortisol entgegenwirkt [343, 347], weswegen eine Miterfassung der Insulinspiegel, auch unabhängig von einem Diabetes-präventiven Ansatz, interessant wäre.

Die Modulation der Dopamin-, Serotonin-, Kortisol-, oder Endocannabinoidspiegel sowie der Aufmerksamkeitslenkung durch tDCS wurden in dieser Studie nicht explizit untersucht, sodass daraus resultierende Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

Nicht zuletzt gilt auch zu bedenken, dass die Versuchspersonen durch die lange Nüchternperiode vor Stimulation bereits hungrig waren und das Verlangen nach Essen sowie das Hungergefühl während der Stimulation protokollunabhängig weiter anstiegen. Es wäre demnach möglich, dass tDCS-induzierte Effekte auf die Kalorienaufnahme dadurch maskiert wurden. Dies unterstreicht wiederum die Notwendigkeit der Untersuchung der optimalen Länge der Nüchternperiode vor Stimulation.

Die Studienlage bezüglich der Effektivität von tDCS zur Reduktion der Kalorienaufnahme ist bislang nicht eindeutig [245]. Die vorliegende Studie bringt neue Ergebnisse ein, welche in Folgestudien weiter untersucht werden müssen. Insbesondere wurde in dieser Studie eine Netzwerkstimulation durchgeführt, während sich vorangegangene Studien auf die Stimulation einzelner Hirnareale beschränkten. Es ist daher möglich, dass die Stimulationsmontage der vorliegenden Studie noch optimiert werden muss, um bestmögliche Resultate bezüglich der Kalorienreduktion zu erreichen. Auch an dieser Stelle sei nochmals auf die Vielzahl möglicher Einflussfaktoren auf die Stimulationsergebnisse und die damit einhergehende große Varianz verwiesen [234].

4.1.3 *Geschlecht beeinflusst Stimulationseffekte auf Essverhalten*

Mehrere Studien berichteten bereits von geschlechtsspezifischen tDCS-Effekten [348-351]. Auch, dass Männer ihre Kalorienaufnahme nach tDCS eher verringern als Frauen, wurde bei Menschen mit einer Binge-Eating-Störung beobachtet [30]. Des Weiteren gibt es Geschlechtsunterschiede bei der inhibitorischen Kontrolle von Essverhalten [352]. Es ist außerdem bekannt, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf Hunger und Sättigkeit reagieren [353] und dass sich männliche und weibliche Gehirne bei Übergewicht funktionell sowie morphologisch unterschiedlich verändern [354].

Damit gibt es viele mögliche Erklärungen für den gefundenen Geschlechtsunterschied.

Obwohl auf ein vielfältiges Angebot beim Frühstücksbuffet Wert gelegt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Männer und Frauen von der bereitstehenden Auswahl unterschiedlich stark angesprochen fühlten. Geschmacksunterschiede zwischen Männern und Frauen sind bekannt und beeinflussen die Ergebnisse von „Snack-Studien“ [355-357]. Um den oben aufgeführten Aspekt der sinkenden Kortisolspiegel durch kathodale Stimulation des Hypothalamus nochmals aufzugreifen, sei darauf verwiesen, dass unter Stress besonders schmackhafte, genussbringende Speisen bevorzugt werden [343], welche dann gegebenenfalls entsprechend weniger konsumiert wurden. Auch unabhängig davon beeinflusst tDCS vermutlich vor allem die hedonische Nahrungsaufnahme [30, 228, 234, 238, 333]. So könnte argumentiert werden, dass Männer generell mehr Nahrungsmittel vorgefunden haben könnten, welche ihnen gut schmeckten und daher mehr gegessen haben als nötig gewesen wäre, um ihren Hunger zu stillen. Damit hätten sie die Möglichkeit gehabt, nach kathodaler Stimulation ihre Nahrungsaufnahme zu reduzieren, ohne nach dem Frühstück noch hungrig zu sein. Angenommen Frauen waren mit der Auswahl weniger zufrieden und hätten nur so viel gegessen wie nötig, um satt zu werden, hätten sie damit weniger Möglichkeit gehabt, von der Stimulation im Sinne einer reduzierten Kalorienaufnahme zu profitieren.

Zudem unterliegen Frauen häufig einem höheren sozialen Druck bezüglich ihres Essverhaltens [357] und passen ihre Nahrungsaufnahme an, wenn sie das Gefühl haben beobachtet zu werden [358]. Dies könnte dem Stimulationseffekt entgegengewirkt haben und so zusätzlich dazu beigetragen haben, dass bei Frauen keine Auswirkungen auf die Kalorienaufnahme nachgewiesen werden konnte.

Bei Männern ist die intrahemisphärische Konnektivität stärker ausgeprägt, bei Frauen eher die interhemisphärische [359]. Demnach könnte argumentiert werden, dass Männer von der bihemisphärischen Elektrodenplatzierung in der vorliegenden Studie mehr profitiert haben könnten [30]. Diese Überlegung wird auch durch eine aktuelle Studie gestützt [239], welche zeigte, dass die Zunahme der interhemisphärischen Konnektivität als Prädiktor für eine Gewichtsabnahme nach tDCS gewertet werden kann. Ob und wie die genannten Unterschiede das Ansprechen auf tDCS begründen, ist aber unklar. Um dieses Phänomen verstehen zu können, bedarf es weiterer Grundlagenforschung zum genauen Wirkmechanismus von tDCS.

Abschließend lässt sich festhalten, dass tDCS geschlechtsspezifische Effekte hervorruft und die anfänglich aufgestellte Hypothese damit bestätigt werden kann. Die möglichen Gründe sind vielfältig und nicht abschließend geklärt.

4.1.4 Insulinsensitivität beeinflusst Stimulationseffekte auf Essverhalten

Versuchspersonen mit schlechterer peripherer Insulinsensitivität profitierten mehr von der Stimulation im Sinne eines verminderten Verlangens nach Essen und eines verminderten Hungergefühls.

Da zentrale und periphere Insulinsensitivität eng miteinander verknüpft sind [17, 360], liegt nahe, dass Versuchspersonen mit schlechterer peripherer Insulinsensitivität auch eine schlechtere zentrale Insulinsensitivität aufweisen. So könnte argumentiert werden, dass die Effekte bei schlechterer peripherer und damit zentraler Insulinsensitivität größer sind, weil die Stimulation die zentrale Insulinsensitivität verbessert und dies bei schlechterem Ausgangsniveau einen entsprechend größeren Unterschied macht.

Auch bei Applikation von intranasalem Insulin ist die Beeinflussung der zentralen Insulinsensitivität abhängig von der peripheren Insulinsensitivität [17, 136], jedoch sind die Effekte in diesen Studien bei höherer peripherer Insulinsensitivität stärker.

Wie genau sich die Stimulation, auch im Vergleich zu intranasalem Insulin, auf die zentrale Insulinresistenz auswirkt, wäre damit eine interessante Forschungsfrage für weitere Studien. Auch der Vergleich von Stimulationseffekten bei Menschen mit Prädiabetes und solchen mit manifestem T2DM und damit einhergehend einer noch geringeren Insulinsensitivität, könnte weitere wertvolle Erkenntnisse liefern.

In der vorliegenden Studie wurden Hirnareale stimuliert, welche funktionell eng miteinander sowie mit dem Hypothalamus verknüpft sind [212]. Dieses funktionelle Hypothalamusnetzwerk ist besonders von der (viszeralen) Adipositas-assoziierten Insulinresistenz betroffen [15-17]. In Studien lässt sich die funktionelle Konnektivität und kortikale Aktivität dieses Netzwerkes mit intranasalem Insulin steigern [135, 136].

Es ist denkbar, dass durch die gleichzeitige Stimulation der zum funktionellen Hypothalamusnetzwerk gehörenden Hirnareale die funktionelle Konnektivität dieses Netzwerkes ebenfalls gesteigert werden konnte. Dies wäre eine Erklärung für die Assoziation zwischen peripherer Insulinsensitivität und den stimulationsinduzierten Einflüssen auf das Essverhalten. Daher sollte in Folgestudien weiter untersucht werden, wie genau sich die Netzwerkstimulation auf die kortikale Aktivität und Konnektivität auswirkt.

Falls den oben aufgeführten Stimulationseffekten auf das Essverhalten eine Modulation des Dopaminspiegels zugrunde liegt, wäre auch dies eine mögliche Erklärung für den Einfluss der Insulinsensitivität. Insulin spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des zentralen Dopaminhaushaltes [265, 361]. Darüber hinaus ist der zentrale Einfluss von Insulin auf Kognition, Impulsivität und Selbstregulation [76, 100, 106, 265] an dieser Stelle als möglicher Einflussfaktor erwähnenswert.

Allerdings gilt zu bedenken, dass in der vorliegenden Studie nicht bei allen ausgewerteten Parametern, insbesondere nicht bei der tatsächlichen Kalorienaufnahme, eine signifikante Korrelation vorlag. Warum der Effekt für die anodale und kathodale Stimulation in dieselbe Richtung deutet, ist unklar. Auch aufgrund dessen wäre eine nachfolgende Studie zur Optimierung des Stimulationsprotokolls sinnvoll.

Eine zentrale Insulinresistenz bedingt ein deutlich erhöhtes Risiko für Überernährung, Adipositas, Glukoseintoleranz und Dyslipidämie sowie die Entwicklung eines manifesten T2DM [45, 80, 108]. T2DM ist eine komplexe Erkrankung, welche einer multidimensionalen Therapie bedarf. An oberster Stelle steht dabei, auch schon als Prävention [277-281], eine Lebensstiländerung, die bei einer zentralen Insulinresistenz allerdings sowohl kurz- als auch langfristig weniger erfolgreich ist [14]. Wenn die transkranielle Gleichstromstimulation hier Einfluss nehmen kann und Lebensstilmodifikationen dadurch effektiver werden, wäre dies eine aussichtsreiche zusätzliche Interventionsmöglichkeit.

In vorangegangenen Studien konnten bereits eine Verbesserung der Glukosetoleranz [247, 249] und eine Senkung der Blutzuckerspiegel [248] durch tDCS nachgewiesen werden. Die vorliegende Studie ist die erste, die einen Zusammenhang zwischen stimulationsinduzierten Effekten und peripherer Insulinsensitivität aufzeigt. Da tDCS als mögliche Intervention bei Prädiabetes oder T2DM beziehungsweise zentraler Insulinresistenz angewandt werden soll, ist dieses Ergebnis vielversprechend und sollte weiter untersucht werden.

4.1.5 *Impulsivität beeinflusst Stimulationseffekte auf Essverhalten*

Der Begriff Impulsivität beschreibt „spontanes, plötzliches Auftreten von Handlungen, ohne zu überlegen und / oder die Folgen zu bedenken“ [362]. Impulsive Menschen zeigen eine schlechtere Reaktionsunterdrückung und streben eher schnell verfügbare Belohnungen an, als auf eine verzögerte Belohnung zu warten, auch wenn diese größer wäre [264]. Ein Zusammenhang zwischen gestörter Impulskontrolle und gestörtem Essverhalten beziehungsweise Adipositas, ist daher plausibel und wird häufig berichtet [260, 263, 264, 330, 331, 363]. Es gibt Hinweise, dass dieser auf eine Adipositas-assoziierte Insulinresistenz zurückzuführen ist [265].

In der vorliegenden Studie ging eine höhere Impulsivität, unabhängig von der Stimulation, mit einer höheren Kalorienaufnahme einher. Dies bestätigt die Ergebnisse einer vorangegangenen Studie [229] und entspricht der Auffassung, dass impulsivere Menschen tendenziell mehr essen als weniger impulsive [364]. Die stimulationsinduzierte Veränderung in der Kalorienaufnahme korrelierte hingegen nicht mit der Impulsivität. Gezeigt werden konnte jedoch, dass bei weniger impulsiven Versuchspersonen zum einen das Hungergefühl durch die kathodale Stimulation weniger stark zunimmt und zum anderen das Verlangen nach hochkalorischen Speisen im Anschluss an die anodale Stimulation im Vergleich zur sham Stimulation reduziert ist. Demnach profitierten impulsivere Menschen weniger von der Stimulation.

Burgess et al. [30] erfassten die Intention der Versuchspersonen, die Kalorienaufnahme zu kontrollieren beziehungsweise einzuschränken. Je ausgeprägter diese war, desto stärker wurde die Kalorienaufnahme im Anschluss durch die Stimulation reduziert [30]. Sie interpretierten diesen Befund als „Priming“ auf einen größeren Nutzen der Stimulation [30]. Kritisch angesehen werden müssen hierbei jedoch die Erwartungshaltung der Versuchspersonen vor Stimulation [231] und die Qualität der Verblindung in diesem Crossover-Design. Außerdem fand keine Analyse getrennt nach Geschlechtern statt. Bei Betrachtung der physiologischen Effekte von tDCS auf das Hirngewebe, macht dieses Konzept aber Sinn, da tDCS nur eine zusätzliche endogene Aktivität verstärken kann, indem die Wahrscheinlichkeit der spontanen Aktionspotentialentstehung erhöht wird [163].

Eine sich selbst zugeschriebene, ausgeprägte Impulsivität spricht eher gegen ein restriktives Essverhalten mit großen Bemühungen dieses zu kontrollieren, beziehungsweise sprechen sowohl eine geringe Impulsivität als auch ein ausgeprägter Wille zur Kalorienrestriktion für eine starke kognitive Kontrolle. Demnach würden die in dieser Studie gefundenen Effekte, dass eine größere Impulsivität zu einem stärkeren Anstieg des Hungergefühls während der Stimulation, zu mehr Lust auf hochkalorische Speisen und einer größeren Kalorienaufnahme führt, die Befunde von Burgess et al. untermauern.

In vorangegangenen Studien wurde beschrieben, dass Frauen mit geringerer Impulsivität, ihr Verlangen nach Essen durch die Stimulation stärker reduzieren [26, 234], auch wenn eine andere Studie bei Frauen keinerlei Stimulationseffekt oder Zusammenhang zur Impulsivität nachweisen konnte [229]. Konträr dazu zeigten Männer, mit geringerer Intention ihre Kalorienaufnahme einzuschränken, eine stärkere Reduktion der Auswahl solcher Speisen, die sie gerne mögen und impulsivere Männer nahmen nach Stimulation weniger Kalorien zu sich [234]. In der vorliegenden Studie konnte ein solcher Geschlechtsunterschied, eventuell durch die geringe Stichprobengröße, nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse verschiedener Studien sind also sehr heterogen. Dennoch scheint ein, eventuell geschlechtsspezifischer, Zusammenhang zwischen Impulsivität und Essverhaltensregulation mithilfe von tDCS zu bestehen, sodass die Erfassung dieses Persönlichkeitsmerkmals und dessen Einfluss auf die Ergebnisse für weitere Studien sinnvoll wäre.

4.2 Stimulationseffekte auf die inhibitorische Kontrolle

Dass die Versuchspersonen in der Stop Signal Task während anodaler Stimulation die besten Ergebnisse zeigten, indem sie weniger Fehler und kürzere Stoppsignal-Reaktionszeiten (SSRT) erreichten, entspricht der im Vorhinein aufgestellten Hypothese. Eine kürzere SSRT bedeutet, dass die Versuchspersonen schneller reagierten und bei größerem zeitlichem Abstand zwischen visuellem und auditivem Signal trotzdem in der Lage waren, ihre Reaktion zu stoppen. Dies wird als Verbesserung der inhibitorischen Kontrolle beziehungsweise der Reaktionsunterdrückung gedeutet [253-255, 260].

So können die Ergebnisse vorangegangener Studien bestätigt werden, in denen die anodale Stimulation ebenfalls zu einer Reduktion der Fehlerrate führte [268, 275]. Auch unabhängig von der SST, gibt es Berichte über eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung sowie Aufmerksamkeit durch tDCS [365, 366].

Außerdem wurde die Verbesserung der SSRT durch die anodale Stimulation bereits in vorangegangenen Studien gezeigt, sowohl bei Stimulation des PFC [261, 266-269] als auch bei Stimulation des supplementären Motorkortex [270, 273]. Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Studie ebenfalls bestätigt.

Dass sich die inhibitorische Kontrolle durch die anodale Stimulation verbessert, zeigt sich auch daran, dass sich die Verbesserung der SSRT in dieser Studie, wie auch in vorangegangenen [267, 270], nicht auf eine Verbesserung der Reaktionszeit zurückführen lässt, sondern auf eine größere Zeitspanne zwischen visuellem und auditivem Signal. Die unveränderte Reaktionszeit spricht nicht gegen eine Leistungsverbesserung in der SST, da kognitive Kontrolle auch im Sinne einer Priorisierung von Präzision gegenüber Schnelligkeit verstanden werden kann [255].

Analog zur Go-NoGo-Aufgabe [367], ist es auch für die SST denkbar, Fehler der Versuchspersonen entweder als Aufmerksamkeitsdefizit oder als Impulsivitätsproblem zu interpretieren. Die Stimulation hatte nur direkte Auswirkungen auf die SSRT und die Richtungsfehler in Stopp-Durchläufen (DES), Parameter die inhibitorische Kontrollfähigkeiten beziehungsweise Impulsivitätsprobleme beschreiben.

Für die Fehlerparameter *Missed Trials (MT)* und *Direction Errors in Go Trials (DEG)*, welche als Aufmerksamkeitsdefizit zu klassifizieren wären, konnten Korrelationen, aber keine direkten Stimulationseffekte nachgewiesen werden. Dies bekräftigt die Annahme, dass sich die Stimulation insbesondere auf die inhibitorische Kontrolle auswirkt.

Interessant ist auch, dass Versuchspersonen mit stärkerem gewohnheitsmäßigem Verlangen nach Essen ihre Fehlerrate in der SST durch die anodale und kathodale Stimulation stärker senken konnten. Analog zum Einfluss der Insulinsensitivität auf das Essverhalten (siehe 4.1.4) würde dies bedeuten, dass insbesondere Menschen mit ungünstigem Ausgangsniveau von der Stimulation profitieren.

Wider Erwarten erzielten die Versuchspersonen während der kathodalen Stimulation keine signifikant schlechteren Ergebnisse als während der sham Stimulation. Eine andere Studie fand ebenfalls keinen Effekt der kathodalen Stimulation [261]. Allerdings gibt es Studien, die von einer Verlängerung der SSRT bei kathodaler Stimulation [274] oder von schlechteren Ergebnissen nach kathodaler Stimulation als nach anodaler, ohne direkte Auswirkungen auf die SSRT [275], berichten. Außerdem kam eine Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass die kathodale Stimulation des rechten PFC die inhibitorische Kontrolle verschlechtert [271].

Insgesamt ist die Studienlage zur kathodalen Stimulation weitaus weniger eindeutig als zur anodalen Stimulation, weil die Effekte insgesamt weniger stark und demnach schwerer zu finden sind [274, 368]. Die inhibierenden Effekte der kathodalen Stimulation werden vor allem bei motorischen Zielarealen beobachtet, nicht jedoch bei kognitiven [368] und eine aktuelle Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass die Elektrodenpolarität bei kognitiven Zielarealen keinen Einfluss hat [240]. Vermutlich ist dies auf die ohnehin starke Aktivität der kognitiven Hirnareale zurückzuführen, welche durch die kathodale Stimulation nicht ausreichend unterdrückt werden kann [368]. Ebenfalls gilt zu bedenken, dass viele Studien nur die anodale Stimulation der sham Stimulation gegenüberstellen und von kathodaler Stimulation weniger häufig berichtet wird, eventuell weil von der kathodalen Stimulation ein nicht erwünschter Effekt erwartet wird.

4.2.1 Impulsivität beeinflusst Stimulationseffekte auf inhibitorische Kontrolle

Impulsivere Versuchspersonen konnten durch die kathodale Stimulation ihre Fehlerrate stärker senken und die SSRT mehr verbessern als weniger impulsive Versuchspersonen. Auch bei anodaler Stimulation zeigten sie eine stärkere Reduktion der Fehlerrate und Verlängerung der Reaktionszeit, sodass insgesamt von einer verbesserten kognitiven Kontrolle und höherer Konzentration bei der Bewältigung der Aufgabe gesprochen werden kann.

Damit stehen diese Ergebnisse in gewisser Weise in Widerspruch zu denen unter 4.1.5 beschriebenen Auswirkungen der Impulsivität auf das Essverhalten. Hierbei profitierten vor allem weniger impulsive Versuchspersonen von der Stimulation.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass den Versuchspersonen bei der Bearbeitung der SST, im Gegensatz zum Frühstücksbuffet, die Testsituation bewusst war und dies Einfluss genommen haben könnte. So wäre denkbar, dass sich impulsivere Versuchspersonen während der SST bemühten, gute Ergebnisse zu erzielen und dabei durch die Stimulation zusätzlich unterstützt wurden, wohingegen die Testsituation beim Frühstücksbuffet nicht bewusst war und damit eher solche Versuchspersonen von der vorangegangenen Stimulation profitierten, die von sich aus ein höheres Interesse an einer Kalorienreduktion hatten. Dies würde wiederum dem unter 4.1.5 beschriebenen „Priming“-Konzept entsprechen.

Außerdem wurde die SST direkt während der Stimulation durchgeführt, während die Auswirkungen auf das Essverhalten erst nach Abschluss der Stimulation gemessen wurden. Die gleichzeitige aktive Beanspruchung des stimulierten Hirnareals kann sich auf die Stimulationseffekte auswirken [187, 188].

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Impulsivität und verlängerter SSRT, welcher auf eine eingeschränkte Reaktionsunterdrückung zurückzuführen ist [262]. Allerdings hat unserem Wissen nach bislang keine Studie den Zusammenhang zwischen sich selbst zugeschriebener Impulsivität im BIS-Fragebogen und den Auswirkungen von tDCS auf die Leistung in der SST untersucht. Dies wäre angesichts der in dieser Studie beschriebenen Ergebnisse eine interessante Fragestellung.

4.3 Nebenwirkungen und Nachwirkungen

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bei den von den Versuchspersonen berichteten Nebenwirkungen zwischen den Protokollen oder Visitentagen gefunden werden. Dies spricht für eine gelungene Verblindung der Versuchspersonen, beziehungsweise einem gutem sham Protokoll als Kontrollbedingung. Die insgesamt milden Nebenwirkungen entsprechen unseren Erwartungen und der aktuellen Studienlage. Auch, dass Kribbeln, insbesondere bei Verwendung kleiner Elektroden [369], und Jucken am stärksten wahrgenommen wurde, entspricht der Studienlage [144, 147, 369], wobei die Unterschiede in dieser Studie nicht signifikant waren.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der angegebenen Nebenwirkungen, scheint die kathodale Stimulation am wenigsten angenehm zu sein. Dieser Effekt wurde bereits beschrieben [148], ist in der vorliegenden Studie aber nicht signifikant. Es bestand auch keine signifikante Korrelation zwischen den empfundenen Nebenwirkungen und dem Alter, obwohl eine solche zuvor beschrieben wurde [147].

Die Nachwirkungen waren erwartungsgemäß mild und wenig beeinträchtigend. Keine Versuchsperson wollte die Studie aufgrund von Neben- oder Nachwirkungen abbrechen.

4.4 Limitationen

Die größte Limitation der vorliegenden Studie ist die geringe Stichprobengröße, bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch aufgrund der Corona-Pandemie.

Dennoch konnten mit den bereits erhobenen Daten wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden, auch weil ein Innersubjektvergleich gewählt wurde. Nichtsdestotrotz ist dies bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, besonders da es sich um eine inhomogene Studienpopulation, unter anderem hinsichtlich Alter, Geschlecht und Insulinsensitivität, handelte.

Eine weitere Limitation ist, dass die Frauen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Menstruationszyklus stimuliert wurden. Da zwischen den Stimulationssitzungen eine Wash-out-Phase von je einer Woche lag und die Protokolle in randomisierter Reihenfolge appliziert wurden, gestaltete sich eine Kontrolle dieser Störvariablen als nahezu unmöglich. Zudem befanden sich einige Probandinnen bereits in der Menopause. Es sollte in Betracht gezogen werden, bei Studien mit größerer Studienpopulation den Menstruationszyklus zu berücksichtigen, da zu erwarten ist, dass dieser Einfluss auf Essverhalten und Stimmung hat [370-372].

Eine weitere Überlegung wäre, inwiefern die Zeit zwischen Stimulationsende und Frühstücksbeginn einheitlicher gestaltet werden könnte. Da die Versuchspersonen in dieser Zeit die Gelegenheit hatten, das Elektrodengel aus den Haaren zu waschen, war die Zeitspanne bei verschiedenen Versuchspersonen unterschiedlich lang (5 - 15 Minuten). Das Waschen vor dem Frühstück wurde ermöglicht, damit sich die Versuchspersonen nicht unwohl fühlen, was ebenfalls Einfluss auf das Essverhalten hätte haben können. Ab einer Stimulationsdauer von zehn Minuten ist mit Effekten von bis zu einer Stunde zu rechnen [23]. In der vorliegenden Studie betrug die Stimulationsdauer 25 Minuten und die Zeit zwischen Stimulationsende und Frühstücksbeginn maximal 20 Minuten. Außerdem ist die vorliegende Studie ein Innersubjektvergleich und die einzelnen Versuchspersonen benötigten an den verschiedenen Stimulationstagen ähnlich viel Zeit für die Haarwäsche, sodass für diese Studie kein großer Störeffekt zu erwarten ist.

Die Nahrungsaufnahme ist abhängig vom sozialen Kontext und wahrgenommenen Erwartungshaltungen, welche wiederum mit kognitiven Kontrollmechanismen interagieren [245]. Da sich das standardisierte Frühstücksbuffet vermutlich stark von der gewohnten Esssituation unterscheidet, kann dies das Essverhalten beeinflusst haben.

Den Versuchspersonen war nicht bewusst, dass die Nahrungsmittel vor und nach der Frühstückszeit gewogen wurden. Nichtsdestotrotz ist nicht auszuschließen, dass sich die Versuchspersonen beobachtet oder kontrolliert fühlten und daher ihr Essverhalten entsprechend anpassten [31]. Dennoch ist auch hier anzumerken, dass die Bedingungen immer gleich waren und die Ergebnisse daher allenfalls gleichermaßen und systematisch verzerrt wurden. Für weitere Studien wäre aber beispielsweise eine Dokumentation der Kalorienaufnahme im weiteren Tagesverlauf eine gute Möglichkeit das „natürliche“ Essverhalten der Versuchspersonen untersuchen zu können.

4.5 Ausblick

Das langfristige Ziel ist die Klärung der Frage, ob sich, neben der Beeinflussung des Essverhaltens, mithilfe transkranieller Gleichstromstimulation des funktionellen Hypothalamusnetzwerkes die zentrale sowie periphere Insulinsensitivität verbessern lässt und damit ein innovativer Ansatz zur Diabetesprävention geschaffen werden kann.

Die vorliegende Studie hat hierfür einen aussichtsreichen ersten Schritt getan, indem gezeigt werden konnte, dass ein Zusammenhang zwischen stimulationsinduzierten Effekten und Insulinsensitivität besteht. Die Ergebnisse lassen hoffen, dass mithilfe von tDCS eine Stärkung der funktionellen Konnektivität des Hypothalamusnetzwerkes möglich ist und damit positive Auswirkungen auf die zentrale Insulinsensitivität zu erwarten sind. Dadurch und durch die direkte, günstige Beeinflussung des Essverhaltens und der inhibitorischen Kontrolle schafft tDCS einen vielversprechenden Diabetespräventiven Ansatz.

Die Erkenntnisse, die in dieser Studie gewonnen wurden, fanden bereits Anwendung bei der Planung und Durchführung einer Folgestudie. In dieser werden die Versuchspersonen an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils mit demselben Protokoll stimuliert. Die etablierten Stimulationsprotokolle wurden hierzu aus der vorliegenden Studie übernommen. Auch die durchgeführten Tests und Fragebögen entsprechen denen der vorliegenden Studie. Die Versuchspersonen kommen allerdings nicht mehr morgens, sondern am Nachmittag nach einer drei- bis fünfstündigen Nahrungskarenz. Zusätzlich unterlaufen die Versuchspersonen am vierten Tag dieselben Untersuchungen wie zu Studienbeginn (Stoffwechseluntersuchungen, MRT, kognitive Tests, Fragebögen), um die Auswirkungen der Stimulation auf diese Parameter zu untersuchen. Durch funktionelle MRT-Aufnahmen an Tag eins und vier kann untersucht werden, ob sich durch die Stimulation die funktionelle Konnektivität im Hypothalamusnetzwerk verändert hat und inwiefern dies mit weiteren Ergebnissen korreliert. Außerdem wird in der Folgestudie die physische Aktivität sowie das Essverhalten im gesamten Studienzeitraum mit erhoben.

Für zukünftige Studien in diesem Forschungsbereich sollten die oben aufgeführten Limitationen sowie die beschriebenen Lösungsansätze bedacht werden. Insbesondere eine Miterfassung der Stresslevel und der Impulsivität, sowie die Berücksichtigung des Menstruationszyklus und der Nüchternperiode erscheinen sinnvoll. Aufgrund der teilweise deutlichen Unterschiede in den Effekten zwischen Männern und Frauen ist eine nach Geschlecht getrennte Auswertung zu empfehlen. Auch bedarf es noch einer Vielzahl weiterer, größerer Studien welche den Effekt der Netzwerkstimulation, gegebenenfalls auch im direkten Vergleich zur bipolaren Stimulation, untersuchen. Entgegen der Empfehlung für explorative Studien wie der vorliegenden [312], wäre für solche Studien auch die Berechnung individueller Stimulationsmontagen auf Grundlage von funktionellen MRT-Aufnahmen und personalisierten Kopfmodellen denkbar. Darüber hinaus sind die Langzeiteffekte der Stimulation ein interessanter Aspekt, der beispielsweise mithilfe von tDCS-Geräten, welche zwar kontrolliert [142], aber selbstständig zuhause genutzt werden [138, 373], untersucht werden könnte.

4.6 Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Stimulation des funktionellen Hypothalamusnetzwerkes in der vorliegenden Studie nicht zu einer Reduktion des Verlangens nach Essen oder des Hungergefühls führte, was unter anderem auf Zeiteffekte oder die Messmethode zurückzuführen sein könnte.

Männer nahmen jedoch nach kathodaler Stimulation weniger Kalorien zu sich als nach sham Stimulation, was beispielsweise auf eine stimulationsinduzierte Modulation des Belohnungsverhaltens oder der Hypothalamus-Hypophysen-Achse hindeuten könnte.

Die anodale Stimulation stärkte die inhibitorische Kontrolle, was sich durch die Verbesserung der Leistung in der Stop Signal Task zeigte. Dass dies mit einer Reduktion der Kalorienaufnahme einherging, zeigt, dass auch die stimulationsinduzierte Stärkung der inhibitorischen Kontrolle zu den Effekten von tDCS auf das Essverhalten beiträgt.

Einige Stimulationseffekte waren geschlechtsspezifisch, abhängig von der Insulinsensitivität, dem BMI, der kognitiven Leistungsfähigkeit und Impulsivität sowie dem gewohnheitsmäßigen Verlangen nach Essen.

Die Stimulation zeigte weder schwerwiegende Neben- noch Nachwirkungen.

Insgesamt ist von einem vielschichtigen Einfluss der Stimulation auf verschiedene Regelkreise des Gehirns, sowohl direkt über Beeinflussung des neuronalen Membranpotentials, insbesondere in frontalen Hirnarealen, als auch indirekt über Neurotransmitter und Hormone, insbesondere in subkortikalen Arealen, auszugehen.

Damit reiht sich die vorliegende Studie in die bislang heterogene Studienlage bezüglich der Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation ein.

Sie unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Grundlagenforschung und setzt gleichzeitig neue Impulse in diesem vielversprechenden Forschungsgebiet.

5 Zusammenfassung

Die Prävalenzen von Übergewicht und damit einhergehend Diabetes mellitus Typ 2 eskalieren weltweit. Die assoziierten zerebralen Veränderungen bei Betroffenen lassen sich möglicherweise mithilfe transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS), einer nicht-invasiven und nebenwirkungsarmen Methode, modulieren. In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der Stimulation des funktionellen Hypothalamusnetzwerkes auf das Essverhalten bei Menschen mit hohem Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, untersucht. Erwartet wurden eine Reduktion der Kalorienaufnahme sowie des Verlangens nach Essen und des Hungergefühls, eine Verbesserung der Leistung in der Stop Signal Task und eine Beeinflussung dieser Effekte durch verschiedene Parameter.

Fünf Männer und fünf Frauen wurden, nach Erhebung anthropometrischer und metabolischer Daten sowie Persönlichkeitsmerkmalen, jeweils dreimal im Abstand von einer Woche mit einem anodalen, kathodalen und sham Protokoll stimuliert. Während der Stimulation bearbeiteten die Versuchspersonen die Stop Signal Task. Nach Abschluss der Stimulation wurde ein Frühstücksbuffet angeboten, um die Kalorienaufnahme zu erfassen. Außerdem wurden im Verlauf der Stimulationstage Fragebögen zum Essverhalten und Nebenwirkungen sowie ein Food Choice Test durchgeführt.

Die Studie war kontrolliert, prospektiv, pseudorandomisiert und doppelt-verblindet und wurde als Innersubjektvergleich ausgewertet.

Das Verlangen nach Essen und das Hungergefühl stiegen während der Stimulation protokollunabhängig an. Männer nahmen nach kathodaler Stimulation weniger Kalorien zu sich als nach sham Stimulation, wofür verschiedene Erklärungsansätze denkbar sind. Die anodale Stimulation verbesserte die Leistung in der Stop Signal Task, was als Stärkung der inhibitorischen Kontrolle interpretiert werden kann. Es wurden eine Vielzahl an Einflussfaktoren auf die Stimulationsergebnisse identifiziert, besonders das Geschlecht, die Insulinsensitivität und Impulsivität. Die Stimulation zeigte keine schwerwiegenden Neben- oder Nachwirkungen.

Die Studie unterstreicht damit das Potential von tDCS in der Adipositas- und Diabetesforschung.

6 Literaturverzeichnis

1. Heidemann, C. and C. Scheidt-Nave, *Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance*. 2017, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
2. Heidemann, C., et al., *Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011*. *Diabet Med*, 2016. **33**(10): p. 1406-14.
3. Tönnies, T., et al., *Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040*. *Diabet Med*, 2019. **36**(10): p. 1217-1225.
4. Jacobs, E., et al., *Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany*. *Diabetes Care*, 2017. **40**(12): p. 1703-1709.
5. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. 2019: Brussels, Belgium.
6. Zimmet, P., K.G. Alberti, and J. Shaw, *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. *Nature*, 2001. **414**(6865): p. 782-7.
7. Nathan, D.M., et al., *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(3): p. 753-9.
8. NCD Risk Factor Collaboration, *Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants*. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1513-1530.
9. Rosenbloom, A.L., et al., *Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(2): p. 345-54.
10. Mathes, W.F., S.A. Kelly, and D. Pomp, *Advances in comparative genetics: influence of genetics on obesity*. *Br J Nutr*, 2011. **106 Suppl 1**: p. S1-10.
11. Shefer, G., Y. Marcus, and N. Stern, *Is obesity a brain disease?* *Neurosci Biobehav Rev*, 2013. **37**(10 Pt 2): p. 2489-503.
12. Alonso-Alonso, M. and A. Pascual-Leone, *The right brain hypothesis for obesity*. *Jama*, 2007. **297**(16): p. 1819-22.
13. Kullmann, S., et al., *Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020. **8**(6): p. 524-534.
14. Kullmann, S., et al., *Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution*. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 1841.
15. Hallschmid, M., et al., *Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(2): p. 275-82.
16. Kleinridders, A., et al., *Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function*. *Diabetes*, 2014. **63**(7): p. 2232-43.
17. Kullmann, S., et al., *Selective insulin resistance in homeostatic and cognitive control brain areas in overweight and obese adults*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(6): p. 1044-50.
18. Gautier, J.F., et al., *Differential brain responses to satiation in obese and lean men*. *Diabetes*, 2000. **49**(5): p. 838-46.

19. Korner, J., S.C. Woods, and K.A. Woodworth, *Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity*. Am J Med, 2009. **122**(4 Suppl 1): p. S12-8.
20. Vainik, U., et al., *Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review*. Neurosci Biobehav Rev, 2013. **37**(3): p. 279-99.
21. Gluck, M.E., P. Viswanath, and E.J. Stinson, *Obesity, Appetite, and the Prefrontal Cortex*. Curr Obes Rep, 2017. **6**(4): p. 380-388.
22. Lowe, C.J., A.C. Reichelt, and P.A. Hall, *The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective*. Trends Cogn Sci, 2019. **23**(4): p. 349-361.
23. Nitsche, M.A., et al., *Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008*. Brain Stimul, 2008. **1**(3): p. 206-23.
24. Fregni, F., et al., *Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods*. Appetite, 2008. **51**(1): p. 34-41.
25. Goldman, R.L., et al., *Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving*. Appetite, 2011. **56**(3): p. 741-6.
26. Kekic, M., et al., *The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings*. Appetite, 2014. **78**: p. 55-62.
27. Jauch-Chara, K., et al., *Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans*. Am J Clin Nutr, 2014. **100**(4): p. 1003-9.
28. Lapenta, O.M., et al., *Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption*. Appetite, 2014. **83**: p. 42-8.
29. Ljubicavljovic, M., et al., *Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults*. Brain Stimul, 2016. **9**(6): p. 826-833.
30. Burgess, E.E., et al., *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge eating disorder*. Int J Eat Disord, 2016. **49**(10): p. 930-936.
31. Hall, P.A., C.M. Vincent, and A.M. Burhan, *Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies*. Appetite, 2018. **124**: p. 78-88.
32. Nauck, M., et al., *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2017. **12**(S 02): p. S94-S100.
33. World Health Organization, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. 1999, World Health Organization: Geneva.
34. World Health Organization, *Classification of Diabetes Mellitus*. 2019, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
35. Lang, F. and M. Föller, *Pankreashormone*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 937-942.
36. Kahn, S.E., M.E. Cooper, and S. Del Prato, *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. Lancet, 2014. **383**(9922): p. 1068-83.

37. Bonora, E., et al., *Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance*. *Metabolism*, 1983. **32**(5): p. 438-46.
38. Mittelman, S.D., et al., *Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response*. *Diabetes*, 2000. **49**(12): p. 2116-25.
39. Herold, G., *Innere Medizin 2019: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Vol. 1002. 2019, Köln: Herold, Gerd.
40. Kahn, B.B., *Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance*. *Cell*, 1998. **92**(5): p. 593-6.
41. Bonner-Weir, S., D.F. Trent, and G.C. Weir, *Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release*. *J Clin Invest*, 1983. **71**(6): p. 1544-53.
42. Perl, S., et al., *Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(10): p. E234-9.
43. Fu, Z., E.R. Gilbert, and D. Liu, *Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes*. *Curr Diabetes Rev*, 2013. **9**(1): p. 25-53.
44. Laurentius, T., et al., *[Glucose metabolism in older patients]*. *Internist (Berl)*, 2019. **60**(2): p. 133-140.
45. Haring, H.U., *Novel phenotypes of prediabetes?* *Diabetologia*, 2016. **59**(9): p. 1806-18.
46. Colditz, G.A., et al., *Weight as a risk factor for clinical diabetes in women*. *Am J Epidemiol*, 1990. **132**(3): p. 501-13.
47. Carey, V.J., et al., *Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study*. *Am J Epidemiol*, 1997. **145**(7): p. 614-9.
48. Gatineau, M., et al., *Adult obesity and type 2 diabetes*. 2014, Public Health England.
49. Aberle, J., *Adipositas aus Sicht der Diabetologie – Stellenwert der konservativen und bariatrischen Therapie*, in *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020*. 2019, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. p. 102-109.
50. Despres, J.P., *Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome*. *Nutrition*, 1993. **9**(5): p. 452-9.
51. Chen, G.C., et al., *Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index*. *Eur Heart J*, 2019. **40**(34): p. 2849-2855.
52. Ohlson, L.O., et al., *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913*. *Diabetes*, 1985. **34**(10): p. 1055-8.
53. Florez, H., et al., *Metabolic syndrome components and their response to lifestyle and metformin interventions are associated with differences in diabetes risk in persons with impaired glucose tolerance*. *Diabetes Obes Metab*, 2014. **16**(4): p. 326-33.

54. Pouliot, M.C., et al., *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. Am J Cardiol, 1994. **73**(7): p. 460-8.
55. Carey, D.G., et al., *Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM*. Diabetes, 1996. **45**(5): p. 633-8.
56. Kaye, S.A., et al., *Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women*. J Clin Epidemiol, 1991. **44**(3): p. 329-34.
57. World Health Organization, *Global Report on Diabetes*. 2016, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
58. Booth, F.W., C.K. Roberts, and M.J. Laye, *Lack of exercise is a major cause of chronic diseases*. Compr Physiol, 2012. **2**(2): p. 1143-211.
59. Lee, I.M., et al., *Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*. Lancet, 2012. **380**(9838): p. 219-29.
60. Ley, S.H., et al., *Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies*. Lancet, 2014. **383**(9933): p. 1999-2007.
61. Malik, V.S., et al., *Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care, 2010. **33**(11): p. 2477-83.
62. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *Jeder zweite Schwangerschaftsdiabetes ist Vorbote von Diabetes Typ 2*. 2013 06/26/2013 03/27/2020]; Available from: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/presse/ddg-presse-meldungen/meldungen-detailansicht/article/jeder-zweite-schwangerschaftsdiabetes-ist-vorbote-von-diabetes-typ-2-ddg-empfehl-regelmaessige.html>.
63. Pan, A., et al., *Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. **3**(12): p. 958-67.
64. Badescu, S.V., et al., *The association between Diabetes mellitus and Depression*. J Med Life, 2016. **9**(2): p. 120-5.
65. Radin, M.S., *Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading*. J Gen Intern Med, 2014. **29**(2): p. 388-94.
66. Buysschaert, M. and M. Bergman, *Definition of prediabetes*. Med Clin North Am, 2011. **95**(2): p. 289-97, vii.
67. Tabak, A.G., et al., *Prediabetes: a high-risk state for diabetes development*. Lancet, 2012. **379**(9833): p. 2279-90.
68. Buysschaert, M., et al., *Prediabetes and associated disorders*. Endocrine, 2015. **48**(2): p. 371-93.
69. Huang, Y., et al., *Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2016. **355**: p. i5953.
70. Abdul-Ghani, M.A., et al., *Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study*. Diabetes, 2006. **55**(5): p. 1430-5.
71. Havrankova, J., et al., *Identification of insulin in rat brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1978. **75**(11): p. 5737-41.

72. Havrankova, J., J. Roth, and M. Brownstein, *Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat*. *Nature*, 1978. **272**(5656): p. 827-9.
73. Sara, V.R., et al., *Evidence for the presence of specific receptors for insulin-like growth factors 1 (IGE-1) and 2 (IGF-2) and insulin throughout the adult human brain*. *Neurosci Lett*, 1982. **34**(1): p. 39-44.
74. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake*. *Nature*, 2000. **404**(6778): p. 661-71.
75. Heni, M., et al., *Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences*. *Nat Rev Endocrinol*, 2015. **11**(12): p. 701-11.
76. Kullmann, S., et al., *Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans*. *Physiol Rev*, 2016. **96**(4): p. 1169-209.
77. Kullmann, S., et al., *Insulin action in the human brain: evidence from neuroimaging studies*. *J Neuroendocrinol*, 2015. **27**(6): p. 419-23.
78. Kullmann, S., et al., *Dose-Dependent Effects of Intranasal Insulin on Resting-State Brain Activity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. **103**(1): p. 253-262.
79. Huggenberger, S., et al., eds. *Neuroanatomie des Menschen*. Springer-Lehrbuch. Vol. 2. 2019, Springer, Berlin, Heidelberg. X, 210.
80. Brüning, J.C., et al., *Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction*. *Science*, 2000. **289**(5487): p. 2122-5.
81. Timper, K. and J.C. Brüning, *Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity*. *Dis Model Mech*, 2017. **10**(6): p. 679-689.
82. Ridderinkhof, K.R., et al., *Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning*. *Brain Cogn*, 2004. **56**(2): p. 129-40.
83. Hare, T.A., C.F. Camerer, and A. Rangel, *Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system*. *Science*, 2009. **324**(5927): p. 646-8.
84. Kober, H., et al., *Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(33): p. 14811-6.
85. Kern, W., et al., *Improving influence of insulin on cognitive functions in humans*. *Neuroendocrinology*, 2001. **74**(4): p. 270-80.
86. Benedict, C., et al., *Intranasal insulin improves memory in humans*. *Psychoneuroendocrinology*, 2004. **29**(10): p. 1326-34.
87. Ott, V., et al., *Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism*. *Diabetes Obes Metab*, 2012. **14**(3): p. 214-21.
88. Woods, S.C., et al., *Insulin and the blood-brain barrier*. *Curr Pharm Des*, 2003. **9**(10): p. 795-800.
89. Schmid, V., et al., *Safety of intranasal human insulin: A review*. *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(7): p. 1563-1577.
90. Born, J., et al., *Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain*. *Nat Neurosci*, 2002. **5**(6): p. 514-6.
91. Jauch-Chara, K., et al., *Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans*. *Diabetes*, 2012. **61**(9): p. 2261-8.

92. Unger, J.W., J.N. Livingston, and A.M. Moss, *Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects*. Prog Neurobiol, 1991. **36**(5): p. 343-62.
93. Baskin, D.G., et al., *Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight*. Brain Res, 1999. **848**(1-2): p. 114-23.
94. Hallschmid, M., et al., *Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women*. Diabetes, 2004. **53**(11): p. 3024-9.
95. Flint, A., et al., *Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies*. Br J Nutr, 2007. **98**(1): p. 17-25.
96. Hallschmid, M., et al., *Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women*. Diabetes, 2012. **61**(4): p. 782-9.
97. Guthoff, M., et al., *Insulin modulates food-related activity in the central nervous system*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 748-55.
98. Kroemer, N.B., et al., *(Still) longing for food: insulin reactivity modulates response to food pictures*. Hum Brain Mapp, 2013. **34**(10): p. 2367-80.
99. Kullmann, S., et al., *The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity*. Hum Brain Mapp, 2012. **33**(5): p. 1052-61.
100. Kullmann, S., et al., *Intranasal insulin modulates intrinsic reward and prefrontal circuitry of the human brain in lean women*. Neuroendocrinology, 2013. **97**(2): p. 176-82.
101. Tschritter, O., et al., *High cerebral insulin sensitivity is associated with loss of body fat during lifestyle intervention*. Diabetologia, 2012. **55**(1): p. 175-82.
102. Scherer, T., et al., *Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis*. Cell Metab, 2011. **13**(2): p. 183-94.
103. Iwen, K.A., et al., *Intranasal insulin suppresses systemic but not subcutaneous lipolysis in healthy humans*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2014. **99**(2): p. E246-E251.
104. Benedict, C., et al., *Intranasal insulin enhances postprandial thermogenesis and lowers postprandial serum insulin levels in healthy men*. Diabetes, 2011. **60**(1): p. 114-8.
105. Chondronikola, M., et al., *Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans*. Diabetes, 2014. **63**(12): p. 4089-4099.
106. Heni, M., et al., *Nasal insulin changes peripheral insulin sensitivity simultaneously with altered activity in homeostatic and reward-related human brain regions*. Diabetologia, 2012. **55**(6): p. 1773-82.
107. Heni, M., et al., *Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men*. Diabetes, 2014. **63**(12): p. 4083-8.
108. Heni, M., et al., *Hypothalamic and Striatal Insulin Action Suppresses Endogenous Glucose Production and May Stimulate Glucose Uptake During Hyperinsulinemia in Lean but Not in Overweight Men*. Diabetes, 2017. **66**(7): p. 1797-1806.

109. Kullmann, S., et al., *Hypothalamic insulin responsiveness is associated with pancreatic insulin secretion in humans*. *Physiol Behav*, 2017. **176**: p. 134-138.
110. Anand, B.K., et al., *ACTIVITY OF SINGLE NEURONS IN THE HYPOTHALAMIC FEEDING CENTERS: EFFECT OF GLUCOSE*. *Am J Physiol*, 1964. **207**: p. 1146-54.
111. Debons, A., I. Krimsky, and A. From, *A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center*. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1970. **219**(4): p. 938-943.
112. Debons, A., et al., *Rapid effects of insulin on the hypothalamic satiety center*. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1969. **217**(4): p. 1114-1118.
113. Bernard, C., *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collège de France*. Vol. 1. 1855, Paris: J.B. Baillièrè et fils; [etc., etc.].
114. Chowers, I., S. Lavy, and L. Halpern, *Effect of insulin administered intracisternally in dogs on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid*. *Experimental Neurology*, 1961. **3**(2): p. 197-205.
115. Szabo, A.J. and O. Szabo, *Influence of the insulin sensitive central nervous system glucoregulator receptor on hepatic glucose metabolism*. *The Journal of Physiology*, 1975. **253**(1): p. 121-133.
116. Woods, S.C. and D. Porte, Jr., *Effect of intracisternal insulin on plasma glucose and insulin in the dog*. *Diabetes*, 1975. **24**(10): p. 905-9.
117. Iguchi, A., P.D. Burleson, and A.J. Szabo, *Decrease in plasma glucose concentration after microinjection of insulin into VMN*. *Am J Physiol*, 1981. **240**(2): p. E95-100.
118. Amir, S. and Y. Shechter, *Centrally mediated hypoglycemic effect of insulin: apparent involvement of specific insulin receptors*. *Brain Research*, 1987. **418**(1): p. 152-156.
119. Chowers, I., S. Lavy, and L. Halpern, *Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid in vagotomized dogs*. *Exp Neurol*, 1966. **14**(3): p. 383-9.
120. Szabo, A.J., et al., *Vagotomy or atropine blocks hypoglycemic effect of insulin injected into ventromedial hypothalamic nucleus*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 1983. **244**(5): p. E467-E471.
121. Pocai, A., et al., *Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production*. *Nature*, 2005. **434**(7036): p. 1026-31.
122. Kishore, P., et al., *Activation of KATP channels suppresses glucose production in humans*. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011. **121**(12): p. 4916-4920.
123. Obici, S., et al., *Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production*. *Nat Med*, 2002. **8**(12): p. 1376-82.
124. Perrin, C., C. Knauf, and R. Burcelin, *Intracerebroventricular infusion of glucose, insulin, and the adenosine monophosphate-activated kinase activator, 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside, controls muscle glycogen synthesis*. *Endocrinology*, 2004. **145**(9): p. 4025-33.
125. Coomans, C.P., et al., *Stimulatory Effect of Insulin on Glucose Uptake by Muscle Involves the Central Nervous System in Insulin-Sensitive Mice*. *Diabetes*, 2011. **60**(12): p. 3132-3140.

126. Dash, S., et al., *Intranasal insulin suppresses endogenous glucose production in humans compared with placebo in the presence of similar venous insulin concentrations*. *Diabetes*, 2015. **64**(3): p. 766-74.
127. Gancheva, S., et al., *Effects of intranasal insulin on hepatic fat accumulation and energy metabolism in humans*. *Diabetes*, 2015. **64**(6): p. 1966-75.
128. Molina, J., et al., *Control of insulin secretion by cholinergic signaling in the human pancreatic islet*. *Diabetes*, 2014. **63**(8): p. 2714-26.
129. Osundiji, M.A., et al., *Brain glucose sensors play a significant role in the regulation of pancreatic glucose-stimulated insulin secretion*. *Diabetes*, 2012. **61**(2): p. 321-8.
130. Thorens, B., *Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function*. *Diabetes Obes Metab*, 2014. **16 Suppl 1**: p. 87-95.
131. Ruud, J., S.M. Steculorum, and J.C. Bruning, *Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism*. *Nat Commun*, 2017. **8**: p. 15259.
132. Heni, M., et al., *Insulin action in the hypothalamus increases second phase insulin secretion in humans*. *Neuroendocrinology*, 2019.
133. Tschritter, O., et al., *The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: A magnetoencephalographic study*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. **103**(32): p. 12103-12108.
134. Matsuda, M., et al., *Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans*. *Diabetes*, 1999. **48**(9): p. 1801-6.
135. Stingl, K.T., et al., *Insulin modulation of magnetoencephalographic resting state dynamics in lean and obese subjects*. *Front Syst Neurosci*, 2010. **4**: p. 157.
136. Kullmann, S., et al., *Intranasal insulin enhances brain functional connectivity mediating the relationship between adiposity and subjective feeling of hunger*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 1627.
137. Polanía, R., M.A. Nitsche, and C.C. Ruff, *Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation*. *Nat Neurosci*, 2018. **21**(2): p. 174-187.
138. Lefaucheur, J.P., et al., *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)*. *Clin Neurophysiol*, 2017. **128**(1): p. 56-92.
139. Nitsche, M.A., et al., *Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex*. *Clin Neurophysiol*, 2003. **114**(4): p. 600-4.
140. Nitsche, M.A., et al., *MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex*. *Clin Neurophysiol*, 2004. **115**(10): p. 2419-23.
141. Bikson, M., et al., *Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016*. *Brain Stimul*, 2016. **9**(5): p. 641-661.
142. Antal, A., et al., *Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines*. *Clin Neurophysiol*, 2017. **128**(9): p. 1774-1809.
143. Matsumoto, H. and Y. Ugawa, *Adverse events of tDCS and tACS: A review*. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017. **2**: p. 19-25.
144. Poreisz, C., et al., *Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients*. *Brain Res Bull*, 2007. **72**(4-6): p. 208-14.

145. Yuen, T.G., et al., *Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application*. Neurosurgery, 1981. **9**(3): p. 292-9.
146. Nitsche, M.A., et al., *Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans*. Clin Neurophysiol, 2003. **114**(11): p. 2220-2; author reply 2222-3.
147. Fertonani, A., C. Ferrari, and C. Miniussi, *What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects*. Clin Neurophysiol, 2015. **126**(11): p. 2181-8.
148. McFadden, J.L., et al., *Reducing procedural pain and discomfort associated with transcranial direct current stimulation*. Brain Stimul, 2011. **4**(1): p. 38-42.
149. Ørjan G. Martinsen, S.G., Hossein Piltan, *Cutaneous perception of electrical direct current*. ITBM-RBM 25 (2004) 240–243, 2004: p. 240–243.
150. Turi, Z., et al., *When size matters: large electrodes induce greater stimulation-related cutaneous discomfort than smaller electrodes at equivalent current density*. Brain Stimul, 2014. **7**(3): p. 460-7.
151. Utz, K.S., et al., *Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications*. Neuropsychologia, 2010. **48**(10): p. 2789-810.
152. Bikson, M., A. Datta, and M. Elwassif, *Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(6): p. 1033-4.
153. Reed, T. and R. Cohen Kadosh, *Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity*. J Inherit Metab Dis, 2018. **41**(6): p. 1123-30.
154. Moliadze, V., A. Antal, and W. Paulus, *Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes*. Clin Neurophysiol, 2010. **121**(12): p. 2165-71.
155. Park, J., et al., *A Novel Array-Type Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) System for Accurate Focusing on Targeted Brain Areas*. IEEE Transactions on Magnetics, 2011. **47**(5): p. 882-885.
156. Dmochowski, J.P., et al., *Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target*. J Neural Eng, 2011. **8**(4): p. 046011.
157. Nitsche, M.A., et al., *Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex*. J Neurophysiol, 2007. **97**(4): p. 3109-17.
158. Bastani, A. and S. Jaberzadeh, *a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size*. Brain Stimul, 2013. **6**(6): p. 932-7.
159. Salvador, R., *Personalizing tCS/tES - the advantages of optimized montages*. 2019, Neuroelectronics, Barcelona, Spain.
160. Nitsche, M.A. and W. Paulus, *Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation*. J Physiol, 2000. **527 Pt 3**: p. 633-9.
161. Rush, S. and D.A. Driscoll, *Current distribution in the brain from surface electrodes*. Anesth Analg, 1968. **47**(6): p. 717-23.
162. Sanchez-Todo, R. and G. Ruffini, *Introduction to Transcranial Electrical Stimulation*. 2019, Neuroelectronics, Barcelona, Spain.

163. Wagner, T., et al., *Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study*. Neuroimage, 2007. **35**(3): p. 1113-24.
164. Rahman, A., et al., *Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects*. The Journal of physiology, 2013. **591**(10): p. 2563-2578.
165. Miranda, P.C., et al., *The electric field in the cortex during transcranial current stimulation*. Neuroimage, 2013. **70**: p. 48-58.
166. Opitz, A., et al., *Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates*. Scientific Reports, 2016. **6**(1): p. 31236.
167. Miranda, P.C., M. Lomarev, and M. Hallett, *Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation*. Clin Neurophysiol, 2006. **117**(7): p. 1623-9.
168. Opitz, A., et al., *Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation*. Neuroimage, 2015. **109**: p. 140-50.
169. Laakso, I., et al., *Inter-subject Variability in Electric Fields of Motor Cortical tDCS*. Brain Stimul, 2015. **8**(5): p. 906-13.
170. Truong, D.Q., et al., *Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines*. Neuroimage Clin, 2013. **2**: p. 759-66.
171. López-Alonso, V., et al., *Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms*. Brain Stimul, 2014. **7**(3): p. 372-80.
172. Wiethoff, S., M. Hamada, and J.C. Rothwell, *Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex*. Brain Stimul, 2014. **7**(3): p. 468-75.
173. Strube, W., et al., *Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants*. Physiol Rep, 2016. **4**(15).
174. Ridding, M.C. and U. Ziemann, *Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects*. The Journal of physiology, 2010. **588**(Pt 13): p. 2291-2304.
175. Krause, B. and R. Cohen Kadosh, *Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation*. Front Syst Neurosci, 2014. **8**: p. 25.
176. Li, L.M., K. Uehara, and T. Hanakawa, *The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies*. Front Cell Neurosci, 2015. **9**: p. 181.
177. Ruffini, G., et al., *Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields*. Neuroimage, 2014. **89**: p. 216-25.
178. Kandel, E.R., et al., *Cell and Molecular Biology of the Neuron*, in *Principals of Neural Science*. 2013, McGraw-Hill Medical: New York [u.a.]. p. L, 1709 S.
179. Radman, T., et al., *Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro*. Brain Stimul, 2009. **2**(4): p. 215-28, 228.e1-3.
180. Ruffini, G., et al., *Transcranial current brain stimulation (tCS): models and technologies*. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2013. **21**(3): p. 333-45.

181. Creutzfeldt, O.D., G.H. Fromm, and H. Kapp, *Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity*. Exp Neurol, 1962. **5**: p. 436-52.
182. Bindman, L.J., O.C. Lippold, and J.W. Redfearn, *The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects*. The Journal of physiology, 1964. **172**(3): p. 369-382.
183. Purpura, D.P. and J.G. McMurtry, *Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex*. J Neurophysiol, 1965. **28**: p. 166-85.
184. Ranck, J.B., Jr., *Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review*. Brain Res, 1975. **98**(3): p. 417-40.
185. Landau, W.M., G.H. Bishop, and M.H. Clare, *ANALYSIS OF THE FORM AND DISTRIBUTION OF EVOKED CORTICAL POTENTIALS UNDER THE INFLUENCE OF POLARIZING CURRENTS*. Journal of Neurophysiology, 1964. **27**(5): p. 788-813.
186. Paulus, W. and J.C. Rothwell, *Membrane resistance and shunting inhibition: where biophysics meets state-dependent human neurophysiology*. J Physiol, 2016. **594**(10): p. 2719-28.
187. Martin, D.M., et al., *Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation*. Exp Brain Res, 2014. **232**(10): p. 3345-51.
188. Zwissler, B., et al., *Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation*. J Neurosci, 2014. **34**(11): p. 4022-6.
189. Nitsche, M.A. and W. Paulus, *Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans*. Neurology, 2001. **57**(10): p. 1899-901.
190. Bolzoni, F., L.G. Pettersson, and E. Jankowska, *Evidence for long-lasting subcortical facilitation by transcranial direct current stimulation in the cat*. J Physiol, 2013. **591**(13): p. 3381-99.
191. Medeiros, L.F., et al., *Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review*. Front Psychiatry, 2012. **3**: p. 110.
192. Gartside, I.B., *Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance?* Nature, 1968. **220**(5165): p. 382-3.
193. Hebb, D.O., *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. The organization of behavior; a neuropsychological theory. 1949, Oxford, England: Wiley. xix, 335-xix, 335.
194. Kronberg, G., et al., *Direct current stimulation boosts Hebbian plasticity in vitro*. bioRxiv, 2019: p. 562322.
195. Stagg, C.J. and M.A. Nitsche, *Physiological basis of transcranial direct current stimulation*. Neuroscientist, 2011. **17**(1): p. 37-53.
196. Nitsche, M.A., et al., *The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs*. The Journal of physiology, 2012. **590**(19): p. 4641-4662.
197. Islam, N., et al., *Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain*. Brain Research, 1995. **684**(2): p. 206-208.

198. Bennett, M.R., *The concept of long term potentiation of transmission at synapses*. Prog Neurobiol, 2000. **60**(2): p. 109-37.
199. Liebetanz, D., et al., *Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability*. Brain, 2002. **125**(Pt 10): p. 2238-47.
200. Nitsche, M.A., et al., *Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans*. J Physiol, 2003. **553**(Pt 1): p. 293-301.
201. Stagg, C.J., et al., *Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation*. J Neurosci, 2009. **29**(16): p. 5202-6.
202. Nitsche, M., et al., *Induction and Modulation of Neuroplasticity by Transcranial Direct Current Stimulation*. Klinische Neurophysiologie, 2007. **35**.
203. Surowka, A.D., et al., *Molecular and elemental effects underlying the biochemical action of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control*. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2018. **195**: p. 199-209.
204. Ziomber, A., et al., *Combined brain Fe, Cu, Zn and neurometabolite analysis - a new methodology for unraveling the efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control*. Metallomics, 2018. **10**(3): p. 397-405.
205. Fritsch, B., et al., *Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning*. Neuron, 2010. **66**(2): p. 198-204.
206. Chaieb, L., et al., *Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols*. Neurogenetics, 2014. **15**(1): p. 1-11.
207. Ardolino, G., et al., *Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain*. The Journal of physiology, 2005. **568**: p. 653-63.
208. Park, H.J. and K. Friston, *Structural and functional brain networks: from connections to cognition*. Science, 2013. **342**(6158): p. 1238411.
209. Bassett, D.S. and O. Sporns, *Network neuroscience*. Nat Neurosci, 2017. **20**(3): p. 353-364.
210. Fox, M.D., et al., *Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS)*. Neuroimage, 2012. **62**(4): p. 2232-43.
211. Morton, G.J., et al., *Central nervous system control of food intake and body weight*. Nature, 2006. **443**(7109): p. 289-95.
212. Kullmann, S., et al., *Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus*. Hum Brain Mapp, 2014. **35**(12): p. 6088-96.
213. Pleger, B., *Invasive and Non-invasive Stimulation of the Obese Human Brain*. Front Neurosci, 2018. **12**: p. 884.
214. Huang, Y. and L.C. Parra, *Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?* Brain Stimul, 2019. **12**(1): p. 30-40.
215. Lang, N., et al., *How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?* Eur J Neurosci, 2005. **22**(2): p. 495-504.

216. Polanía, R., W. Paulus, and M.A. Nitsche, *Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation*. Hum Brain Mapp, 2012. **33**(10): p. 2499-508.
217. Shafi, M.M., et al., *Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging*. Eur J Neurosci, 2012. **35**(6): p. 805-25.
218. Dayan, E., et al., *Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back*. Nat Neurosci, 2013. **16**(7): p. 838-44.
219. Polanía, R., M.A. Nitsche, and W. Paulus, *Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation*. Hum Brain Mapp, 2011. **32**(8): p. 1236-49.
220. Fröhlich, F. and D.A. McCormick, *Endogenous electric fields may guide neocortical network activity*. Neuron, 2010. **67**(1): p. 129-143.
221. Francis, J., B. Gluckman, and S.J. Schiff, *Sensitivity of neurons to weak electric fields*. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2003. **23**: p. 7255-7261.
222. Fischer, D.B., et al., *Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex*. Neuroimage, 2017. **157**: p. 34-44.
223. Fox, M.D., et al., *Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(41): p. E4367-75.
224. Wagner, S., M. Burger, and C.H. Wolters, *An Optimization Approach for Well-Targeted Transcranial Direct Current Stimulation*. SIAM Journal on Applied Mathematics, 2016. **76**(6): p. 2154-2174.
225. Le, D.S.N., et al., *Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **86**(3): p. 573-579.
226. Val-Laillet, D., et al., *Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity*. Neuroimage Clin, 2015. **8**: p. 1-31.
227. Gluck, M.E., et al., *Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity*. Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(11): p. 2149-56.
228. Amo Usanos, C., et al., *Neuromodulation of the prefrontal cortex facilitates diet-induced weight loss in midlife women: a randomized, proof-of-concept clinical trial*. Int J Obes (Lond), 2020. **44**(3): p. 568-578.
229. Georgii, C., et al., *Food craving, food choice and consumption: The role of impulsivity and sham-controlled tDCS stimulation of the right dlPFC*. Physiol Behav, 2017. **177**: p. 20-26.
230. Grundeis, F., et al., *Non-invasive Prefrontal/Frontal Brain Stimulation Is Not Effective in Modulating Food Reappraisal Abilities or Calorie Consumption in Obese Females*. Front Neurosci, 2017. **11**: p. 334.

231. Ray, M.K., et al., *The effect of expectation on transcranial direct current stimulation (tDCS) to suppress food craving and eating in individuals with overweight and obesity*. *Appetite*, 2019. **136**: p. 1-7.
232. Sedgmond, J., et al., *Prefrontal brain stimulation during food-related inhibition training: effects on food craving, food consumption and inhibitory control*. *Royal Society Open Science*, 2019. **6**: p. 181186.
233. Stevens, C.E., Jr., et al., *Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and eating when using a control method that minimizes guessing of the real vs. control condition*. *Eat Weight Disord*, 2021. **26**(5): p. 1669-1674.
234. Ray, M.K., et al., *The critical role of cognitive-based trait differences in transcranial direct current stimulation (tDCS) suppression of food craving and eating in frank obesity*. *Appetite*, 2017. **116**: p. 568-574.
235. Marron, E.M., et al., *Prefronto-cerebellar neuromodulation affects appetite in obesity*. *Int J Obes (Lond)*, 2019. **43**(10): p. 2119-2124.
236. Song, S., et al., *Effects of single-session versus multi-session non-invasive brain stimulation on craving and consumption in individuals with drug addiction, eating disorders or obesity: A meta-analysis*. *Brain Stimul*, 2019. **12**(3): p. 606-618.
237. Chen, J., et al., *A Meta-Analysis of Transcranial Direct Current Stimulation on Substance and Food Craving: What Effect Do Modulators Have?* *Front Psychiatry*, 2020. **11**: p. 598.
238. Heinitz, S., et al., *Neuromodulation directed at the prefrontal cortex of subjects with obesity reduces snack food intake and hunger in a randomized trial*. *Am J Clin Nutr*, 2017. **106**(6): p. 1347-1357.
239. Forcano, L., et al., *Prefrontal Cortex Neuromodulation Enhances Frontal Asymmetry and Reduces Caloric Intake in Patients with Morbid Obesity*. *Obesity (Silver Spring)*, 2020. **28**(4): p. 696-705.
240. Schroeder, P.A., et al., *Meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation on inhibitory control*. *Brain Stimul*, 2020. **13**(5): p. 1159-1167.
241. Fassini, P.G., et al., *Noninvasive neuromodulation of the prefrontal cortex in young women with obesity: a randomized clinical trial*. *Int J Obes (Lond)*, 2020. **44**(6): p. 1279-1290.
242. Fassini, P.G., et al., *Appetite effects of prefrontal stimulation depend on COMT Val158Met polymorphism: A randomized clinical trial*. *Appetite*, 2019. **140**: p. 142-150.
243. Jansen, J.M., et al., *Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013. **37**(10 Pt 2): p. 2472-80.
244. Hall, P.A., C. Lowe, and C. Vincent, *Brain Stimulation Effects on Food Cravings and Consumption: An Update on Lowe et al. (2017) and a Response to Generoso et al. (2017)*. *Psychosom Med*, 2017. **79**(7): p. 839-842.
245. Lowe, C.J., C. Vincent, and P.A. Hall, *Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption: A Meta-Analytic Review*. *Psychosom Med*, 2017. **79**(1): p. 2-13.
246. Franco, R., et al. *DBS for Obesity*. *Brain sciences*, 2016. **6**, DOI: 10.3390/brainsci6030021.
247. Binkofski, F., et al., *Brain energy consumption induced by electrical stimulation promotes systemic glucose uptake*. *Biol Psychiatry*, 2011. **70**(7): p. 690-5.

248. Kistenmacher, A., et al., *Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men*. Brain Stimul, 2017. **10**(4): p. 780-786.
249. Wardzinski, E.K., et al., *Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and systemic glucose tolerance in men*. J Neuroendocrinol, 2019. **31**(4): p. e12688.
250. Magistretti, P.J., et al., *Energy on demand*. Science, 1999. **283**(5401): p. 496-7.
251. Jauch-Chara, K., et al., *Blunted brain energy consumption relates to insula atrophy and impaired glucose tolerance in obesity*. Diabetes, 2015. **64**(6): p. 2082-91.
252. Schmoller, A., et al., *Evidence for a relationship between body mass and energy metabolism in the human brain*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(7): p. 1403-10.
253. Verbruggen, F. and G.D. Logan, *Response inhibition in the stop-signal paradigm*. Trends in cognitive sciences, 2008. **12**(11): p. 418-424.
254. Logan, G.D. and W.B. Cowan, *On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control*. Psychological Review, 1984. **91**(3): p. 295-327.
255. Logan, G., et al., *On the ability to inhibit thought and action: general and special theories of an act of control*. Psychological review, 2014. **121** **1**: p. 66-95.
256. Sebastian, A., et al., *Disentangling common and specific neural subprocesses of response inhibition*. Neuroimage, 2013. **64**: p. 601-15.
257. Aron, A.R., *From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses*. Biol Psychiatry, 2011. **69**(12): p. e55-68.
258. Bari, A. and T.W. Robbins, *Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control*. Prog Neurobiol, 2013. **108**: p. 44-79.
259. Schall, J.D., T.J. Palmeri, and G.D. Logan, *Models of inhibitory control*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2017. **372**(1718): p. 20160193.
260. Kulendran, M., et al., *The Role of Impulsivity in Obesity as Measured by Inhibitory Control: A Systematic Review*. Medical Research Archives, 2017. **5**(8).
261. Stramaccia, D.F., et al., *Assessing the effects of tDCS over a delayed response inhibition task by targeting the right inferior frontal gyrus and right dorsolateral prefrontal cortex*. Exp Brain Res, 2015. **233**(8): p. 2283-90.
262. Logan, G.D., R.J. Schachar, and R. Tannock, *Impulsivity and Inhibitory Control*. Psychological Science, 1997. **8**(1): p. 60-64.
263. Nederkoorn, C., et al., *Impulsivity in obese women*. Appetite, 2006. **47**(2): p. 253-6.
264. Nederkoorn, C., et al., *Why obese children cannot resist food: the role of impulsivity*. Eat Behav, 2006. **7**(4): p. 315-22.
265. Eckstrand, K.L., et al., *An insulin resistance associated neural correlate of impulsivity in type 2 diabetes mellitus*. PloS one, 2017. **12**(12): p. e0189113-e0189113.
266. Ditye, T., et al., *Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training*. Exp Brain Res, 2012. **219**(3): p. 363-8.
267. Jacobson, L., D.C. Javitt, and M. Lavidor, *Activation of inhibition: diminishing impulsive behavior by direct current stimulation over the inferior frontal gyrus*. J Cogn Neurosci, 2011. **23**(11): p. 3380-7.

268. Friehs, M.A. and C. Frings, *Pimping inhibition: Anodal tDCS enhances stop-signal reaction time*. J Exp Psychol Hum Percept Perform, 2018. **44**(12): p. 1933-1945.
269. Hogeveen, J., et al., *Effects of High-Definition and Conventional tDCS on Response Inhibition*. Brain Stimul, 2016. **9**(5): p. 720-729.
270. Kwon, Y.H. and J.W. Kwon, *Response Inhibition Induced in the Stop-signal Task by Transcranial Direct Current Stimulation of the Pre-supplementary Motor Area and Primary Sensoriomotor Cortex*. J Phys Ther Sci, 2013. **25**(9): p. 1083-6.
271. Brevet-Aeby, C., et al., *Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **71**: p. 112-134.
272. Jacobson, L., et al., *Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(5): p. 979-84.
273. Liang, W.K., et al., *Revealing the brain's adaptability and the transcranial direct current stimulation facilitating effect in inhibitory control by multiscale entropy*. Neuroimage, 2014. **90**: p. 218-34.
274. Friehs, M.A. and C. Frings, *Cathodal tDCS increases stop-signal reaction time*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2019. **19**(5): p. 1129-1142.
275. Hsu, T.Y., et al., *Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex*. Neuroimage, 2011. **56**(4): p. 2249-57.
276. Horvath, J.C., J.D. Forte, and O. Carter, *Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)*. Brain Stimul, 2015. **8**(3): p. 535-50.
277. Pan, X.R., et al., *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 537-44.
278. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
279. Lindstrom, J., et al., *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3230-6.
280. Ramachandran, A., et al., *The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1)*. Diabetologia, 2006. **49**(2): p. 289-97.
281. Schafer, S., et al., *Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance*. Eur J Clin Invest, 2007. **37**(7): p. 535-43.
282. Dohle, S., K. Diel, and W. Hofmann, *Executive functions and the self-regulation of eating behavior: A review*. Appetite, 2018. **124**: p. 4-9.
283. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
284. The International Diabetes Federation, *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*. 2006: Brussels, Belgium.
285. World Health Organization, *Obesity: Preventing and managing the global epidemic - Report of a WHO Consultation in WHO technical report series ; 894*. 2000.

286. Jequier, E., K. Acheson, and Y. Schutz, *Assessment of Energy Expenditure and Fuel Utilization in Man*. Annual Review of Nutrition, 1987: p. 187-208.
287. Segal, K.R., et al., *Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(1): p. 26-9.
288. Ackmann, J.J. and M.A. Seitz, *Methods of complex impedance measurements in biologic tissue*. Crit Rev Biomed Eng, 1984. **11**(4): p. 281-311.
289. Pietrobelli, A. and S.B. Heymsfield, *Establishing body composition in obesity*. Journal of Endocrinological Investigation, 2002. **25**(10): p. 884-892.
290. Bera, T.K., *Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review*. J Med Eng, 2014. **2014**: p. 381251.
291. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
292. World Health Organization and International Diabetes Federation, *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. 2006, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
293. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
294. Beck, A.T., et al., *Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients*. J Pers Assess, 1996. **67**(3): p. 588-97.
295. Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C, *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision*. Frankfurt/Main: Harcourt Test Services, 2006.
296. Grimm, J., *State-Trait-Anxiety Inventory nach Spielberger. Deutsche Lang- und Kurzversion*. Methodenforum der Universität Wien, 2009. **MF-Working Paper 2009/02**
297. Spielberger, Gorsuch, and Lushene, *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1970.
298. Lothar, L., *Das State-Trait-Angstinventar (STAI) : theoretische Grundlagen und Handanweisung*. 1981, Beltz: Weinheim.
299. Fairburn, C.G. and Z. Cooper, *The Eating Disorder Examination (12th edition)*, in *Binge eating: Nature, assessment, and treatment*. 1993, Guilford Press: New York, NY, US. p. 317-360.
300. Hilbert, A. and B. Tuschen-Caffier, *Eating Disorder Examination – Questionnaire; Deutschsprachige Übersetzung*. Verlag für Psychotherapie, PAG institut für Psychologie AG, Münster, 2006.
301. Stunkard, A.J. and S. Messick, *The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger*. J Psychosom Res, 1985. **29**(1): p. 71-83.
302. Pudiel, V. and J. Westenhöfer, *Fragebogen zum Essverhalten (FEV): Handanweisung*. 1989: Verlag für Psychologie Hogrefe.
303. Barratt, E.S., *Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency*. Perceptual and motor skills, 1959. **9**(3): p. 191-198.
304. Meule, A., C. Vögele, and A. Kübler, *Psychometrische Evaluation der deutschen Barratt Impulsiveness Scale – Kurzversion (BIS-15)*. Diagnostica, Hogrefe Verlag Göttingen 2011, 2011. **57**, **Heft 3**: p. 126–133.

305. Patton, J.H., M.S. Stanford, and E.S. Barratt, *Factor structure of the Barratt impulsiveness scale*. J Clin Psychol, 1995. **51**(6): p. 768-74.
306. Cepeda-Benito, A., et al., *The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires*. Behavior Therapy, 2000. **31**(1): p. 151-173.
307. Meule, A., et al., *Food cravings discriminate differentially between successful and unsuccessful dieters and non-dieters. Validation of the Food Cravings Questionnaires in German*. Appetite, 2012. **58**(1): p. 88-97.
308. Cambridge Cognition Ltd. *CANTAB® [Cognitive assessment software]*. 2020; accessed: 03/30/2020]; Available from: <https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/>.
309. Foerde, K., et al., *Assessment of test-retest reliability of a food choice task among healthy individuals*. Appetite, 2018. **123**: p. 352-356.
310. Charbonnier, L., et al., *Standardized food images: A photographing protocol and image database*. Appetite, 2016. **96**: p. 166-173.
311. neuroelectronics. *Starstim 32/20 Manual*. Neuroelectronics User Manual 2020.
312. Salvador, R., *The optimal electrode montage – from individual MRI to personalized tCS*. 2019, Neuroelectronics.
313. Yarkoni, T. *neurosynth.org*. 2022; accessed: 2019]; Available from: <https://neurosynth.org/>.
314. Biagi, M.C., *Multichannel stimulation step by step guide, methodological considerations, protocols, montage optimizations and beyond*. 2019, Neuroelectronics, Barcelona, Spain.
315. Ruffini, G., et al., *Targeting brain networks with multichannel transcranial current stimulation (tCS)*. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2018. **8**.
316. Klem, G.H., et al., *The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. **52**: p. 3-6.
317. Gandiga, P.C., F.C. Hummel, and L.G. Cohen, *Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation*. Clin Neurophysiol, 2006. **117**(4): p. 845-50.
318. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, *Bundeslebensmittelschlüssel*. 2017, Max-Rubner-Institut (Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel).
319. Watson, D., L.A. Clark, and A. Tellegen, *Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales*. Journal of Personality and Social Psychology, 1988. **54**(6): p. 1063-1070.
320. Krohne, H., et al., *Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS)*. Diagnostica, 1996. **42**: p. 139-156.
321. Janke, S. and A. Glöckner-Rist, *Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)*. 2012, Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen (ZIS).
322. Carnell, S., et al., *Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions*. Obes Rev, 2012. **13**(1): p. 43-56.
323. Yanovski, S., *Sugar and fat: cravings and aversions*. J Nutr, 2003. **133**(3): p. 835s-837s.

324. Avena, N.M., P. Rada, and B.G. Hoebel, *Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008. **32**(1): p. 20-39.
325. Avena, N.M., P. Rada, and B.G. Hoebel, *Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior*. *The Journal of nutrition*, 2009. **139**(3): p. 623-628.
326. Lowe, M.R. and M.L. Butryn, *Hedonic hunger: a new dimension of appetite?* *Physiol Behav*, 2007. **91**(4): p. 432-9.
327. Berthoud, H.R., *Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance*. *Obesity* (Silver Spring), 2006. **14 Suppl 5**: p. 197s-200s.
328. Willeumier, K.C., D.V. Taylor, and D.G. Amen, *Elevated BMI is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using SPECT imaging in healthy adults*. *Obesity* (Silver Spring), 2011. **19**(5): p. 1095-7.
329. DelParigi, A., et al., *Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior*. *Int J Obes (Lond)*, 2007. **31**(3): p. 440-8.
330. Davis, C., et al., *Decision-making deficits and overeating: a risk model for obesity*. *Obes Res*, 2004. **12**(6): p. 929-35.
331. Bartholdy, S., et al., *A systematic review of the relationship between eating, weight and inhibitory control using the stop signal task*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016. **64**: p. 35-62.
332. Forcano, L., et al., *Cognitive and neuromodulation strategies for unhealthy eating and obesity: Systematic review and discussion of neurocognitive mechanisms*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. **87**: p. 161-191.
333. Hall, P.A., *Executive control resources and frequency of fatty food consumption: findings from an age-stratified community sample*. *Health Psychol*, 2012. **31**(2): p. 235-41.
334. Zheng, H., et al., *Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals*. *Int J Obes (Lond)*, 2009. **33 Suppl 2**(Suppl 2): p. S8-13.
335. Fulton, S., *Appetite and reward*. *Front Neuroendocrinol*, 2010. **31**(1): p. 85-103.
336. Winstanley, C.A., D.M. Eagle, and T.W. Robbins, *Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies*. *Clin Psychol Rev*, 2006. **26**(4): p. 379-95.
337. Dalley, J.W. and J.P. Roiser, *Dopamine, serotonin and impulsivity*. *Neuroscience*, 2012. **215**: p. 42-58.
338. Weber, M.J., et al., *Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: a tDCS-fMRI study*. *Hum Brain Mapp*, 2014. **35**(8): p. 3673-86.
339. Fonteneau, C., et al., *Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human*. *Cereb Cortex*, 2018. **28**(7): p. 2636-2646.
340. Osimo, S.A., S. Korb, and M. Aiello, *Obesity, subliminal perception and inhibition: Neuromodulation of the prefrontal cortex*. *Behav Res Ther*, 2019. **119**: p. 103408.

341. Takeda, E., et al., *Stress control and human nutrition*. J Med Invest, 2004. **51**(3-4): p. 139-45.
342. Torres, S.J. and C.A. Nowson, *Relationship between stress, eating behavior, and obesity*. Nutrition, 2007. **23**(11-12): p. 887-94.
343. Yau, Y.H.C. and M.N. Potenza, *Stress and eating behaviors*. Minerva endocrinologica, 2013. **38**(3): p. 255-267.
344. Weaver, J.U., et al., *Hyperactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in obesity: a study of ACTH, AVP, beta-lipotrophin and cortisol responses to insulin-induced hypoglycaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **39**(3): p. 345-50.
345. Nieuwenhuizen, A.G. and F. Rutters, *The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance*. Physiol Behav, 2008. **94**(2): p. 169-77.
346. Calleja-Castillo, J.M., et al., *Chronic deep brain stimulation of the hypothalamic nucleus in wistar rats alters circulatory levels of corticosterone and proinflammatory cytokines*. Clinical & developmental immunology, 2013. **2013**: p. 698634-698634.
347. Warne, J.P., *Shaping the stress response: interplay of palatable food choices, glucocorticoids, insulin and abdominal obesity*. Mol Cell Endocrinol, 2009. **300**(1-2): p. 137-46.
348. Chaieb, L., A. Antal, and W. Paulus, *Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation*. Vis Neurosci, 2008. **25**(1): p. 77-81.
349. Kuo, M.F., W. Paulus, and M.A. Nitsche, *Sex differences in cortical neuroplasticity in humans*. Neuroreport, 2006. **17**(16): p. 1703-7.
350. Workman, C.D., A.C. Fietsam, and T. Rudroff, *Transcranial Direct Current Stimulation at 4 mA Induces Greater Leg Muscle Fatigability in Women Compared to Men*. Brain Sci, 2020. **10**(4).
351. Russell, M., et al., *Gender Differences in Current Received during Transcranial Electrical Stimulation*. Front Psychiatry, 2014. **5**: p. 104.
352. Wang, G.J., et al., *Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(4): p. 1249-54.
353. Del Parigi, A., et al., *Sex differences in the human brain's response to hunger and satiation*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(6): p. 1017-22.
354. Horstmann, A., et al., *Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior*. Frontiers in human neuroscience, 2011. **5**: p. 58-58.
355. Asarian, L. and N. Geary, *Sex differences in the physiology of eating*. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology, 2013. **305**(11): p. R1215-R1267.
356. Martin, L.J. and S.I. Sollars, *Contributory role of sex differences in the variations of gustatory function*. J Neurosci Res, 2017. **95**(1-2): p. 594-603.
357. Grzymisławska, M., et al., *Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender?* Adv Clin Exp Med, 2020. **29**(1): p. 165-172.
358. Robinson, E., et al., *The effect of heightened awareness of observation on consumption of a multi-item laboratory test meal in females*. Physiology & behavior, 2016. **163**: p. 129-135.

359. Ingallhalikar, M., et al., *Sex differences in the structural connectome of the human brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(2): p. 823-8.
360. Anthony, K., et al., *Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome?* Diabetes, 2006. **55**(11): p. 2986-92.
361. Daws, L.C., et al., *Insulin signaling and addiction*. Neuropharmacology, 2011. **61**(7): p. 1123-8.
362. Wenninger, G., *Lexikon der Psychologie*, in *Spektrum der Wissenschaft*. 2020, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg.
363. Davis, C., et al., *Immediate pleasures and future consequences. A neuropsychological study of binge eating and obesity*. Appetite, 2010. **54**(1): p. 208-213.
364. Guerrieri, R., et al., *Inducing impulsivity leads high and low restrained eaters into overeating, whereas current dieters stick to their diet*. Appetite, 2009. **53**(1): p. 93-100.
365. Coffman, B.A., V.P. Clark, and R. Parasuraman, *Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation*. Neuroimage, 2014. **85 Pt 3**: p. 895-908.
366. Santarnecchi, E., et al., *Enhancing cognition using transcranial electrical stimulation*. Current Opinion in Behavioral Sciences, 2015. **4**: p. 171-178.
367. Bezdjian, S., et al., *Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task*. The British journal of developmental psychology, 2009. **27**(Pt 2): p. 365-383.
368. Jacobson, L., M. Koslowsky, and M. Lavidor, *tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review*. Exp Brain Res, 2012. **216**(1): p. 1-10.
369. Brunoni, A.R., et al., *A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation*. Int J Neuropsychopharmacol, 2011. **14**(8): p. 1133-45.
370. Bancroft, J., *The menstrual cycle and the well being of women*. Soc Sci Med, 1995. **41**(6): p. 785-91.
371. Bryant, M., K.P. Truesdale, and L. Dye, *Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research*. Br J Nutr, 2006. **96**(5): p. 888-94.
372. Kammoun, I., et al., *Change in women's eating habits during the menstrual cycle*. Ann Endocrinol (Paris), 2017. **78**(1): p. 33-37.
373. Gobel, C.H., V.M. Tronnier, and T.F. Munte, *Brain stimulation in obesity*. Int J Obes (Lond), 2017. **41**(12): p. 1721-1727.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen unter Betreuung von PD Dr. rer. nat. Stephanie Kullmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. rer. nat. Stephanie Kullmann in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Martin Heni und Prof. Dr. Christian Plewnia.

Dr. Ricardo Salvador (Neuroelectrics, Barcelona SLU, Spanien) berechnete die Stimulationsmontagen.

Dr. Corinna Dannecker, Dr. Louise Fritsche und Maike Borutta unterstützten mich bei der Rekrutierung der Versuchspersonen. Der oGTT, die BIA und indirekte Kalorimetrie sowie anthropometrische Messungen wurden von Mitarbeiter:innen der Studienzentrale durchgeführt. Anamnese, körperliche Untersuchung, das Legen eines Venenkatheters für die Durchführung des oGTT, sowie eine abschließende Befundbesprechung erfolgte durch verschiedene Studienärzt:innen der Abteilung. Die MRT-Untersuchungen erfolgten durch Maike Borutta. Die klinische Chemie wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Alle darüberhinausgehenden Studienbestandteile wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Anleitung durch PD Dr. rer. nat. Stephanie Kullmann, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 22.03.2022

8 Danksagung

Meiner Betreuerin PD Dr. rer. nat. Stephanie Kullmann möchte ich für die freundliche Überlassung der Thematik, die Bereitstellung der Gerätschaften sowie des Arbeitsplatzes und die engagierte und herzliche Unterstützung danken. Sie stand mir jederzeit mit professionellem Rat zur Seite, sodass ich mich sehr gut betreut fühlte.

Zudem möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preißl bedanken, dass ich die Studie in seiner Abteilung und damit in einem sehr angenehmen Arbeitsumfeld durchführen durfte. Damit einhergehend möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere Maike Borutta, Lore Wagner und Dr. Ralf Veit für ihre Unterstützung danken.

Ebenfalls möchte ich den Mitarbeiter:innen der Studienzentrale für die gute Zusammenarbeit danken, insbesondere Dr. Corinna Dannecker.

Weiter gilt mein Dank allen, die an dieser Studie als Versuchsperson teilgenommen haben und damit viel Zeit investiert haben.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freund:innen danken, die mich immer unterstützt haben.

9 Anhang

9.1 Utensilien tDCS



Kappe
NE019S32



„Pistim“ Elektrode
NE029



Signa
Elektrodengel
NE016b



Kabel (Elektroden
→ Necbox)
NE017-20/32



Starstim 20/32
Necbox
NE012S 20/32



Referenzelektrode
NE027



Spritze zur
Gelapplikation
NE014



Kabel (Necbox →
Laptop)
NE164/172

Abb. 36: Utensilien tDCS

Abbildung 36 zeigt die zur Vorbereitung beziehungsweise Durchführung der Stimulation benötigten Utensilien. Die Fotos sind dem starstim Neuroelectrics User Manual entnommen.



Abb. 37: tDCS Kappe mit Elektroden

Abbildung 37 veranschaulicht die Anwendung der Kappe mit angebrachten Elektroden und Necbox. Alle Elektrokabel, inklusive der Referenzelektrode werden an die Necbox angeschlossen. Diese wird wiederum über ein Kabel an den zur Stimulation genutzten Laptop angeschlossen. In dieser Studie wurden entgegen der Abbildung nur zwölf Elektroden verwendet. Die Fotos sind dem starstim Neuroelectrics User Manual entnommen.

9.2 Nährwerttabelle Frühstück

Tabelle 6: Nährwerttabelle in kcal pro 100g

| Nahrungsmittel | kcal gesamt | kcal Eiweiß | kcal Kohlen- hydrate | kcal Fett |
|---|----------------|----------------|----------------------------|--------------|
| Blütenhonig, Alnatura | 310 | 0,4 | 75,1 | 0,1 |
| Erdbeermarmelade, Schwartau Extra | 227 | 0,5 | 54,4 | 0,2 |
| Nuss-Nougat- Creme, Nutella | 549 | 6,3 | 57,5 | 30,9 |
| Butter, Weihenstephan | 769 | 0,6 | 1 | 82 |
| Zucker | 410 | 0 | 100 | 0 |
| Kakaogetränk, Kaba | 375 | 4,7 | 80,5 | 2,8 |
| Tomaten | 17 | 1 | 2,6 | 0,2 |
| Gurken | 12 | 0,6 | 1,8 | 0,2 |
| Bananen | 88 | 1,2 | 20 | 0,2 |
| Äpfel | 65 | 0,3 | 14,4 | 0,5 |
| Butter Toast, Golden Toast | 266 | 8,2 | 48 | 3,8 |
| Vollkornbrot (Klevertorn, Bäckerei Keim) | 259 | 9,7 | 38,1 | 6,8 |
| Vollkornbrötchen (Korn-Klevertorn, Bäckerei Keim) | 315 | 11,5 | 32,6 | 14,4 |
| Helle Brötchen (Klevertorn, Bäckerei Keim) | 235 | 7,2 | 46,5 | 1,6 |
| Schinkenwurst, Rewe Bio | 267 | 12 | 1 | 23 |
| Salami, Wittmann Feinschmecker | 364 | 24,1 | 1 | 28,1 |
| Käse „mild-nussig“, Leerdammer Original | 363 | 26 | 0,1 | 27,5 |
| Weichkäse, Geramont | 369 | 17 | 0,5 | 32 |
| Friskäse „Klassisch“, Philadelphia, einzeln verpackt | 235 | 5,4 | 4,3 | 21 |
| Friskäse „Feine Kräuter“, Bresso, einzeln verpackt | 348 | 9,2 | 3 | 32 |
| Orangensaft, Hohes C | 44 | 0,7 | 8,8 | 0,5 |
| haltbare Vollmilch, Weihenstephan | 66 | 3,4 | 4,7 | 3,5 |

Fortsetzung Tabelle 6: Nährwerttabelle in kcal pro 100g

| Nahrungsmittel | kcal gesamt | kcal Eiweiß | kcal Kohlen- hydrate | kcal Fett |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| fettarmer Naturjoghurt mild, Weihenstephan | 65 | 3,2 | 4,5 | 1,5 |
| Himbeerjoghurt, Ehrmann Almighurt | 98 | 3 | 14,5 | 2,8 |
| Vanillepudding, Dany Sahne | 130 | 2,2 | 17,3 | 5,4 |
| Schokopudding, Dany Sahne | 131 | 2,8 | 16 | 5,8 |

Tabelle 6 listet die der Berechnung der Kalorienaufnahme zugrunde gelegten Nährwertangaben auf. Diese wurden von der Nahrungsmittelverpackung, beziehungsweise für Obst und Gemüse aus dem Bundeslebensmittelschlüssel, übernommen. Die Angaben sind jeweils für 100g; von links nach rechts die gesamten Kilokalorien, die Kilokalorien aus Eiweiß, aus Kohlenhydraten und aus Fett. Zusätzlich standen heißes und kaltes Wasser, Kaffee (Senseo Klassik), und Tee (Waldbeere, Kräuter, Schwarztee, Grüntee; Meßmer) zur Verfügung.

9.3 Ergebnisse der kognitiven Tests

Tabelle 7: Ergebnisse der kognitiven Tests

| | Mittelwert ± Standardabweichung | | |
|---|--|-----------------|-----------------|
| | Frauen | Männer | Gesamt |
| Delayed Matching Sample (DMS) | | | |
| <i>DMS PC0 / PC12 / PC4: Percent Correct (0 / 12 / 4 seconds delay): Prozentsatz der Durchgänge mit null / zwölf / vier Sekunden Verzögerung, bei der die Versuchsperson beim ersten Versuch das richtige Muster wählte</i> | | | |
| <i>DMS PCAD: Percent Correct (all delays): Prozentsatz aller Durchgänge mit vier oder zwölf Sekunden Verzögerung, bei der die Versuchsperson beim ersten Versuch das richtige Muster wählte</i> | | | |
| <i>DMS PCS: Percent Correct (simultaneous): Prozentsatz der Durchgänge, bei denen Ziel- und Reaktionsreiz zeitgleich dargestellt wurden, bei der die Versuchsperson beim ersten Versuch das richtige Muster wählte</i> | | | |
| <i>DMS PEGE: Probability of Error Given Error: Wahrscheinlichkeit eines Fehlers, wenn der vorangegangene Durchgang falsch beantwortet wurde</i> | | | |
| DMS PC0 (Z Score) | 0,60 ± 1,59 | 0,61 ± 1,57 | 0,61 ± 1,49 |
| DMS PC12 (Z Score) | 0,73 ± 1,46 | 0,75 ± 1,44 | 0,74 ± 1,37 |
| DMS PC4 (Z Score) | 1,57 ± 1,70 | -0,16 ± 1,46 | 0,71 ± 1,75 |
| DMS PCAD (Z Score) | 0,17 ± 0,97 | -0,20 ± 0,77 | -0,02 ± 0,85 |
| DMS PCS (Z Score) | 1,55 ± 1,74 | 1,58 ± 1,67 | 1,57 ± 1,61 |
| DMS PEGE (Z Score) | 1,66 ± 1,51 | 1,01 ± 1,81 | 1,33 ± 1,61 |
| Motor Screening Task (MOT) | | | |
| <i>MOT ML: Mean Latency: Mittlere Latenz von der Anzeige eines Stimulus zu einer korrekten Reaktion auf diesen Stimulus</i> | | | |
| <i>MOT SDL: Standard deviation of latency: Standardabweichung der Latenz</i> | | | |
| <i>MOT TC: Total number of correct responses: Gesamtzahl der Durchgänge, in denen die Versuchsperson die richtige Reaktion zeigte</i> | | | |
| MOT ML | 739,72 ± 198,00 | 919,56 ± 169,61 | 829,64 ± 197,97 |
| MOT SDL | 122,41 ± 59,79 | 139,42 ± 51,18 | 130,91 ± 53,23 |
| MOT TC | 10,00 ± 0 | 10,00 ± 0 | 10,00 ± 0 |

Fortsetzung Tabelle 7: Ergebnisse der kognitiven Tests

| | Mittelwert ± Standardabweichung | | |
|---|--|----------------|-----------------|
| | Frauen | Männer | Gesamt |
| Paired Associates Learning (PAL) | | | |
| <i>PAL FAMS28: First Attempt Memory Score: Gesamtzahl der Durchgänge, in denen die Versuchsperson beim ersten Versuch eine korrekte Antwort gab</i> | | | |
| <i>PAL TEA28: Total Errors (Adjusted): Gesamtzahl der Durchgänge, in denen die Versuchsperson beim ersten Versuch eine inkorrekte Antwort gab. Zusätzlich wird eine Schätzung der Fehler in Durchgängen, die die Versuchsperson nicht erreicht hat, mit einkalkuliert</i> | | | |
| PAL FAMS28 (Z Score) | 0,28 ± 0,96 | 0,23 ± 1,23 | 0,26 ± 1,04 |
| PAL TEA28 (Z Score) | 0,42 ± 0,44 | 0,26 ± 0,92 | 0,34 ± 0,69 |
| Pattern Recognition Memory (PRM) | | | |
| <i>PRM PCD: Percent Correct Delayed: Prozentsatz der Durchgänge, in denen die Versuchsperson nach einer Verzögerung das richtige Muster auswählte</i> | | | |
| <i>PRM PCI: Percent Correct Immediate: Prozentsatz der Durchgänge ohne Verzögerung, in denen die Versuchsperson das richtige Muster auswählte</i> | | | |
| PRM PCD | 348,40 ± 569,52 | 91,67 ± 8,34 | 220,03 ± 403,11 |
| PRM PCI | 96,67 ± 4,56 | 91,67 ± 5,89 | 94,17 ± 5,62 |
| Reaction Time (RTI) | | | |
| <i>RTI FMDMT: Median Five-Choice Movement Time: Mediane Zeit in Millisekunden, die die Versuchsperson benötigte, um die Antworttaste loszulassen und den Zielreiz zu berühren, nachdem dieser aufleuchtete</i> | | | |
| <i>RTI FMDRT: Median Five-Choice Reaction Time: Mediane Zeit in Millisekunden, die die Versuchsperson benötigte, um die Antworttaste loszulassen, nachdem der Zielreiz aufleuchtete</i> | | | |
| RTI FMDMT | 256,20 ± 55,92 | 347,50 ± 90,66 | 301,85 ± 85,78 |
| RTI FMDRT | 344,70 ± 33,54 | 357,60 ± 38,94 | 351,15 ± 34,93 |

Fortsetzung Tabelle 7: Ergebnisse der kognitiven Tests

| | Mittelwert \pm Standardabweichung | | |
|--|---|--------------------|--------------------|
| | Frauen | Männer | Gesamt |
| Rapid Visual Information Processing (RVP) | | | |
| <i>RVP A: A Prime: Maß für die Sensitivität der Versuchsperson bei der Erkennung einer Zielsequenz</i> | | | |
| <i>RVP PFA: Probability of False Alarm: Maß für die Fehlerwahrscheinlichkeit</i> | | | |
| <i>RVP MDL: Median Response Latency: Mediane Antwortlatenz bei Durchgängen in denen die Versuchsperson korrekt reagierte</i> | | | |
| RVP A (Z Score) | -0,64 \pm 0,67 | -0,15 \pm 0,55 | -0,39 \pm 0,63 |
| RVP PFA (Z Score) | 0,19 \pm 0,28 | 0,31 \pm 0,10 | 0,25 \pm 0,21 |
| RVP MDL | 492,00 \pm 83,91 | 517,60 \pm 88,14 | 504,80 \pm 82,24 |
| Spatial Working Memory (SWM) | | | |
| <i>SWM BE468: Between Errors: Anzahl der Durchgänge, in denen die Versuchsperson fälschlicherweise ein Feld erneut öffnet, in dem zuvor ein Token gefunden wurde</i> | | | |
| <i>SWM S: Strategy: Anzahl der Durchgänge, in denen die Versuchsperson ein neues Suchmuster mit dem gleichen Feld beginnt, mit dem sie zuvor begonnen hatte. Ein hoher Wert weist auf die Nutzung einer Strategie hin.</i> | | | |
| SWM BE468 (Z Score) | -0,63 \pm 0,57 | 0,51 \pm 1,68 | -0,06 \pm 1,33 |
| SWM S (Z Score) | -0,70 \pm 0,37 | -0,21 \pm 1,08 | -0,46 \pm 0,80 |

In Tabelle 7 finden sich die Ergebnisse der kognitiven Tests, jeweils für alle Versuchspersonen zusammen, sowie für Männer und Frauen getrennt. Angegeben ist jeweils der Mittelwert \pm Standardabweichung. Sofern dies für die Parameter sinnvoll ist, wurde ein Z Score, basierend auf Alter, Geschlecht und Bildungsstand berechnet. Die Bedeutung der einzelnen Parameter findet sich zur besseren Übersicht unter der jeweiligen Testüberschrift.

9.4 Ergebnisse der Trait Fragebögen

Tabelle 8: Ergebnisse der Trait Fragebögen

| | Mittelwert \pm Standardabweichung | | |
|--|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| | Frauen | Männer | Gesamt |
| FCQ-T | | | |
| Cues (Signale) | 11,00 \pm 2,83 | 12,60 \pm 4,39 | 11,80 \pm 3,58 |
| Control (Kontrolle) | 13,00 \pm 5,15 | 12,40 \pm 1,67 | 12,70 \pm 3,62 |
| Guilt (Schuldgefühle) | 5,80 \pm 2,77 | 3,80 \pm 1,30 | 4,80 \pm 2,30 |
| Intentions (Intentionen) | 6,00 \pm 1,41 | 5,60 \pm 3,44 | 5,80 \pm 2,49 |
| Thoughts (Gedanken) | 11,40 \pm 5,18 | 8,60 \pm 1,95 | 10,00 \pm 3,97 |
| Reinforcement (Verstärkung) | 9,80 \pm 2,86 | 10,40 \pm 5,68 | 10,10 \pm 4,25 |
| Hunger (Hunger) | 11,00 \pm 3,67 | 9,20 \pm 2,77 | 10,10 \pm 3,21 |
| Relief (Erleichterung) | 6,40 \pm 4,39 | 6,60 \pm 3,78 | 6,50 \pm 3,87 |
| Emotions (Emotionen) | 7,80 \pm 3,90 | 6,60 \pm 2,41 | 7,20 \pm 3,12 |
| Total (Total) | 82,20 \pm 17,63 | 75,80 \pm 21,55 | 79,00 \pm 18,86 |
| BIS | | | |
| Nonplanning (nicht-planende) Impulsivität | 10,80 \pm 0,84 | 15,20 \pm 2,77 | 13,00 \pm 3,02 |
| Motor (motorische) Impulsivität | 9,80 \pm 1,30 | 10,40 \pm 1,67 | 10,10 \pm 1,45 |
| Attention (aufmerksamkeitsbasierte) Impulsivität | 10,00 \pm 1,58 | 8,80 \pm 1,92 | 9,40 \pm 1,78 |
| Total (totale) Impulsivität | 30,60 \pm 2,30 | 34,40 \pm 3,65 | 32,50 \pm 3,50 |
| FEV | | | |
| Disruptibility (Störbarkeit) | 6,80 \pm 1,30 | 5,00 \pm 2,12 | 5,90 \pm 1,91 |
| Hunger (erlebte Hungergefühle) | 4,80 \pm 2,77 | 3,40 \pm 2,07 | 4,10 \pm 2,42 |
| Cognitive control (kognitive Kontrolle) | 5,80 \pm 2,17 | 6,20 \pm 4,97 | 6,00 \pm 3,62 |

Fortsetzung Tabelle 8: Ergebnisse der Trait Fragebögen

| EDE-Q | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Restraints (Gezügeltes Essen) | 11,60 ± 2,40 | 10,20 ± 3,76 | 10,90 ± 2,12 |
| Eating concerns (Essensbezogene Sorgen) | 7,20 ± 4,72 | 7,20 ± 3,76 | 7,20 ± 2,33 |
| Weight concerns (Gewichtssorgen) | 5,80 ± 1,07 | 4,20 ± 0,49 | 5,00 ± 0,62 |
| Shape concerns (Figursorgen) | 13,20 ± 1,80 | 13,20 ± 1,24 | 13,20 ± 1,03 |
| BDI-II | | | |
| Depression (Depression) | 2,8 ± 1,32 | 4 ± 0,78 | 3,40 ± 0,75 |
| STAI-T | | | |
| Anxiety (Angst) | 33,80 ± 5,40 | 32,60 ± 5,27 | 33,20 ± 5,07 |

In Tabelle 8 finden sich die Ergebnisse der Fragebögen, jeweils für alle Versuchspersonen zusammen, sowie für Männer und Frauen getrennt. Zu Screeningzwecken wurde bei den Versuchspersonen mithilfe des EDE-Fragebogens eine Essstörung, mithilfe des BDI-Fragebogens eine Depression und mithilfe des STAI-T eine Angststörung ausgeschlossen.

Angegeben ist immer der Mittelwert ± Standardabweichung.