

Zentrum für Prävention, Ernährung und Sportmedizin
der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Halle)

Einfluß kohlenhydrat- und eiweißreicher Mahlzeiten auf die Ghrelinsekretion bei Adipösen

Maria Leibl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra

2. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 28.06.2012 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.10.2012
angenommen.

Inhalt

1	Einleitung	7
2	Material und Methoden	14
2.1	Probandenkollektiv	14
2.2	Ethik	14
2.3	Ablauf der Eingangsuntersuchung	15
2.4	Versuchsaufbau	15
2.5	Testmahlzeiten.....	17
2.6	Visuelle Analogskalen.....	18
2.7	Laboranalyse	19
2.7.1	Gewinnung und Aufbereitung der Proben.....	19
2.7.2	Glukosebestimmung.....	19
2.7.3	Glycerolbestimmung	20
2.7.4	Insulin- und Ghrelinbestimmung.....	20
2.7.4.1	Insulinbestimmung	22
2.7.4.2	Ghrelinbestimmung	24
2.7.5	Indirekte Kalorimetrie zur Ermittlung des Grundumsatzes.....	25
2.8	Statistische Analyse.....	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Subjektives Hunger- vs. Sättigungsgefühl	27
3.2	Nahrungsmenge.....	28
3.3	Insulin.....	30
3.4	Glucose.....	31
3.5	Ghrelin.....	32
3.6	Glycerol.....	33
3.7	Insulin, Glucose, Ghrelin, Glycerol: Zusammenfassung	34
3.8	Verhältnis zwischen Glycerol, Ghrelin und Insulin	36
4	Diskussion	37
4.1	Regulation der Nahrungsaufnahme	37
4.1.1	Historische Perspektive	37
4.1.2	Kognitive, sensorische und soziale Faktoren	38

4.1.3	Akute Regulation.....	40
4.1.4	Neuronale Mechanismen.....	41
4.1.5	Humorale Mechanismen.....	44
4.2	Sättigung.....	45
4.2.1	Ursprung der Sättigung	45
4.2.2	Bedeutung der Sättigung	45
4.2.3	Faktoren der Sättigung	46
4.2.3.1	Volumen	46
4.2.3.2	Makronährstoffe	46
4.2.3.3	Energie und Energiedichte	48
4.3	Ghrelin.....	49
4.3.1	Ghrelin und Sättigung	51
4.3.1.1	Komplexe Kohlenhydrate.....	53
4.3.1.2	Magenfüllung	56
4.3.2	Ghrelin und Stoffwechsel.....	57
4.3.3	Ghrelin und Insulin.....	59
4.4	Fettgewebe und tonische Kontrolle.....	60
4.4.1	4.4.1 Interaktion zwischen Leptin und Ghrelin.....	64
4.5	Eigene Ergebnisse	66
5	Zusammenfassung.....	70
6	Literaturverzeichnis.....	72
7	Danksagung.....	93

Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung der an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Organe (Erdmann, 2006).....	10
Abbildung 2: Visuelle Analogskala	18
Abbildung 3: Hunger- und Sättigungsgefühl bei 30 adipösen Patienten (BMI $35,6 \pm 1,5$ kg/m^2) nach der Einnahme einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen ersten Testmahlzeit (M) sowie nach Konsum von Sandwiches nach 240 Minuten (S) (Mittelwerte \pm SEM).	28
Abbildung 4: Verhältnis von Nahrungsmenge und Energieaufnahme bei Verzehr von Nahrungsmitteln unterschiedlicher Energiedichte (Fleisch: 1,3 kcal/g vs. Brot: 2,3 kcal/g) $p < 0,001$ Brot vs. Fleisch	29
Abbildung 5: Verlauf der Plasmaspiegel von Ghrelin (pg/ml), Insulin ($\mu\text{U/ml}$) sowie Glukose (mg/dl) bei 30 adipösen Patienten (BMI $35,6 \pm 1,5$ kg/m^2) nach einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen 1. Testmahlzeit (M) sowie nach Konsum von Sandwiches nach 240 Minuten (S) (Mittelwerte \pm SEM)	35
Abbildung 6: Integrierte postprandiale Veränderungen der peripheren Insulin-, Ghrelin-, Glucose- und Glycerolspiegel innerhalb von 0-240 min nach einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen 1. Testmahlzeit und nach einer 2. Testmahlzeit aus Sandwiches (240-300min).....	36
Abbildung 7: Das Dreikomponentenmodell nach Pudiel und Westenhöfer beschreibt die Einflüsse innerer und äußerer Reize sowie den Einfluss der kognitiven Bewertung bei der Regulation der Nahrungsaufnahme. (Pudiel et Westenhöfer, 2003).....	40
Abbildung 8 : Hypothalamus – Nahrungsaufnahme (Podingbauer et Ekmekcioglu, 2005).....	42
Abbildung 9: Struktur des menschlichen Ghrelins. An die Seringruppe in Position 3 ist eine Fettsäure (n-Octanoylgruppe) gekoppelt. Im Plasma finden sich zwei Hauptformen des Ghrelin, das Acylghrelin mit n-Octanoylgruppe und die desacylierte Form. Diese Acylgruppe scheint für die endokrine Aktivität der Ghrelinwirkung notwendig zu sein. Ob die deacylierte Form, die nicht an den GHS-Rezeptor binden kann, eigenständige Wirkungen im Stoffwechsel ausüben kann ist derzeit Gegenstand verschiedener Untersuchungen (Erdmann, 2006).	50

Abbildung 10: Im Hypothalamus lassen sich immunhistologisch ghrelinbildende Zellen im Nucleus arcuatus sowie in Zellclustern, die zwischen drittem Ventrikel dorsalen, medialen und paraventriculären Kerngebieten und dem Nucleus arcuatus liegen, nachweisen. Von diesen Zellen verlaufen Nervenfasern zu NPY bzw. AgRP exprimierenden Neuronen. Die ghrelininduzierte Stimulation dieser Neurone führt über Freisetzung von NPY oder AgRP zur Abnahme des Appetits. Außerdem können die ghrelinbildenden Zellen die Aktivität von anorexigenen Proopiomelanocortin (POMC-)Neuronen hemmen. Im Nucleus paraventricularis führt die Aktivität ghrelinbildender Zellen über die Stimulation von NPY zu einer Hemmung der GABA-Freisetzung und damit zur Stimulation der CRH-Bildung sowie in der Folge auch der ACTH- und Cortisol-Sekretion. (Erdmann, 2006; modifiziert nach Kojima et Kangawa, 2005).	52
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Nahrungsaufnahme. Erläuterungen im Text.....	63

Tabellen

Tabelle 1: Gesamte Nahrungs- und Energiemenge, aufgenommen während der beiden Testmahlzeiten (n=30, Menge±S.E.M.)	30
Tabelle 2: Beispiele von an der Energiehomöostase beteiligten Neuropeptiden und Neurotransmittern im Hypothalamus (Podingbauer A et Ekmekcioglu C, 2005) ..	43
Tabelle 3: Biologische Wirkungen von Ghrelin.....	59

1 Einleitung

„Wir essen um zu leben und leben nicht um zu essen“ formulierte der griechische Philosoph Heraklit schon vor 2500 Jahren. Aufgrund der während Jahrtausenden der menschlichen Evolution vorherrschenden Lebensbedingungen war die Entwicklung eines permanenten Übergewichts lange Zeit nicht möglich. Auf Zeiten eines Überangebotes folgten regelmäßig Phasen mit Nahrungsmangel. Unter günstigen Bedingungen übersteigt jedoch die Energiezufuhr das aktuell erforderliche Maß, so dass neuerliche Energiereserven in Form von Fettgewebe angelegt werden können. In der biologischen Evolution war zudem immer vorgesehen, ein Übergewicht zu ermöglichen, da dies dem Lebenserhalt diene. In einem kontinuierlichen Prozess über 5 Millionen Jahre entwickelte sich die Regulation der Nahrungsaufnahme ebenso wie die an das Nahrungsangebot adaptierte Verdauung des Menschen.

Schätzungen der Energiebilanz zeigen, dass sich die mit der Nahrung pro Tag aufgenommene Kalorienzahl seit der Zeit des Homo ergaster - interessanterweise leitet sich das Epitheton aus dem griechischen Wort „Arbeiter“ ab - über knapp 2 Millionen Jahre hinweg kaum verändert hat (Aiello et Wells, 2002).

Besonders im Verlauf der vergangenen zwei Jahrhunderte konnte jedoch der individuelle Energieverbrauch stark reduziert werden. Dies ist nicht zuletzt der zunehmenden Industrialisierung und der damit einhergehenden Übernahme schwerer, ursprünglich körperlicher Belastung durch Maschinen zu verdanken. Zudem führte die Industrialisierung für die modernisierte Gesellschaft zu einer stetigen Zunahme des Nahrungsangebots, welches in den heutigen Industrieländern die benötigte Menge zur Deckung des jeweiligen Energieverbrauches um ein Vielfaches übersteigt.

Jeder Lebensvorgang verbraucht Energie. Der Energieverbrauch setzt sich zum einen aus dem Grundumsatz zusammen, also der Energie, die zum Erhalt der Stoffwechselfunktionen in Ruhe benötigt wird, zum anderen aus dem sogenannten Arbeitsumsatz, das heisst der Energie, die für körperliche Aktivität bereitgestellt werden muss.

Besteht nun ein Missverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und damit zur Verfügung stehender Energie auf der einen Seite und dem tatsächlichen Energieverbrauch auf der anderen Seite, kommt es zu einer Speicherung der überschüssigen Energie in Form von Fett. Dieser Vorgang kann bis zur Adipositas führen.

So ist also die Entstehung der Adipositas neben genetischen Faktoren auch einem Überangebot an Energie durch schier unendlich vorhandene Nahrungsreserven, zumindest in den westlichen Industrieländern, in Kombination mit dem menschlichen Urtrieb zur lebenserhaltenden Nahrungsaufnahme und Reservenanlage geschuldet. Nicht zuletzt hat sich auch das Nahrungsangebot drastisch gewandelt. Die Erfolge der ökonomisierten Nahrungsbeschaffung und schließlich auch der technische und chemische Fortschritt in der Be- und Verarbeitung von Lebensmitteln führten zu einer Vielzahl von Nahrungsmitteln mit einer hohen Energiedichte, großer geschmacklicher Vielfalt und angenehmer Konsistenz. So hat sich der alte Grundsatz „Bewegung garantiert - Essen vielleicht“ im Laufe der Entwicklung zumindest in den industrialisierten Ländern umgekehrt zu dem Prinzip „Essen garantiert - Bewegung vielleicht“ (Schusdziarra, 2003).

Die übermäßige Speicherung von Fett im Körper bringt zudem gesundheitliche Schäden mit sich. Mit chronischen Herzkrankheiten, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Hyperurikämie und verschiedenen malignen Neoplasien seien nur einige Beispiele genannt, für die Adipositas zumindest als Mitverursacher gesehen wird. Adipositas-abhängige Erkrankungen verursachten im Jahre 1995 allein in den USA Gesamtkosten von 99,2 Milliarden Dollar und stellen damit eine reale wirtschaftliche Bedrohung dar (Wolf et Colditz, 1998).

Die unterschiedlichen Definitionen von Adipositas können unter der allgemeinen Erklärung subsumiert werden, dass darin „[...] eine die Norm übersteigende Zunahme des Körpergewichts infolge krankhafter Vermehrung des Fettbestands, mit dadurch herabgesetzter körperlicher Leistungsfähigkeit und anderen durch abnorme Fettentwicklung hervorgerufene Beschwerden [...]“ entsteht (Aliabadi et Lehnig, 1990). Diese Entwicklungen stellen die physiologischen Regulationssysteme des Energiehaushalts und der Nahrungsaufnahme vor gewaltige Probleme, die mit den evolutionären Anpassungssystemen nicht zu bewältigen sind.

Im Folgenden soll sich das Augenmerk zunächst auf die Bedeutung der Makronährstoffe und ihre Rolle im Kreislauf von Hunger und Sättigung richten als Teile der multifaktoriellen Ursachen, die zur Entstehung und Persistenz der Adipositas beitragen.

Als Makronährstoffe bezeichnet man jene Nährstoffe, die dem Körper Energie liefern. Bei den Makronährstoffen unterscheidet man Kohlenhydrate, Proteine und

Fette. Im anabolen Stoffwechsel werden mit Hilfe der aus ihnen gewonnenen Energie körpereigene Bestandteile gebildet. Im Gegensatz dazu wird im katabolen Stoffwechsel Energie aus dem Abbau körpereigener Bestandteile gewonnen (Schusdziarra, 2003)

Für die Regulation der Nahrungszufuhr könnte nun die Zusammensetzung der Lebensmittel von großer Bedeutung sein. Die Energiedichte der Makronährstoffe kann eine direkte Wirkung auf das Sättigungsgefühl ausüben. In der Nährwertkennzeichnung der EU werden die Brennwerte der Nahrungskomponenten definiert: Ein Gramm Fett etwa enthält 9 kcal, Alkohol 7 kcal, die gleiche Menge Kohlenhydrate oder Protein hingegen nur 4 kcal (Richtlinie des Rates, 1990, geändert 2008).

Bestand die Nahrung um das Jahr 1900 in Deutschland noch zu 60 bis 70 % aus Kohlenhydraten und zu 20 bis 25 % aus Fetten, werden heute hingegen deutlich mehr Fette verzehrt. So stammen etwa 40 bis 45 % der gesamten Nahrungsenergie aus Fetten. Diese Fette sind überwiegend tierischer Herkunft. Der Kohlenhydratanteil hat sich auf etwa 40 bis 45 % vermindert und besteht zunehmend aus Kohlenhydraten wie zum Beispiel Industriezucker und nicht wie zuvor aus Kartoffeln oder Getreideprodukten (Kefel, 2010).

Bei der Regulation des Körpergewichtes, welche bei der Behandlung der Adipositas im Zentrum steht, spielt gerade die Energiedichte der einzelnen Nahrungsbestandteile im Zusammenhang mit dem Sättigungsgefühl eine große Rolle, wie Untersuchungen von Schusdziarra et al. zeigen.

Neben dem initial beschriebenen Missverhältnis zwischen Nahrungsangebot und Energieverbrauch können jedoch auch die Regulation von Hunger- und Sättigungsgefühl selbst gestört sein. Das Regulationssystem der Nahrungsaufnahme muss die sensorischen Reize wie Geruch, Geschmack und Aussehen der Nahrung mit neuralen und hormonalen Signalen aus dem Gastrointestinaltrakt und dem Stoffwechsel integrieren. Das Hungergefühl, als Antrieb zum Essen, und die Sättigung, als Signal für die Beendigung der Nahrungsaufnahme, steuern dabei die Energiezufuhr. Gleichzeitig spielen aber natürlich auch erlernte Verhaltensweisen, Essvorlieben und soziale Aspekte in dieses System mit hinein, welche hier aber nicht näher beleuchtet werden sollen.

Einen bedeutsamen Mechanismus für die Schwankung von Hunger und Sättigung stellt die Dehnung des Magens und ihr Zusammenspiel mit verschiedenen Hirnregionen dar. Versuche an Ratten und Hunden zeigten, dass hier der Ursprung von Sättigungssignalen klar auf den Magen begrenzt ist, wohingegen bei den dem Menschen

verwandteren Affen gastrale und intestinale Mechanismen zu jeweils gleichen Teilen an der Entstehung von Sättigungssignalen beteiligt sind (Deutsch et al., 1978; Rolls et al., 1999; Schick et Schuszdziarra, 1994).

Durch Nahrungsaufnahme dehnt sich die Magenwand, was zur Aktivierung der Dehnungsrezeptoren der Magenwand führt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Steigerung der neuronalen Aktivität des Nervus vagus. Der Nervus vagus enthält sowohl afferente als auch efferente Nervenfasern (Schwartz et al., 2000, Kalra et al., 1999).

Eine Stimulation der Nervenendigungen in Mucosa und Submucosa des Gastrointestinaltrakts löst über die afferenten Fasern in hypothalamischen Kerngebieten die Freisetzung von Neurotransmittern aus (Schwartz et al., 2000).

Vor allem Noradrenalin und Serotonin, neben anderen Transmittern wie z.B. Cholecystokinin, Glucagon-like-Peptid 1 und Neurotensin, wirken dabei hemmend auf die Nahrungsaufnahme.

Diese Gruppe bezeichnet man als anorexigene Neurotransmitter. Orexigene Neurotransmitter wie z.B. das Neuropeptid Y, Galanin oder die endogenen Opiode, stimulieren dagegen die Nahrungsaufnahme (Sakurai, 2002).

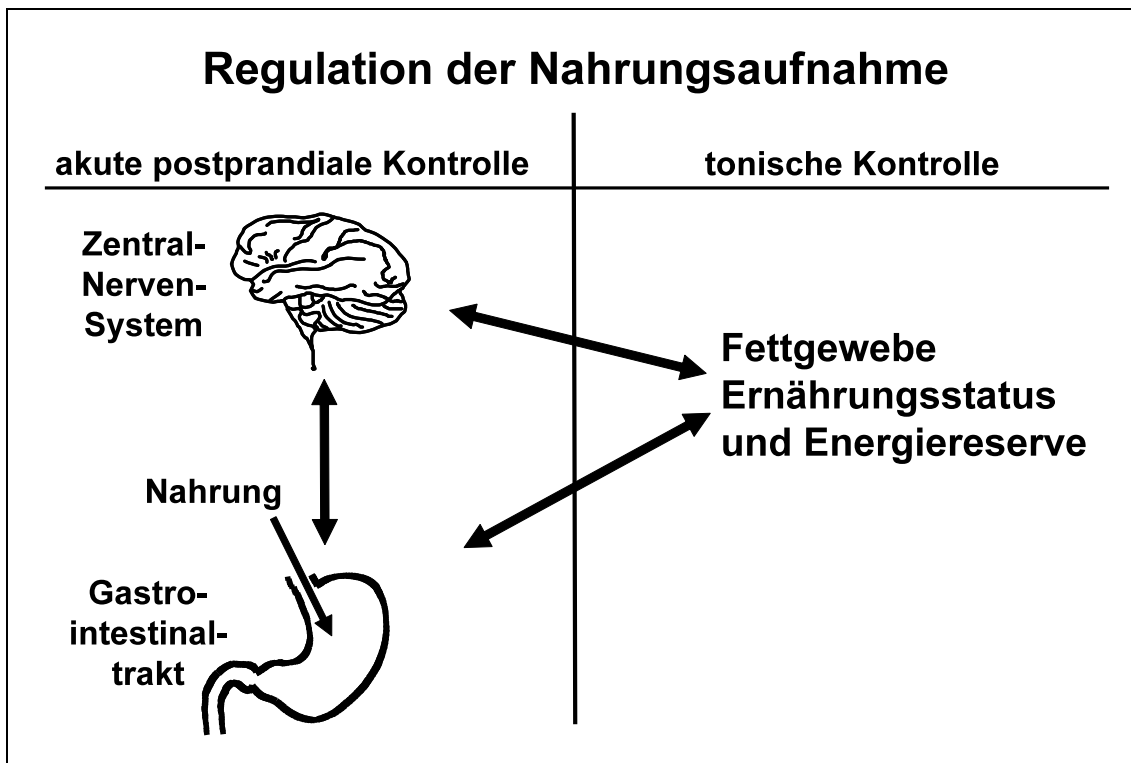


Abbildung 1: Schematische Darstellung der an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Organe (Erdmann, 2006)

Dennoch sind auch diese neuronalen Steuerungsvorgänge für den Stoffwechsel nicht obligat. Selbst der Verlust neural vermittelter Sättigungssignale kann ohne größere Probleme kompensiert werden (Schick et Schusdziarra, 1994), wie einige Versuche zeigten: Im Tierversuch führte Vagotomie nicht zur dauerhaften Gewichtsreduktion (Gonzalez, 1978). Es muss also noch andere, höchstwahrscheinlich hormonelle, Mechanismen geben, die zur akuten Regulation der Nahrungsaufnahme beitragen.

Die gastralen Hormone Somatostation und Gastrin haben Untersuchungen zufolge keinen Einfluß auf die Nahrungsaufnahme, jedoch konnte die Arbeitsgruppe um Kojima 1999 erstmals ein neues Hormon nachweisen, welches zu 80% in der Magenschleimhaut gebildet wird. Aufgrund seiner rezeptorvermittelten Growth-Hormon-freisetzenden Wirkung in den azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens wurde es Ghrelin genannt als englisches Akronym für Growth Hormone Release Inducing (Kojima et al., 1999).

Ghrelin ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptid, die dritte Aminosäure Serin ist dabei verestert mit der mittelkettigen Octansäure. Eine für Peptidhormone bislang unbekannte Tatsache, jedoch ist diese Modifikation essentiell für die Wirkung des Hormons.

Ghrelin wird durch die endokrine Regulation der Nahrungsaufnahme eine appetitanregende Wirkung zugesprochen (Kojima et al., 1999; Tschop et al., 2000). Unter anderem stimuliert es die Sekretion von Neuropeptid Y und Agouti-related Peptide Hormone (AGRP) im hypothalamischen Nucleus arcuatus, welche als Neurotransmitter beide die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Es scheint über die wachstumshormonstimulierende Wirkungen hinaus also auch Stoffwechselfunktionen ausüben zu können (Tschop et al., 2000).

In diversen Versuchen konnte gezeigt werden, dass sowohl die zentrale, als auch die periphere Verabreichung von Ghrelin die Nahrungsaufnahme stimuliert (Wren et al., 2000; Nakazato et al., 2001; Asakawa et al., 2001) und längerfristige exogene Ghrelinzufuhr zu Gewichtszunahme und Fettleibigkeit führt (Wren et al., 2001).

Nebenbei wirkt Ghrelin im Mausversuch anxiolytisch. Eine texanische Studie aus dem Jahr 2008 deutet auf die antidepressive Wirkung von Ghrelin hin, und beleuchtet die Frage, warum chronischer Stress und Depressionen letztlich zu Übergewicht und Adipositas führen können (Lutter et al., 2008).

Als Teil des anabolen Systems des Körpers ist es ein Hemmstoff des Energieverbrauchs, es verschiebt den respiratorischen Quotienten in Richtung Lipogenese und fungiert als ein direkter Inhibitor der Lipolyse und Förderer der Glykogenolyse bzw. Gluconeogenese (Friedman, 1998; Choi et al., 2003).

Ein weiteres, bedeutsames Hormon im Fettstoffwechsel, das Insulin, hemmt die Lipolyse im Fettgewebe und somit den Abbau von Fett. Postprandial wird die Glucose mithilfe von Insulin als Glykogen gespeichert und in Leber, Muskel- und Fettgewebe steigt die Triglyzeridsynthese. Zudem hemmt Insulin die hepatische Gluconeogenese (Muller et al., 2001).

Eine Erhöhung der Katecholaminspiegel, z.B durch körperliche Aktivität, führt zu einer Stimulation der Lipolyse bzw. Freisetzung freier Fettsäuren und Glycerol aus dem Fettgewebe und wirkt somit in entgegengesetzter Richtung.

In Zusammenhang mit der für diese Arbeit interessanten Fragestellung der Beziehung zwischen Adipositas und dem Verhalten der untersuchten Hormone auf das Essverhalten ist die Frage nach der Insulinresistenz ein bedeutsamer Aspekt.

Insulinresistenz bezeichnet ein vermindertes Ansprechen der Zellen auf das Hormon Insulin. Vor allem Muskulatur und Fettgewebe reagieren dabei weniger empfindlich auf die Hormonwirkung.

Auch wenn die pathophysiologischen Mechanismen noch nicht genau geklärt sind, hat sich doch gezeigt, dass Adipositas die Insulinwirkung herabsetzt und damit auch die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 begünstigt. Das Hauptcharakteristikum der Insulinresistenz ist eine Verwertungsstörung von Glucose. Gründe für eine gestörte Glucoseverwertung im Muskel- und Fettgewebe liegen in einem Missverhältnis zwischen Verbrauch und Zufuhr von Energie (Rudenski et al., 1991). Vor allem die Fettdepots des intraabdominellen Fettgewebes sind für Katecholamine sehr empfindlich, viel empfindlicher als die gluteo-femorale Fettdepots (Hauner, 1997). Diese wirken lipolytisch, so dass vermehrt freie Fettsäuren entstehen. Besteht nun über einen längeren Zeitraum hinweg ein hoher Spiegel an freien Fettsäuren, werden diese von den Muskelzellen zur Energiegewinnung genutzt. Gleichzeitig sinkt damit die Glukoseverwertung, da diese zur Energiegewinnung nicht mehr im gleichen Maße benötigt wird. In Folge dessen wird die Insulinausschüttung durch das Pankreas verstärkt, was jedoch auf der anderen Seite zu einer Verminderung der

Insulinrezeptoren an den Zellen und einer verminderten Empfindlichkeit der Rezeptoren führt, da keine Glucose mehr in die Zellen transportiert werden muss.

Es kommt zur so genannten „Down-Regulation“ der Insulinrezeptoren und das Insulin wird nicht mehr gebunden, was konsekutiv eine Hyperinsulinämie bewirkt. Wechselseitig verstärken sich also erhöhter Insulinspiegel und Glukosekonzentration, so dass ein Diabetes mellitus entstehen kann. Ein Teufelskreis entsteht (Randle et al. 1963).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme sättigender Mengen an Kohlenhydraten und Proteinen und der jeweiligen postprandialen Ghrelinkonzentration mit besonderem Augenmerk auf die Beziehung zum Insulinspiegel beim Adipositas-Patienten zu prüfen. Es soll untersucht werden, welche Abhängigkeit zwischen dem Sättigungsstatus und der Regulation der basalen und postprandialen Ghrelinfreisetzung beim adipösen Patienten besteht und ob hieraus Unterschiede in der Regulation der Nahrungsaufnahme erwachsen.

Desweiteren werden das Zusammenspiel zwischen Ghrelin und Glycerolwerten als Indikator der Lipolyse sowie die Auswirkungen der Höhe des Plasmaghrelinspiegels auf das subjektive Hunger- und Sättigungsgefühl beim Übergewichtigen untersucht.

Dazu wurde beobachtet, ob die Menge und der energetische Inhalt der ersten Mahlzeit Einfluss auf die Menge der zweiten Mahlzeit hat, bzw. ob das vor der Mahlzeit empfundene Hungergefühl mit der tatsächlichen Menge der anschließend aufgenommenen Nahrung korreliert und mit welcher Latenz nach der jeweiligen Testmahlzeit ein erneuter Anstieg des Hungergefühls zu verzeichnen ist. Als subjektives Maß wurden Hunger- und Sättigungsgefühle registriert. Hierzu dienten sowohl Mahlzeiten, die bis zur angenehmen Sättigung gegessen werden sollten, als auch standardisierte Testmahlzeiten, die sich entweder aus Kohlenhydraten oder Proteinen zusammensetzten.

Um zu untersuchen, inwiefern sich die verschiedenen Mengen- und Makronährstoffzusammensetzungen auch objektiv auf die endokrine Regulation auswirken und umgekehrt, wurden die Veränderungen der Ghrelin-, Insulin-, Glucose- und α -Glycerolkonzentrationen im Blut gemessen.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Die Untersuchungen wurden an 30 übergewichtigen Patienten durchgeführt. Davon waren 10 Patienten männlichen und 20 weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter betrug $37,7 \pm 0,48$ Jahre, der BMI lag bei $35,6 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$.

Die folgenden anthropometrischen Daten wurden bei jedem Patienten erhoben:

- Name
- Alter (Jahre)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- BMI (kg/m^2)

In die Untersuchung wurden ausschließlich Teilnehmer der Ernährungsambulanz des Else-Kröner-Fresenius-Zentrums für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München aufgenommen. Patienten, bei denen eine Störung des Hunger- oder Sättigungsgefühls vorlag, wurden nicht berücksichtigt. Keiner der Patienten zeigte zum Zeitpunkt der Studie Anzeichen einer akuten oder chronischen Erkrankung oder nahm regelmäßig Medikamente mit Ausnahme von oralen Kontrazeptiva ein. Bei keinem der Probanden fand sich eine positive Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus. Im Aufnahmegespräch mussten die Motivation zur Teilnahme an den Essversuchen und der Wille zur aktiven Mitarbeit erkennbar sein. Eine schichtspezifische Auswahl fand nicht statt.

2.2 Ethik

Die Studie wurde mit den Grundsätzen der Ethikkommission der Technischen Universität München und im Einklang mit den GCP-Richtlinien durchgeführt.

Die Patienten wurden vor Beginn der Testphase über den Versuchsablauf, eventuelle Risiken und über die Möglichkeit, die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können, aufgeklärt. Erst nach Abgabe einer schriftlichen

Einverständniserklärung und nach einer eingehenden körperlichen Untersuchung wurde mit den Untersuchungen im Rahmen der Studie begonnen.

2.3 Ablauf der Eingangsuntersuchung

Während der Eingangsuntersuchung wurden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Medizinische Anamnese und körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchung im Serum (Elektrolyte, Blutzucker, Schilddrüsenwerte, Fettstoffwechselprofil, Leberwerte, Harnsäure)
- Anthropometrie

Auf die für die vorliegende Arbeit notwendigen Untersuchungen wird im Folgenden im Detail eingegangen:

Die körperliche Untersuchung umfasste die Bestimmung von Körpergewicht und -größe, die Beurteilung von Bauchorganen, Herz und Lunge und die Bestimmung des orthopädischen Status. Ebenso wurde eine Blutdruckmessung durchgeführt. Für die Laboruntersuchung erfolgte die Blutabnahme morgens und in nüchternem Zustand. Die Laboruntersuchungen dienten dem Ausschluss endokriner Ursachen der Adipositas und bestehender Erkrankungen. Im Rahmen der Anthropometrie erfolgte die Messung der Körperhöhe mittels Anthropometer (Ablesegenauigkeit ± 1 mm). Das Körpergewicht wurde im nüchternen Zustand mit leichter Bekleidung auf einer Laufgewichtswaage (Ablesegenauigkeit ± 100 g) bestimmt. Daraus wurde der BMI gemäß der oben angegebenen Formel berechnet.

2.4 Versuchsaufbau

Um möglichst konstante Untersuchungsbedingungen für alle Untersuchungen zu gewährleisten, erhielten die Probanden nach der Aufklärung über den Anlass und den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen die Anweisungen über die notwendige Ernährungsweise vor den Testungen. Alle Probanden wurden angehalten, eine gewichtserhaltende Diät bestehend aus 50% Kohlenhydraten, 20% Protein und 30% Fett (Energieanteil) mindestens 2 Wochen vor und während der Studienlaufzeit zu halten.

Anstrengende körperliche Aktivitäten sollten unterlassen werden. Alle Probanden wurden gebeten, Alkohol- und Tabakkonsum zu unterlassen.

Die Probanden wurden in randomisierter Reihenfolge zu zwei verschiedenen Terminen, zwischen welchen jeweils mindestens fünf Tage Pause lagen, einbestellt. Sie wurden gebeten, sich morgens um 8:15 Uhr nach einer 12-stündigen Nüchternperiode in der Stoffwechseleinheit im Klinikum München rechts der Isar (MRI) einzufinden, wo die anthropometrischen Daten (Gewicht, Größe, Blutdruck, Bauch und Hüftumfang sowie bei einem Teil der Probanden die Körperzusammensetzung) bestimmt wurden. Anschließend wurde eine Verweilkanüle in eine Vene der Ellenbeuge gelegt. Um Stressfaktoren weitestgehend auszuschließen, wurde erst nach einer 15-minütigen Ruhepause mit den zwei Blutabnahmen zur Basalwertbestimmung begonnen.

Nach einer insgesamt 45-minütigen Equilibrationsperiode begann der Versuch um 9:00 Uhr mit einer Testmahlzeit. Zum Zeitpunkt 0 min wurde ihnen entweder eine kohlenhydratreiche Mahlzeit bestehend aus Brot (2,3 kcal/g, 79,9 % Kohlenhydrate, 12,4 % Eiweiß und 7,9 % Fett) oder ein eiweißreiches mageres Schweineschnitzel (1,2 kcal/g, 0 % Kohlenhydrate, 83 % Eiweiß, 17 % Fett) gereicht. Die Nahrungsaufnahme sollte bis zum Erreichen eines wohligen Sättigungsgefühls erfolgen. Nach einem Zeitraum von 240 Minuten wurde eine weitere standardisierte Testmahlzeit (Sandwiches) in Form von mit etwas Butter und magerem Kochschinken belegten ungerösteten Toastscheiben (2,73 kcal/g, 44,4 % Kohlenhydrate, 16,2 % Eiweiß und 39,4 % Fett) gereicht, die ebenfalls bis zur vollständigen Sättigung verzehrt werden sollten. Dieses zweite Mahl sollte dazu dienen, die nachfolgende Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit zum vorausgehenden Grad von Hunger und Sättigung und den präprandialen Ghrelin-Spiegeln zu messen.

Zwei Tage vor den Tests wurde die Vorliebe der Probanden für die Testmahlzeiten auf einer Skala von 1 (extrem ungerne) bis 10 (sehr gerne) erfragt. Probanden, welche einen Grad von 6 oder weniger bei mindestens einem Testmahl angaben oder einen Unterschied von 3 oder mehr zwischen den Testmahlzeiten aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die erste Blutentnahme fand vor der ersten Testmahlzeit zum Zeitpunkt -15 min statt. Insgesamt wurde zu folgenden Zeitpunkten Blut aus der Venenverweilkanüle entnommen:

-15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 255, 270, 285, 300 min. Bei jeder Blutentnahme wurden den Probanden 7,2 ml Blut abgenommen. Es wurden die Ghrelin- sowie die Insulinkonzentration im Plasma mittels eines Radioimmunoassays (RIA) und die Glukosekonzentration mit Hilfe eines Hexokinase-Tests bestimmt (Einzelheiten siehe Abschnitt „Laboranalyse“).

Die Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 min erfolgte vor der ersten Nahrungsaufnahme. Kurz vor der Blutentnahme zum Zeitpunkt 240 min wurde den Probanden ein Teller mit den frisch zubereiteten, belegten Toastscheiben serviert, die Blutentnahme erfolgte jedoch ebenfalls vor der Nahrungsaufnahme.

2.5 Testmahlzeiten

Die Nahrungszubereitung erfolgte immer auf die gleiche Art und Weise:

Kohlenhydratreiche Mahlzeit:

Das Brot für die kohlenhydratreiche Mahlzeit, bei dem es sich um Laugengebäck (Brezeln) handelte (Müller Brot AG, 85375 Neufahrn, Deutschland), wurde frisch und untoastet gereicht.

Eiweißreiche Testmahlzeit:

Mageres Schweineschnitzel wurde beidseitig mit Jodsalz der Marke Bad Reichenhall bestreut, anschließend wurden sie unverzüglich in eine Pfanne mit heißem Öl gegeben und auf jeder Seite etwa vier bis fünf Minuten angebraten. Das fertig gebratene Schnitzel wurde mit etwas Küchenrolle abgetupft, um das überschüssige Bratfett zu entfernen.

Sandwiches:

Für die Zubereitung der Sandwiches wurde eine Scheibe ungerösteten Toastbrots der Marke „Butter Toast“ (hergestellt von der Großbäckerei Hubert Zimmermann, 40699 Erkrath, Deutschland) dünn mit mildgesäuerter Deutscher Markenbutter der Firma Milfina (Blumenhof Feinkost GmbH, 83513 Reitmehrin, Deutschland) bestrichen und anschließend mit einer Scheibe Hinter-Kochschinken der Marke „Delikatess“ (Sauels, 47893 Kempen, Deutschland) im Toastscheibenformat belegt. Dann wurde das gesamte Brot in vier gleich große Stücke geschnitten. Ein hieraus entstandenes Viertel entsprach

der Einheit 1 Sandwich (2,73 kcal/g, Energieprozent: 44,4 % Kohlenhydrate, 16,2 % Protein und 39,4 % Fett).

2.6 Visuelle Analogskalen

Die Bemessung des subjektiven Sättigungsgrades oder Hungergefühls wurde anhand einer 100 mm Visual Analog Skala (VSA) (Abbildung 2) zur besseren Objektivierbarkeit der Messung vorgenommen. Die Patienten sollten zudem ihre Aversion gegen das gereichte Mahl einschätzen. Dazu sollten die Patienten in 15-minütigem Abstand, beginnend vom Zeitpunkt -15 min bis einschließlich zum Zeitpunkt 300 min anhand eines senkrechten Strichs durch den Balken an entsprechender Stelle das momentane Gefühl zwischen ganz stark (links) und nicht vorhanden (rechts) markieren. Auch die prospektive Aufnahme eines Wunschgerichtes als Hinweis auf mögliche Aversionsmechanismen wurde so dokumentiert. Dieser Strich wurde ausgemessen und prozentual umgerechnet. Die Methode gilt als ausreichend etabliert und validiert (Blundell et al., 1988; Flint et al., 2000).

Datum _____	Zeitpunkt _____ min
Name _____	Test _____
Bitte markieren Sie mit einem senkrechten Strich	
Ich fühle mich:	
nicht hungrig 0 _____	100 sehr hungrig
nicht satt 0 _____	100 sehr satt
kein Völlegefühl 0 _____	100 stärkstes Völlegefühl
Von meiner Lieblingsnachspeise könnte ich noch essen:	
gar nichts 0 _____	100 das maximal Vorstellbare

Abbildung 2: Visuelle Analogskala

2.7 Laboranalyse

2.7.1 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Bei jeder Blutentnahme wurden ca. 7,2 ml Blut gesammelt, wovon 4,5 ml in ein mit 0,5 ml Trasylol-EDTA (1,5 g EDTA auf 50 ml Trasylol 500.000 KIE (entspricht 70 mg Aprotinin)) gefülltes Röhrchen (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) gegeben wurden. 2,7 ml wurden einem Natriumfluorid- (NaF) und EDTA-enthaltenden Röhrchen zur Glukose-Bestimmung zugeführt.

Sämtliche Blutproben wurden anschließend bis zur Zentrifugation in Eiswasser gekühlt.

Nach Abschluss der 300 minütigen Testphase wurden alle Proben für 15 min bei 4 °C und 2000 U/min zentrifugiert (Hettich Rotixa/P Zentrifuge, Tuttlingen, Deutschland). Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und unverzüglich bis zum Tag der Analysen bei -20°C eingefroren. Für die Analysen wurde das aus der mit Trasylol-EDTA versetzten Blutprobe gewonnene Plasma bei Raumtemperatur wieder aufgetaut, bis es wie alle anderen verwendeten Reagenzien Raumtemperatur (15-28°C) erreichte.

In den Analysen wurden die Konzentrationen von Glukose, Glyzerol, Insulin und Ghrelin im Plasma bestimmt. Die Glukosekonzentration wurde mit Hilfe der Glukose-Dehydrogenase-Methode ermittelt, die Glyzerolbestimmung erfolgte enzymatisch nach der Glyzerolkinase-Peroxidase-Methode. Die Insulin- und die Ghrelinbestimmung erfolgten anhand eines Radioimmunoassays (RIA). Diese Methoden werden im Folgenden näher erläutert.

2.7.2 Glukosebestimmung

Die Bestimmung der Glukosekonzentration erfolgte aus dem Plasma der mit NaF-EDTA versetzten Blutproben mit Hilfe eines Granutest® 250 (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Deutschland). Das Prinzip dieses Tests ist folgendes:



Die Reaktion wird durch die Glukose-Dehydrogenase ermöglicht und durch den Zusatz von Mutarotase katalysiert. Die Menge des gebildeten NADH ist proportional zur Glukosekonzentration.

Zum Zwecke der Enteiweißung wurden je 50 µl Probenmaterial mit 500 µl Perchlorsäure vermischt und anschließend mit 13000 U/min scharf zentrifugiert (Eppendorf, Düsseldorf, Deutschland). 50 µl des Überstands wurden mit 500 µl der auf 25 °C temperierten Reaktionslösung bei 25 °C für 10 bis maximal 60 Minuten inkubiert. Schließlich wurden die Extinktionen der Proben gegen den Reagenzienleerwert bei einer Wellenlänge von 340 nm im Uricon Spektralphotometer (Kontron, 85375 Neufahrn, Deutschland) gemessen. Es wurden jeweils alle 32 Blutproben eines Probanden (an zwei Versuchstagen wurden je 16 Proben entnommen) im selben Ansatz gemessen, um die Fehlerquellen möglichst gering zu halten.

2.7.3 Glycerolbestimmung

Als Indikator der Lipolyse wurde die Glycerolkonzentration im Plasma gemessen. Da die Glyceroneogenese in der Leber hauptsächlich der Veresterung freier Fettsäuren dient, die anschließend als VLDL verpackt werden, spielt die Glycerolbildung der Leber quantitativ keine Rolle (Reshef et al., 2003; Hanson et Reshef, 2003). Die Bestimmung erfolgte enzymatisch nach der Glycerokinase-Peroxidase-Methode (Greiner Diagnostics GmbH, Balingen, Deutschland). Die Laktatkonzentrationen wurden bei den ergometrischen Belastungsuntersuchungen enzymatisch kalorimetrisch im Plasma gemessen (Assay der Firma Greiner Diagnostics GmbH, Balingen, Deutschland).

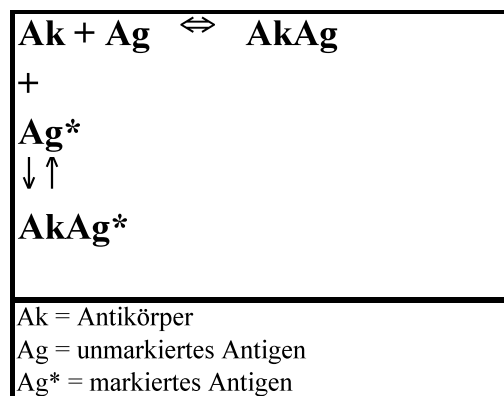
2.7.4 Insulin- und Ghrelinbestimmung

Die Insulin- und die Ghrelinbestimmungen erfolgten anhand eines Radioimmunoassays. Das Prinzip eines solchen Radioimmunoassays ist folgendes:

Der Radioimmunoassay hat sich vor allem als sehr wichtige und außerordentlich empfindliche klinische Hormonbestimmungsmethode etabliert. Bei dieser Methode konkurriert ein radioaktiv markierter Stoff mit dem entsprechenden nichtmarkierten Stoff um Bindungsstellen an einem Rezeptor. Dabei handelt es sich um eine rein immunochemische Reaktion zwischen einem Antikörper (Rezeptor) und einem Antigen (markiert bzw. unmarkiert). Bei der so genannten „coated tube“ ist ein

hormonspezifischer Antikörper bereits an der Wand des Röhrchens befestigt. Der Antikörper kann jedoch auch in anderer Form zugefügt werden, z.B. als präzipitierender Antikörper. Anschließend werden eine bestimmte Menge des mit einem radioaktiven Tracer markierten Hormons und das Plasma, dessen Hormonkonzentration gemessen werden soll, hinzugegeben. Das radioaktiv markierte und das Hormon aus dem Plasma konkurrieren nun um den Antikörper an der Röhrchenwand beziehungsweise auf den Pellets bei präzipitierenden Antikörpern.

Die zugrundeliegende Reaktion kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



Als Messgröße dienen die markierten Komponenten, die nach Erreichen des Reaktionsgleichgewichts voneinander getrennt werden müssen. Die Inkubationszeit betrug in dem verwendeten Radioimmunassay 18-24 Stunden. Anschließend wurde die Probe zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. In dem abgesaugten Überstand befand sich die gesamte Hormonmenge, die nicht gebunden wurde.

In einem ersten Schritt fügt man dem Gemisch aus Antikörper und dem meist mit ¹²⁵Jod-markierten Antigen eine in definierten Schritten ansteigende Menge von unmarkiertem Antigen zu. Der Verlauf der Aktivität von den mit markiertem Antigen besetzten Antikörpern liefert eine so genannte Standardkurve. In den Messungen wird dann das unmarkierte Antigen zum Beispiel durch Serum ersetzt und die Aktivität der besetzten Antikörper wird gemessen. Diese Restaktivität wird in einem γ -Counter gemessen. Je höher die Hormonkonzentration, desto geringer ist die gemessene Rest-Radioaktivität.

Schließlich kann durch Vergleich des Ergebnisses dieser Messkurve mit der Standardkurve die entsprechende Menge Antigen im Serum ermittelt werden. Die

zugrundeliegende Aussage ist: Im Serum ist ein Stoff, der genauso stark markiertes Antigen verdrängt, wie eine bestimmte Menge Antigen bei der Ermittlung der Standardkurve.

2.7.4.1 Insulinbestimmung

Insulin wurde mit dem Radioimmunassay der Firma Diagnostic Products Corp. Biermann (Los Angeles, USA), dem so genannten „Coat-A-Count“ bestimmt, dessen Kreuzreaktivität zum Proinsulin deutlich kleiner als 1 % ist. Für die Bestimmung des C-Peptids als Indikator der Insulinsekretion wurde der Radioimmunassay von Schering-Diagnostics (Berlin, Deutschland) verwendet.

Zur Vorbereitung wurden vier Reagenzgläser aus Polypropylen der Größe 12 x 75 mm bereitgestellt. Jeweils zwei Reagenzgläser wurden mit einem T beschriftet (Totalaktivitätsbestimmung), die restlichen je zwei wurden mit NSB beschriftet (Bestimmung der nicht-spezifischen Bindung).

Anschließend wurden die in dem Radioimmunassay-Kit vorhandenen, bereits mit Antikörper beschichteten Reagenzgläser wie folgt beschriftet:

- je zwei mit den Buchstaben A (Bestimmung des Nullwerts beziehungsweise der absoluten Bindungskapazität)
- je zwei mit den Buchstaben B-G zur Erstellung der Eichkurve
- je zwei mit den Buchstaben J-L für die Kontrollen
- je zwei für die entsprechende Blutprobe des entsprechenden Versuchstages eines Probanden

In die beiden Röhren zur Totalaktivitätsbestimmung (T) wurde 1,0 ml ¹²⁵Jod-markiertes Insulin gegeben. Diese Röhren waren damit zur Messung bereit, sie wurden weder weiterbehandelt noch später abgesaugt.

In die mit NSB und die mit dem Buchstaben A beschrifteten Röhren wurden je 200 µl des Nullstandards A, in die Röhren B-G je 200 µl des entsprechenden Standards B-G, in die Kontrollröhren J-L 200 µl der entsprechenden Kontrollseren und in die Probandenröhren das entsprechend nummerierte Probandenplasma direkt auf den Boden des Röhrens hinein pipettiert. Danach wurde zu allen diesen Röhren ebenfalls 1,0 ml ¹²⁵Jod-markierten Insulins hinzugefügt.

Jedes Reagenzglas wurde für einige Sekunden auf der Vortex (Genie 2, Scientific Industries, Bohemia, New York, USA) gemischt und anschließend für 18-24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit konkurrierten das mit ^{125}J -markierte Insulin und das Insulin aus dem Standard bzw. dem Probandenplasma um die Bindungsstellen der an der Röhrchenwand haftenden Antikörper. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden sämtliche Röhrchen mit Ausnahme der „T-Röhrchen“ abgesaugt.

Anschließend wurde die abgegebene Radioaktivität aller Reagenzgläser in „counts per minute“ (cpm) mit Hilfe des γ -Counters (Typ 1470 Wizard, Wallac, Freiburg, Deutschland) gemessen. Es wurde bei jedem cpm-Wert das arithmetische Mittel aus den beiden Proben gleichen Ursprungs gebildet. Alle Proben eines Probanden wurden zweimal durch denselben Radioimmunassay gemessen.

Von jedem so gebildeten Mittelwert der Röhrchen A-G wurde der Mittelwert des Röhrchens NSB subtrahiert und anschließend zur Berechnung des gebundenen Prozentsatzes durch den Mittelwert des Nullwertes A dividiert. Zur Angabe in Prozent wurde der errechnete Wert mit dem Faktor 100 multipliziert.

Daraufhin wurde die ermittelte prozentuale Bindung auf der y-Achse gegen die zuvor bekannte Konzentration des Hormons im Plasma (x-Achse) aufgetragen. Die Hormonkonzentration wurde in $\mu\text{U}/\text{ml}$ angegeben und log/log aufgetragen. So konnte unter Zuhilfenahme der bekannten Standards eine Eichkurve erstellt werden. Die gemessenen cpm-Werte der Kontroll- und Probandenproben wurden anschließend in die prozentuale Bindung umgerechnet. Die ursprünglich im Plasma vorhandene Hormonkonzentration konnte aus dem Graphen abgelesen bzw. vom Computer anhand der Eichwerte errechnet werden.

Zur Messung der Insulinsensitivität unter Gleichgewichtsbedingungen im Nüchternzustand nach einer mindestens 10-stündigen Fastenperiode wurde das Homoeostasis-Modell-Assessment der Insulinresistenz durchgeführt (HOMA-IR) (Mathews et al., 1985). Bei diesem Modell geht man davon aus, dass sich während der Nüchternperiode zwischen den Mahlzeiten ein Gleichgewicht zwischen Glukoneogenese, Glukoseaufnahme der Gewebe und der Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse einstellt und beschreibt das Ausmaß der Insulinresistenz. Der Parameter korreliert hinreichend gut mit dem Goldstandard der Insulinresistenz, der

hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Technik, die wegen des großen Aufwandes für Untersuchungen an größeren Populationen ungeeignet ist (Ferrannini et Mari, 2003; Pacini et Mari, 2003). HOMA-IR gilt deshalb als Standardparameter in größeren Studien und epidemiologischen Untersuchungen.

HOMA-IR wurde berechnet als [nüchtern Blutglukose (mg/dl) x Nüchterninsulin (μ U/ml)] / 405.

2.7.4.2 Ghrelinbestimmung

Plasma Ghrelin-Spiegel wurden mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay gemessen, welcher bereits in früheren Studien angewendet wurde und die Gesamtghrelinkonzentration (Ser3-oktanoyl- & Ser3 des okatnoyl-Ghrelins) im Plasma bestimmt (Radioimmunoassay-Kit RK-031-3, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA). Der Assay benötigt 125 Jod-markiertes bioaktives Ghrelin als Tracer-Molekül sowie einen polyklonalen Kaninchen-Antikörper, der gegen octanolyiertes Ghrelin der gesamten Moleküllänge gerichtet ist. Frühere Studien konnten ein ähnliches Muster beider Molekülformen zeigen. Der interassay Variationskoeffizient betrug 10%. Der intraassay Variationskoeffizient lag bei durchschnittlich 4%. Es wurde bei diesem Assay keine Kreuzreaktion mit Gastrin, Somatostatin, GIP, GLP-1(7-36)Amid; Neuromedin C, Cholezystokinin und Insulin beobachtet.

Eine Differenzierung zwischen acylierter und desacylierter Form des Ghrelinmoleküls ist mit diesem Assay nicht möglich. Eine differentielle Regulation zwischen den beiden Ghrelinformen konnte bisher nicht sicher bewiesen werden, so dass wir uns entschlossen, die Experimente, die bereits vor der Einführung des Acyl-Ghrelinassays begonnen worden waren auch weiter mit diesem System, das gut etabliert ist, zu analysieren (Cummings et al., 2001; Otto et al., 2001; Erdmann et al., 2004; Flanagan et al., 2003).

Durch die Proteolysehemmung und das anschließende Einfrieren zwischen minus 20 und minus 80°C Celcius kann Ghrelin ohne nennenswerte Störungen noch nach 12 bis 24 Monaten bestimmt werden (Hosoda et Kojima et al., 2000; Hosoda et Doi, 2004). Zur Bestimmung wurde das aus der mit Trasylo-EDTA versetzten Blutprobe gewonnene Plasma bei Raumtemperatur wieder aufgetaut und anschließend mit Kaninchen Antiserum, das spezifisch an Ghrelin bindende Antikörper (Ak) enthält, gemischt. Nach einer Inkubationszeit von 20 Stunden bei 4°C erfolgte die Zugabe einer

definierten Menge des ^{125}Jod , das mit um die Epitope der Ak konkurrierte. Die Inhaltsstoffe wurden mit Hilfe eines Vortex vermischt und erneut für 20 Stunden bei 4°C inkubiert. Daraufhin wurden zur Auftrennung von Antikörper-gebundenen und freien Molekülen zeitgleich Ziegen Anti-Kaninchen IgG-Serum (GAR) und normales Kaninchen Serum (NRS) beigefügt, auf einem Vortex vermischt und anschließend für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe einer RIA-Pufferlösung und erneutem Mischen wurde dieser Ansatz 20 Minuten bei 1700 U/min zentrifugiert und der Überstand direkt im Anschluss an die Zentrifugation abgesaugt. Die Radioaktivität wurde mittels eines γ -Counters (Modell 1470, Wallac, Finnland) mit ^{125}Jod als Tracer-Substanz gemessen. Anhand einer Standardkurve, die vor jedem Messintervall von dem im Kit enthaltenen Standard-Peptid neu erstellt wird, konnte für jede Probe, durch Messung der emittierten γ -Strahlung, die zum jeweiligen Zeitpunkt des Versuchsablaufes enthaltene Menge bzw. Volumenkonzentration an Ghrelin ermittelt werden. Auch hier ist das Prinzip das gleiche: je höher der Gehalt der zu bestimmenden Ghrelinkonzentration, desto weniger ^{125}I -Peptid kann an Ak binden und desto geringer ist schließlich die nach dem Absaugvorgang messbare γ -Strahlung.

2.7.5 Indirekte Kalorimetrie zur Ermittlung des Grundumsatzes

Jeder im menschlichen Körper ablaufende Prozess verbraucht Energie. Zur Bereitstellung und beim Verbrauch dieser Energie wird Sauerstoff benötigt und CO_2 entsteht.

Aus den Differenzen der O_2 - und CO_2 -Konzentrationen in der In- und Expirationsluft kann die Menge der verbrauchten Energie indirekt ermittelt werden. In einem halboffenen System fließt ein konstanter Teil des Atemluftgemisches während entspannter In- und Expiration in eine Detektorkammer. Hier kann die Konzentration mittels O_2 - bzw. CO_2 -Elektroden kontinuierlich gemessen werden. Durch den Rechenalgorithmus, der Haldan'schen-Transformation, wird schließlich der Energieverbrauch errechnet (Takala et Meriläinen, 2000)). Die so bestimmte BMR wurde mit indirekter Spirometrie innerhalb einer Periode von maximal 2 Wochen vor Studienbeginn bestimmt (Datex-Ohmeda, Duisburg, Deutschland)

2.8 Statistische Analyse

Sämtliche gleichmäßig verteilten Daten sind als Mittelwert +/-SEM angegeben. Ansteigende Werte nach der ersten Mahlzeit wurden für die 240 min postprandiale Phase als die Summe der Differenzen zwischen jedem Zeitpunkt und der durchschnittlichen Grundlinie berechnet. Beim zweiten Mahl sind es entsprechend die zwischen den Zeitpunkten $t=240$ und $t=300$, basierend auf den Berechnungen des 240-Minuten-Wertes, welcher unmittelbar vor der zweiten Testmahlzeit gemessen wurde.

Zur Ermittlung der Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nach Prüfung auf Normalverteilung parametrische (t-Test) bzw. nicht-parametrische (Wilcoxon) Testverfahren für gepaarte oder nicht gepaarte Stichproben herangezogen. Vergleiche der Mittelwerte innerhalb einer und zwischen den einzelnen Gruppen wurden mittels eines T-Tests für paarweise Daten unter Berücksichtigung mehrerer Testungen nach der Bonferri-Holm Methode durchgeführt oder durch eine One-way-ANOVA und anschließender post hoc Analyse mit Tukey- oder Dunn's Testung für multiple Testungen korrigiert.

Mehrfache lineare Regressionsanalyse wurde unter Berücksichtigung aller Zeitpunkte der jeweiligen Mahlzeit bis zum Zeitpunkt $t=240$ dazu verwendet, die Abhängigkeit zwischen den unabhängigen Variablen Insulin und Ghrelin und der abhängigen Variablen Glycerol zu messen.

Um eine lineare Modell-Voraussetzungen zu erhalten, wurden Insulin, Ghrelin und Glycerol logarithmisch transformiert. Allen p-Werten liegt eine zweiseitige Testung mit einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ zugrunde.

Statistische Untersuchungen wurden durchgeführt mittels SigmaStat, Jandel GmbH, Erkrath, Deutschland.

3 Ergebnisse

3.1 Subjektives Hunger- vs. Sättigungsgefühl

Vor Aufnahme einer ersten kohlenhydratreichen Testmahlzeit lag das Hungergefühl bei $75,4 \pm 3,9$ mm, das Sättigungsgefühl bei $16,4 \pm 3,3$ mm. Mit der Nahrungsaufnahme fiel das Hungergefühl bis auf $15,6 \pm 3,2$ mm bei 75min ($p < 0,001$ vs 0 min) ab und stieg in den folgenden 165 Minuten allmählich wieder auf $62,4 \pm 4,8$ mm an. Im Vergleich zum Ausgangsniveau bei 0 min war dieser Wert immer noch signifikant niedriger ($p = 0,01$). Das Sättigungsgefühl zeigte eine dem Hungergefühl inverse Beziehung, ein niedrigeres Ausgangsniveau von $16,4 \pm 3,3$ mm bei 0 min gefolgt von einem Maximum von $84,4 \pm 2,7$ mm ($p < 0,001$ vs 0 min) bei 60 min. Im Verlauf fiel das Sättigungsempfinden nach der Kohlenhydratmahlzeit bei 240 min auf $27,5 \pm 4,4$ mm ab. Dieser Wert lag immer geringfügig aber statistisch signifikant ($p < 0,01$) oberhalb des Ausgangsniveaus.

Nach Verzehr einer ersten proteinreichen Testmahlzeit zeigte sich im Vergleich zu der Kohlenhydratmahlzeit ein praktisch identischer Verlauf. Das Hungergefühl fiel nach Verzehr von Schnitzel ad libitum von $69,6 \pm 4,4$ mm bei 0 min auf ein Minimum von $15,2 \pm 3,5$ mm ab ($p < 0,001$ vs 0 min) um danach wieder auf $64,2 \pm 4,4$ mm bei 240 min anzusteigen. Entsprechend umgekehrt verhielt sich das Sättigungsgefühl mit einem Anstieg von $16,4 \pm 3,3$ mm bei 0 min bis auf den Maximalwert von $84,4 \pm 2,7$ mm nach 60 min ($p < 0,001$) und einen anschließenden kontinuierlichen Abfall bis auf $31,7 \pm 4,5$ mm vor Beginn des Verzehrs der zweiten Testmahlzeit bei 240 min. Dieser Wert lag statistisch signifikant oberhalb des Ausgangsniveaus ($p = 0,01$).

Auch beim Vergleich der Hunger- und Sättigungskurven bei Verzehr der zweiten Testmahlzeit aus standardisierten Sandwiches bestanden zwischen Kohlenhydrat- und Proteinmahlzeit keine signifikanten Unterschiede. Das Maximum an Sättigung wurde hier jeweils bei 258 min, das Minimum des Hungergefühls bei 285 min bzw. 300 min erreicht ($p < 0,0001$) (Abbildung 3).

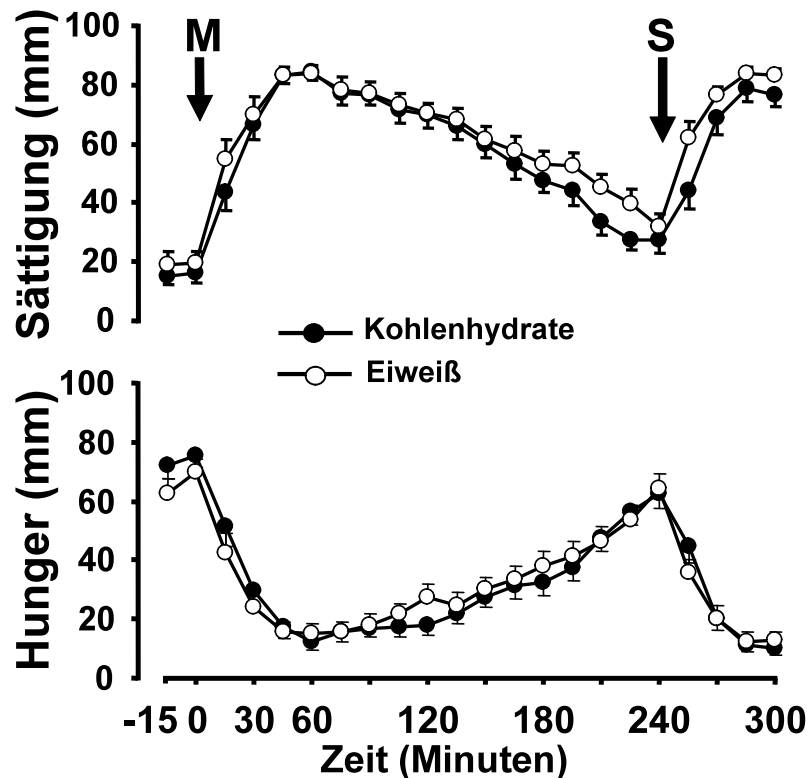


Abbildung 3: Hunger- und Sättigungsgefühl bei 30 adipösen Patienten (BMI $35,6 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$) nach der Einnahme einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen ersten Testmahlzeit (M) sowie nach Konsum von Sandwiches nach 240 Minuten (S) (Mittelwerte \pm SEM).

3.2 Nahrungsmenge

Wurde eine kohlenhydratreiche Brotmahlzeit ad libitum bis zum Eintritt einer wohlgefühlten Sättigung angeboten, so verzehrten die Patienten $337 \pm 24,6\text{g}$, entsprechend einer Energieaufnahme von $861 \pm 62,7\text{kcal}$.

Wurde Fleisch angeboten, war die verzehrte Nahrungsmenge mit $364 \pm 42,7\text{g}$ praktisch identisch. Bedingt durch die höhere Energiedichte von Brot ($2,3\text{kcal/g}$) gegenüber Fleisch ($1,3\text{kcal/g}$) wurde jedoch trotz gleicher Nahrungsmenge nahezu doppelt soviel Energie aufgenommen ($441 \pm 50,4\text{kcal}$) ($p < 0,001$) (Abbildung 4).

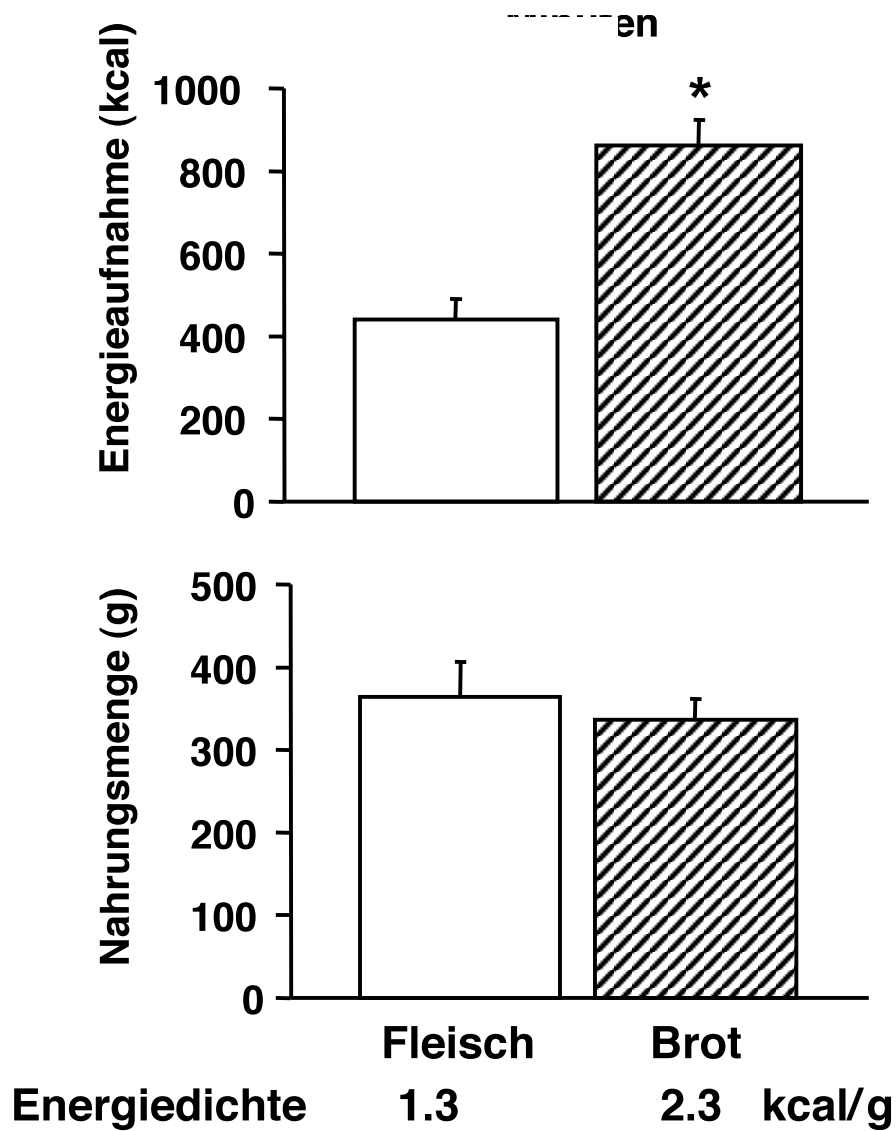


Abbildung 4: Verhältnis von Nahrungsmenge und Energieaufnahme bei Verzehr von Nahrungsmitteln unterschiedlicher Energiedichte (Fleisch: 1,3 kcal/g vs. Brot: 2,3 kcal/g) $p < 0,001$ Brot vs. Fleisch

Dennoch war die Nahrungsmenge und Energieaufnahme bei der zweiten Testmahlzeit mit standardisierten Sandwiches gegenüber der ersten Mahlzeit annähernd gleich:

Tabelle 1: Gesamte Nahrungs- und Energiemenge, aufgenommen während der beiden Testmahlzeiten (n=30, Menge±S.E.M.)

(* = Energieaufnahme in 1. Testmahlzeit bei Brot signifikant unterschiedlich gegenüber Fleisch [p<0.001])

Testmahlzeiten		Proteinreiches Fleisch	Brot
1. Testmahlzeit (Fleisch / Brot) Minute 0	Gesamtmenge (g)	364±42,7	337±24,6
	kcal	441±50,4	861±62,7 *
2. Testmahlzeit (Sandwiches) Minute 240	Gesamtmenge (g)	240±17,2	231±15,3
	kcal	621±44,5	597±39,6

3.3 Insulin

Nach der ad-libitum-Mahlzeit von Brot stieg Insulin von $6,58 \pm 2,01 \mu\text{U/ml}$ innerhalb der folgenden 120 min auf ein Maximum von $62,35 \pm 10,01 \mu\text{U/ml}$ an ($p < 0,001$ vs. 0 min) und fiel dann bis zur 240. Minute auf $21,72 \pm 4,23 \mu\text{U/ml}$ ab. Dieser Wert war gegenüber dem Ausgangsniveau bei 0 min immer noch um das ca. 3-fache erhöht ($p < 0,001$).

Nach der unbeschränkten Eiweißmahlzeit stieg der Insulinspiegel von $6,37 \pm 1,91 \mu\text{U/ml}$ auf $15,32 \pm 3,74 \mu\text{U/ml}$ an ($p < 0,001$) vs. 0 min und fiel bis zur 240. Minute auf $10,13 \pm 2,90 \mu\text{U/ml}$ ab (Abbildung 5).

Die Spitzenkonzentration des Insulins nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit war etwa 4-fach erhöht gegenüber der Schnitzel-Mahlzeit ($p < 0,001$).

Wurden die Insulin-Konzentrationsanstiege über die 240 min integriert, so lag AUC Ins 0-240 bei der Kohlenhydrat-Mahlzeit bei $362,36 \pm 51,23 \mu\text{U/ml} \cdot 240 \text{ min}$, wohingegen bei der Eiweiß-Mahlzeit nur $61,74 \pm 14,42 \mu\text{U/ml} \cdot 240 \text{ min}$ erreicht wurden.

Insgesamt wurden bei der Protein-Mahlzeit nur 17% der integrierten Insulin-Konzentration im Vergleich zur kohlenhydratreichen Mahlzeit erreicht.

Bei Minute 240 wurde die zweite Test-Mahlzeit eingenommen. Hier ergab sich nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit eine Veränderung des Insulin-Spiegels von $21,72 \pm 4,23 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $53,89 \pm 10,56 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), was einer Steigerung von 148,1% gegenüber dem Ausgangswert bei 240 min entspricht. Bei der proteinreichen Mahlzeit zeigte sich eine Konzentrationsänderung von $10,13 \pm 2,90 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $36,37 \pm 6,31 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), mithin einer Steigerung von 259,0% gegenüber dem Ausgangswert. Integriert man die Insulin-Konzentrationsanstiege zwischen Minute 240 und 300, so ergeben sich mit $75,82 \pm 19,61 \mu\text{U/ml} \cdot 60 \text{ min}$ nach der Kohlenhydratmalzeit und $71,67 \pm 12,53 \mu\text{U/ml} \cdot 60 \text{ min}$ nach der Proteinmahlzeit fast identische Werte.

3.4 Glucose

Nach der unbeschränkten Kohlenhydrat-Aufnahme durch die Brotmahlzeit stieg die Glucose-Konzentration von $96,06 \pm 2,23 \mu\text{U/ml}$ bei 0 min auf einen Spitzenwert von $144,56 \pm 4,77 \mu\text{U/ml}$ bei 60 min und fiel dann bis zur 240. Minute wieder auf $96,80 \pm 3,68 \mu\text{U/ml}$ ab ($p < 0,001$). Dieser Wert war gegenüber dem Ausgangswert bei 0 min lediglich um $0,74 \mu\text{U/ml}$ erhöht (Abbildung 5).

Bei der ad-libitum-Eiweißmahlzeit lag der Ausgangswert bei 0 min bei $95,48 \pm 2,54 \mu\text{U/ml}$. Dieser fiel bis zur 240. Minute annähernd kontinuierlich auf $86,80 \pm 1,88 \mu\text{U/ml}$ ab ($p < 0,001$).

Während sich also die Glucose-Konzentration nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit zwischenzeitlich um 26,6% gegenüber dem Ausgangswert erhöhte, um dann nach 240 min wieder etwa den Ausgangswert zu erreichen, fiel sie nach der Schnitzelmahlzeit kontinuierlich leicht um bis zu 9,1% (nach 240 min) gegenüber dem Ausgangswert ab ($p < 0,001$).

Beim Integral der Glucose-Konzentrationsanstiege über die 240 min lag AUC BZ 0-240 bei der Kohlenhydratmahlzeit bei $224,84 \pm 24,91 \mu\text{U/ml} \cdot 240 \text{ min}$, wohingegen bei der Eiweißmahlzeit der Wert lediglich $-61,11 \pm 10,22 \mu\text{U/ml} \cdot 240 \text{ min}$ betrug.

Die integrierte Glucose-Konzentration nach kohlenhydratreicher Mahlzeit mit ihrem sehr deutlich positiven Wert ($224,84 \pm 24,91 \mu\text{U/ml} \cdot 240 \text{ min}$) unterschied sich also signifikant von der Ghrelin-Konzentration nach proteinreicher Mahlzeit mit ihrem deutlich negativen Wert ($-61,11 \pm 10,22 \mu\text{U/ml} \cdot 240 \text{ min}$).

Bei Minute 240 wurde die zweite Test-Mahlzeit eingenommen. Hier ergab sich nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit ein Anstieg des Glucose-Spiegels von $96,80 \pm 3,68$ $\mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $113,35 \pm 3,50$ $\mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), was einer Steigerung von 17,1% gegenüber dem Ausgangswert bei 240 min entspricht. Bei der proteinreichen Mahlzeit zeigte sich eine Konzentrationsänderung von $86,80 \pm 1,88$ $\mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $109,70 \pm 4,93$ $\mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), mithin eine Steigerung von 26,4% gegenüber dem Ausgangswert. Integriert man die Glucose-Konzentrationsanstiege zwischen Minute 240 und 300, so ergeben sich mit $96,34 \pm 2,25$ $\mu\text{U/ml} \cdot 60$ min nach der Kohlenhydratmalzeit und $95,86 \pm 2,55$ $\mu\text{U/ml} \cdot 60$ min nach der Proteinmahlzeit fast identische Werte.

3.5 Ghrelin

Nach unbegrenzter Brot-Mahlzeit erhöhte sich die Ghrelin-Konzentration von initial $247,56 \pm 31,25$ $\mu\text{U/ml}$ bei 0 min sehr leicht um 5,6% auf $261,37 \pm 33,17$ $\mu\text{U/ml}$ bei 30 min. Danach fiel sie signifikant bis auf $164,07 \pm 22,08$ $\mu\text{U/ml}$ in der 120. min ab ($p < 0,001$). Der Zwischenwert betrug damit nur 66,3% des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf stieg der Wert jedoch wieder bis auf $223,58 \pm 29,67$ $\mu\text{U/ml}$ in der 240 min., was noch 90,3% des Ausgangswertes entspricht (Abbildung 5).

Während der ad-libitum-Protein-Mahlzeit stieg der Ghrelin-Spiegel bei Minute 0 von $233,87 \pm 33,71$ $\mu\text{U/ml}$ bis zur 120. min mit $266,65 \pm 35,75$ $\mu\text{U/ml}$ um 14% gegenüber dem Ausgangswert an. Zur 240. min betrug die Konzentration mit $246,84 \pm 31,09$ $\mu\text{U/ml}$ und damit noch 5,5% des Ausgangswertes.

Die Ghrelin-Konzentrationen betrug damit beim Zwischenwert nach kohlenhydratreicher Mahlzeit nur 61,5% der Ghrelin-Konzentration nach proteinreicher Mahlzeit. Nach 240 min betrug die Ghrelin-Konzentration nach Brot-Mahlzeit wieder 90,6% der Ghrelin-Konzentration der Schnitzel-Mahlzeit ($p < 0,001$).

Wurden die Konzentrationsanstiege des Ghrelins über die gesamte Zeit bis zur 240. min integriert, so lag AUC Ghre 0-240 im Falle der Brot-Mahlzeit bei $-423,31 \pm 101,42$ $\mu\text{U/ml} \cdot 240$ min, wohingegen der Wert der Schnitzel-Mahlzeit $255,27 \pm 106,32$ $\mu\text{U/ml} \cdot 240$ min betrug.

Die integrierte Ghrelin-Konzentration nach kohlenhydratreicher Mahlzeit mit ihrem sehr deutlich negativen Wert ($-423,31 \pm 101,42$ $\mu\text{U/ml} \cdot 240$ min) unterschied sich also

signifikant von der Ghrelin-Konzentration nach proteinreicher Mahlzeit mit ihrem sehr deutlich positiven Wert ($255,27 \pm 106,32 \mu\text{U/ml} \cdot 240\text{min}$).

Bei Minute 240 wurde die zweite Test-Mahlzeit eingenommen. Hier ergab sich nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit zunächst eine Erhöhung des Ghrelin-Spiegels von $223,58 \pm 29,67 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $270,2 \pm 34,1 \mu\text{U/ml}$, $p < 0,001$ (270 min.) bzw. $241,5 \pm 30,1 \mu\text{U/ml}$, $p = 0,038$ (285 min). Danach sank der Ghrelin-Spiegel wieder auf $216,04 \pm 26,88 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), was einer Absenkung auf 96,6% des Ausgangswerts bei 240 min entspricht. Bei der proteinreichen Mahlzeit zeigte sich eine Konzentrationsänderung von $246,84 \pm 31,09 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $201,26 \pm 25,45 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), mithin einer Absenkung auf 81,5% gegenüber des Ausgangswerts. Integriert man die Ghrelin-Konzentrationsanstiege zwischen Minute 240 und 300, so ergeben sich mit $97,07 \pm 28,53 \mu\text{U/ml} \cdot 60 \text{ min}$ nach der Kohlenhydratmahlzeit und $-53,72 \pm 27,21 \mu\text{U/ml} \cdot 60 \text{ min}$ nach der Proteinmahlzeit.

3.6 Glycerol

Nach dem unbeschränkten Verzehr von Brot sank Glycerol von einem Ausgangswert von $78,79 \pm 5,30 \mu\text{U/ml}$ auf ein nach 90 min erreichtes Plateau von $52,99 \pm 2,92 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,001$). Dieses blieb bis zur 210. Minute fast unverändert bestehen, bevor die Glycerol-Konzentration danach bis zur 240. Minute auf $57,94 \pm 4,54 \mu\text{U/ml}$ anstieg (Abbildung 5).

Somit betrug der Endwert lediglich 73,5% des Ausgangswertes.

Nach der ad-libitum-Protein-Mahlzeit sank der Glycerol-Spiegel von $76,54 \pm 4,98 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 0 auf ein ebenfalls nach 90 min erreichtes Plateau von $61,42 \pm 4,33 \mu\text{U/ml}$, welches bis zur 150. Minute relativ konstant blieb. Danach stieg die Glycerol-Konzentration bis zur Minute 240 wieder leicht auf $71,62 \pm 5,55 \mu\text{U/ml}$, was 93,6% des Ausgangswertes darstellte.

Somit war der qualitative Verlauf der Glycerol-Konzentrationen nach Kohlenhydrat- bzw. Protein-Mahlzeit annähernd identisch, wobei das Niveau nach Protein-Mahlzeit im Mittel um 18,4% und damit signifikant höher war, als das nach Kohlenhydrat-Mahlzeit ($p < 0,001$).

Wurden die Konzentrationsanstiege des Glycerols über die gesamte Zeit bis zur 240. min integriert, so lag AUC Glyc 0-240 im Falle der Brot-Mahlzeit bei $-235,03 \pm$

31,88 $\mu\text{U/ml} \cdot 240\text{min}$, wohingegen der Wert der Schnitzel-Mahlzeit $-112,34 \pm 37,39 \mu\text{U/ml} \cdot 240\text{min}$ betrug. Insgesamt sank der integrierte Glycerol-Spiegel bei der Kohlenhydrat-Mahlzeit um etwa das Doppelte gegenüber der Absenkung nach der Protein-Mahlzeit.

Bei Minute 240 wurde die zweite Test-Mahlzeit eingenommen. Hier ergab sich nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit eine Veränderung des Glycerol-Spiegels von $57,94 \pm 4,54 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $48,51 \pm 3,54 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), was einer Absenkung auf 83,7% des Ausgangswerts bei 240 min entspricht. Bei der proteinreichen Mahlzeit zeigte sich eine Konzentrationsänderung von $71,62 \pm 5,55 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 240 auf $62,04 \pm 3,76 \mu\text{U/ml}$ bei Minute 300 ($p < 0,001$), mithin einer Absenkung auf 86,6% des Ausgangswerts. Integriert man die Glycerol-Konzentrationsanstiege zwischen Minute 240 und 300, so ergeben sich mit $-21,19 \pm 8,08 \mu\text{U/ml} \cdot 60 \text{ min}$ nach der Kohlenhydratmalzeit und $-25,35 \pm 11,57 \mu\text{U/ml} \cdot 60 \text{ min}$ nach der Proteinmahlzeit fast identische Werte.

3.7 Insulin, Glucose, Ghrelin, Glycerol: Zusammenfassung

Die folgenden Abbildungen fassen den zeitlichen Verlauf der Plasma-Spiegel (Abbildung 5) sowie die Integrale über die Zeiträume 0-240 min. bzw. 240-300 min. (Abbildung 6) für die vier untersuchten Substanzen zusammen:

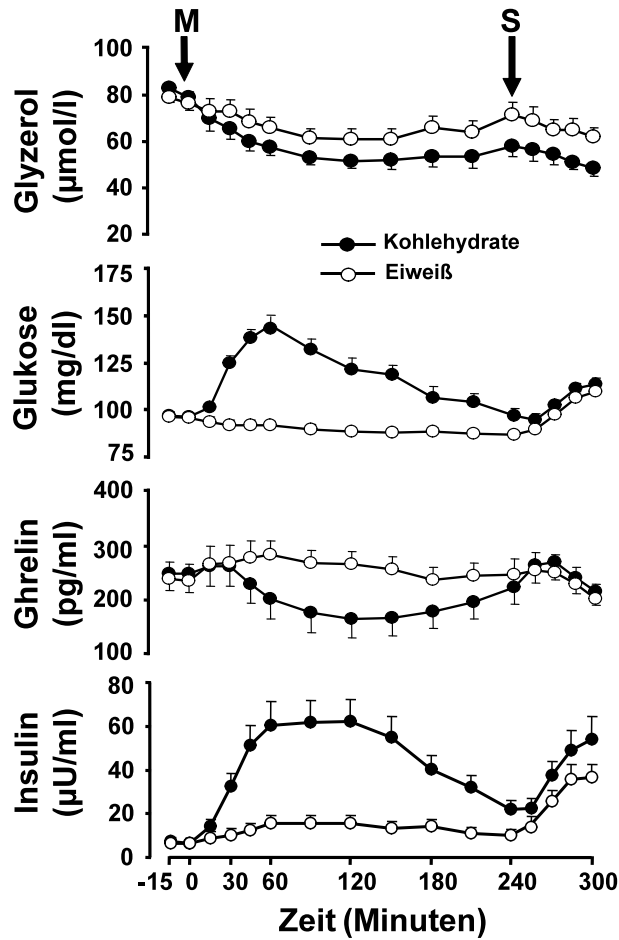


Abbildung 5: Verlauf der Plasmaspiegel von Ghrelin (pg/ml), Insulin (μ U/ml) sowie Glukose (mg/dl) bei 30 adipösen Patienten ($BMI\ 35.6 \pm 1.5\ kg/m^2$) nach einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen 1. Testmahlzeit (M) sowie nach Konsum von Sandwiches nach 240 Minuten (S) (Mittelwerte \pm SEM)

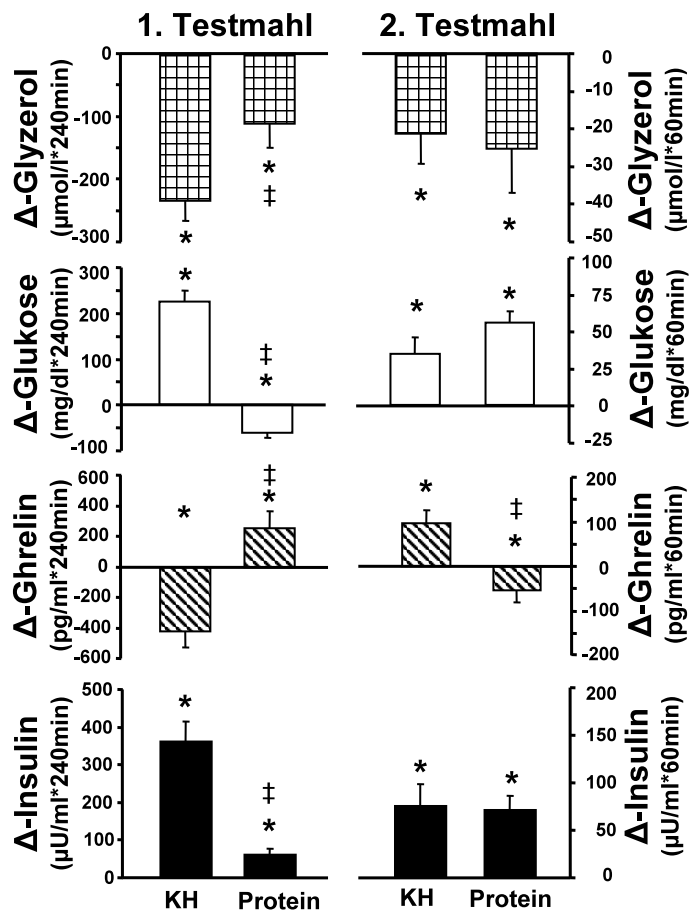


Abbildung 6: Integrierte postprandiale Veränderungen der peripheren Insulin-, Ghrelin-, Glucose- und Glycerolspiegel innerhalb von 0-240 min nach einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen 1. Testmahlzeit und nach einer 2. Testmahlzeit aus Sandwiches (240-300min).

Mittelwerte ± SEM;

*= p=0.01 oder weniger vs. Basalwert bzw. Wert bei 240min.

= p=0.04 oder weniger vs. kohlenhydratreiche Testmahlzeit.

3.8 Verhältnis zwischen Glycerol, Ghrelin und Insulin

Eine multiple lineare Regressionsanalyse der Kohlenhydrat-Mahlzeit zeigte eine signifikante Assoziation zwischen Glycerol und Insulin (Koeffizient -0,0649, $t=-3,272$, $p=0,001$) sowie zwischen Glycerol und Ghrelin (-0,130, $t=-3,414$, $p<0,001$).

Während der Protein-Mahlzeit wurde eine signifikante Assoziation zwischen Glycerol und Ghrelin (-0,147, $t=4,192$, $p<0,001$) beobachtet, jedoch nicht zwischen Glycerol und Insulin (0,0154, $t=0,932$, $p=0,352$).

4 Diskussion

4.1 Regulation der Nahrungsaufnahme

4.1.1 Historische Perspektive

Für Jahrmillionen war die adäquate Kompensation für die verbrauchte Energie nicht zu jedem beliebigen Zeitpunkt gegeben. Verliefe die Nahrungssuche erfolglos, entstand ein Energiedefizit und die subkutanen Fettspeicher mussten mobilisiert sowie an anderen Stellen des Körpers als Energiequelle genutzt werden. Die frühen Vertreter der Menschenaffen ernährten sich von einer überwiegend pflanzlichen Kost, was aus der Beschaffenheit ihrer Zähne geschlossen werden kann. Der *Homo erectus* verfügte bereits über mehr Hirnvolumen als seine evolutionären Vorgänger (Leonard, 2006), erlernte den Umgang mit Feuer und begann, es zur Erschließung zusätzlicher Nahrungsquellen zu nutzen (Ströhle et Hahn, 2006). Viele Wissenschaftler gehen von einem erhöhten Bedarf an tierischen Proteinen in dieser Phase aus (Leonard et al., 2007). Nach William R. Leonard, Professor für Anthropologie an der Northwestern University in Evanston (Leonard, 2006), war die Sicherstellung einer energetisch gehaltvolleren Ernährung eine der Bedingungen zur Zunahme des Hirnvolumens, wenn auch natürlich nicht die einzige. Der Magen besitzt eindeutig eine nicht zu unterschätzende Funktion als Nahrungsreservoir, die Garant dafür ist, dass ständig eine gewisse Menge an Nahrung, sprich Energie, zur Verfügung steht und nicht z.B. aus Klauen oder Schnabel an die Konkurrenz verloren werden kann.

Die Zunahme an Hirnmasse sorgte für die wachsende Fähigkeit des Menschen, sich neue Nahrungsräume zu erschließen. Trotzdem diente die Ernährung bis dahin ausschließlich zur Aufrechterhaltung des Energiehaushaltes.

Erst mit der Entwicklung von Gesellschaftsstrukturen, in denen sich ein starkes Gefälle zwischen (körperlich) arbeitender und (körperlich träger) herrschender Schicht entwickelte, hatten zumindest Teile der Bevölkerung fast unbeschränkten Zugang zu den Nahrungsreserven und konnten Energiereserven in Form von Fettgewebe anhäufen.

Aus solch einer Situation heraus resultieren natürlich keine evolutionär bedeutenden Veränderungen bezüglich der Stoffwechselforgänge und der Regulation

von Hunger und Sättigung, handelt es dabei doch um eine für die entwicklungsgeschichtliche Anpassung zu kurze Zeitspanne.

Dennoch schaffte es der Mensch, aus dem vorhandenen Nahrungsangebot durch verschiedene Zubereitung und Zusammenstellung einen größeren Nährwert zu ziehen. So erfand er mit der Kombination von Nahrung und Feuer das Kochen, durch welches sich die in den Wildpflanzen enthaltenen Nährstoffe besser aufschließen lassen.

Das Halten von Tieren in Herden sicherte einen ständigen Zugriff auf tierische Proteine. Die Kultivierung des Ackerbaus ermöglichte die Züchtung widerstandsfähigerer, nahrhafterer Pflanzen. Ein Prozess, der mit Hilfe der Gentechnik noch lange nicht abgeschlossen ist (Leonard, 2004).

Die bleibende Ungewissheit bezüglich der Verfügbarkeit und Qualität der Nahrung bei gleichzeitig obligatem Verbrauch sorgte zunächst für die Entwicklung spezifischer Anpassungsmechanismen zum Überleben in Zeiten der Not. Begreift man nun also Nahrungszufuhr und Appetitkontrolle im Sinne der Selektion definierter Makronährstoffe, als Ausdruck der Interaktion einer physiologischen Ausgangssituation des Organismus mit Umweltbedingungen, so ergibt sich daraus die Notwendigkeit hochspezialisierter Mechanismen zur Verarbeitung und Harmonisierung physiologischer Informationen des inneren Milieus (Körper) mit ernährungsbezogener Information des externen Milieus.

Diese Regulation unterliegt der endokrinen und nervalen Steuerung und gewährleistete ein wochenlanges Überleben während der Hungerperioden.

4.1.2 Kognitive, sensorische und soziale Faktoren

Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist ein außergewöhnlich komplexer Vorgang und in den Zeiten vor Entdeckung der Antibiotika und anderer effektiver Medikamente hatte die Ernährung einen bedeutenderen Stellenwert in der ärztlichen Therapie, nicht nur nach dem Auftreten von Erkrankungen, sondern auch zu deren Prophylaxe. Durch eine Vielzahl metabolischer, endokriner und neuronaler Prozesse wird die Homöostase und Balance der Nahrungszufuhr garantiert und kontrolliert, nimmt sie doch eine wichtige integrierende Funktion bei unterschiedlichsten Prozessen, so zum Beispiel in der sensorischen Wahrnehmung, bei kognitiven Entscheidungsprozessen und der motorischen Nahrungsaufnahme ein.

Appetitregulation und Kontrolle der Nahrungszufuhr stellen ein homöostatisches Modell dar, das aus mehreren Regulationssystemen besteht. Psychobiologische und soziokulturelle Einflüsse können das Essverhalten ebenfalls modulieren. Hier spielen insbesondere das Ernährungsverhalten der Eltern, der eigenen Familie, der soziale Status sowie die heute verfügbare Vielfalt an Nahrungsmitteln neben anderen Aspekten eine wichtige Rolle. Das menschliche Essverhalten wird durch Lernprozesse entscheidend beeinflusst. So gibt es interkulturell nur ganz wenige nicht erlernte sensorische Essensvorlieben, wie z.B. die genetisch festgelegte Vorliebe für Süßes und Salziges (Mela, 1996).

Diese zunehmende Komplexität der Regulation der Nahrungsaufnahme führt jedoch zwangsläufig auch zur Zunahme von Störungen, die sich antithetisch zur ursprünglich homöostatischen Bedeutung der Nahrungsaufnahme verhalten, etwa im Sinne einer Anorexie oder eben auch der Adipositas. Steht beim modernen Menschen der westlichen Welt der mit der Nahrungsaufnahme verbundene Genuss oder Belohnungscharakter und nicht mehr die Stillung des Hungergefühls im Vordergrund, so entstehen daraus erhebliche Probleme der menschlichen Gesundheit. Das evolutionär überlebenswichtige Prinzip, bei Verminderung des Energieangebots die Energiebilanz durch Minderung des Energieverbrauchs (durch die Reduktion des Grundumsatzes) günstiger zu gestalten und gleichzeitig in Zeiten mit einem temporären Überschuss die Überbrückungsreserven in Form von Fettgewebe anlegen zu können, wird so quasi ad absurdum geführt.

Obwohl es also das primäre Ziel der Nahrungsaufnahme ist, die Versorgung des Organismus mit Energie und verwertbaren Nahrungsbestandteilen zu gewährleisten, um die Funktionen der einzelnen Organe und sämtlicher Stoffwechselfvorgänge sicher zu stellen, so tragen auch psychologische und soziokulturelle Einflüsse entscheidend zur Regulation der Nahrungsaufnahme bei. Zeiten negativen Stresses, Langeweile oder Einsamkeit können ein Hungergefühl suggerieren und durch Essen als Ersatzhandlung zu Gewichtszunahme und Adipositas führen. Auch erlernte Essgewohnheiten, wie zum Beispiel der süße Nachtisch oder der Kuchen zum Kaffee können ein physiologisches Hunger- und Sättigungsgefühl durch kognitive Modulationen übergehen. Nahrungsmittelpräferenzen können durch ernährungsbezogene Erfahrungen (z.B. Erlangung eines Sicherheitsgefühls, Lustgewinn) oder auch soziale Konsequenzen

(Erleben eines Zugehörigkeitsgefühls, Geltungsbedürfnis) verändert werden. Auch Kultur und Religion übernehmen in diesem Zusammenhang eine große Rolle.

Die nachfolgende Abbildung beschreibt nach dem Konzept von Pudel und Westenhöfer die Veränderung der Bedeutsamkeit verschiedener Reize zur Nahrungsaufnahme mit zunehmendem Alter.

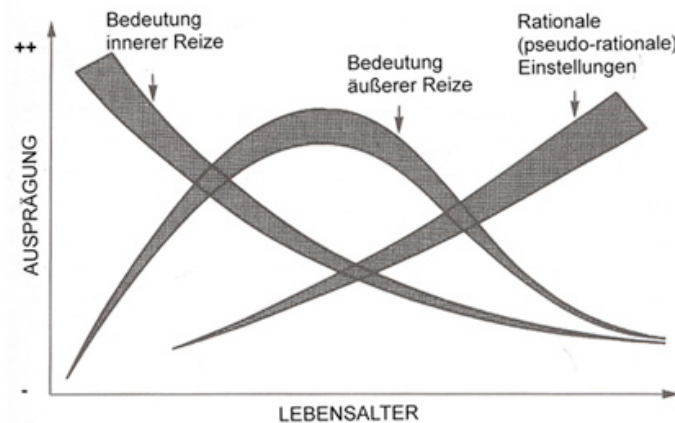


Abbildung 7: Das Dreikomponentenmodell nach Pudel und Westenhöfer beschreibt die Einflüsse innerer und äußerer Reize sowie den Einfluss der kognitiven Bewertung bei der Regulation der Nahrungsaufnahme. (Pudel et Westenhöfer, 2003)

4.1.3 Akute Regulation

In Anbetracht der Tatsache, dass im ständigen Überlebenskampf die möglichst schnelle und umfassende Nahrungsaufnahme einen evolutionären Vorteil ergibt, verbringen erstaunlicherweise praktisch alle höheren Säugetiere selbst nach einer Periode längeren Hungerns dennoch weniger als 25% der Tageszeit mit der Nahrungsaufnahme. Dieser physiologische Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass die Kapazität des Verdauungstraktes begrenzt ist und so eine Unterbrechung der Nahrungsaufnahme durch den Eintritt der Sättigung notwendig ist, um eine angemessene Resorption, Verarbeitung und Verdauung der verzehrten Nahrungsmittel sicherzustellen. Sonst bestünde die Gefahr, dass sich für den Organismus nachteilige Folgen ergeben.

Trifft nun akut eine bestimmte Menge an Nahrung ein, so benötigt der Organismus auch in diesem Falle umgehend aktivierbare Mechanismen, die auf die erhebliche Verschiedenartigkeit der Nahrung in Menge und Zusammensetzung individuell reagieren können. Außerdem muss eine Verbindung zu zentralen Strukturen existieren,

die dem Organismus Informationen über den Zustand von Hunger und Sättigung vermittelt.

Die homöostatische Regulation der Energiereserven und der Nahrungsaufnahme kann durch nichthomöostatische Mechanismen außer Kraft gesetzt werden. So können Anblick, Geruch, Vorstellung und Erwartung wohlschmeckender und schön zubereiteter Speisen die homöostatischen Sättigungsprozesse überspielen. Diese Einflüsse werden vermutlich über das mesolimbische, dopaminerge Verstärkersystem vermittelt.

Im Folgenden sollen nun diese peripheren und zentralen Mechanismen, die für die akute Regulation der Nahrungsaufnahme wichtig sind, näher beleuchtet werden.

4.1.4 Neuronale Mechanismen

Der Gastrointestinaltrakt ist vor allem über den N. vagus und die aus dem Grenzstrang stammenden Nn. splanchnici mit dem Zentralen Nervensystem, den Kerngebieten des Tractus solitarii im Hirnstamm neuronal verbunden (Schwartz et al., 2000) Der N. vagus führt sowohl afferente als auch efferente Fasern. Letztere jedoch in weit geringerem Umfang.

Eine Stimulation der Nervenendigungen in Mucosa und Submucosa des Gastrointestinaltrakts löst in Kerngebieten des Hypothalamus die Freisetzung von Neurotransmittern aus.

Experimentelle Untersuchungen mit Katzen und Primaten zeigten, dass die intragastrale Installation einer Testmahlzeit zu einer Cholezystokinin-Freisetzung aus Neuronen des lateralen Hypothalamus führt (Schick et al., 1986; Schick et al., 1987). Da Wasser denselben zerebralen Effekt produzierte wie eine höherkalorische Testmahlzeit gleichen Volumens, zeigte sich, dass der Nährstoffgehalt der Nahrung in diesem Fall also unerheblich ist (Schick et al., 1989).

Untersuchungen von Gonzales und Deutsch zufolge kann das durch Magendehnung provozierte Sättigungsgefühl durch eine Vagotomie, also durch eine Inaktivierung der afferenten vagalen Fasern, verhindert werden, eine Sättigung aufgrund der in der Nahrung enthaltenen Nährstoffe blieb davon jedoch unbeeinflusst (Gonzales et Deutsch, 1978). Wurde die Vagotomie jedoch bereits auf zervikaler Ebene durchgeführt, so erfolgte keine Freisetzung von Cholezystokinin aus den Kerngebieten des Hypothalamus. Dies bedeutet, dass die Magendehnung die Ausschüttung von Cholezystokinin über afferente Vagusfasern mittels Neurotransmittern steuert (Schick et

al., 1991). Versuche bei Ratten zeigten, dass eine langfristige Regulation des Körpergewichts nicht allein von den afferenten Vagusfasern abhängt, da sich innerhalb einer Beobachtungsperiode von 10 Wochen nach bilateraler Vagotomie der Afferenzen sowohl Fressverhalten als auch Gewicht der Tiere nicht signifikant änderte (Schick et Schusdziarra 1994).

Diese Ergebnisse legten den Schluss auf eine Beteiligung humoraler Mechanismen für die Energiehomöostase nahe. Der Hypothalamus ist auf zentraler Ebene das integrative Zentrum für die Regulation der Nahrungsaufnahme. Insbesondere der Nucleus arcuatus an der Hypothalamus-Basis fungiert aufgrund seiner fehlenden Blut-Hirn-Schranke als Mediator zwischen den hormonellen Signalen aus dem Gastrointestinaltrakt und den Neurotransmittern des ZNS (Abbildung 8).

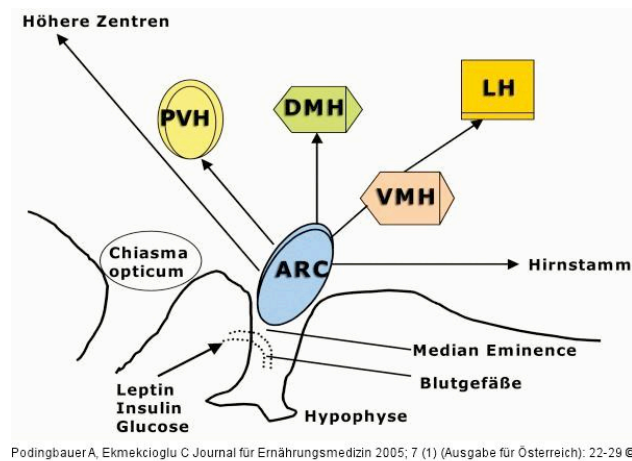


Abbildung 8 : Hypothalamus – Nahrungsaufnahme (Podingbauer et Ekmekcioglu, 2005)

Da zwischen allen Kernen untereinander sowie zu vielen anderen Teilen des ZNS (Nucleus tractus solitarii, Area postrema, Bulbus olfactorius, Tractus retino-hypothalamis, limbischen System, Kortex) neuronale Verbindungen bestehen (Hendrickson et Cowan, 1972; Norgren, 1973; Ricardo, 1978), können andere Signale, wie visuelle, olfaktorische und gustatorische integriert werden.

Unter den Neurotransmittern wird unterschieden zwischen denen, welche die Nahrungsaufnahme stimulieren, auch orexigene genannt, und solchen, die sie hemmen. Diese werden als anorexigene Transmitter bezeichnet.

Nachfolgende Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die Wirkungsweise der einzelnen Neurotransmitter:

Tabelle 2: Beispiele von an der Energiehomöostase beteiligten Neuropeptiden und Neurotransmittern im Hypothalamus (Podingbauer A et Ekmekcioglu C, 2005)

Orexigen	Anorexigen
Neuropeptid Y (1,2)	Leptin (3,4)
Agouti-Related-Peptide (1,2)	α -Melanozyten-stim. Hormon (3,4)
Melanin-Concentrating- Hormone (MCH) (1)	Corticotropin-Releasing-Hormon (3,4)
Orexin A und B (1)	Thyrotropin-Releasing-Hormon (3,4)
Galanin (1, 2)	Cocain-und Amphetamin reg. Transkript (CART) (3,4)
Ghrelin (1)	Neurotensin (3)
Endogene Opiode (1)	Serotonin (3)
Endogene Cannabinoide (1)	Glucagon-Like-Peptide 1 (3)
1 = erhöht Nahrungsaufnahme; 2 = vermindert Energieumsatz; 3 = vermindert Nahrungsaufnahme; 4 = erhöht Energieumsatz	

Im Verlauf der Zeit nimmt das Sättigungsgefühl jedoch wieder ab, das Hungergefühl hingegen zu.

In dieser Phase kommt es zur Aktivierung orexigener, also appetitanregender Neuropeptide im Hypothalamus, die den Antrieb zur erneuten Nahrungsaufnahme stimulieren. In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere die Rolle des orexigenen Neurotransmitters Ghrelin bei der Regulation der Nahrungsaufnahme von Adipositas-Patienten untersucht.

In Versuchen an Knock-out-Mäusen wurde beobachtet, dass es bei Ausschaltung des Leptins und des α -MSH/Melanokortin-4 Rezeptorsystems in der Folge zu einer adipösen Veränderung des Phänotypes kam. Auf den Menschen bezogen, konnte dieser Effekt jedoch nur bei einigen wenigen Adipositas-Patienten verifiziert werden (Strobel et al., 1998; Vaisse et al., 2000). Auch unter evolutionären Gesichtspunkten wäre solch ein Gendefekt nicht sinnvoll und konkurrenzfähig.

4.1.5 Humorale Mechanismen

Die afferente Kontrolle beinhaltet sensorische, gastrointestinale und periphere Signale, auf zentralnervöser Ebene folgt die Appetitregulation neuroanatomischen und neuroendokrinen Signalen und schließlich wird über das autonome Nervensystem sowie die Wirkung zentraler Hormone die efferente Kontrolle ausgeübt. Davies et al. konnten eine Beteiligung von Hormonen an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Sättigungsverhaltens nachweisen, indem sie wiederholt Blut gesättigter Ratten in die Blutbahn hungriger Ratten transfundierten, was zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme bei den hungrigen Ratten führte (Davis et al., 1967; Davis et al., 1969). Koopmans transplantierte Anfang der 80er Jahre Ratten einen Zweitmagen, der keine neuronale Verbindung zum Restorganismus hatte. Wurde nun Nahrung in den Zweitmagen instilliert, wurde die Nahrungsaufnahme im selben Maße gehemmt, wie bei der Füllung des natürlichen Magens mit der gleichen Nahrungsmenge (Koopmans, 1983). Auch dies bestätigte die hormonelle Beteiligung am Sättigungsverhalten.

Andere Versuche zeigten, dass die intravenöse Injektion des gastralen Hormons Somatostatin in physiologischer Dosis ohne signifikante Auswirkung auf das Sättigungsverhalten blieb (Schusdziarra et al., 1985).

Diese nicht befriedigenden Ergebnisse führten zur Suche nach einem neuen gastralen Hormon, das für die oben erwähnte endokrine Wirkung verantwortlich sein könnte. In diesem Zusammenhang wurden mit dem 1976 entdeckten, im Magen produzierten Hormon Ghrelin große Hoffnungen verbunden (mehr dazu siehe unten).

Da Untersuchungen am Menschen den Ursprungsort der Sättigung im Magen lokalisierten, wird die Beteiligung intestinaler Hormone wie Cholecystkinin (CCK) oder Glucagon-like Peptide 1 Amid an der Sättigung unwahrscheinlicher (Toft-Nielsen et al., 1999).

Weitere intestinale Hormone aus dem distalen Dünndarm sind das Peptid YY (PYY) und Oxyntomodulin. Diese Peptide führen nach intravenöser Gabe bei Normalgewichtigen und Adipösen zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme. Auch hier wurden wiederum Dosen verabreicht die 134-600 % oberhalb des physiologischen Konzentrationsbereiches lagen (Cohen et al., 2003). Die experimentellen Daten lassen

den Schluss zu, dass den Hormonen aus dem Dünndarm bezüglich der Regulation der Sättigung und der Nahrungsaufnahme keine entscheidende Rolle zukommt.

Schick und Schusdziarra untersuchten Gastrin und Somatostatin und berichteten, dass diese keinen Effekt in Bezug auf die Nahrungsregulation zu haben scheinen (Schick et Schusdziarra, 1994).

4.2 Sättigung

Da es über Jahrtausende nicht selbstverständlich war, für verbrauchte Energie eine adäquate Kompensation zu bekommen, entwickelte der menschliche Organismus perfekt an die Natur angepasste Überbrückungsstrategien zum Überleben in Zeiten des Mangels.

4.2.1 Ursprung der Sättigung

Um den Energieverlust so gering wie möglich zu halten, spielte die Koordination der Verdauung mit Entwicklung eines Sättigungsgefühls eine wichtige Rolle.

Während jedoch bei Hunden (Janowitz et Grossman, 1948) und Ratten (Mook, 1963; Young et al., 1974) der Ursprung der Sättigungssignale klar auf den Magen begrenzt ist, sind bei Affen gastrale und intestinale Mechanismen gleichermaßen beteiligt (Gibbs et al., 1981). Der Mensch ist zwar in seiner Evolution mit dem Affen verwandt, jedoch führte wohl die Adaptation an verschiedene Lebensräume zu einer unterschiedlichen Art der Ernährung, finden sich doch beim Menschen keine eindeutigen Daten bezüglich des Ursprungs der Sättigungssignale (vgl. Abbildung 1).

4.2.2 Bedeutung der Sättigung

Patienten, bei denen eine partielle oder totale Gastrektomie durchgeführt wurde, fehlt die Koordinationsfähigkeit der kontrollierten Entleerung des Mageninhalts in den Dünndarm, die u.a. vom Zerkleinerungs- und Verflüssigungsgrad der Nahrung, ihrer Osmolarität und Zusammensetzung gesteuert wird. Deshalb treten bei diesen Patienten in der Folge auch ausgeprägte Maldigestion und konsekutiver Gewichtsverlust auf.

4.2.3 Faktoren der Sättigung

4.2.3.1 Volumen

Eine bedeutende Rolle spielt auch die Substanz, die zur Magendehnung führt. Wasser besitzt insofern keinen Effekt auf die Sättigung, da es aus dem Magen sehr schnell wieder entleert wird (Rolls et al., 1999). Untersuchungen zeigten jedoch, dass eine balloninduzierte Magendehnung ab einer Füllung von 400 ml zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme führt (Geliebter, 1988). In weiteren Versuchen konnte demonstriert werden, dass die durch verschiedene Volumina einer nährstoffreichen 10%-igen Guar-Mannitol-Lösung (200, 400, 600 ml) induzierte Magendehnung mit Sättigungseffekten einhergeht (Schick et Schusdziarra, 1994). Dazu muss jedoch erwähnt werden, dass Guar als Quellstoff die Nährstofflösung hoch viskös macht und so die Magenentleerung verzögert.

Es hat sich in sämtlichen kontrollierten Studien zur Adipositas-Therapie ebenfalls gezeigt, dass erst ab einem Ballonvolumen von mehr als 400 ml ein messbar hemmender Effekt in Bezug auf die Nahrungsaufnahme erzielt wird (Benjamin et al., 1988; Kramer et al., 1989; Lobstein et al., 2004).

4.2.3.2 Makronährstoffe

Ob jetzt die Makronährstoffe Fett, Eiweiß oder Kohlenhydrate unterschiedliche Effekte auf die Sättigung haben, kann auch unter Berücksichtigung verschiedener Untersuchungen nicht sicher geklärt werden. Abhängig vom Studiendesign wurde jedoch eher ein Augenmerk auf die unterschiedliche Energiedichte denn auf den spezifischen Wirkmechanismus der verschiedenen Makronährstoffe gelegt.

In einigen über 14 Tage durchgeführten Untersuchungen wurde durch Proteinzufuhr ein höherer Sättigungseffekt als durch Kohlenhydrate beschrieben, weshalb in der Zweitmahlzeit nach Genuss von Kohlenhydraten eine signifikant höhere Nahrungsmenge verzehrt wurde (Latner et Schwartz, 1999; Poppitt et al., 1998). Allerdings war die Energiedichte der fettreichen Nahrung größer als die der kohlenhydratreichen Vergleichsgruppe, so dass bei gleicher Nahrungsmenge ein höherer Energieeintrag resultiert (Lissner et al., 1987). Andere Ergebnisse in Kurzzeitstudien bezüglich Verzehrmenge und Sättigungsverhalten ergaben wiederum

keinerlei Unterschied des Sättigungseffekts bei kohlenhydrat- oder proteinreicher Kost (Porrini et al., 1995).

Auch die hier vorgestellte Untersuchung beim adipösen Patienten zeigt die Abhängigkeit vom Volumen, wie man anhand der Menge der verzehrten Kohlenhydrate im Vergleich zu proteinreichem Fleisch sehen kann. Das Sättigungsverhalten wird nur unwesentlich von der Energiedichte beeinflusst, wodurch das Körpergewicht durch den Verzehr energie- und damit kalorienreicher Nahrung steigt, wie Lissner et al. zeigten (Lissner et al., 1987). Die aufgenommene höhere Energie wird nicht durch eine verminderte Nahrungsmenge kompensiert. Zwar sind Kohlenhydrate im Vergleich zu Fett energieärmer, im Vergleich zu Proteinen jedoch energiereicher. Auch innerhalb der Kohlenhydrate unterscheidet man zwischen komplexen und einfachen Kohlenhydraten. So werden Mono- und Disaccharide als einfache, Oligo- und Polysaccharide aus mindestens 3 Monosacchariden als komplexe Kohlenhydrate bezeichnet. Versucht man die unterschiedliche Wirkung von Fett und Kohlenhydraten auf isokalorischer Basis zu bemessen, so wird der Eindruck erweckt, Kohlenhydrate hätten eine wesentlich bessere Sättigungswirkung als fettreiche Mahlzeiten (Holt et al., 1995; Blundell et al., 1993; Rolls et al., 1988). Dies geschieht, weil die Menge der aufgenommenen Nahrung grundlegend verschieden ist und gleichzeitig die fettreichen Mahlzeiten eine wesentlich höhere Energiedichte aufweisen. So ist es deshalb nicht verwunderlich, dass in solchen Experimenten Kohlenhydrate eine wesentlich bessere Sättigungswirkung als fettreiche Mahlzeiten haben (Holt et al., 1995; Blundell et al., 1993; Rolls et al., 1988). In der Untersuchung von Holt et al. entsprach die Aufnahme von 368g Kartoffeln einer deutlich geringeren Menge von 201g Nudeln bzw. 203g Reis. Die Menge der aufgenommenen Mahlzeit spielt also eine entscheidende Rolle, wird jedoch durch eine nährstoffabhängige Komponente in gewissem Umfang modifiziert (Holt et al., 1995).

Kontroverse Aussagen findet man in verschiedenen Studien bezüglich des sättigenden Effekts von Eiweiß im Vergleich zu Kohlenhydraten (Porrini et al., 1995; Hill et Blundell, 1986; Latner et Schwartz, 1999; Poppitt et al., 1998), (Rolls et al., 1998; de Graaf et al., 1992; Vozzo et al., 2003; Geliebter, 1979, Driver, 1988). In den von Erdmann et al. durchgeführten Untersuchungen ist ebenfalls kein Unterschied im Hunger- oder Sättigungsgefühl zwischen kohlenhydrat- und proteinreichen Testmahlzeiten festzustellen. Ebenso ist die Menge der zweiten Mahlzeit vergleichbar groß, trotz unterschiedlicher Energiezufuhr bei der ersten Mahlzeit (Erdmann et al.,

2004). Zusammenfassend unter der Berücksichtigung fremder und eigener Untersuchungen ist wohl davon auszugehen, dass die Makronährstoffe Fett, Proteine und Kohlenhydrate keine nährstoffspezifischen Sättigungseffekte besitzen, sondern diese hauptsächlich über Volumen und Nahrungsgröße bestimmt werden.

4.2.3.3 Energie und Energiedichte

Für die Regulation des Körpergewichts ist die Größe der aufgenommenen Energie entscheidend, für das Empfinden von Hunger oder Sättigung das zugeführte Volumen.

Eine Variation der Energiedichte der Nahrung über einen Zeitraum von 14 Tagen lässt die Energieaufnahme proportional zur Dichte ansteigen und ist mit einer Gewichtszunahme verbunden (Stubbs et al., 1995; Stubbs et al., 1996). Demzufolge stehen Energieaufnahme und Energiedichte in enger Beziehung zueinander (Poppitt et al., 1998).

Trotz der geringeren Energiedichte von Kohlenhydraten im Vergleich zu fettenthaltenden Nahrungsmitteln kann jedoch der Verzehr einer übergroßen Menge eine Gewichtsreduktion deutlich erschweren (Ullrich et al., 2003). Wie bereits weiter oben beschrieben unterteilen sich die Kohlenhydrate in einfache und komplexe, zusätzlich bestehen aber auch innerhalb der Gruppe der komplexen Kohlenhydrate gewisse Unterschiede (Holt et al., 1995), ebenso wie zwischen Menge und Volumen. Unterschiede in der physikalischen Dichte oder in der Komplexität der Kohlenhydrate spielen wohl hierbei eine Rolle, jedoch wird in dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen.

Meist wird Fett die Rolle als Träger energiedichtere Nahrung zugewiesen, jedoch kann ein ganz ähnlicher Effekt erreicht werden, wenn Kohlenhydrate den Hauptbestandteil einer energiedichten Nahrung bilden. Beispielsweise führt die Verminderung der Energiedichte durch den Austausch von Saccharose durch den Süßstoff Aspartam im Zeitraum von 14 Tagen zu einer 25%-igen Reduktion der zugeführten Energie (Porikos et al., 1977).

Ob bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Adipositas energiedichte proteinreiche Nahrung eine Rolle spielt, wurde in der bekannten Literatur bisher kaum erörtert. Durch einen höheren Proteinanteil der Nahrung wird dagegen versucht, die Erfolgsquote von Abnehmprogrammen zu verbessern (Yancy et al., 2004; Brehm et al., 2003; Meckling et al., 2004).

Die hier vorgestellten Versuche zeigen jedoch, dass durch Kohlenhydrate oder Proteine ein identisches Hunger- und Sättigungsgefühl erreicht werden kann. Unter einer fettarmen aber proteinreichen Fleischmahlzeit ist dabei die bis zur Sättigung verzehrte Menge verglichen mit Brot sogar höher, da Fleisch eine viel niedrigere Energiedichte aufweist (1,2kcal/g) verglichen mit Brot (2,4kcal/g). Die Gesamtmenge der aufgenommenen Energie ist also signifikant geringer (Erdmann et al., 2004).

Durch Fettreduktion wird bei circa der Hälfte der Patienten eine zufriedenstellende Gewichtsabnahme erreicht. Allerdings kommt es bei ca. 30 % der Patienten zu einer Überkompensation durch vermehrte Kohlenhydrate, was die Gewichtsabnahme gefährdet (Ullrich et al., 2003). Der Austausch von hochenergetischen Kohlenhydraten wie Brot durch Reis, Kartoffeln oder Nudeln mit dementsprechend niedrigerer Energiedichte, könnte daher eine sinnvolle Alternative für diese Patienten darstellen. Zusätzlich ist Fleisch, das von vielen Menschen als nahrhafter empfunden wird als kohlenhydratreiches Gemüse oder Brot eine gute Ergänzung. Aus ernährungsmedizinischer Sicht geht es darum, versteckte „Kalorienbomben“ zu entlarven und langfristig zu umgehen. Wichtig dabei ist, dass der jeweilige Geschmack berücksichtigt wird und kalorienreduzierte Varianten geschaffen werden, die der Patient auch annimmt. Eine Direktive „Salat statt Schokolade“ hat meist wenig Aussicht auf langfristigen Erfolg. Wird ein gegrillter Schweinenackeln mit frittierten Pommes durch eine gegrillte magere Hühnerbrust mit gekochten Kartoffeln ersetzt, so erreicht man beim Verzehr gleicher Mengen (bedingt durch eine geringere Energiedichte) eine Kalorienreduktion von immerhin fast 60 Prozent (2949 kJ versus 1214 kJ).

4.3 Ghrelin

Ghrelin, 1976 erstmals entdeckt von Cyril Y. Bowers, Emeritus Professor der Tulane University School of Medicine, ist ein Peptid aus 28 Aminosäuren mit einer Seitenkette, die von einem Oktansäurerest gebildet wird (Abbildung 9). Dieser scheint für die meisten biologischen Wirkungsweisen verantwortlich zu sein, ebenso wie für die Fähigkeit des Peptids, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. 1999 wurde erstmals die Produktion des Hormons aus den Zellen der Magenschleimhaut beschrieben. Die Bedeutung der n-Octanoylgruppe wird auch durch die Tatsache deutlich, dass bei einem Fehlen dieser Gruppe eine Bindung an den klassischen GHS-Rezeptor (growth hormone

secretagogue receptor) nicht möglich ist (Kojima et al., 1999; Kojima et Kangawa, 2002). Es wird hauptsächlich in Epithelzellen des Magenfundus synthetisiert. In anderen Geweben wie Darm, Pankreas, Lunge, Hoden oder Nieren konnte die Synthese in geringeren Mengen nachgewiesen werden (Erdmann et al., 2003). Ghrelinrezeptoren finden sich ebenfalls in nahezu allen Geweben bzw. Organen des menschlichen Körpers, sehr konzentriert allerdings in der Hypophyse und dem Hypothalamus (Howard et al., 1996; Gnanapavan et al., 2002; Guan et al., 1997).

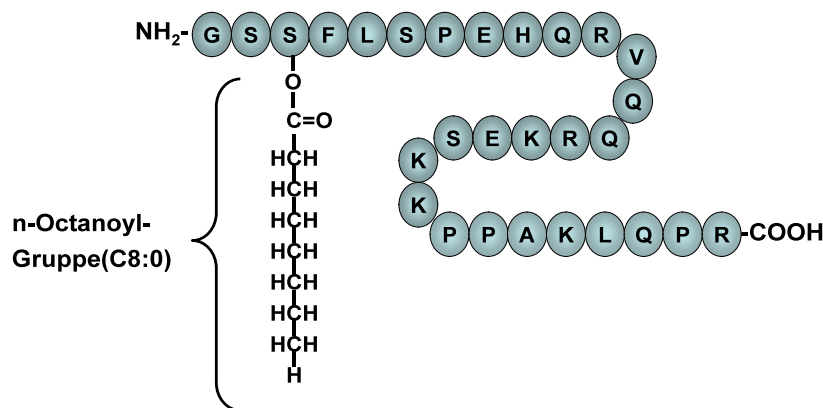


Abbildung 9: Struktur des menschlichen Ghrelins. An die Serinreste in Position 3 ist eine Fettsäure (n-Octanoylgruppe) gekoppelt. Im Plasma finden sich zwei Hauptformen des Ghrelins, das Acylghrelin mit n-Octanoylgruppe und die desacylierte Form. Diese Acylgruppe scheint für die endokrine Aktivität der Ghrelinwirkung notwendig zu sein. Ob die desacylierte Form, die nicht an den GHS-Rezeptor binden kann, eigenständige Wirkungen im Stoffwechsel ausüben kann ist derzeit Gegenstand verschiedener Untersuchungen (Erdmann, 2006).

Als opioidähnliches Peptid hat es zwar keine Opioidwirkung, allerdings, so Bowers, führte es *in vitro* zu einer Freisetzung von Wachstumshormonen, aufgrund dieser Wirkung auch Growth Hormone Secretagogues (GHS) genannt (Bowers et al., 1980). Erst 20 Jahre später gelang es Howard et al. den Rezeptor für diese Hormone zu klonieren (GHS-R) (Howard et al., 1996). Schließlich konnten Kojima et al. im Jahr 1999 Ghrelin erstmalig aus dem Magen von Mensch und Ratte isolieren und klonieren (Kojima et al., 1999).

Im Gegensatz zum klassischen Wachstumshormonrezeptor, dessen Stimulation zu einer Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration führt, kommt es nach Bindung eines Liganden an den GHS-Rezeptor zu einer Aktivierung der Phospholipase C mit

konsekutiver Erhöhung des intrazellulären Phosphoinositol 3 und des Kalziums (Howard et al., 1996).

Über Bindung von Ghrelin an den Rezeptor GHS Typ 1a bewirkt es eine Ausschüttung von Wachstumshormon (Howard et al., 1996). Der Rezeptor gehört zur Gruppe der 7-TM-gekoppelten Rezeptoren, ein weiterer Subtyp, 1b, besitzt hingegen nur 5-TM-Domänen, seine Bedeutung scheint bisher auch nicht völlig geklärt (Howard et al., 1996; Gnanapavan et al., 2002; Smith et al., 2001). Über die Bindung von Ghrelin an den Rezeptor 1a folgte eine Aktivierung der Phospholipase-C und konsekutiv zu einer Ca^{2+} Freisetzung aus intrazellulären Speichern (Howard et al., 1996). Des Weiteren kommt es zu einem Ca^{2+} -Einstrom aus spannungsabhängigen L-Kanälen durch Hemmung von Kaliumkanälen (Chen et al., 1996).

4.3.1 Ghrelin und Sättigung

Bei exogener Applikation zeigt sich Ghrelin als erster orexigener Faktor.

Versuche von Date et al zeigten, dass die Blockade von Vagusfasern im Ganglion nodosum der Ratte zu einer Hemmung der durch Ghrelin induzierten Nahrungsaufnahme führt, die gastralen, vagalen Afferenzen also von großer Bedeutung für die Weiterleitung des Ghrelinsignals sind (Date et al., 2002).

Auch bei Tschop et al. steigerte eine exogene Ghrelinapplikation dosisabhängig akut die Nahrungsaufnahme bei Ratten, wenn auch nur vorübergehend. Injizierte man das Ghrelin jedoch zentral, konnte eine deutliche Gewichtszunahme durch dauerhafte Appetitstimulierung beobachtet werden (Tschop et al., 2000).

Wren und Kollegen berichteten im Jahre 2001, dass eine intravenöse Ghrelinapplikation den Appetit, das Hungerempfinden sowie die Nahrungsaufnahme beim Menschen signifikant gegenüber intravenösen Applikationen von Elektrolytlösung steigern kann und somit eine Rolle im Energiehaushalt des Körpers spielen könnte (Wren et al., 2001).

Ghrelin entfaltet hauptsächlich im Nucleus arcuatus, genauer im hypothalamischen Kerngebiet seine Wirkung. Dieses Areal ist auch gleichzeitig Zielgebiet der anorexigenen Wirkung von Leptin sowie zweier weiterer orexigener Neurotransmitter, dem Neuropeptid Y (NPY) und Agouti related peptide (AgRP) (Flier, 2004; Morton et Schwartz, 2001). Leptin hemmt die appetitanregende Wirkung dieser Peptide. Durch Interaktion mit NPY und AgRP wirkt Ghrelin orexigen. In Versuchen konnte durch

intracerebroventrikuläre Ghrelinapplikation eine verstärkte Geninduktion dieser beiden Neurotransmitter induziert werden (Nakazato et al., 2001). Die Entfernung sowohl von NPY als auch von AgRP führt hingegen zu einer Aufhebung der appetitstimulierenden Ghrelinwirkung, während die Zerstörung nur eines Liganden keine Folgen zeigt (Chen et al., 2004).

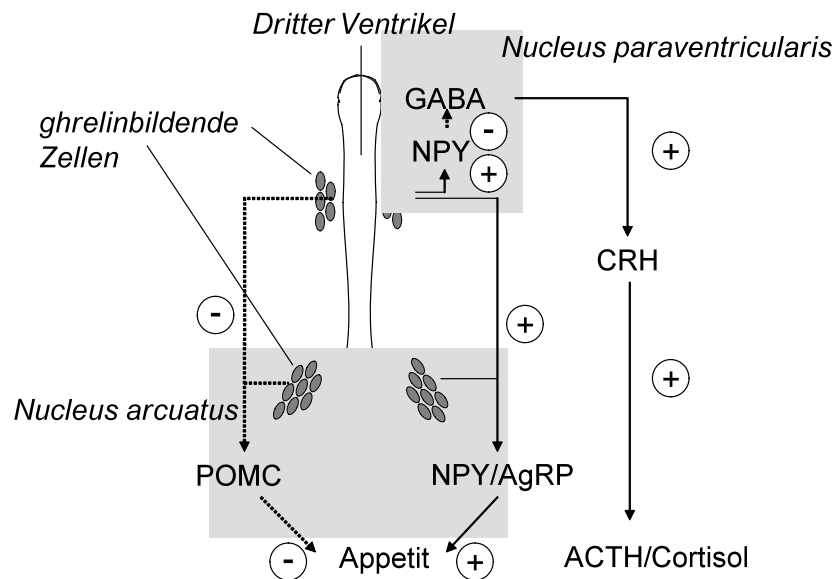


Abbildung 10: Im Hypothalamus lassen sich immunhistologisch ghrelinbildende Zellen im Nucleus arcuatus sowie in Zellclustern, die zwischen drittem Ventrikel dorsalen, medialen und paraventriculären Kerngebieten und dem Nucleus arcuatus liegen, nachweisen. Von diesen Zellen verlaufen Nervenfasern zu NPY bzw. AgRP exprimierenden Neuronen. Die ghrelininduzierte Stimulation dieser Neurone führt über Freisetzung von NPY oder AgRP zur Abnahme des Appetits. Außerdem können die ghrelinbildenden Zellen die Aktivität von anorexigenen Proopiomelanocortin (POMC-)Neuronen hemmen. Im Nucleus paraventricularis führt die Aktivität ghrelinbildender Zellen über die Stimulation von NPY zu einer Hemmung der GABA-Freisetzung und damit zur Stimulation der CRH-Bildung sowie in der Folge auch der ACTH- und Cortisol-Sekretion. (Erdmann, 2006; modifiziert nach Kojima et Kangawa, 2005).

Die peripheren Plasmaghrelinspiegel sind zumeist gastralen Ursprungs und variieren mit dem Ernährungszustand des jeweiligen Individuums. Basale Ghrelinspiegel sind am höchsten bei anorektischen Personen und relativ niedrig bei übergewichtigen Personen (Otto et al., 2001; Tschop et Weyer et al., 2001; Erdmann et al., 2005). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte dies festgestellt werden. Ghrelin ist ein Teil des anabolen

Systems des Körpers mit wachstumshormonstimulierender, orexigener Wirkung, ein Hemmstoff des Energieverbrauchs, ein Verschieber des respiratorischen Quotienten in Richtung Lipogenese sowie ein direkter Inhibitor der Lipolyse, sowie ein Förderer der Glykogenolyse bzw. Gluconeogenese. Die Untersuchungen zeigten, dass es keine Unterschiede des Hunger- oder Sättigungsgefühls bei einer fett-, protein-, oder kohlehydratreichen Mahlzeit gibt, im Gegensatz zu den Ghrelinspiegeln nach Aufnahme der verschiedenen Makronährstoffe. Also hat Ghrelin wohl nur einen geringen Einfluss auf die direkt nachfolgende Mahlzeit; auch dann, wenn der Verlauf des Ghrelin-Spiegels unterschiedlich ist. Der Anstieg des Ghrelin-Spiegels führt auch zu einer höheren Aufnahme von proteinreicher Kost, ohne dass der Energiebetrag jedoch ansteigt. Fettreiche Nahrung wird indes weniger aufgenommen. Nach Verzehr von Obst bzw. Gemüse fiel die Zweitmahlzeit deutlich größer aus als bei den anderen Testmahlzeiten und auch der Ghrelinspiegel zeigte sich präprandial erhöht.

Wurde nach ca. 30min die Nahrungsaufnahme beendet, erreichte der Ghrelin-Spiegel interessanterweise jedoch erst nach 60min sein Minimum. Das legt den Schluss nahe, dass Ghrelin für das Sättigungsgefühl nach der Testmahlzeit doch nicht so wichtig ist, wie bisher angenommen. Da es bisher keine spezifischen Rezeptorblocker der Ghrelinrezeptoren gibt, die am Menschen angewendet werden können, bleibt die Frage offen, ob Ghrelin eventuell für den Kohlehydratverzehr wichtiger als für den Fett- und Proteinverzehr ist.

Direkt postprandial nach der ersten Testmahlzeit konnte in allen Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen der erniedrigten Ghrelinkonzentration und der beendeten Nahrungsaufnahme festgestellt werden. Vor der Zweitmahlzeit schien es jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der erhöhten präprandialen Ghrelinkonzentration und einer vermehrten folgenden Nahrungsaufnahme zu geben.

4.3.1.1 Komplexe Kohlenhydrate

Wie oben beschrieben beeinflussen sich Makronährstoffe und Ghrelinsekretion gegenseitig. Die postprandiale Ghrelinsuppression in Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme, Hunger und Sättigung kann, entgegen der bisherigen Überlegungen, wenn überhaupt, lediglich beim Verzehr von Kohlenhydraten beobachtet werden. Bedingt durch den unterschiedlichen Zeitverlauf von Hungergefühl und Ghrelinspiegeln kann man sich am ehesten bei den komplexen Kohlenhydraten einen

Zusammenhang vorstellen, sind sie doch von ihrer Zusammensetzung wie dem Stärkeanteil, der Komplexität des Aufbaus und des Faserstoffanteils des Nahrungsmittels verschieden, was auch Auswirkungen auf ihre Fähigkeit zur Sättigung hat. Im normalen Essensplan fungieren komplexe Kohlenhydrate wie Reis, Nudeln, Brot und Kartoffeln üblicherweise als sättigende Beilagen zu protein- oder fettreichen Hauptmahlzeiten. Trotz ihrer geringeren Energiedichte im Vergleich zu fettenthaltenden Nahrungsmitteln kann der Verzehr einer übergroßen Menge von Kohlenhydraten ein ernst zu nehmendes Problem in Programmen zur Gewichtsreduktion darstellen (Ullrich et al., 2003). Und auch der individuelle Sättigungseffekt verschiedener Kohlenhydrate zeigt deutliche Unterschiede: Komplexe Kohlenhydrate besitzen ein höheres Sättigungspotential als einfache Zucker, zusätzlich bestehen aber auch innerhalb der Gruppe der komplexen Kohlenhydrate gewisse Unterschiede (Holt et al., 1995).

Es stellt sich also die interessante Frage, ob sich aus der Verschiedenartigkeit der komplexen Kohlenhydrate bezüglich ihrer Energiedichte auch eine Änderung in ihren Sättigungseigenschaften ergibt und ob sich aus diesen Unterschieden Veränderungen der Verzehrmenge einer zweiten Mahlzeit sowie des Ghrelinprofils abzeichnen.

In den Versuchen von Erdmann et al. folgte dem Verzehr von Nudeln, Reis und Kartoffeln ein identisches Hunger- und Sättigungsprofil. Auch die Menge der aufgenommenen Nahrung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testmahlzeiten. Die Menge der aufgenommenen Energie lag nach dem Verzehr von Kartoffeln jedoch deutlich unter derer der Nudeln- bzw. Reismahlzeit. Wie auch weiter oben beschrieben verlaufen die Ergebnisse von Holt et al. nach ähnlichen Versuchen unter der Prämisse einer isokalorischen Mengengabe kongruent und stehen nicht im Widerspruch miteinander (Holt et al., 1995).

In Versuchen von Cummings et al. wie auch von Tschöp erreichte der Ghrelin Spiegel 60-90 min nach kohlenhydratreicher Mahlzeit ein Minimum um anschließend wieder auf die Ausgangswerte zu steigen (Cummings et al., 2001; Tschöp, 2001). Auch Erdmann et al. kommen bei der Untersuchung des Verzehrs von Nudeln, Reis und Brot zu diesem Ergebnis, allerdings führten Kartoffeln zu keiner signifikanten Ghrelinabnahme, sondern zu einem Anstieg, der sich aber nicht in einer unterschiedlichen Nahrungsaufnahme widerspiegelte (Erdmann et al., 2007).

Kohlenhydratfreier Fleischkäse führt beispielsweise zu einem signifikanten Anstieg der Ghrelin Spiegel. Nach Genuss von Schlagsahne nahm die Ghrelinkonzentration

hingegen deutlich langsamer ab, was unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Sahne 6 Energieprozent Kohlenhydrate enthält, mit den vorigen Erkenntnissen übereinstimmt. Betrachtet man die beiden Fettmahlzeiten, erscheint der Kohlenhydratanteil also verantwortlich zu sein für den unterschiedlichen Verlauf des Ghrelins. Bestätigt werden kann diese Aussage auch durch Ergebnisse von Versuchen, bei denen Fett- und Kohlenhydratanteile im Verlauf der Versuchsreihe in verschiedenen Verhältnissen zueinander angeboten wurden. Betragen Fett- und Kohlenhydratanteil je 50%, wird die Ghrelinsekretion gehemmt. Überwiegt hingegen der Fettanteil, so nimmt die Hemmung der Ghrelinsekretion wieder ab (Erdmann et al., 2004).

Kombiniert man nun Fette und Proteine innerhalb einer Mahlzeit, wird eine deutliche Stimulation der Ghrelinspiegel beobachtet, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass der Fettanteil für den Anstieg der Ghrelinsekretion von untergeordneter Bedeutung ist und der postprandiale Ghrelinanstieg hauptsächlich durch den Proteinanteil bedingt wird (Erdmann et al., 2003).

Die von Alawar et al. durchgeführten Versuche mit proteinreichen Testmahlzeiten kamen zu einem scheinbar divergenten Ergebnis. Hier wurde eine Abnahme des Ghrelinspiegels beobachtet (Alawar et al., 2005). Allerdings muss erwähnt werden, dass die aufgenommene proteinreiche Fleischmahlzeit einen Kohlenhydratanteil von 45% aufwies und damit zu den oben durchgeführten Untersuchungen nicht im Widerspruch steht.

Um die besondere Rolle der Kartoffel innerhalb der komplexen Kohlenhydrate besser zu verstehen ist es wichtig, sich noch einmal zu vergegenwärtigen, dass vorangegangene Untersuchungen gezeigt haben, dass die Füllung des Magens und die damit verbundene Dehnung der Magenwand für die Induktion der Sättigungssignale entscheidend sind und diese schließlich zu einer verstärkten Ausschüttung der anorexigenen Neurotransmitter in den zentralen hypothalamischen Regulationszentren des Essverhaltens führen (Geliebter, 1988; Schick et Schusdziarra, 1994; Rolls et al., 1998). Da eine Mahlzeit aus Kartoffeln zu einer deutlich stärkeren Magendehnung führt als eine vergleichbare Menge Reis oder Nudeln, ist es nicht verwunderlich, dass bei isokalorischen Vergleichen dieses Nahrungsmittel eine scheinbar bessere Sättigungswirkung besitzt. Der Effekt der Sättigung eines Nahrungsmittels ist aber in erster Linie von der Absolutmenge abhängig, wobei die Energiedichte des Nahrungsmittels die aufgenommene Energiemenge bestimmt. Auch verschiedene

Kurz- und Langzeitstudien, welche die Beziehung zwischen Energiedichte und Nährstoffzusammensetzung unter den Bedingungen des täglichen Lebens untersucht haben, kommen zu diesem Schluss (Lissner et al., 1987; de Graaf et al., 1992; Kral et al., 2004; Duncan et al., 1983; Bell et al., 1998).

Verschiedene kohlenhydratreiche Nahrungsmittel können trotz gleicher Wirkung auf die Sättigung zu einer gegenläufigen Ghrelinantwort führen. Das Essverhalten bei der zweiten Testmahlzeit wird dadurch jedoch nicht beeinflusst. Deshalb scheinen die akuten postprandialen Veränderungen der Ghrelinsekretion des Magens bei der Entwicklung von Sättigungssignalen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

4.3.1.2 Magenfüllung

Magendehnung aktiviert Sättigungssignale, in der Folge wird weniger Nahrung aufgenommen. Diese Erkenntnis warf die Frage auf, ob bereits die Magendehnung an sich zu einer Veränderung der Plasmaghrelinspiegel führen könne. Bei Versuchen, in denen Wasser zur Magenfüllung verwendet wurde, konnte keinerlei Veränderung der Ghrelinspiegel gemessen werden, was jedoch auch an der schnellen Passage der Flüssigkeit und der damit zu kurz dauernden Magendehnung liegen kann (Tschop et al., 2000; Shiiya et al., 2002), die eine Aktivierung vagaler afferenter Signale nicht zulässt. Sowohl Schick et al. als auch Erdmann et al. verwendeten in ihren Versuchen eine hochvisköse Guarlösung, die eine deutlich längerdauernde Magenwanddehnung induzierte. Als Folge stieg der Sättigungsgrad, die Nahrungsaufnahme nahm deutlich ab, der Plasmaghrelinspiegel blieb jedoch nahezu unverändert, was bedeutet, dass es wohl keine Interaktion des neuralen und des hormonellen Sättigungssystem auf dieser Ebene gibt (Schick et al., 1991; Erdmann et al., 2004). Da die Zusammensetzung der Nahrung die Schwelle der dehnungsiniziierten Sättigungssignale herabsetzen kann, scheint es doch – ähnlich wie bei den Ratten – synergistische Beziehungen zwischen Magendehnung und Nährstoffzusammensetzung der Nahrung zu geben (Lee et al., 2002). Dieser Effekt ist, verglichen mit der reinen Magendehnung, wahrscheinlich nur von relativ geringer Bedeutung. Die Signale der Magendehnung und ihre nachgeschaltete neuronale Verarbeitung scheinen aber im Zusammenhang mit der Akutsättigung keine herausragende Bedeutung für die Ghrelinregulation zu besitzen.

4.3.2 Ghrelin und Stoffwechsel

Als Teil der neuroendokrinen-gastrohypothalamischen Achse ist Ghrelin potentieller Regulator für den Energiehaushalt und Metabolismus des Körpers. Letzteres wird vor allem durch Daten untermauert, die zeigen, dass unabhängig von der Nahrungsaufnahme der respiratorische Quotient nach Ghrelingabe deutlich ansteigt (Tschop, Smiley et al., 2000), was als Umstellung von Fettverbrennung auf die Oxidation von Kohlenhydraten gedeutet werden kann (Friedmann, 1998). Das bedeutet, dass also nicht nur ein Anstieg der Nahrungsmenge und ein verminderter Energieverbrauch, sondern auch eine reduzierte zelluläre Fettverbrennung zu einem Anstieg der Fettmasse führen können.

In vitro hemmt Ghrelin die Lipolyse und stimuliert die Lipogenese, wie experimentelle Daten belegen. So wird die Differenzierung von Präadipozyten vorangetrieben (Thompson et al., 2004). Im Tiermodell führte die Stimulation der Lipogenese durch Verschiebung des respiratorischen Quotienten zu einer Gewichtszunahme der Ratte (Tschop, Smiley et al. 2000).

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass nach dem Verzehr von Protein, das zu einer weit geringeren Insulinfreisetzung führt, Ghrelin besser mit der postprandialen Glycerolfreisetzung korreliert. Der Glycerolspiegel wurde signifikant stärker nach Verzehr von Kohlenhydraten gehemmt als durch die Aufnahme von Proteinen. Da Insulin bekanntlich ein starker Inhibitor der Lipolyse ist, lag es nahe zu vermuten, dass die postprandiale Hemmung der Glycerolfreisetzung nach Kohlenhydraten bzw. Protein im Wesentlichen durch Insulin verursacht wird. Die multiple Regressionsanalyse zeigte jedoch, dass unter dem Verzehr von Kohlenhydraten die Lipolyse sowohl durch Insulin als auch durch Ghrelin gehemmt wird. Die Ergebnisse der Glycerolbestimmung nach der Aufnahme von protein- bzw. kohlenhydratreichen Testmahlzeiten weisen also auf eine differenzielle Regulationsfunktion von Ghrelin auf die Lipolyse hin.

In Untersuchungen konnten Erdmann et al. zeigen, dass nach einer Mahlzeit der Ghrelinspiegel absinkt, nach ca. 60 bis 90 Minuten einen Fußpunkt erreicht um danach wieder auf seinen Ausgangswert zurück zu kehren. (Erdmann et al., 2003; Erdmann et al., 2004; Cummings et al., 2001; Tschop, Wawarta et al., 2001). In vivo kann Ghrelin in pharmakologischen Dosierungen die Insulinfreisetzung hemmen (Broglia et al., 2001).

In vitro wurde allerdings auch nachgewiesen, dass Ghrelin hemmend auf Lipolyse und stimulierend auf die Lipogenese wirkt (Muccioli et al., 2004). In Laborversuchen wurde durch eine direkte Wirkung von Ghrelin an den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse eine Stimulation der Glukoneogenese durch Ghrelin nachgewiesen. Gemäß Muller et al. wirkt es so als Gegenspieler des Insulins (Muller et al., 2001). Anderen Untersuchungen zufolge wirkt Ghrelin in vitro hingegen positiv auf die Insulinfreisetzung direkt an den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse was wiederum mit einer Stimulation der Insulinfreisetzung einhergeht (Date et al., 2002; Adeghate et Ponery, 2002). Eine klare Aussage zur Wirkung von Ghrelin auf die Bildung bzw. Hemmung von Insulin ist demnach nicht sicher zu treffen.

Wird Ghrelin exogen appliziert, erhöht sich im Kohlenhydratstoffwechsel der Glukosespiegel, wobei die Dosierungen, die hier verwendet wurden, oberhalb des physiologischen Bereiches lagen (Broglia et al. 2001). In vitro kann Ghrelin, wie gesagt, die Glukoneogenese stimulieren. Dies geschieht durch eine Stimulation der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), das geschwindigkeitsbestimmende Schlüsselenzym der Glukoneogenese der Leber. Die gesamten Untersuchungen, einschließlich die der vorliegenden Arbeit, legen nahe, dass Ghrelin ein Teil des anabolen Stoffwechsels ist. Zum einen geschieht dies über die wachstumshormonstimulierende Wirkung, zum anderen aber auch durch die Hemmung des Energieverbrauchs, die Verschiebung des respiratorischen Quotienten in Richtung Lipogenese, sowie die direkte Hemmung der Lipolyse. Eine Modulation des Blutzuckers geschieht durch eine Förderung der Glykogenolyse, Ausbildung von Insulinresistenz und Stimulation der Glukoneogenese. (Muller et al., 2001).

Im Darmtrakt stimuliert Ghrelin die Motilität und die Magenentleerung (Tomasetto et al., 2001). Im Pankreas der Ratte wurde immunhistochemisch sowohl die Expression von Glukagon als auch von Ghrelin in den α -Zellen der Langerhanschen Inseln nachgewiesen.

Durch Steigerung der Kalziumkonzentration im Zytosol der β -Zellen und Erhöhung der Insulinfreisetzung wirkt Ghrelin möglicherweise auch als parakriner Faktor (Date et al., 2002; Adeghate et Ponery, 2002).

Die bekannten Wirkungen von Ghrelin fasst Tabelle 3 zusammen.

Tabelle 3: Biologische Wirkungen von Ghrelin

Hormonelle Sekretion	
Wachstumshormon-Freisetzung	↑
ACTH-Freisetzung	↑
Cortisol-Freisetzung	↑
Prolaktin-Freisetzung	↑
Insulin-Freisetzung	↑ ? ↓
Anabole Effekte	
Appetit	↑
Fettgewebe	↑
Blutzucker	↑
Magen-Darmtrakt	
Magensäuresekretion	↑
Magenentleerung	↑
Turnover der Mukosa des Magendarmtrakts	↑
Herz-Kreislaufsystem	
Kardiale Auswurfraction	↑
Blutdruck	↓

4.3.3 Ghrelin und Insulin

Aufgrund teilweise gegensätzlicher Ergebnisse bezüglich der gegenseitigen Beeinflussung von Ghrelin und Insulin kann keine klare Aussage über den Zusammenhang zwischen Ghrelin- und Insulinspiegel gemacht werden. Zum einen zeigten Untersuchungen *in vivo*, dass die intravenöse Gabe von Ghrelin eine Hyperglykämie bei gleichzeitig verminderter Insulinsekretion induziert (Broglia et al., 2001). Zum anderen konnte Flanagan durch intravenöse Insulininjektion eine signifikante Supprimierung des Ghrelinspiegels erreichen, die weder durch Eu- noch durch Hypoglykämie zu beeinflussen war, durch Hyperglykämie jedoch signifikant verstärkt wurde (Flanagan, 2003). Auffallend dabei ist, dass Ghrelinspiegel nach kohlenhydratreicher Nahrung stets invers zu den Insulinspiegeln verlaufen. Steigt Insulin im physiologischen Bereich, so resultiert ein signifikanter Abfall der Ghrelinkonzentration im Plasma (Saad, 2002; Mohlig et al., 2002; Blom et al., 2005).

Der durch die Kohlenhydrate induzierte Insulinanstieg könnte also die Ghrelinsekretion aus der Magenschleimhaut entscheidend beeinflussen. Eine

gegenseitige Beeinflussung der beiden Hormone ist also wahrscheinlich, der genaue Mechanismus zur Stimulation bzw. Suppression von Ghrelin durch Insulin ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt.

4.4 Fettgewebe und tonische Kontrolle

Die evolutionäre Entwicklung mit der Möglichkeit zur Ausbildung von Fettgewebe in Zeiten eines erhöhten Nahrungsangebots durch neuroendokrine Regulation, hatte den hauptsächlichsten Zweck, Energie für Zeiten des Hungerns zu speichern, ist jedoch in der modernen Gesellschaft fatal. Eine dauerhaft positive Energiebilanz, wie sie zumindest in den Industrienationen gegeben ist, hat die Bildung von Übergewicht und Adipositas zur Folge. Deshalb erscheint eine negative Feedback-Kontrolle über die akute phasische Regulation, ausgehend vom Ernährungsstatus des Organismus, äußerst sinnvoll.

Die Akutsättigung wird hauptsächlich über Neurone und Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes gesteuert. Die Modulation der Energiezufuhr wird durch Langzeitmechanismen geregelt, so dass tägliche Schwankungen der Kalorienzufuhr in einem gewissen Rahmen ausgeglichen werden können. Für diese tonische Langzeitregulation scheinen hormonelle Mechanismen sinnvoller zu sein, da sie ein Spiegelbild des Energiestatus des Organismus darstellen. Dazu lieferten Untersuchungen von Zhang, Maffei et al. an genetisch veränderten Nagern wertvolle Hinweise: Die so genannten ob/ob-Mäuse leiden an genetisch determinierter Fettsucht. Ihre molekulargenetische Analyse ergab, dass das bei diesen Mäusen defekte Gen hauptsächlich für ein im Fettgewebe gebildetes Peptidhormon, das Leptin, kodiert (Zhang et al., 1994). Bei diesen Mäusen wird durch Punktmutation im Leptin-produzierenden ob-Gen von den Adipozyten ein defektes, biologisch nicht aktives, Leptin produziert, welches an seinem Wirkort, dem ventromedialen Hypothalamus, nicht als afferentes Signal wahrgenommen werden kann. Durch die daraus fehlende Hemmung der Expression des effenten Signals Neuropeptin Y aus dem Nucleus arcuatus des Hypothalamus wird, neben anderen Wirkungen, der Energieverbrauch gesenkt, der Insulinspiegel im Serum erhöht und die Nahrungsaufnahme weiter gesteigert. Die intraperitoneale Injektion von rekombinantem Leptin in die ob/ob-Mäuse führte u.a. zu einer Gewichtsreduktion sowie zu einer Abnahme der Nahrungsaufnahme und Insulinkonzentration im Serum. Der Effekt konnte nach intrazerebroventrikulärer Injektion sogar noch gesteigert werden. Diese Entdeckung zeigte, dass das Fettgewebe

über die Speicherfunktion hinaus ein endokrin aktives Organ ist und Steuerungsfunktionen modifizieren kann (Maffei et al., 1995). Leptin wird hauptsächlich vom weißen Fettgewebe gebildet, informiert das Gehirn über die peripheren Fettspeicher und reguliert die weitere Nahrungsaufnahme. Es ändert sich proportional zur Fettgewebsmasse und korreliert positiv mit dem BMI. So ist die Expression von ob-Boten-RNA bei Adipösen im Gegensatz zu schlanken Personen deutlich erhöht (Maffei et al., 1995; Considine et al., 1996).

Friedmann et al. beschrieb die genauen Funktionen des Leptins bei der Regulation des Körpergewichts. Darunter zählen neben einer Vielzahl endokriner Wirkungen wie der Stimulation des Energieverbrauchs, der regulativen Funktion im Reproduktionssystem, der Lipolyse, der Erhöhung der Körpertemperatur, der Serumkonzentration des Insulins und des intestinalen Glukosetransports auch die Abschwächung der Nahrungsaufnahme als Hauptwirkung zur Beeinflussung des Körpergewichts (Friedmann et Halaas, 1998). Leptin als tonischer Regulator ist in seiner Konzentration nicht von der Nahrungsaufnahme abhängig, ganz im Gegensatz zu den phasischen Faktoren.

Das homologe ob-Gen, das auf Chromosom 7 lokalisiert ist, wird erst von den differenzierten Adipozyten exprimiert (Isse et al., 1995). Da Präadipozyten diese Funktion nicht besitzen, ist eine Induktion der ob-Gen-Expression im Laufe der Fettzellendifferenzierung wahrscheinlich (Masuzaki et al., 1995).

Im Gegensatz zu den ob/ob-Mäusen, bei denen eine Punktmutation des ob-Gens ursächlich für die Adipositas ist, konnten beim Menschen bisher keine Mutationen im ob-Gen als Ursache für die Entstehung von Übergewicht identifiziert werden (Considine et al., 1995; Maffei et al., 1996; Niki et al., 1996).

Bei Adipösen finden sich zwar stark erhöhte Leptin-Serumkonzentrationen, jedoch haben diese keine gewichtsreduzierende Wirkung, was als Leptin-Resistenz bezeichnet wird und in der Pathogenese der Adipositas beim Menschen wohl eine wichtige Rolle spielen dürfte (McGregor et al., 1996; Rohner-Jeanrenaud, 1996). Fraglich ist bisher jedoch, ob diese Resistenz beim Menschen durch noch unentdeckte Mutationen im Leptinrezeptor-Gen verursacht ist, auf Störungen der dem Leptinrezeptor nachgeschalteten intrazellulären Signalmechanismen oder einer gestörten Hypothalamusfunktion beruht.

Allerdings deutet die Kopplung humaner ob-Gen-Regionen mit gleichzeitigem Auftreten einer extremen Form von Adipositas auf eine Mutation oder Variante des ob-Gens als Ursache extremer Fettleibigkeit hin (Clement et al., 1996; Reed et al., 1996).

So wurde ein durch Mutation im Leptin-Gen verursachter kongenitaler Leptinmangel mit schon im Kindesalter auftretender massiver Adipositas, Hyperphagie und Hyperinsulinämie in Verbindung gebracht (Montague et al., 1997) Ähnlich wie im Tiermodell korrelieren die ob-Boten-RNA-Spiegel auch beim Menschen mit dem Körpergewicht, der Adipozytengröße und der gespeicherten Fettmenge (Hamilton et al., 1995). Ob sich die im Tiermodell so eindrucksvolle Gewichtsabnahme nach peripherer Applikation von Leptin auch beim Menschen bestätigen wird, ist derzeit offen, angesichts der bei Adipösen vorliegenden Leptinresistenz jedoch fraglich.

Obwohl Fasten zu einer Abnahme der Leptinkonzentrationen führt, bleibt die physiologische Regulation von Leptin selbst bei extrem niedrigem Körpergewicht und Körperfettanteil erhalten, was Untersuchungen an Frauen mit Anorexia nervosa belegen (Horn et al., 1996; Kolaczynski et al., 1996; Larsson et al., 1996; Maffei et al., 1995). Auch noch bei starkem Untergewicht existiert eine enge Korrelation der Leptinspiegel mit dem Körpergewicht und dem Körperfettanteil (Tschop et al., 2001).

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen eine erhöhte ob-Boten-RNA-Expression bei adipösen Frauen gegenüber adipösen Männern. Auffallend ist außerdem, dass bei prämenopausalen Frauen höhere Leptinwerte zu finden sind als bei postmenopausalen Frauen (Horn et Geldszus et al., 1996; Maffei et Halaas et al., 1995; Widjaja et al., 1997).

Diese Befunde sprechen für eine Regulation der Leptinexpression durch Sexualhormone. Eine Stimulation erfolgt durch Östrogene/Progesteron, eine Suppression durch Androgene, wobei sich die Hinweise auf eine negative Steuerung der Leptinexpression durch Androgene mehren (Jockenhövel et al., 1997; Rosenbaum et al., 1996). Mit zunehmendem Lebensalter sinken die Leptin-Serumspiegel bei beiden Geschlechtern (Ostlund et al., 1996).

Die positive Korrelation der Insulin- und Glukose-Serumspiegel mit den Leptinserumspiegeln signalisiert wiederum, dass sowohl Insulin als auch Glukose bei der Regulation der Leptinproduktion ebenfalls eine Rolle spielen. Nachfolgende Abbildung veranschaulicht, dass Leptin gemäß morphologischen und funktionellen

Untersuchungen auf mehreren Ebenen in die Regulation der Nahrungsaufnahme eingreifen kann (Abbildung 11):

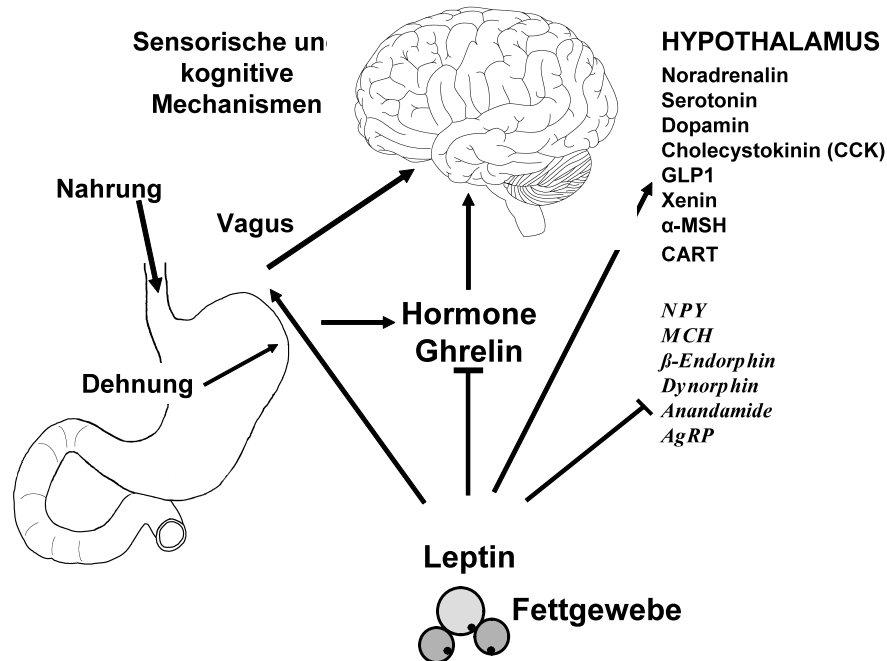


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Nahrungsaufnahme. Erläuterungen im Text

Vagale afferente Signale aus dem Magen werden durch Leptin verstärkt (Porte et al., 2006).

Weiterhin beeinflusst Leptin die Freisetzung hypothalamischer Neurotransmitter, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind (Trayhurn et al., 1999; Wang et al., 1997). Es stimuliert die anorektischen Neuropeptide α -MSH/POMC (Cowley et al., 2001; Thornton et al., 1997), CART (Kristensen et al., 1998; Ahima et al., 1999) und GLP-1 (Goldstone et al., 1997) und hemmt andererseits die Freisetzung der orexigenen Peptide NPY (Stephens et al., 1995), MCH (Qu et al., 1996), endogene Opioide (Cheung et al., 1997) und Orexin (Horvath et al., 1999). Informationen über den Ernährungsstatus des Organismus können über diese neuroendokrinen Mechanismen so direkt vom Fettgewebe an die integrativen Regulationszentren des Gehirns weitergegeben werden.

Umgekehrt konnte in Untersuchungen gezeigt werden, dass die Gabe von Norepinephrin und Isoprotenerol zu einer Verminderung der Leptin-Gen-Expression

führt (Kosaki et al., 1996). Außerdem hat Leptin auch einen direkten Einfluss auf die Sekretion von Ghrelin.

4.4.1 4.4.1 Interaktion zwischen Leptin und Ghrelin

Leptin und Ghrelin sind zwei Hormone mit starkem Einfluss auf die Energiebilanz des Organismus. Während Leptin als Mediator einer Langzeit-Regulation des Grundumsatzes mit Reduktion der Nahrungsaufnahme und konsekutivem Gewichtsverlust bekannt ist, spielt Ghrelin scheinbar eine Rolle als kurzfristig wirksames Hormon bei der Steigerung der Nahrungsaufnahme. Leptin aus den Adipozyten und Ghrelin aus der Magenschleimhaut gelangen über die Blut-Hirn-Schranke in den Hypothalamus. Zusätzlich können sie über den vagalen Signaltransduktionsweg und den Nucleus tractus solitarius weitergeleitet werden.

Beide Hormone üben stimulierende oder hemmende Wirkungen auf die Neurone des Hypothalamus aus, was über die Neuropeptide zu anorexigenen oder orexigenen Effekten führt. Untersuchungen bezüglich des Einflusses von Leptin auf das freie Ghrelin kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ob Ghrelin auch Einfluss auf die Leptin Serumkonzentration hat, konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Malmström et al., 1996; Masuzaki et al., 1995; McGregor et al., 1996).

Die negative Korrelation zwischen Ghrelin und BMI bedeutet, dass es mit Ansteigen des Körpergewichtes zu einer Reduktion der basalen Ghrelinspiegel kommt. Auch der postprandiale Ghrelinabfall wird abgeschwächt. Hinsichtlich der Situation bei Adipositaspatienten bestätigen die eigenen Ergebnisse diejenigen bereits veröffentlichter Studien (Haqq et al., 2003; Hansen et al., 2002; Shiiya et al., 2002; Tschop et al., 2001).

Die negative Korrelation zwischen Insulinkonzentration und Ghrelinspiegel würde teilweise erklären, weshalb es bei mit Hyperinsulinämie einhergehender Adipositas zu einer Erniedrigung der basalen Ghrelinspiegel kommt (Flanagan et al., 2003; Saad et al., 2002; Mohlig et al., 2002). Allerdings kommen nicht alle vorgelegten Untersuchungen zum gleichen Ergebnis (Caixas et al., 2002; Schaller et al., 2003). Die Adipositas-Trias aus erhöhtem Glukokortikoidspiegel, verminderter Sympathikus-Aktivität und Hyperinsulinämie führt zudem zu einem erhöhten Leptinspiegel. So sollte auch Leptin, als tonischer Regulator der gastro-hypothalamischen Achse, für die Modulation der Ghrelinsekretion berücksichtigt werden.

Kamegai et al. untersuchten die Wirkung von Insulin, Leptin und Glukagon auf die Sekretion von Ghrelin am isolierten Rattenmagen und kamen zu dem Ergebnis, dass eine durch Leptin induzierte Hemmung der Ghrelinsekretion des Magens besteht (Lippl et al., 2005; Kamegai et al., 2004). Beim Menschen ist die Studienlage allerdings widersprüchlich. In einigen Untersuchungen mit Gewichtszu- bzw. -abnahme an Menschen und Tieren zeigte sich eine reziproke Korrelation von Leptin und Insulin gegenüber Ghrelin (Tolle et al., 2003; Weigle et al., 2003). So wurde bei Ratten durch kurzfristige hypokalorische Ernährung eine Gewichtsabnahme induziert, ein Anstieg des Ghrelinspiegels durch exogene Gabe von Leptin jedoch vermieden (Barazzoni et al., 2003).

Andererseits konnten Forschungen von Chan et al. an gesunden, normgewichtigen Männern keine Änderung der Ghrelinspiegel durch Gabe gentechnologisch hergestellten Leptins dokumentieren (Chan et al., 2004). Kritisch angemerkt werden könnte jedoch, dass die Gabe in diesem Versuchsaufbau nur über 3 Tage erfolgte, was für ein tonisch wirkendes Hormon einen nur sehr kurzen Zeitraum darstellt, obgleich in den oben genannten Versuchen von Kamegai am isolierten Rattenmagen die Reaktion nach wenigen Minuten eintrat. Auch hier sind Unterschiede zwischen Mensch und Tier denkbar. Außerdem ist die biologische Wirksamkeit eines gentechnisch hergestellten Leptins in der Arbeit nicht durch andere Wirksamkeitstests nachgewiesen.

Im nüchternen Zustand besteht zwischen Ghrelin und Leptin eine gute inverse Korrelation, wobei die Konzentration des Ghrelins mit steigendem Leptinspiegel abnimmt. Die Effekte von Leptin auf den Energiehaushalt verhalten sich gegenläufig, wenn auch nicht komplementär, zu denen des Ghrelins. Die peripheren Plasmaghrelinspiegel sind zumeist gastralen Ursprungs und variieren mit dem metabolischen- bzw. Ernährungszustand des jeweiligen Individuums. Basale Ghrelinspiegel sind damit am Höchsten bei anorektischen Personen und relativ niedrig bei Übergewichtigen (Otto et al., 2001; Tschop et Weyer et al., 2001; Erdmann et al., 2005). Oberhalb eines BMI von 28kg/m^2 wurde jedoch keine weitere Senkung des Ghrelins trotz höheren Leptinspiegels diagnostiziert (Erdmann et al. 2005). Im Normal- und Übergewichtsbereich wird also die inverse Beziehung zwischen Ghrelin und Leptin entscheidend durch die Änderung der Leptinspiegel geprägt bis zu einem Maximum von 10ng/ml , dieses entspricht einem BMI von 28kg/m^2 . Entweder ist die direkte Feedback-Kontrolle nur innerhalb eines relativ kleinen Rahmens möglich, oder während der

menschlichen Evolution kamen höhere Gewichtsbereiche praktisch nicht vor, ein entsprechender Regulationsmechanismus wäre also überflüssig gewesen. Bei höherem Körpergewicht, das zur Hyperinsulinämie führt, kann Insulin einen zusätzlichen inhibierenden Einfluss auf die basalen Ghrelinspiegel ausüben. Bei Tschop et al. zeigen Plasmakonzentrationen von Ghrelin bei nüchternen Adipösen eine negative Korrelation zu den Leptinkonzentrationen (Tschop et al., 2001). Bei Ikezaki et al. wurde eine entsprechende Korrelation der Nüchternkonzentrationen von Ghrelin und Leptin bei adipösen Kindern und Jugendlichen nicht gemessen. Dort zeigte sich eher eine negative Abhängigkeit zur Insulin-Resistenz (Ikezaki et al., 2002).

Insgesamt legen diese Daten nahe, dass Leptin und Insulin unabhängige Faktoren eines tonischen Regulationssystems sind, die die Mechanismen der Akutregulation modulieren können.

4.5 Eigene Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass Übergewichtige vergleichbare Mengen an kohlenhydrat- und proteinreichen Mahlzeiten zu sich nehmen, bis sie sich gesättigt fühlen. Aufgrund der höheren energetischen Dichte des Brotes, lag die Energiezufuhr dabei jedoch etwa doppelt so hoch wie bei der Fleischmahlzeit. Diese Erkenntnisse bei Übergewichtigen stehen mit der These im Einklang, dass Sättigungssignale vornehmlich durch Füllungszustand und Dehnung des Magens, weniger durch die Zusammensetzung der Mahlzeit erzeugt werden (Deutsch et al., 1978; Schick et Schusdziarra et al. 1991; Geliebter, 1988; Rolls et al., 1998). Die Menge des aufgenommenen Essens in der aktuellen Studie unterschied sich nicht besonders von der Normalgewichtiger Probanden unter ähnlichen Untersuchungsbedingungen (Erdmann et al., 2004), was darauf hindeutet, dass diese Übergewichtigen mit noch bestehenden Hunger-/Sättigungsgefühlen unter keiner größeren Störung der Ernährungsregulation in Bezug auf den Umfang der Mahlzeit leiden. Die nachhaltige Sättigung von Proteinen beim Normalgewichtigen kann diskutiert werden. In einigen Studien wurde angedeutet, dass proteinreiche Vorspeisen die nachfolgende Energieaufnahme reduzieren, bzw. Hungergefühle abschwächen und verzögern (Porrini et al., 1995; Poppitt et al., 2008; Lantner et Schwartz, 1999), ohne zwangsläufig die Essensaufnahme zu beeinträchtigen (Hill et Blundell, 1986; Marmonier et al., 2002; Stubbs et al., 1996). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl flüssige als auch feste protein- und

kohlenhydratreiche Mahlzeiten oder Vorspeisen keinen unterschiedlichen Effekt auf Energieaufnahme und Hunger- bzw Sättigungsraten ausüben (Tschop et al., 2001; Vozzo et al., 2003; de Graaf et al., 1992; Geliebter, 1979). In Übereinstimmung mit letzteren Beobachtungen stehen die Erkenntnisse von Holt et al, der eine Vielzahl verschiedener Nahrungsmittel testete (Holt et al., 1995). In dieser Studie konnte kein substanzieller Unterschied im Sättigungsindex zwischen protein- oder kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln gefunden werden.

Aufgrund dieser Datenlage erscheint eine sichere Aussage, ob Proteine eine größere Sättigungsfähigkeit bei Normalgewichtigen haben oder nicht, nicht möglich. Bei den Übergewichtigen der vorliegenden Studie hing die sättigende Nahrungsaufnahme eher von der Magenfüllung und Dehnung ab. Dementsprechend hängt die Energiezufuhr von der energetischen Dichte des jeweiligen Nahrungsmittels ab.

Ähnlich wie bei den vorausgegangenen Beobachtungen bei Normalgewichtigen, stiegen die Ghrelinspiegel bei den Übergewichtigen nach der proteinreichen Mahlzeit. Bei ersteren betrug der maximale Anstieg 100 pg/ml über dem Grundwert, was einer Steigerung um 24% entspricht. In der vorliegenden Studie lag der maximale Steigerungswert lediglich 50 pg/ml über dem unteren Grundwert, was in etwa 21% Steigerung entspricht. Die Ghrelinsuppression bei sättigenden Brotmengen lag bei 32% beim Normal- vs. 33% beim Übergewichtigen. Diese Daten zeigen bei mehrfacher Wiederholung, dass Übergewichtige bei grundsätzlich niedrigeren Ghrelin-Grundwerten nicht nur eine verlangsamte Unterdrückung von absolutem Ghrelin während eines kohlenhydratreichen Mahls haben (Tschop et al., 2001; Shiiya et al., 2002; Erdmann et al., 2005), sondern auch eine ähnlich abgeschwächte Stimulation des absoluten postprandialen Ghrelinwertes als Antwort auf Proteinzufuhr aufweisen. Interessanterweise zeigen die relativen Veränderungen in Abhängigkeit vom jeweiligen Grundwert bei Normal- und Übergewichtigen keine Unterschiede.

Unter Berücksichtigung der ähnlichen Hunger- und Sättigungsraten, konnte der gleichwohl signifikant unterschiedlichen Ghrelin-Sekretion nach Proteinen und Kohlenhydraten keine größere funktionelle Bedeutung zugesprochen werden. Wäre die Fleischzufuhr geringer ausgefallen, so ließe der frühe postprandiale Anstieg von Ghrelin die Entwicklung eines spezifischen Rezeptorantagonisten für den menschlichen Gebrauch erwarten.

Betrachtet man die Ähnlichkeit der Ghrelinwerte 240 Minuten vor Aufnahme der zweiten Sandwich-Mahlzeit, stimmt das Muster der Nahrungsaufnahme bei den Adipösen mit bekannten Daten Normalgewichtiger überein (Cummings et al., 2001; Erdmann et al., 2003; DelParigi et al., 2002).

Die Ähnlichkeit der Ghrelinantwort auf das zweite Mahl bei Normal- und Übergewichtigen sollte nicht unberücksichtigt bleiben. Bei beiden Gruppen stiegen die Ghrelinwerte nach der Sandwichmahlzeit. Ob dies nun einen initialen stimulatorischen Effekt des Sandwichmahls bedeutet oder eher einen weiteren Anstieg der wiederkehrenden Ghrelinkonzentration, der zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht von der Zweitmahlzeit beeinflusst ist, müsste im Einzelnen noch genauer untersucht werden. Die physiologische Signifikanz dieses Sekretionsmusters bleibt immer noch unbekannt, solange die parallelen Sättigungs- und Hungerraten, sowie die Daten der Essensaufnahme keine Unterschiede zeigen.

Abgesehen von seiner Rolle in der Regulation des Essverhaltens, gibt es einige Hinweise bezüglich einer möglichen Mitwirkung des Ghrelins im Metabolismus. Es konnte gezeigt werden, dass Ghrelin in Laborversuchen die Glukoseproduktion steigert und unabhängig von Wachstumshormonen auch die Plasmaglukose in Verbindung mit einer Inhibition des Insulins beim Menschen (Murata et al., 2002; Broglio et al., 2003). Dies erhöht die Möglichkeit, dass der frühe Ghrelinanstieg nach Proteinzufuhr eine Hypoglykämie während einer Aminosäuren-induzierten Stimulation der Sekretion von Insulin zusammen mit anderen glukogenetischen Hormonen verhindern soll. Weitere Erkenntnisse bezüglich einer solchen Rolle des Ghrelins würden Ghrelin-Infusions-Studien mit physiologischeren Dosen erfordern.

Des Weiteren gilt es als erwiesen, dass Ghrelin zu einem anabolen Fettmetabolismus beitragen kann, indem es die Lipolyse antagonisiert, bzw. Adipogenese stimuliert. Es sollte auch noch erwähnt werden, dass sowohl die endokrine aktive azylierte Form, als auch das endokrine inaktive des-azylierte Ghrelin einen Effekt auf den Fettzellmetabolismus ausüben (Choi et al., 2003; Thompson et al., 2004, Muccioli et al., 2004).

In der vorliegenden Studie korrelierte der postprandiale Abfall des Plasmaglyzerols (als Indikator für die Lipolyse) nach Proteinzufuhr signifikant mit Ghrelin, nicht jedoch Insulin, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Ghrelin ein unabhängig regulierender Faktor der Lipolyse beim Menschen sein könnte. Von dem wesentlich größeren

Insulinanstieg während des Kohlenhydratmahls im Vergleich zum Proteinmahl ausgehend, würde man wohl eine deutlichere Suppression der Glycerolwerte erwarten, als sie tatsächlich beobachtet wurden.

Man kann vermuten, daß der kohlenhydrat-abhängige Abfall des Ghrelins die insulin-induzierte Suppression der Lipolyse kompensiert. Diese Interaktion bedarf sicherlich weiterführender experimenteller Studien.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass bei Übergewichtigen die Ghrelinantwort auf kohlenhydrat- oder proteinreiche Mahlzeiten qualitativ zwar ähnlich, quantitativ jedoch abgeschwächt im Vergleich zu der normalgewichtiger Probanden ist. Die divergierende Reaktion des Ghrelins hat keinen bedeutenderen Effekt auf Hunger- und Sättigungsgefühle und Essensaufnahme, verhielten sich Nahrungs- und Energieaufnahme bei der 2. Testmahlzeit doch nahezu identisch. Die Beziehung zwischen Ghrelin- und Glycerolspiegeln unterstützt die These einer potentiellen Rolle des Ghrelins im Fettmetabolismus.

5 Zusammenfassung

Durch Dehnung der Magenwand werden über eine Aktivierung der dort befindlichen Rezeptoren afferente Fasern des N. vagus aktiviert, die entsprechende Sättigungssignale an die hypothalamischen Kerngebiete weiterleiten. Die so induzierte Sättigung kann durch Durchtrennung der vagalen Fasern verhindert werden. Trotzdem wurden weiterhin nährstoffinduzierte Sättigungssignale erzeugt und weitergeleitet. Diese Ergebnisse weisen auf eine Beteiligung humoraler Mechanismen für die Energiehomöostase hin.

Das 1999 erstmals isolierte Ghrelin ist ein wachstumshormonstimulierendes Peptidhormon aus den Zellen der Magenschleimhaut, mit orexigenen Eigenschaften bezüglich Appetit und Nahrungsaufnahme. Sein prä- und postprandiales Verhalten ließ den Schluss zu, dass es eine Bedeutung für die Nahrungsaufnahme hat, zumal eine exogene Applikation die Nahrungsaufnahme steigern konnte. So steigen die Serumwerte vor Beginn der Nahrungsaufnahme, um unmittelbar danach wieder abzufallen. Weder efferente neuronale Signale aus dem ZNS, noch der Dehnungsgrad der Magenwand haben einen regulatorischen Effekt auf die Ghrelinausschüttung. Es sind die Makronährstoffe Kohlenhydrat, Fett und Eiweiß, die einen differenziellen regulatorischen Einfluss ausüben.

Adipositas-Patienten weisen nach kohlenhydratreicher Mahlzeit ein erniedrigtes basales Plasmaghrelin und einen verzögerten Abfall der postprandialen Ghrelinwerte auf. Die Reaktion auf Proteine hingegen ist unklar.

Um dies zu untersuchen, wurden bei 30 übergewichtigen Patienten die Ghrelin-Konzentrationen im Plasma nach Gabe einer sättigenden Menge an kohlenhydrat- bzw. proteinreicher Kost gemessen. Die Ergebnisse wurden dann in Beziehung zur Nahrungs- und Energieaufnahme und Hunger- bzw. Sättigungsempfinden gesetzt. Nach 240 Minuten wurden den Patienten ad libitum Sandwiches angeboten.

Die Menge der aufgenommenen Nahrung sowie das Hunger-/Sättigungsempfinden waren bei beiden Versuchen identisch, wohingegen die Energiedichte nach Brotgenuss signifikant erhöht war (861 ± 62.7 vs. 441 ± 50.4 kcal, $p < 0.001$). Bei der Zweitmahlzeit unterschieden sich bedeutenderweise dann weder Menge noch Energiedichte.

Nach Genuss von Brot sank der Ghrelin-Spiegel, stieg jedoch um 50 pg/ml ($p < 0.001$) nach Verzehr von Fleisch. Der korrespondierende Anstieg von Insulin betrug

55 vs. 9 U/ml ($p < 0.001$). Bei der Messung der Glycerolwerte wurde nach der proteinreichen Mahlzeit also interessanterweise ein signifikant geringerer Abfall im Vergleich zu den Messwerten nach kohlenhydratreicher Mahlzeit gemessen. Die Glycerolwerte zeigten im Zusammenhang mit der Protein-Mahlzeit eine signifikante Korrelation mit den steigenden Ghrelinkonzentrationen auf, verhielten sich jedoch unabhängig zu den Insulinwerten.

Diese Werte zeigen, dass bei Adipositas-Patienten eine proteinreiche Mahlzeit keinen anderen Sättigungseffekt als Kohlenhydrate erzielt, die Effektivität dieser zwei Makronährstoffe ist also identisch. Es unterscheiden sich jedoch die jeweiligen Ghrelin-Level. Die entscheidende Determinante der Sättigung ist das Volumen der Nahrung und so wird die Menge der aufgenommenen Energie letztlich allein durch die Energiedichte des Lebensmittels bestimmt, die Energieaufnahme korrespondiert mit der Energiedichte der jeweiligen Nahrungsmittel. Im Vergleich zu Normalgewichtigen verhält sich die Ghrelin-Antwort auf beide Mahlzeiten qualitativ ähnlich in seinem Verlauf, ist insgesamt jedoch quantitativ erniedrigt. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass auch bei den Adipösen Ghrelin für die Akutsättigung wahrscheinlich keine Rolle spielt, kommt es doch früher zu einer Sättigung als der Nadir der Ghrelinsekretion gemessen werden konnte (40min vs. 60-90min). Die Zweitmahlzeit in Form von Sandwiches nach 240 Minuten zeigt hingegen eine engere Korrelation zwischen Ghrelinspiegel und aufgenommener Nahrungsmenge. Dies lässt auf eine wichtigere Bedeutung des Ghrelins im Hinblick auf die Folgemahlzeit schließen.

Auf die inverse Korrelation zwischen den gemessenen Ghrelinspiegeln der übergewichtigen Patienten und den vorliegenden Daten Normalgewichtiger deutet das Zusammenspiel von Insulin und Leptin, die ebenfalls mit dem Körpergewicht ansteigen. Jedoch konnte in der vorliegenden Studie auf eine genauere Beobachtung der Leptinwerte verzichtet werden, da sich der Einfluss des Leptins auf die Ghrelinsekretion auf einen Bereich unterhalb von 10 ng/ml, entsprechend einem BMI von 28 kg/m², beschränkt. Das tonische Regulationssystem der Nahrungsaufnahme scheint oberhalb dieses Bereichs keine Rolle mehr zu spielen.

Die enge Korrelation der Ghrelin- und Glycerolwerte unterstützt die derzeitigen Beobachtungen bezüglich einer möglichen Rolle von Ghrelin im Fettmetabolismus als Teil des anabolen Systems, über die Stimulation der Wachstumshormonbildung und der Nahrungsaufnahme, sowie der Hemmung des Energieverbrauchs und der Lipolyse.

6 Literaturverzeichnis

- Adeghate E, Ponery AS 2002 Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 14: 555-560.
- Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS 1999 Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* 140: 4923-4931.
- Aiello LC, Wells JCK 2002 Energetics and the evolution of the genus Homo. *Annu Rev Anthropol* 31: 323-338.
- Alawar R, Obeid O, Hwalla N, Azar S 2005 Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci* 109: 405-411.
- Aliabadi C, Lehnig W 1990 Wenn Essen zur Sucht wird. München.
- Anderson JW, Konz EC 2001 Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 9 (Suppl 4): 326S-334S.
- Asakawa A, I.A., Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijijima A, Fujimo MA, Kasuga M 2001 Ghrelin is a appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 120: 337-345.
- Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L, Guarnieri G 2003 Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 124: 1188-1192.
- Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ 1998 Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 67: 412-420.
- Bender R, Jöckel KH, Trautner C, Spraul M, Berger M 1999 Effect of Age on Excess Mortality in Obesity. *JAMA* 281 (16): 1498-504.
- Benecke A, Vogel H 2005 Übergewicht und Adipositas. Robert Koch-Institut (RKI) in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt - Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Heft 16). Übergewicht und Adipositas. Geänderte Auflage. http://www.rki.de/EN/Content/Health_Reporting/GBEDDownloadsT/uebergewicht.pdf?__blob=publicationFile. (Abruf 05/2012)
- Benjamin SB, Maher KA, Cattau Jr. EL, Collen MJ, Fleischer DE, Lewis JH, Ciarleglio CA, Earll JM, Schaffer S, Mirkin K, Cooper J, Altschul AM 1988 Double-blind

- controlled trial of the Garren-Edwards gastric bubble: an adjunctive treatment for exogenous obesity. *Gastroenterology* 95: 581-588.
- Benso A, Broglio F, Marafetti L, Lucatello B, Seardo MA, Granata R, Martina V, Papotti M, Muccioli G, Ghigo E 2004 Ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues are cardioactive molecules with identities and differences. *Semin Vasc Med* 4: 107-114.
- Bergmann KE, Mensink GBM 1999 Körpermaße und Übergewicht. *Das Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2): 115-120.
- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD 1956 Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med.* 21 (5): 811-818.
- Blom W, S.A., de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks H 2005 Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr* 81 (2): 367-375.
- Blundell J, Rogers P, Hill A 1988 Evaluating the satiating power of foods: Implications for acceptance and consumption. In: Solms J (ed). *Chemical composition and sensory properties of food and their influence on nutrition*. Academic Press: 205-219.
- Blundell JE, Burley VJ, Cotton JR, Lawton CL 1993 Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and post meal satiety. *Am J Clin Nutr* 57: 772S-778S.
- Bouchard C. 1995 Genetics and the metabolic syndrome (Review). *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 (Suppl 1): S52-59.
- Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chnag K 1980 Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 106: 663-667.
- Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA 2003 A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1617-1623.
- Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Van Der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E 2001 Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the

- stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5083-5086.
- Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B 2002 Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1902-1906.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC 1994 Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17: 961-969.
- Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS 2004 Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 335-343.
- Chang L, Ren Y, Liu X, Li WG, Yang J, Geng B, Weintraub NL, Tang C 2004 Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 43: 165-170.
- Chen C, Wu D, Clarke IJ 1996 Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J Endocrinol* 148: 381-386.
- Chen HY, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S 2004 Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145 (6): 2604-2606.
- Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA 1997 Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 138: 4489-4492.
- Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S 2003 The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 144: 754-759.
- Clement K, Garner C, Hager J, Philippi A, LeDuc C, Carey A, Harris T JR, Jury C, Cardon LR, Basdevant A, Demenais F, Guy-Grand B, North M, Froguel P 1996 Indication for linkage of the human ob gene region with extreme obesity. *Diabetes* 45: 687-690.
- Cohen MA, Ellis SM, Le RC, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatgei MA, Bloom SR 2003 Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4696-4701.

- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzkiy A, Manson JE 1995 Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122: 481-486.
- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF 1996 The hypothalamic leptin receptor in humans. Identification of incidental sequence polymorphism and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 19: 992-994.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL 1996 Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-295.
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Cone RD, Low MJ 2001 Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411: 480-484.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS 2001 A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714-1719.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ 2002 Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346: 1623-1630.
- Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S 2002 Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 51: 124-129.
- Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijjima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M 2002 The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123: 1120-1128.
- Davis JD, Gallagher RJ, Ladove RF 1967 Food intake controlled by blood factor. *Science* 157: 1247-1248.
- Davis JD, Gallagher RJ, Ladove RF, Turausky AJ 1969 Inhibition of food intake by a humoral factor. *J Comp Physiol Psychol* 67: 407-414.
- Deutsch JA, Young WG, Kalogern TJ 1978 The stomach signals satiety. *Science* 201: 165-167.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (Ed.): Ernährungsbericht 2000. Frankfurt a. M., 2000.

- Driver CJ 1988 The effect of meal composition on the degree of satiation following a test meal and possible mechanisms involved. *Br J Nutr* 60: 441-449.
- Duncan KH, Bacon JA, Weinsier RL 1983 The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 37: 763-767.
- Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK 1999 Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 23: 775-786.
- Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB, Elmore DK 1998 Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21: 1375-1385.
- Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K, Kangawa K 2003 Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (Lond)* 105: 431-435.
- Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V 2003 Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regulatory Peptides* 116: 101-107.
- Erdmann J, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V 2004 Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3048-3054.
- Erdmann J, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V 2005 Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 1371-1378.
- Erdmann J 2006 Die Bedeutung von Ghrelin für die Regulation der Nahrungsaufnahme. München 2006.
- Erdmann J, Leibl M, Wagenpfeil S, Lippl F, Schusdziarra V 2006 Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul Pept* 135: 23-29.
- Erdmann J, Hebeisen Y, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V 2007 Food intake and plasma ghrelin response during potato-, rice- and pasta-rich test meals. *Eur J Nutr* 46 (4): 196-203.

- Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ 1992 Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 116 (7): 535-539.
- Ferrannini E, Mari A 1998 How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 16: 985-906.
- Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G 1991 Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 91 (6): 589-596.
- Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, Sherwin RS 2003 The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E313-E316.
- Flier JS 2004 Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116: 337-350.
- Flint A, Raven A, Blundell J, Astrup A 2000 Reproducibility, validity and power of visual analogue scales in assessment of subjective appetite sensations in single meal test studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 38-48.
- Friedman MI 1998 Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 67: 513S-518S.
- Friedman JM, Halaas J 1998 Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763-770.
- Geliebter A 1979 Effects of equicaloric loads of protein, fat, and carbohydrate on food intake in the rat and man. *Physiol Behav* 22: 267-273.
- Geliebter A 1988 Gastric distention and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 44: 665-668.
- Gibbs J, Maddison SP, Rolls ET 1981 Satiety role of the small intestine examined in sham-feeding rhesus monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 95: 1003-1015.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M 2002 The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2988-2991.
- Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards CM, Rossi M, Howard JK, Rasheed S, Turton MD, Small C 1997 Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. *FEBS Letters* 415 (2): 134-138.

- Gonzalez MF, Deutsch JA 1978 Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distension. *Science*: 165-167.
- Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH 1993 Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 329 (14): 1008-1012.
- de Graaf C, Hulshof T, Weststrate JA, Jas P 1992 Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. *Am J Clin Nutr* 55: 33-38.
- Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD 1997 Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 48: 23-29.
- Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M 1995 Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nature Med* 1: 953-956.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME 1995 Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 311 (7017): 1401-1405.
- Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO 2002 Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 203-206.
- Hanson RW, Reshef L 2003 Glyceroneogenesis revisited. *Biochimie* 85: 1199-1205.
- Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, LaFranchi SH, Purnell JQ 2003 Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 174-178.
- Hauer H 1997 Stamm-Adipositas im Mittelpunkt von metabolischem Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Mehnert H (Ed.): *Herz, Gefäße und Diabetes*. München: 31-39.
- Hauer H, Berg A 2000 Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. *Dt Ärztebl* 97: A-768-774.
- Hauer H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G 2007 Prävention und Therapie der Adipositas - Evidenzbasierte Leitlinie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-

001_S3_Praevention_und_Therapie_der_Adipositas_05-2007_06-2011_01.pdf.
(Abruf 05/2012)

- Hebebrand, J, Hinney, A 2000 Zur Erbllichkeit der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Kindheit und Entwicklung* 9 (2): 78-83.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM 2004 Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. *JAMA* 291: 2847-2850.
- Hendrickson AE, Cowan WM 1972 An autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Zellforsch Mikrosk Anat* 135: 1-26.
- Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, Heo M, Frier HI 2003 Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 (5): 537-549.
- Hill AJ, Blundell JE 1986 Macronutrients and satiety: the effects of a high-protein or high carbohydrate meal on subjective motivation to eat and food preferences. *Nutr Behaviour* 3: 133-144.
- Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E 1995 A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr* 49: 675-690.
- Horn R, Geldszus R, Pötter E, von zur Mühlen A, Brabant G 1996 Radioimmunoassay for the detection of leptin in human serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104: 454-458.
- Horvath TL, Diano S, van den Pol AN 1999 Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: a novel circuit implicated in the metabolic and endocrine regulation. *J Neurosci* 19: 1072-1087.
- Hotamisligil GS, Shargill DR, Spiegelman BM 1995 Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *L Clin Invest* 95: 2409-2415.
- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K 2000 Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 279: 909-913.
- Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K 2004 Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements:

- octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 50: 1077-1080.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM 1993 Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 295: 87-91.
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin DL, et al 1996 A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273: 974-977.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP 1983 Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67 (5): 968-977.
- Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S 2002 Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 51: 3408–3411.
- Isse N, Ogawa Y, Tamura N et al. 1995 Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 270: 27728-27733.
- Jameson JN, Kasper DL, Harrison TR, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL 2005 Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York. Kapitel "Adipositas".
- Janowitz HD, Grossman M 1948 Some factors affecting food intake of normal dogs and dogs with esophagostomy and gastric fistulas. *Am J Physiol* 159: 143-148.
- Jeffery RW, Drewnowski A, Epstein LH, Stunkard AJ, Wilson GT, Wing RR, Hill DR 2000 Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol* 19 (1 Suppl): 5-16.
- Jockenhövel F, Blum W, Englaro P et al. 1997 Testosterone (T) substitution normalizes elevated leptin (LEP) serum levels in hypogonadal men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (Suppl. 1): S2.
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. 1996a Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 28 (4): 371-380.
- Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG 1996 Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients

- with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 94 (9): 2057-2063.
- Kalra S, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS 1999 Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Rev* 20: 68-100.
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu S, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S 2004 Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept* 119: 77-81.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL 1996 Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1996 63 (3 Suppl): 419S-422S.
- Kefel M Beratung und Therapie Online.
<http://www.btonline.de/krankheiten/essstoerungen/adipositas/adipositas.html>.
(Abruf 05/2012)
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deern R, Simsolo RB 1995 The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. *J Clin Invest* 95: 2111-2119.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML 2007 The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews* 8 (1): 21-34.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K 1999 Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660.
- Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K 2001 Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 12: 118-122.
- Kojima M, Kangawa K 2002 Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. *Curr Opin Pharmacol* 2: 665-668.
- Kojima M, Kangawa K 2005 Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 85: 495-522.
- Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J et al. 1996 Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 45: 1511-1515.
- Koopmans HS 1983 A stomach hormone that inhibits food intake. *J Auton Nerv System* 9: 157-171.

- Kosaki A, Yamada K, Kuzuya H 1996 Reduced expression of the leptin gene (*ob*) by catecholamine through a Gs-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 45: 1744-1749.
- Kral TV, Roe LS, Rolls BJ 2004 Combined effects of energy density and portion size on energy intake in women. *Am J Clin Nutr* 79: 962-968.
- Kramer FM, Stunkard AJ, Spiegel TA, Deren JJ, Velchik MG, Wadden TA, Marshall KA 1989 Limited weight losses with a gastric balloon. *Arch Int Med* 149: 411-413.
- Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB 1999 The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO_2 RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 160 (3): 883-886.
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribl U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S 1998 Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393: 72-76.
- Kromeyer-Hauschild K, Jaeger U 1998 Zunahme der Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas bei Jenaer Kindern. *Monatsschr Kinderheilkunde* 146 (12): 1192-1196.
- Larsson H, Elmstahl S, Ahren B 1996 Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 45: 1580-1584.
- Latner JD, Schwartz M 1999 The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. *Appetite* 33: 119-128.
- Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, Speizer FE 1997 Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. *Pediatr Pulmonol* 24 (3): 187-194.
- Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH, Jr. 2002 Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 143: 185-190.
- Leibel RL 1990 Is obesity due to a heritable difference in 'set point' for adiposity? *West J Med* 153 (4): 429-431.
- Leonard WR 2004 Menschwerdung durch Kraftnahrung Spektrum der Wissenschaft Dossier. *Die Evolution des Menschen II*.
- Leonard WR 2006 Food for thought: Dietary change was a driving force in human evolution. *Scientific American* 287: 106–115.

- Leonard WR, Snodgrass JJ, Robertson ML 2007 Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. *Annual Review of Nutrition* 27: 311–327.
- Lippl F, Erdmann J, Atmatzidis S, Schusdziarra V 2005 Direct effect of leptin on gastric ghrelin secretion. *Horm Metab Res* 37: 123-125.
- Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ, Kackwarf H, Roe DA 1987 Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr* 46: 886-892.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force 2004 Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 5 (Suppl 1): 4-104.
- Lutter M, Zigman M et al. 2008 The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 11: 752-753.
- Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC 1989 Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 321 (9): 563-569.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S 1995 Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin in ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1: 1155-1161.
- Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Järvinen H 1996 Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologica* 39: 993-996.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Kawada T, Fushiki T, Nakao K 1995 Augmented expression of the obese gene in the adipose tissue from rats fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 216: 355-358.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N et al. 1995 Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 44: 855-858.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
- McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K et al. 1996 Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinol* 137 (4): 1501-1504.
- Meckling KA, O'Sullivan C, Sarri D 2004 Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes

- and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2717-2723.
- Mela DJ 1996 Eating behaviour, food preferences and dietary intake in relation to obesity and body-weight status. *Proc Nutr Soc* 55: 803-816.
- Mohlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pi-Sunyer F 2002 Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 25: RC36-RC38.
- Moller N, Nygren J, Hansen TK, Orskov H, Frystyk J, Nair KS 2003 Splanchnic release of ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 850-852.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. 1997 Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-907.
- Mook D 1963 Oral and postingestional determinants of the intake of various solutions in rats with esophageal fistulas. *J Comp Physiol Psychol* 56: 645-659.
- Morton GJ, Schwartz MW 2001 The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: S56-S62.
- Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E 2004 Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 498: 27-35.
- Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Van Der Lely AJ 2001 Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 590-593.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH 1992 Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 327 (19): 1350-1355.
- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K 2001 Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 104: 2034-2038.
- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota Y, Ishida H, Mori H, Kangawa K 2001 Chronic administration of ghrelin

- improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 104: 1430-1435.
- Nakazato M, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S 2001 A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409: 194-198.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity 1996.
- Niki T, Mori H, Tamori Y et al. 1996 Human obese gene: Molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. *Diabetes* 45: 675-678.
- Noakes M, Foster PR, Keogh JB, Clifton PM 2004 Meal replacements are as effective as structured weight-loss diets for treating obesity in adults with features of metabolic syndrome. *J Nutr* 134 (8): 1894-1899.
- Norgren R 1973 Ascending central gustatory pathways. *J Comp Neurol* 150: 217-237.
- Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R 1996 Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endo Metab* 81 (11): 3909-3913.
- Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M 2001 Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 145: 669-673.
- Pacini G, Mari A 2003 Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17: 305-322.
- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB 1998 Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. *J Pediatr* 132 (2): 204-210.
- Podingbauer A, Ekmekcioglu C 2005 Regulation der Nahrungsaufnahme: Physiologische Mechanismen und klinische Relevanz. *Journal für Ernährungsmedizin* 7 (1) (Ausgabe für Österreich): 22-29.
- Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R 1998 Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav* 64: 279-285.
- Porikos KP, Booth G, Van Itallie TB 1977 Effect of covert nutritive dilution on the spontaneous food intake of obese individuals: a pilot study. *Am J Clin Nutr* 30: 1638-1644.

- Porrini M, Crovetti R, Testolin G, Silva S 1995 Evaluation of satiety sensations and food intake after different preloads. *Appetite* 25: 17-30.
- Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW 2002 Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 60: S20-S29.
- Hildebrandt H et al. (Eds.) 1997 *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage. Berlin.
- Pudel V, Westenhöfer J 2003 *Ernährungspsychologie, eine Einführung*. 3.Aufl. Göttingen.
- Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E 1996 A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380: 243-247.
- Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM 1991 Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med* 230 (2): 125-129.
- Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E 1963 The glucose-fatty acid circle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 785-789.
- Reed DR, Ding Y, Xu W, Cather C, Green ED, Price RA 1996 Extreme obesity may be linked to markers flanking the human ob gene. *Diabetes* 45: 691-693.
- Reshef L, Olswang Y, Cassuto H, Blum B, Croniger CM, Kalhan SC, Tilghman SM, Hanson RW 2003 Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle. *J Biol Chem* 278: 30413-30416.
- Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE 1997 A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 277 (19): 1539-1545.
- Ricardo JA 1978 Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res* 153: 1-26.
- Richtlinie des Rates vom 24. September 1990 über die Nährwertkennzeichnung von Lebensmitteln (90/496/EWG). (ABl. L 276 vom 6.10.1990, S. 40). Geändert durch: Verordnung (EG) Nr. 1137/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Oktober 2008. <http://eur->

- lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0496:20081211:DE:PDF. (Abruf 05/2012)
- Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO 2003 Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 853-857.
- Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B 1996 Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 334: 324-325.
- Rolls BJ, Hetherington M, Burley VJ 1988 The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav* 43: 145-153.
- Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC, Kilara A, Panyam D, Pelkman CL, Smith GP, Thorwart ML 1998 Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr* 67: 1170-1177.
- Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML 1999 Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 70: 448-455.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. 1996 Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endo Metab* 81 (9): 3424-3427.
- Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC, Turner RC 1991 Understanding insulin resistance: Both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism* 40: 908-917.
- Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R 2002 Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3997-4000.
- Sakurai T 2002 Roles of orexins in the regulation of feeding and arousal. *Sleep Med* 3 (Suppl 2): 3-9.
- Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A 2003 Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes* 52: 16-20.
- Schick RR, Yasksh TL, Go VLW 1986 An intragastric meal releases the putative satiety factor cholecystokinin from hypothalamic neurons in cats. *Brain Res* 370: 349-353.

- Schick RR, Reilly WM, Yasksh TL, Roddy DR, Go VLW 1987 Neuronal cholecystokinin-like immunoreactivity is postprandially released from primate hypothalamus. *Brain Res* 418: 20-26.
- Schick RR, Yaksh TL, Roddy DR, Go VLW 1989 Release of hypothalamic cholecystokinin in cats: effects of nutrient and volume loading. *Am J Physiol* 256: R248-R254.
- Schick RR, Schusdziarra V, Schröder B, Classen M 1991 Effect of intraduodenal or intragastric nutrient infusion on food intake in humans. *Z Gastroenterol* 29: 637-641.
- Schick RR, Yaksh TL, Go VLW 1991 Postprandial release of hypothalamic cholecystokinin (CCK). In: *Brain-Gut Interactions*, Taché, Y., D. Wingate (eds.). Boca Raton: 267-278.
- Schick RR, Schusdziarra V 1994 Regulation of food intake. In: *Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (eds.). Obesity in Europe 1993*. London: 335-348.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G 2004 *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 29. Aufl. Berlin, Heidelberg.
- Schusdziarra V, Lawecki J, Ditschuneit HH, Lukas B, Maier V, Pfeiffer EF 1985 Effect of low-dose somatostatin infusion on pancreatic and gastric endocrine function in lean and obese nondiabetic human subjects. *Diabetes* 34: 595-601.
- Schusdziarra V 2003 *Adipositas: Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem*. 2. Aufl. Bremen.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin BG 1997 Leptin increases hypothalamic proopiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 46: 2119-2123.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG 2000 Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671.
- Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S 2002 Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 240-244.
- Smith RG, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, McKee KK, Pong SS, Griffin P, Howard A 2001 Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 14: 9-14.

- Stephens TW, Basinsky M, Bristow PK, Bue-Vallesky JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, et.al 1995 The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377: 530-532.
- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD 1998 A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18: 213-215.
- Ströhle A, Hahn A 2006 Evolutionäre Ernährungswissenschaft und „steinzeitliche“ Ernährungsempfehlungen – Stein der alimentären Weisheit oder Stein des Anstoßes? *Ernährungs-Umschau Original* 53: 10–15.
- Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatroyd PR, Prentice AM 1995 Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 62: 316-329.
- Stubbs RJ, Harbron CG, Prentice AM 1996 Covert manipulation of the dietary fat to carbohydrate ratio of isoenergetically dense diets: effect on food intake in feeding men ad libitum. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 651-660.
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE 1990 The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322 (21): 1483-1487.
- Sullivan M, Karlsson J, Sjöström L, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, Dahlgren S, Jonsson E, Larsson B, Lindstedt S, et al. 1993 Swedish obese subjects (SOS)--an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17 (9): 503-512.
- Swinburn BA, Ravussin E 1994 Energy and macronutrient metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 8 (3): 527-548.
- Takala J, Meriläinen P 2000 Handbook of gas exchange and indirekt calorimetry. Helsinki.
- Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ 1999 Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22: 1137-1143.
- Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T 2004 Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 145: 234-242.

- Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA 1997 Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology* 138: 5063-5066.
- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B 2003 Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 109-116.
- Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV 1999 Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 (Supp 1): 22-28.
- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML 2000 Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908-913.
- Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C 2001 Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 24: 19-21.
- Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML 2001 Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50: 707-709.
- Ullrich A, Erdmann J, Margraf J, Schusdziarra V 2003 Impact of carbohydrate and fat intake on weight-reducing efficacy of orlistat. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 1007-1013.
- US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 1996 Physical Activity and Health - A report of the surgeon general. <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/pdf/execsumm.pdf>. (Abruf 05/2012)
- Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P 2000 Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 106: 253-262.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP 2005 Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 9 (3): 211-224.
- Vozzo R, Wittert G, Cocchiario C, Tan WC, Mudge J, Fraser R, Chapman I 2003 Similar effects of foods high in protein, carbohydrate and fat on subsequent spontaneous food intake in healthy individuals. *Appetite* 40: 101-107.

- Wang HY, Tache Y, Sheibel AB, Go VLW, Wei JY 1997 Two types of leptin-responsive gastric vagal afferents terminals: an in vitro single-unit study in rats. *Am J Physiol* 273: R833-R837.
- Warschburger P, Petermann F, Fromme C 1999 Adipositastraining mit Kindern und Jugendlichen. Weinheim.
- Warschburger P, Petermann F 2000 Adipositas - Einführung in einen Themenschwerpunkt. *Kindheit und Entwicklung* 9 (2): 71-77.
- Wechsler G, Schusdziarra V, Hauner H, Gries A 1996 Therapie der Adipositas. *Dtsch Arztebl* 93 (36): A-2214, B-1886, C-1770.
- Wechsler JG (Ed.) 2003 Adipositas - Ursachen und Therapie. Berlin.
- Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS, Purnell JQ 2003 Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1577-1586.
- Westenhöfer J 2001 Self-control, stimulus control, relapse prevention. Behavior therapy helps in weight reduction. *MMW Fortschr Med* 143 (42): 43-45.
- Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G 1997 UKPDS 20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 254-257.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH 1995 Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 273 (6): 461-465.
- Wirth A 1998 Adipositasfibel. Berlin.
- Wirth A 2000 Adipositas. Epidemiologie, Ätiologie, Folgeerkrankungen, Therapie. 2. Aufl. Berlin.
- Wolf AM, Colditz GA 1998 Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res* 6 (2): 97-106.
- World Health Organization (WHO) 2000 Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report series 894. Geneva.
- Wren AM, S.C., Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR 2000 The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 141: 4325-4328.

- Wren AM, Seal LJ, Cohen JA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR 2001 Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5992-5995.
- Wren AM, S.C., Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR 2001 Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50: 2540-2547.
- Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Baskst RP 2004 A lowcarbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 140: 769-777.
- Young RC, Gibbs J, Antin J, Holt J, Smith GP 1974 Absence of satiety during sham feeding in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 87: 795-800.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM 1994 Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.
- Zwieauer K, Wabitsch M 1997 Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Montsschr Kinderheilkd* 145.
- Zwieauer K 1998 Adipositas im Kindes- und Jugendalter - Prävention und Therapie. In: Wechsler, JG (Ed.): Adipositas- Ursachen und Therapie. Berlin.

7 Danksagung

Für die ideenreiche Zusammenarbeit, die hilfreiche Unterstützung sowie die Mithilfe bei der Erstellung meiner Doktorarbeit möchte ich mich sehr herzlich bei folgenden Personen bedanken:

Prof. Dr. med. Volker H. Schusdziarra

PD Dr. med. Johannes Erdmann

Frau Sylvia Tholl, Frau Christine Herda und Frau Margit Hausmann, insbesondere für ihre Unterstützung in allen praktischen Belangen

Herrn Jens Peter Zimmermann

PD Dr. med. Stefan Wagenpfeil

Herrn Oliver Dürselen, M.A.

Meiner Familie