

Klinik für Ernährungsmedizin der Technischen Universität
München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner)

**Untersuchungen zur nährstoffabhängigen
postprandialen Ghrelinsekretion
im Zusammenhang mit Hunger/Sättigungsgefühl
und Energieaufnahme**

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Robert Töpsch

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 16.07.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.01.2009
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Material und Methodik	7
1. Probandenkollektiv	7
2. Versuchsaufbau	8
2.1 Vorbereitende Maßnahmen	8
2.2 Testmahlzeiten	8
2.3 Erfassung von Hunger- und Sättigungsgefühl	9
2.4 Dokumentation der Verzehrmenen	10
2.5 Probengewinnung	10
3. Laboranalysen	11
3.1 Ermittlung der Ghrelinwerte	11
3.2 Glucosemessung	12
3.3 Insulinbestimmung	12
4. Statistische Auswertung	12
Ergebnisse	13
1. Messergebnisse in Abhängigkeit der zugeführten Nährstoffe	13
1.1 Brot-Mahlzeit	13
1.2 Fettreiche Fleisch-Mahlzeit	16
1.3 Proteinreiche Fleisch-Mahlzeit	18
1.4 Obst-Mahlzeit	20
1.5 Gemüse-Mahlzeit	22
2. Datenvergleich der verschiedenen Gerichte untereinander	24
2.1 Nahrungsmengen- und Energieaufnahme	24
2.2 Hunger und Sättigungsgefühl verglichen mit der Ghrelinkonzentration	25
2.3 Ghrelinspiegel im Vergleich zu Blutglucose und Insulinsekretion	26

Diskussion	30
1. Regulation von Hunger und Sättigung	31
1.1 Zentralnervensystem	31
1.2 Gastrointestinaltrakt	34
1.3 Signalwege zwischen Verdauungstrakt und Gehirn	35
1.4 Einfluss der einzelnen Nährstoffgruppen und der Energiedichte in Lebensmitteln auf die Nahrungsaufnahme	37
2. Ghrelin	38
2.1 Allgemeine Daten und Eigenschaften	38
2.1 Regulation der Plasma-Ghrelinspiegel	40
Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis	46
Danksagungen	59
Lebenslauf	60

Einleitung

Ghrelin ist ein an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligtes Hormon des Gastrointestinaltraktes von Mensch und Säugetieren, welches überwiegend vom Magen sezerniert wird. Im Rahmen der Erforschung endokriner Faktoren des Körperwachstums ist man im Jahre 1999 auf dieses Peptid aufmerksam geworden. Das Kürzel „ghre“ steht in der Proto-Indo-Europäischen Sprachhistorie für grow (wachsen) und war Ausgangspunkt für die Namensgebung.

Eine gesicherte Ernährung und die damit einhergehende Zufuhr von Energie ist die grundlegendste Voraussetzung für die Existenz eines Lebewesens. So war der Mensch in seiner Evolutionsgeschichte, seinem Trieb zur Selbsterhaltung folgend, oft gezwungen für die Beschaffung von Essbarem Unannehmlichkeiten hinzunehmen. Körperliche Anstrengung oder die mögliche Aussetzung von Gefahrensituationen ist im Zuge der Industrialisierung der wöchentlichen Autofahrt zum Supermarkt und schließlich dem kurzen Weg zum Kühlschrank gewichen. Essen gilt in der industrialisierten Gesellschaft als ein Ausdruck von Lebensstil und Genuss, der beinahe jederzeit mögliche Zugriff auf Nahrung ist längst kein Privileg der Oberschicht mehr. Aus dem ehemals entscheidenden Beitrag zur Existenzsicherung ist nach Jahrzehnten ohne herrschende Versorgungsnot und nahezu banaler Betrachtung der Ernährungsgestaltung nunmehr fast eine Art individuelle Religion geworden, wo jeder glauben kann, was er will. Gefüttert von den Auswüchsen des Zeitgeistes mit seinen immer neuen Entdeckungen und Trends hat mittlerweile ein jeder – wenn auch nicht bewusst - eine persönliche Ernährungsphilosophie.

Unbestreitbar bleibt dagegen: Stets ohne nennenswerten Aufwand etwas Essen zu können ist zugleich Segen und Fluch der modernen Zivilisation, denn wer seinem Körper überwiegend mehr Energie zuführt als er verbraucht, wird an Gewicht zunehmen. Dieser Sicherheitsmechanismus der Natur, Reserven bilden zu können, die das Fortbestehen eines Lebewesens auch in Phasen von Nahrungsknappheit gewährleisten, verliert beim Menschen des Informationszeitalters mit kontinuierlich sinkender körperlicher Beanspruchung seine ursprüngliche Bedeutung. Die Folge ist häufig Übergewicht bis hin zur Adipositas und deren hinreichend bekannten, damit einhergehenden Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck oder Diabetes. Zugegeben, diese Erkenntnisse sind nicht neu, jedoch scheinen selbst Eitelkeit und Selektionsdruck, trotz Übermacht der Medien und deren aufoktroiertem Schönheitsideal, nur wenig bremsenden Einfluss auf die Entwicklung der durchschnittlichen Körpermasse der

Allgemeinbevölkerung und damit letztlich auch einem Anstieg der Prävalenz des Metabolischen Syndroms in den Industrieländern zu haben.

In diesem Zusammenhang bot die Entdeckung von Ghrelin im Magen von Ratte und Mensch [68; 149] als ein potentieller Stimulator der Nahrungsaufnahme zunächst Aussicht auf neue Behandlungsoptionen bei Übergewicht und Adipositas. Auch die Möglichkeit einer Appetitsteigerung bei Menschen mit erhöhtem Energiebedarf, Essstörungen oder einer sich entwickelnden Tumorkachexie im Verlauf maligner Erkrankungen medikamentös entgegenwirken zu können, machte dieses Hormon zum Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten der vergangenen Jahre.

Dem Vorgang der Nahrungsaufnahme, beginnend mit der ersten Appetitwahrnehmung bis hin zur Entscheidung nun den „letzten Bissen“ zu sich zu nehmen, liegen komplexe Regulationsvorgänge zugrunde, an denen sowohl neuronale, als auch periphere gastrointestinale Mechanismen beteiligt sind, die im Zentralnervensystem integriert werden müssen. Mit der Ingestion von Nahrung, der Füllung des Magens und der damit verbundenen Dehnung der Magenwand findet eine Aktivierung von Sättigungssignalen statt, die den entsprechenden Hirnarealen, welche für die Steuerung der Nahrungsaufnahme und somit des Essverhaltens verantwortlich sind, vorwiegend über vagale Leitungsbahnen übermittelt werden [30; 66; 134; 137]. Dabei ist neben dem Volumeneffekt einer Mahlzeit auch die Nährstoffzusammensetzung eine Einflussgröße für die Herabsenkung der Schwelle zur Aktivierung dehnungsabhängiger Sättigungssignale des Magens [130]. Während jener Sättigungseffekt, der auf Dehnung der Magenwand und der damit einhergehenden Freisetzung hypothalamischer Neurotransmitter wie beispielsweise Cholezystokinin beruht, mit Hilfe einer Vagotomie unterbunden werden kann, bleiben die den Essvorgang beendenden Prozesse, welche überwiegend vom Gehalt der im Magen befindlichen Nährstoffe abhängig sind, erhalten [48]. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass neben der vagalen Komponente noch andere, am ehesten hormonelle Mechanismen existieren, welche an der Regulation der zahlreichen Vorgänge, die im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme stehen, beteiligt sind. Zusätzliche Anhaltspunkte für hormonelle Sättigungssignale lieferten Kreuz-Perfusion-Experimente und Studien an Ratten, denen Mägen transplantiert wurden, welche in Folge des Eingriff vollständig denerviert waren [26; 27; 69].

Im Zuge seiner Entdeckung rückte Ghrelin zunehmend in den Focus wissenschaftlichen Interesses als man beobachtete, dass dessen Konzentration im Plasma mit der Zufuhr von Kohlenhydraten sinkt und nach Beendigung allmählich wieder bis auf das Ausgangsniveau ansteigt [21]. Auch zeigte sich, dass die Verabreichung von exogenem

Ghrelin zu einer Steigerung der Nahrungsaufnahme sowohl bei Nagetieren, als auch beim Menschen [4; 101; 149; 161; 162; 163] führt. Bei der Ratte konnte man sogar beobachten, dass die Hormonzufuhr mit einer Gewichtszunahme verbunden ist [149].

Diese durch Nahrung induzierte Reduktion eines vom Magen ausgehenden hormonellen Antriebs zur Nahrungsaufnahme könnte neuronal vermittelte Sättigungssignale unterstützen. Jedoch hängt die Wirkung von Ghrelin auf das Essverhalten interessanterweise von vagalen Afferenzen ab [25].

Frühere Studien, die die Mechanismen der Freisetzung des Hormons beim Menschen untersuchten, hatten bereits gezeigt, dass allein die Nährstoffzusammensetzung und nicht das Volumen der Mahlzeit für den postprandialen Abfall von Ghrelin im Plasma verantwortlich ist [34; 139; 149]. Die bis dahin herrschenden Vorstellungen des Einflusses von Ghrelin auf die akute Regulation der postprandialen Sättigung basierten auf Experimenten mit kohlenhydratreichen Testmahlzeiten. Bei Versuchen im Rahmen eigener Studien waren die Ergebnisse, die Aufnahme von Kohlenhydraten betreffend, reproduzierbar, wohingegen nach dem Verzehr von proteinreichem Fleisch ein Anstieg von Ghrelin im Plasma zu beobachten war [34].

Diese Resultate bildeten die Grundlage für die vorliegende Arbeit basierend auf der Annahme, dass der Beitrag von Ghrelin an der Regulation des akuten Essverhaltens von der Nährstoffzusammensetzung einer vorangegangenen Mahlzeit abhängt. Neben den Testgerichten, welche überwiegend einen der drei Makrobestandteile der Nahrung – Kohlenhydrate, Fette und Proteine – enthalten, sollten sowohl eine Obst-, als auch eine Gemüse-Mahlzeit angeboten werden. Beide bestehen zu großen Teilen aus komplexen und auch unverdaulichen Kohlenhydraten und gelten gemeinhin als kalorienarme, aber sättigende Komponenten einer Mahlzeit, werden daher zur Prävention bzw. diätetischen Behandlung von Übergewicht empfohlen. Bei zuvor publizierten Arbeiten waren die verabreichten Nahrungsmengen überwiegend willkürlich festgelegt (isokalorische Bedingungen), zudem wurden Hunger- und Sättigungsgefühl als subjektive Größen nicht gesondert betrachtet.

In der vorliegenden Studie sollten diese individuellen Wahrnehmungen ein besonderes Augenmerk erhalten, zum einen durch ad libitum-Verzehr der verschiedenen Testmahlzeiten, andererseits mittels regelmäßiger Bewertung und Dokumentation des persönlichen Empfindens. Objektiven Größen wie der Anzahl zugeführter Nahrungsmittel-Einheiten und gemessenen Hormonkonzentrationen im Blut konnten somit subjektive Eindrücke direkt gegenübergestellt werden, mit dem Ziel Zusammenhänge zwischen der Höhe des Ghrelinspiegels und dem Grad der Sättigung

und der Beziehung von Ghrelin und Insulingehalt im Blutplasma näher untersuchen zu können. Zudem war von Interesse, inwiefern das Ausmaß der gastrointestinalen Sekretion dieses Hormons von der Zusammensetzung bzw. dem Nährstoffgehalt der vorangegangenen Mahlzeit abhängig ist und welche Bedeutung Ghrelin für die Steuerung der akuten Nahrungsaufnahme bzw. welchen Einfluss das Hormon auf das Wiederauftreten eines Hungergefühls und dem daraus resultierenden Umfang einer Sättigung erzeugenden Folgemahlzeit haben könnte.

Material und Methodik

1. Probandenkollektiv

Die Untersuchungen erfolgten bei 14 freiwilligen gesunden Versuchspersonen, acht Männer und sechs Frauen im Alter von $22,6 \pm 0,57$ Jahren mit einem Body Mass Index von $24,4 \pm 1,31$ kg/m² (Mittelwert \pm SEM) nach Erhalt einer schriftlichen Einwilligungserklärung.

Bei sämtlichen Teilnehmern wurde vor Versuchsbeginn eine eingehende Eigen- und Familienanamnese erhoben sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt.

Bei keinem der Probanden zeigten sich Hinweise auf oder Symptome einer akuten oder chronischen Erkrankung oder war eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten notwendig, ferner lag bei keinem der Teilnehmer ein Diabetes mellitus in der Familienanamnese vor. Die praktische Umsetzung der Studie erfolgte nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie den Richtlinien der Ethikkommission der Technischen Universität München.

Die Versuchspersonen waren zwei Wochen vor Beginn und während der gesamten Studienphase angehalten, durch Einhaltung eines Ernährungsplanes, welcher eine Nahrungszusammensetzung von 40 – 50 % Kohlenhydraten, 15 – 25 % Proteinen und 30 – 40 % Fetten vorsieht, ihr Körpergewicht konstant zu halten. Alle waren Nichtraucher und wurden gebeten, in dieser Zeit auf den Konsum alkoholhaltiger Getränke zu verzichten.

	Mittelwert	SD	SEM
Alter (Jahre)	22,6	2,14	0,57
BMI (kg/m²)	24,4	4,89	1,31
Größe (cm)	173,9	9,20	2,46
Gewicht (kg)	74,1	16,21	4,33
Taillenumfang (cm)	82,5	14,86	3,97
Hüftumfang (cm)	90,1	12,55	3,36

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Versuchspersonen (n=14)

2. Versuchsaufbau

2.1 Vorbereitende Maßnahmen

Die Versuchsabläufe fanden im Klinikum Rechts der Isar (MRI) statt und begannen jeweils um 8.00 Uhr morgens, zwölf Stunden nach Einnahme der letzten Mahlzeit. Nach Eintreffen der Testpersonen wurden zunächst klinische Parameter wie Gewicht, Größe, Blutdruck, Bauch- und Hüftumfang ermittelt und anschließend eine Venenverweilkanüle am Unterarm angelegt, aus denen im Verlauf sämtliche Blutentnahmen erfolgten. Diese wurden nach Ablauf des Versuchstages wieder entfernt.

2.2 Testmahlzeiten

Die Testmahlzeiten wurden in zufälliger Reihenfolge an fünf verschiedenen Tagen eingenommen, wobei zwischen zwei Terminen ein freies Intervall von mindestens zwei Tagen vorgeschrieben war. Die Probanden wurden gebeten jeweils so viel von der Testmahlzeit zu essen, bis sie angenehm satt waren. Dabei wurden stets umfassende Mengen vorbereitet und den Versuchspersonen sukzessive bereitgestellt. Das Gewicht der Nahrungsmittel wurde im Vorfeld bestimmt und ggf. nicht verzehrte Anteile danach subtrahiert oder diese wurden in jeweils standardisierten Einheiten gereicht.

Die einzelnen Testmahlzeiten waren wie folgt aufgebaut:

- 1) eine kohlenhydratreiche Mahlzeit, frisch gebackene Brez'n (2,2 kcal/g, 79,7% Kohlenhydrate, 12,4% Protein und 7,9% Fett);
- 2) eine fettreiche Fleischmahlzeit, Leberkäs' bestehend aus homogenisiertem Rind- und Schweinefleisch mit hohem Fettanteil, welche vor dem Verzehr in der Mikrowelle erwärmt wurde (3,2 kcal/g, 0% Kohlenhydrate, 14,5% Protein und 85,5% Fett, relativer Anteil am Energiegehalt);
- 3) mageres Schnitzel vom Schwein, leicht gesalzen angebraten (1,5 kcal/g, 0% Kohlenhydrate, 83% Protein und 17% Fett);
- 4) frisch zubereiteter Obstsalat mit konstanter Zusammensetzung aus Äpfel, Kiwis und Bananen (0,5 kcal/g, 93,3% Kohlenhydrate, 6,7 % Protein und 0% Fett);
- 5) frisch aufgeschnittenes Gemüse mit festgelegtem Anteil von Tomaten, Gurken, Karotten und Paprika (0,2 kcal/g, 75% Kohlenhydrate, 25% Protein und 0% Fett);

An jedem Versuchstag wurde nach 240 Minuten eine zweite Mahlzeit in Form von belegten Broten angeboten, mit einer standardisierten Zusammensetzung aus Weißbrot, Butter und Kochschinken (2,73 kcal/g, 44,4% Kohlenhydrate, 16,2% Protein und 39,4% Fett). Die Probanden sollten ebenfalls so viele Sandwicheinheiten verzehren, bis sich wiederum ein wohlige Sättigungsempfinden einstellte. Die zweite Testmahlzeit sollte untersuchen, in welcher Beziehung der Umfang der anschließenden Nahrungsaufnahme zum Grad der Ausprägung des vorangehenden Hunger- und Sättigungsgefühls steht und wie hoch die zugehörigen Messwerte von Ghrelin im Plasma sind.

2.3 Erfassung von Hunger- und Sättigungsgefühl

Die Probanden waren angehalten, über die gesamte Dauer des Versuchs alle 15 Minuten sowohl das subjektive Hungerempfinden, Sättigungs- und Völlegefühl zu dokumentieren, als auch das Verlangen nach einer fiktiven, gern konsumierten Nachspeise (zum einen als Kontrollparameter einer eventuellen aversiven Haltung gegenüber einer bestimmten Testmahlzeit, andererseits als Orientierungswert zur Unterscheidung tatsächliches Hungergefühl vs. Heisshunger). Die Bewertung erfolgte anhand einer visuellen Analog-Skala nach Blundell & Flint [38] (Abb. 1).

Bei diesem Verfahren ist es Testpersonen möglich, eine Gefühlswahrnehmung zwischen dem Minimum und dem Maximum des persönlich Vorstellbaren quantitativ zu beurteilen. Dieses erfolgt durch Setzen einer Markierung mittels eines senkrechten Striches auf einer insgesamt 100 mm langen Linie. Diese Methode ist gut validiert und etabliert [8; 38].

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 1: Visuelle Analogskalen zur Beurteilung von Hunger- und Sättigungsempfinden

2.4 Dokumentation der Verzehrsmengen

Zur Erfassung der von einem Probanden verzehrten Lebensmittelmenge, wurde jede zu sich genommene Verzehrseinheit in Form einer Strichliste dokumentiert. Zu diesem Zweck war dem Fragebogensatz eines jeden Versuchstages ein Tabellenvordruck zum Ausfüllen angeheftet. Ferner war damit auch die Dauer der Nahrungsaufnahme bis zum Erreichen des Sättigungsgefühls aufgezeichnet.

Zeit (relativ)	-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	Summe
Zeit (absolut)												
Essmenge												
Trinkm. (Gläser)												

Zeit (relativ)	150	165	180	195	210	225	240	255	270	285	300	Summe
Zeit (absolut)												
Essmenge												
Trinkm. (Gläser)												

Abbildung 2: Tabellenvordruck i.S. einer Strichliste zur Dokumentation der Verzehrmenge

2.5 Probengewinnung

Die erstmalige Blutentnahme erfolgte nach dem Legen der Venenverweilkanüle 15 Minuten vor dem Verzehr der Testmahlzeit (Zeitpunkt -15), die nächste bei 0 min, direkt vor Essbeginn. Von diesem Zeitpunkt an wurden stets nach Ablauf eines fixen Intervalls, jeweils unmittelbar nach dem Ausfüllen des Fragebogens weitere Proben gewonnen. Die Blutentnahmen erfolgten nach einem definierten Zeitschema bei -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 Minuten. Im Zuge der zweiten Mahlzeit wurden weitere Blutentnahmen durchgeführt, nach Ablauf von nunmehr 255, 270, 285 und 300 Minuten. Im Anschluss an die letzte Entnahme wurden die Venenverweilkanülen entfernt und die Probanden entlassen.

Die Proben für die Analyse des Hormongehaltes wurden in Reagensgläsern aus Kunststoff, die jeweils 1,2 mg EDTA und 500 kIU Trasylol enthielten, gesammelt. Für die Bestimmung der Glukosekonzentration erfolgten die Blutentnahmen mit Hilfe von handelsüblichen NaF enthaltenden Röhrchen (Monovette, Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht, Deutschland). Die Probengefäße wurden zunächst in einem Thermobehälter im Eiswasserbad gekühlt aufbewahrt und anschließend bei 2.000

U/min für 15 Minuten bei 4° C zentrifugiert (Hettich Rotixa/P Zentrifuge, Tuttlingen, Deutschland).

Das so gewonnene Plasma wurde umgehend, bis zum Zeitpunkt der Auswertung bei -20 °C tiefgefroren. Später wurden, nach Auftauen bei Zimmertemperatur, sämtliche Proben einer Versuchsperson in einem Messdurchlauf analysiert und die dazugehörigen Werte als Doppelbestimmungen geführt.

3. Laboranalysen

Die Bestimmung von Ghrelin und Insulin erfolgte mit Hilfe eines Radioimmunoassays.

Funktionsprinzip eines RIA:

Einem hormonspezifischem Antikörper, welcher in der Innenbeschichtung spezieller Reagensröhrchen enthalten ist (sog. coated tubes) oder in anderer Form zugefügt wird (z.B. als präzipitierender Antikörper), wird eine bestimmte Menge eines mit radioaktivem Tracer markierten Hormons und Plasma, dessen Hormonkonzentration gemessen werden soll, zugegeben. Das radioaktiv markierte und das Hormon aus dem Probandenplasma konkurrieren nun um den Antikörper an der Röhrchenwand (bzw. auf den Pellets bei Verwendung eines präzipitierenden Antikörpers). Nach Ablauf der Inkubationszeit (bei dem hier verwendeten Kit 18-24 Stunden) wird die Probe zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Mit diesem Vorgang wird auch jene Hormonmenge, die keine Bindung eingegangen ist, entfernt. Die Restaktivität wird in einem Gamma-Counter gemessen. Anhand einer Standardkurve wird schließlich die Hormonkonzentration ermittelt.

3.1 Ermittlung der Ghrelin-Werte

Für die Ghrelin-Bestimmung wurde der im Handel erhältliche Radioimmunoassay der Firma Phoenix Pharmaceuticals (Belmont, USA) genutzt, welcher bereits in diversen vorangegangenen Studien verwendet worden war [21, 22, 34, 37, 96, 108, 117, 124]. Dieser Laborsatz enthält das mit ¹²⁵I markierte bioaktive Hormon als Tracer und polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen vollständig oktanyliertes humanes Ghrelin, welches sowohl in seiner aktiven, als auch in inaktiver Form erkannt wird. Der Variationskoeffizient innerhalb eines bzw. zwischen verschiedenen Assays lag bei 4 bzw. 10%. Es konnte keinerlei Kreuzreaktion mit Gastrin, Somatostatin, Gastrointestinalem Peptid (GIP), Glucagon-like Peptid-1(7-36)amid (GLP-1), Neuromedin C, Cholezystokinin oder Insulin beobachtet werden.

3.2 Glucosemessung

Die Entnahme von 2,7 ml Blut erfolgte in NaF-EDTA enthaltende Probenröhrchen, diese wurden unmittelbar danach bei 4 °C gekühlt aufbewahrt. Sämtliche Proben wurden bei 4 °C und 2.000 U/min zentrifugiert (Hettich Rotixa/P Zentrifuge, Tuttlingen, BRD) und anschliessend der Überstand abpipettiert. Das so gewonnene Fluoridplasma wurde zunächst bei -20°C eingefroren.

Nachdem ein Proband die Versuchsreihe vollständig durchlaufen hatte, wurden dessen Röhrchen bei Raumtemperatur wieder aufgetaut. Zur Enteiweißung des Plasmas wurden 50 µl Probenmaterial mit 500 µl Perchlorsäure versetzt und anschließend bei 13.000 U/min zentrifugiert (Eppendorf, Düsseldorf, BRD). Von diesem Überstand wurden 50 µl mit 500 µl der auf 25°C temperierten Reaktionslösung bei 25°C für 10 bis maximal 60 Minuten inkubiert.

Die Messung der Glucose erfolgte mit Hilfe der Hexokinase-Methode (Roche Diagnostics, Mannheim, BRD).

3.3 Insulinbestimmung

Es wurden KITs der Firma Diagnostic Products Corp Biermann (Los Angeles, Kalifornien, USA), sogenannte „Coat-A-Count“ benutzt. Die Kreuzreaktivität dieses Assays mit Proinsulin ist kleiner als 10 Prozent.

4. Statistische Auswertung

Bei den aufgeführten Maßzahlen handelt es sich um Mittelwerte \pm SEM (Standardfehler des Mittelwertes). Die Anstiege für die vier postprandialen Zeitabschnitte von je 60 Minuten Dauer wurden als „area under curve“ unter Verwendung der Trapezoid-Methode berechnet. Zur Gegenüberstellung mit der 15-minütigen Basalperiode wurden diese mit dem Faktor 4 multipliziert. Zum Vergleich der nährstoffmodulierten Ghrelinsekretion wurde eine ANOVA (analysis of variance) genutzt, gefolgt von einer Korrektur in Form einer post hoc Analyse mit Tukey- bzw. Dunn's Test für multiple Testungen. P-Werte von 0,05 oder geringer wurden als signifikant angesehen. Um die Korrelation zwischen der Höhe der Ghrelinwerte und des Sättigungsgefühls bzw. zwischen Ghrelin und dem Insulinspiegel zu ermitteln, erfolgte eine Lineare Regressionsanalyse. Sämtliche Daten wurden mit Hilfe eines im Handel erhältlichen Computerprogramms für Statistik (SigmaStat, Jandel GmbH, Erkrath, BRD) analysiert.

Ergebnisse

1. Messergebnisse in Abhängigkeit der zugeführten Nährstoffe

1.1 Brot-Mahlzeit

Auf den Verzehr von Brot folgte ein Absinken der Ghrelinkonzentration, beginnend bei einer Ausgangshöhe von 456 ± 64 pg/ml, auf ein Minimum von 312 ± 40 pg/ml bei 150 Minuten ($P < 0,05$). Diese blieb dann im Verlauf weiterhin unterhalb ihres Basalwertes bis knapp vor Einnahme der zweiten Mahlzeit nach 240 Minuten (Abbildung 3). Sämtliche Werte, die von dem Hormon für den Zeitraum zwischen 60 und 240 Minuten ermittelt wurden, lagen unterhalb dessen Ausgangskonzentration (Tabelle 3). Der Insulingehalt der Proben stieg von anfangs $0,8 \pm 0,2$ μ U /ml bis zum Erreichen eines Maximalwertes von $52,9 \pm 7,4$ μ U/ml bei 45 Minuten ($P < 0,05$) und lag, wenngleich allgemein rückläufig, nach 240 Minuten dennoch über den morgendlichen Ausgangswerten (Tabelle 3 und Abbildung 3). Bei der Bestimmung von Glukose im Plasma war erwartungsgemäß während der ersten Stunde postprandial ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen (Abbildung 3 und Tabelle 3).

Als den Probanden nach 240 Minuten belegte Brote serviert wurden, kam es innerhalb der nachfolgenden 15 Minuten zu einem Ansteigen des Ghrelins von $385 \pm 45,0$ pg/ml auf $461 \pm 53,3$ pg/ml ($P < 0,05$), gefolgt von einem allmählichen Rückgang bis auf $393 \pm 52,9$ pg/ml (Abbildung 3). Der Glucosespiegel lag eine Viertelstunde nach der zweiten Mahlzeit unverändert bei Werten um $90 \pm 3,7$ mg/dl, die sich bis zum Ablauf von 270 Minuten nur unmerklich auf $94 \pm 3,6$ mg/dl erhöhten (Abbildung 3). Das Insulin hingegen stieg von $16 \pm 3,0$ μ U/ml bei 240 Minuten auf einen Maximalwert von $41 \pm 5,1$ μ U/ml ($P < 0,05$) nach 285 Minuten (Abbildung 3).

Die subjektive Beurteilung von Hungergefühl und Sättigung zeigte mit fortschreitender Zeit, binnen drei Stunden nach der ersten Mahlzeit, im Vergleich zu den am Morgen gemachten Angaben große Veränderungen (Tabelle 3). Direkt vor Beginn der ersten Nahrungsaufnahme wurde das Hungergefühl mit $86,1 \pm 3,73$ mm am stärksten wahrgenommen, 60 Minuten später war das Minimum von $8,4 \pm 2,96$ mm erreicht; im Zuge eines protrahierten Anstiegs erreichte der Wunsch nach Nahrung einen zweiten Höhe- und zugleich Wendepunkt mit $76,4 \pm 4,08$ mm nach 240 Minuten bis zu einem abschließenden Tiefstand von $6,9 \pm 2,64$ mm nach Einnahme der zweiten Mahlzeit. Der Verzehr von Brot führte nach einem allmählichen Anstieg des Sättigungsempfindens zu

einem Spitzenwert von $86,0 \pm 3,40$ mm bei 45 Minuten mit noch vergleichbar hohen Angaben weitere 15 Minuten später; diese Zahlen konnten nach einem kurzzeitigen Tief von $11,6 \pm 3,57$ mm bei 240 Minuten mit den anschließend servierten belegten Broten annähernd nochmals erreicht werden (Abbildung 3).

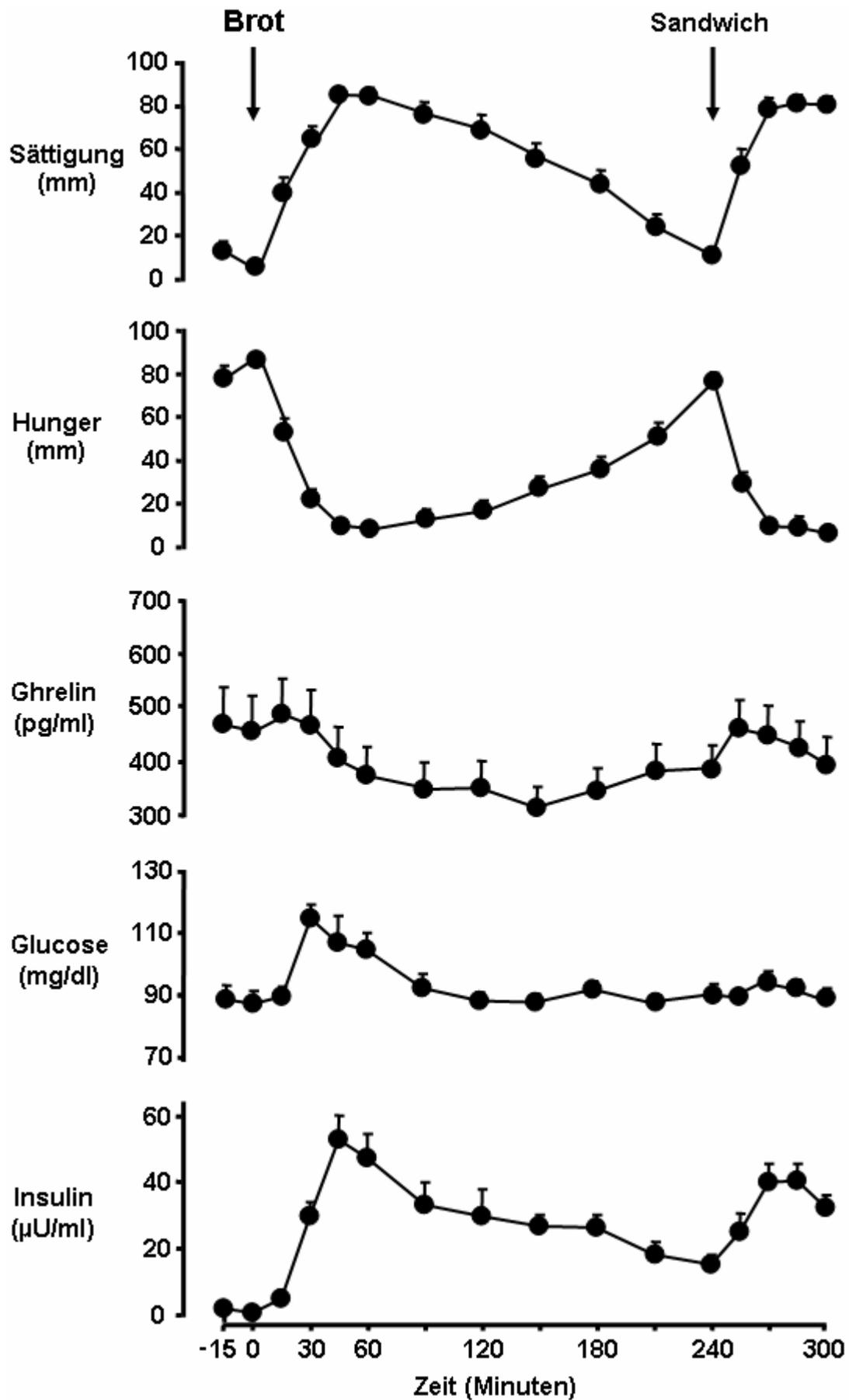


Abbildung 3: Effekt der Kohlenhydrate enthaltenden Brot-Mahlzeit, Verzehrmenge ad libitum und einer standardisierten Sandwichmahlzeit nach 240 Minuten auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n = 14, Mittelwert \pm SEM)

1.2 Fettreiche Fleisch-Mahlzeit

Im Zuge der fettreichen Mahlzeit stieg die Konzentration von Ghrelin im Plasma, ausgehend von einem mittleren Basalwert von 429 ± 74 pg/ml, bis zu einem Maximum von 509 ± 77 pg/ml nach Ablauf von 45 Minuten ($P < 0,05$), um anschließend wieder bis auf den Ausgangswert zurück zu sinken (Abbildung 4). Während der ersten und der zweiten Stunde war der Zuwachs für Ghrelin deutlich erhöht (Tabelle 3). Ferner war eine kleine, jedoch signifikante Steigerung des Insulinspiegels im Plasma von $0,9 \pm 0,2$ μ U/ml bis hin zu einem Maximum von $2,0 \pm 0,4$ μ U/ml bei 60 Minuten zu verzeichnen ($P < 0,05$), um für die unmittelbar darauf folgenden 120 Minuten auf diesem Plateau zu verbleiben. Die angestiegenen Insulinwerte waren in der Zeit zwischen 60 und 180 Minuten deutlich erhöht. Der Glucosegehalt im Plasma ist während der ersten 180 Minuten des Versuchsablaufes leicht um 5 mg/dl abgesunken (Abbildung 4). Die angestiegenen Messwerte sind innerhalb der ersten drei Stunden nach Beginn des Experiments wieder deutlich rückläufig gewesen (Tabelle 3).

Der nachfolgende Verzehr der standardisierten belegten Brote führte zu einem Absinken des Ghrelins von vorerst 410 ± 67 pg/ml bei 240 Minuten bis auf 369 ± 65 pg/ml nach 300 Minuten ($P > 0,05$), begleitet von einem entsprechenden Insulin- und Glucoseanstieg nach dieser zweiten, überwiegend kohlenhydrathaltigen Mahlzeit (Abbildung 4).

Das Hungergefühl erreichte, ausgehend von einem Höchstwert von $74,4 \pm 6,10$ mm, direkt vor Einnahme der Mahlzeit, nach 30 Minuten ein Minimum von $12 \pm 2,67$ mm. Unmittelbar anschließend war ein erneutes Anwachsen des Hungers zu verzeichnen, der Ausgangswert wurde jedoch nicht wieder erreicht. Das Sättigungsempfinden gelangte nach 30 Minuten zu einem vorläufigen Maximum bei $70,6 \pm 6,12$ mm und sank daraufhin kontinuierlich wieder ab; mit Einnahme der zweiten Mahlzeit erfolgte abermals ein rascher Anstieg mit einem Höchstwert von nunmehr $85,9 \pm 3,56$ mm nach 300 Minuten (Abbildung 4).

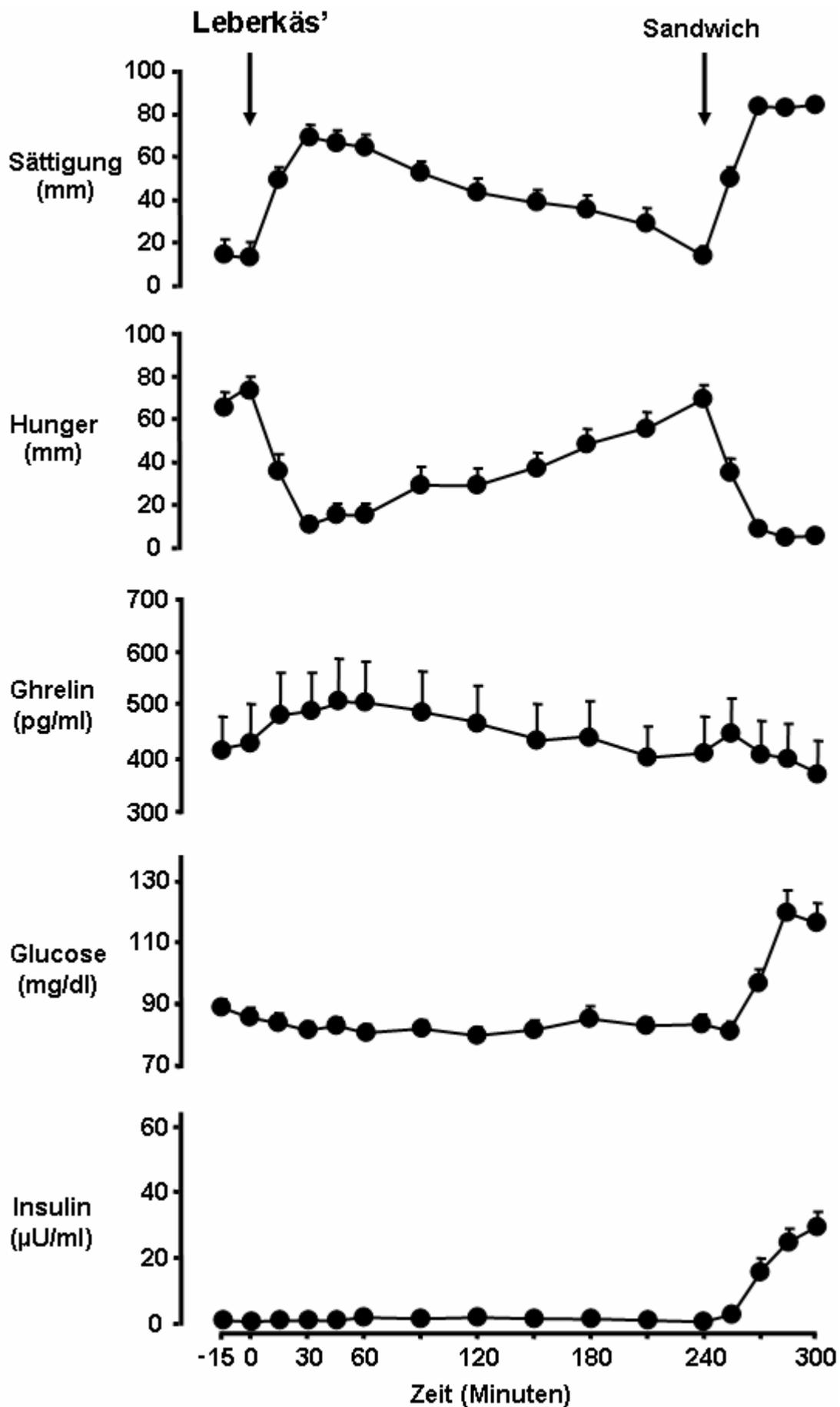


Abbildung 4: Effekt der fettreichen Fleisch-Mahlzeit und einer standardisierten Sandwichmahlzeit nach 240 Minuten, Verzehrmenge jeweils ad libitum, auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=14, Mittelwert \pm SEM)

1.3 Proteinreiche Fleisch-Mahlzeit

Nach Aufnahme der eiweißreichen Kost stieg der Ghrelingehalt im Plasma von 443 ± 74 pg/ml bis zu einem Maximum von 550 ± 79 pg/ml nach 45 Minuten ($P < 0,05$) und verblieb dann für die nächsten 75 Minuten auf einer Höhe von 540 pg/ml (Abbildung 5). Die unmittelbar nach Beginn angestiegenen Messwerte von Ghrelin waren über die gesamte Versuchsdauer hinweg nachdrücklich erhöht.

Das Insulin stieg von seinem Ausgangswert bei $1,27 \pm 0,23$ μ U/ml auf ein Plateau von annähernd 6 μ U/ml in der Phase zwischen 45 und 240 Minuten ($P > 0,05$). Der Glucosespiegel fiel von einem mittleren Basalwert um $82 \pm 6,5$ mg/dl auf minimal $76 \pm 2,5$ mg/dl (Abbildung 5). Die Aussagen zur Wahrnehmung von Hunger und Sättigkeit änderten sich innerhalb der ersten drei Stunden umfassend (Tabelle 3). Mit Einnahme der belegten Brote blieben die Werte von Ghrelin über einen Zeitraum von 45 Minuten nahezu gleich und sanken dann deutlich von $460 \pm 55,6$ pg/ml bei 240 Minuten, bis nach 300 Minuten in den jeweils letzten Blutproben dieses Versuchs noch $370 \pm 48,3$ pg/ml gemessen werden konnten ($P < 0,05$) (Abbildung 5).

Das Hungergefühl war an diesem Versuchstag gleich zu Beginn mit einem Höchstwert von $88,3 \pm 3,31$ mm am intensivsten, nahm jedoch zügig ab und gelangte nach 45 Minuten zu einem Minimum bei $10,4 \pm 3,91$ mm; es folgte ein im Verlauf nur mäßiges Ansteigen bis auf $68,2 \pm 5,57$ mm nach 240 Minuten. Der Ausgangs- und zugleich Tiefstwert für die Sättigung betrug $2,8 \pm 1,38$ mm bei 0 Minuten, erreichte rasch nach 45 Minuten ein Maximum von $92,6 \pm 2,30$ mm, welches nach allmählichem Absinken erst im Zuge der zweiten Mahlzeit mit $87,5 \pm 4,54$ mm bei 285 Minuten annähernd wieder erreicht werden konnte (Abbildung 5).

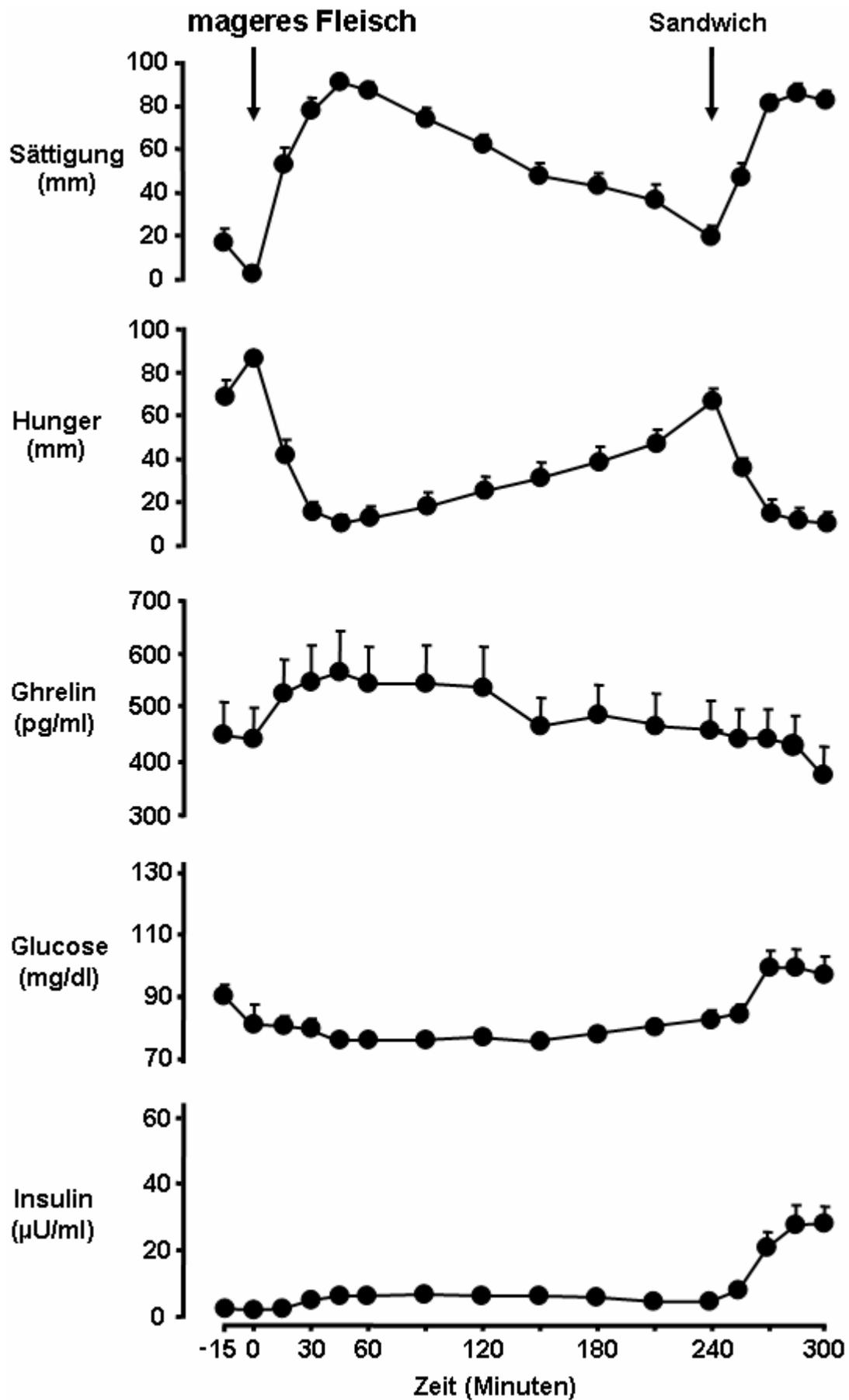


Abbildung 5: Effekt der proteinreichen Fleisch-Mahlzeit sowie einer Sandwichmahlzeit nach 240 Minuten, Verzehrmenge jeweils ad libitum, auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=14, Mittelwert ± SEM)

1.4 Obst-Mahlzeit

Der Verzehr von Obstsalat führte zu einer Reduktion der Ghrelinausschüttung ausgehend von einem Basalwert von $458 \pm 68,9$ pg/ml. Nach einem vorübergehenden Tief bei 45 bzw. 60 Minuten von 363 ± 52 pg/ml ($P < 0,05$) war wiederum ein kontinuierlicher Anstieg bis zum Erreichen eines Maximalwerts von $522 \pm 68,4$ pg/ml nach 240 Minuten zu beobachten (Abbildung 6). Trotz allmählicher Zunahme der Ghrelinkonzentration im Plasma erlangten die Messwerte innerhalb eines Zeitraumes von 120 Minuten im Anschluss an die Testmahlzeit nicht die Höhe ihres morgendlichen Ausgangspunktes, wenngleich jener Sachverhalt ohne statistische Signifikanz bleibt (Tabelle 3). Der Insulinspiegel erhöhte sich von zunächst $0,8 \pm 0,3$ μ U/ml bis auf ein Maximum bei $42 \pm 8,6$ μ U/ml nach 45 Minuten ($P < 0,05$), er sank jedoch anschließend rasch wieder auf seinen Ausgangswert ab. Nüchtern bei $85 \pm 2,5$ mg/dl liegend, führte die Einnahme des Obstes zu einem prompten Anstieg des Blutzuckers, für den nach Anwachsen auf maximal $111 \pm 4,4$ mg/dl bei 30 bzw. $109 \pm 5,0$ mg/dl bei 60 Minuten ($P < 0,05$), bereits 90 Minuten später, bis zum Servieren der zweiten Mahlzeit, lediglich Messwerte unterhalb seiner morgendlichen Ausgangsposition zu verzeichnen waren (Abbildung 6 und Tabelle 3). Nachdem die belegten Brote verzehrt wurden, sank das Ghrelin von $522 \pm 68,4$ pg/ml auf $397 \pm 49,0$ pg/ml ($P < 0,05$), begleitet von einem Anstieg von Insulin und Glucose (Abbildung 6).

Das Hungergefühl sank zunächst rasch auf ein niedriges Niveau mit Werten knapp über 20 mm zwischen 30 und 60 Minuten, stieg daraufhin aber deutlich wieder an bis ein Maximum von $93,0 \pm 3,38$ mm nach 240 Minuten erreicht war, welches in etwa den Angaben zum Zeitpunkt 0 entsprach. Das Höchstmaß an Sättigung von $87,8 \pm 3,06$ mm konnte erst mit den belegten Broten nach 285 Minuten erzielt werden, beim Obstsalat waren es nach 45 Minuten für kurze Zeit maximal $68,4 \pm 6,26$ mm (Abbildung 6).

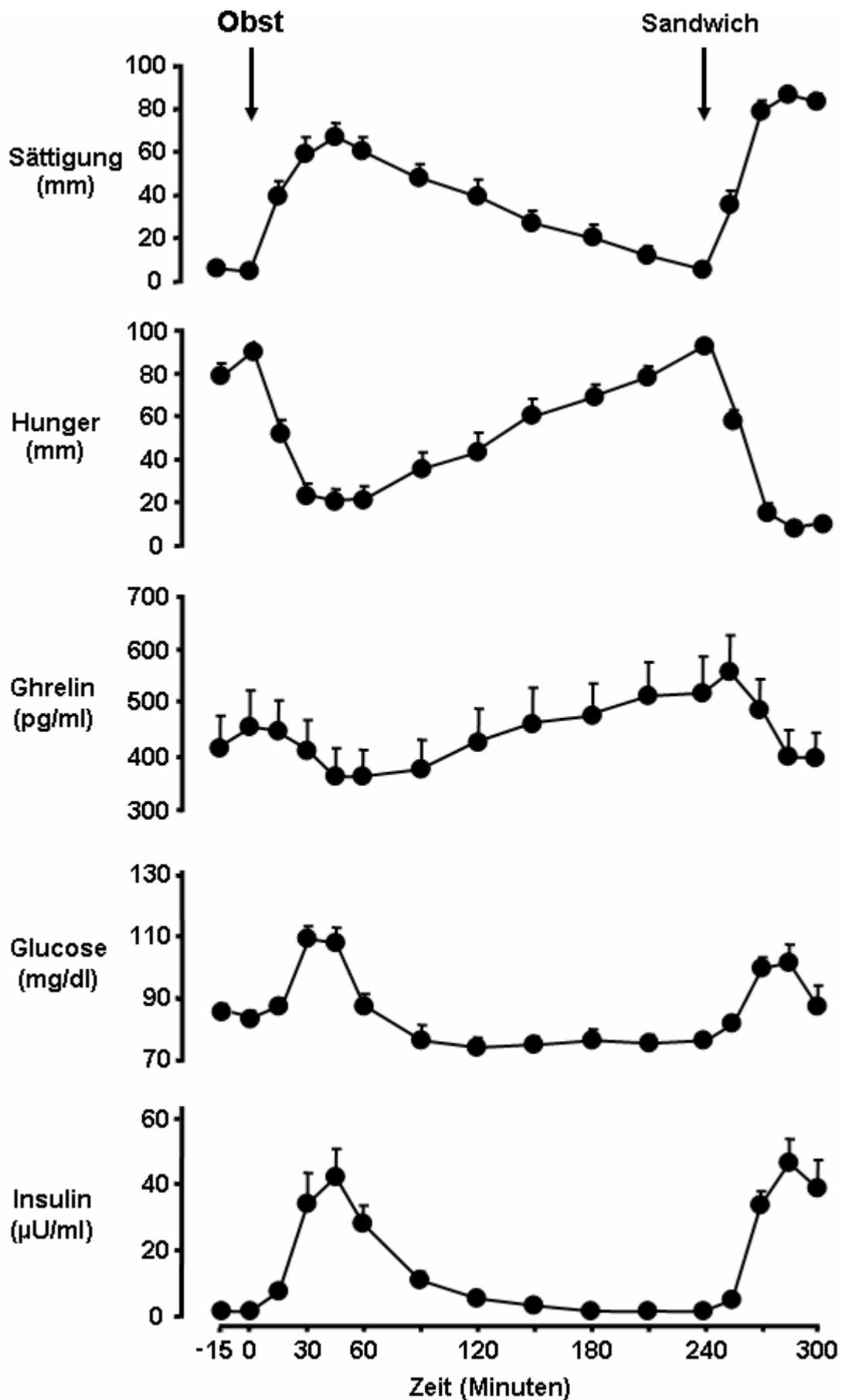


Abbildung 6: Effekt der Kohlenhydrate enthaltenden Obst-Mahlzeit, Verzehrmenge ad libitum und einer standardisierten Sandwichmahlzeit nach 240 Minuten auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=14, Mittelwert \pm SEM)

1.5 Gemüse-Mahlzeit

Mit der Einnahme von Gemüse stieg das Ghrelin, beginnend bei $414 \pm 58,3$ pg/ml im Nüchternblut, kontinuierlich an. Nach Erreichen eines Maximums von $560 \pm 84,5$ pg/ml bei 150 Minuten ($P < 0,05$) blieben die Werte weiterhin auf einem erhöhten Niveau, bis nach 240 Minuten die zweite Mahlzeit gereicht wurde. Zudem lagen sämtliche Plasmakonzentrationen des Hormons, die im Verlauf des Versuchstages gemessen werden konnten, deutlich oberhalb des morgendlichen Ausgangswertes (Tabelle 3). Das Insulin erhöhte sich innerhalb von 45 Minuten von zunächst $1,3 \pm 0,35$ μ U auf maximal $13,2 \pm 2,3$ μ U, erreichte jedoch bereits nach 120 Minuten wieder zügig sein Ausgangsniveau (Abbildung 7). Die Messwerte für die Plasmaglukose sanken von zu Beginn $88 \pm 3,5$ mg/dl auf $76 \pm 1,9$ mg/dl bei 90 Minuten, verblieben anschließend auf einer Höhe von 82 mg/dl bis 240 Minuten erreicht waren (Abbildung 7). Der vorerst leicht angestiegene Blutzucker war später zwischen 60 und 180 Minuten deutlich erniedrigt (Tabelle 3). Auf den Verzehr der belegten Brote erfolgte ein unmittelbarer Rückgang der Ghrelinkonzentration von $521 \pm 65,9$ pg/ml auf letztlich $373 \pm 44,2$ pg/ml bei 300 Minuten ($P < 0,05$), welcher begleitet wurde von einem rapiden Anstieg des Insulinspiegels bis auf $52 \pm 7,1$ μ U/ml nach 285 Minuten (Abbildung 7).

Ähnlich den mit Obstsalat erzielten Ergebnissen ergaben sich eindrucksvolle Veränderungen bei der Wahrnehmung von Hunger und Sättigung innerhalb der ersten beiden Stunden. Das Hungergefühl entwickelte sich beim Essen nur langsam zurück, stieg nach einem kurzzeitigen Tief von $17,9 \pm 5,15$ mm bei 60 Minuten umgehend wieder an und erreichte nach 240 Minuten einen Höchstwert von $92,4 \pm 3,15$ mm, der nunmehr sogar das morgendliche Maximum von $74,7 \pm 7,19$ mm bei 0 Minuten übertraf. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch das Sättigungsempfinden mit $13,6 \pm 6,65$ mm von den noch nüchternen Testpersonen höher bewertet, als nach 240 Minuten mit lediglich $4,1 \pm 2,16$ mm (Abbildung 7). Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Probanden morgens im nüchternen Zustand satter bzw. weniger hungrig fühlten als 4 Stunden nach dem Gemüse-Verzehr (Tabelle 3).

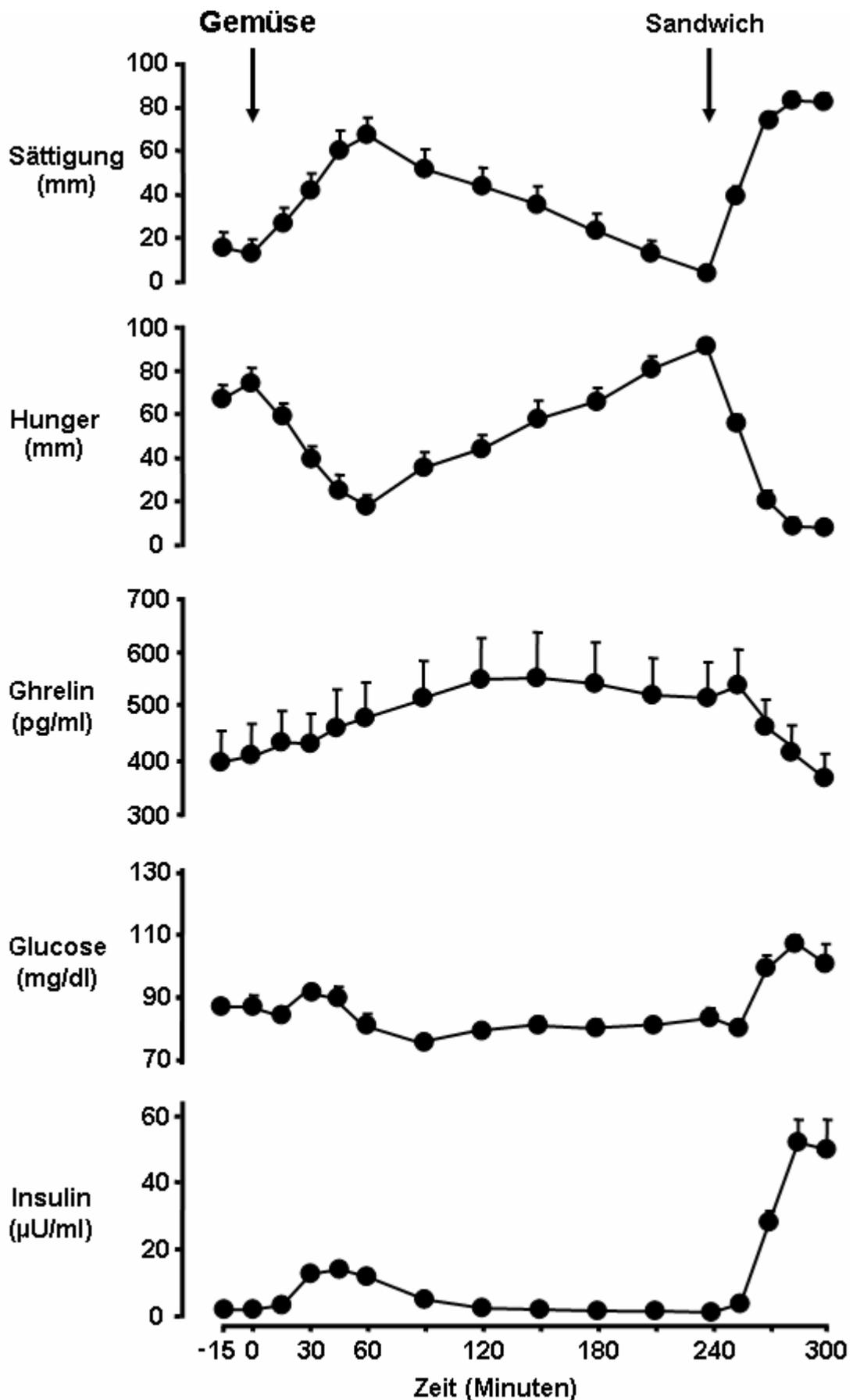


Abbildung 7: Effekt der Gemüse-Mahlzeit sowie einer Sandwichmahlzeit nach 240 Minuten, Verzehrmenge jeweils ad libitum, auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=14, Mittelwert \pm SEM)

2. Datenvergleich der verschiedenen Gerichte untereinander

2.1 Nahrungsmengen- und Energieaufnahme

Die bei den verschiedenen Testmahlzeiten aufgenommenen Lebensmittelmengen und die dazugehörigen Brennwerte sind in Tabelle 2 aufgeführt. Anhand dieser wird erkennbar, dass die aus den verschiedenen Nährstoffgruppen insgesamt aufgenommen Energiebeträge annähernd vergleichbar waren, auch wenn sich die jeweils verzehrten Lebensmittelmengen in Bezug auf das Gewicht doch deutlich voneinander unterschieden. So war der Konsum sowohl an Obst, als auch von Gemüse im Vergleich deutlich umfangreicher bis zum Erreichen eines Sättigungsgefühls, wobei der Eintrag an Kalorien aufgrund der geringeren Energiedichte deutlich niedriger lag.

Ebenfalls war zu beobachten, dass 240 Minuten nach Beginn der aus Obst oder Gemüse bestehenden Testmahlzeit, die jeweils höchste Anzahl an belegten Broten gegessen wurde, wohingegen im Anschluss an die fettreiche Mahlzeit der Verzehr am geringsten ausfiel.

Testmahlzeit	Fettreiches Fleisch	Proteinreiches Fleisch	Brot	Obst	Gemüse
Gewicht (g)	199 ± 33 ^{cd}	460 ± 68 ^{acd}	257 ± 21 ^{abcd}	693 ± 73	743 ± 57
Energiegehalt (kcal)	584 ± 96 ^d	551 ± 81 ^d	658 ± 54 ^d	434 ± 45 ^d	140 ± 11
Sandwiches					
Gewicht (g)	244 ± 31 ^{cd}	293 ± 32 ^{cd}	321 ± 31 ^{acd}	402 ± 35	396 ± 35
kcal	613 ± 75 ^{cd}	721 ± 79 ^{acd}	790 ± 77 ^{abcd}	988 ± 86	973 ± 85

Tabelle 2: Menge an Nahrungsmitteln, die von den jeweiligen Testmahlzeiten und von den nach 240 min gereichten Sandwiches verzehrt wurden und zugehöriger Energiegehalt (n=14, Mittelwert ± SEM). Maßzahl mit p < 0,05 statistisch signifikant gegenüber ^a fettreichem Fleisch, ^b proteinreichem Fleisch, ^c Obst, ^d Gemüse.

2.2 Hunger + Sättigungsgefühl verglichen mit der Ghrelinkonzentration

Eiweißreiche Kost scheint nicht nur am schnellsten, sondern auch am dauerhaftesten ein Sättigungsempfinden auslösen zu können. Ähnlich sättigend wirkte der Verzehr von Brot, welches wiederum den stärksten hemmenden Einfluss auf das Wiederauftreten eines Hungergefühls zeigte. Trotz annähernd vergleichbarer subjektiver Beurteilungen verhielten sich die zugehörigen Ghrelinwerte gegenläufig. Während die Ghrelin-Konzentration nach Einnahme von Kohlenhydraten sank, folgte auf die Ingestion von Proteinen ein weiterer Anstieg des Hormonspiegels, welcher auch im Verlauf stets über dem morgendlichen Ausgangsniveau verblieb.

Bei Betrachtung der Resultate von fettreicher Mahlzeit und Obst waren die Sättigungseffekte zwar insgesamt nicht so ausgeprägt wie bei Fleisch und Brot, jedoch war bei beiden das Maximum an Sättigkeit bereits innerhalb der ersten 60 min erreicht und noch 2 Stunden postprandial fast unverändert hoch. Nach dem Konsum von frischem Obst wurde zügiger wieder ein Hungergefühl wahrgenommen als nach dem Verzehr von Leberkäs'. Auch hier zeigten sich bei ähnlichen subjektiven Empfindungen vollkommen unterschiedliche Ghrelinwerte. Die Ingestion vor allem Fette enthaltender Nahrung führte zu einem Anstieg der Hormonsekretion mit, wenngleich quantitativ nicht so ausgeprägt, ähnlichem postprandialen Verlauf wie nach Protein-Zufuhr. Mit dem Verzehr des verschiedene Zuckerarten enthaltenden Obstes sank der Ghrelin Spiegel zunächst erwartungsgemäß ab. Etwa 120 min nach Beginn der Nahrungsaufnahme war jedoch der morgendliche Ausgangswert wieder erreicht, es folgte ein weiterer kontinuierlicher Anstieg der Ghrelinausschüttung. Gemüse gilt als klassische Sättigungsbeilage, erzeugte aber im Vergleich zu allen anderen Testgerichten das geringste Sättigungsempfinden bei den Probanden. Ferner zeigte sich hier auch am zügigsten ein Wiederauftreten von Hunger, bereits etwa 45 min nach Beendigung des Verzehrs. Da Gemüse überwiegend unverwertbare Kohlenhydrate und nur geringe Mengen resorbierbarer Zuckerarten enthält, zeigten sich kaum hemmende Effekte auf die Sekretion von Ghrelin. Bei kontinuierlich steigender Hormonkonzentration im Blut verblieben die Werte nach etwa 2 Stunden auf einem beständig hohen Niveau bis zum Verzehr der zweiten Tagesmahlzeit.

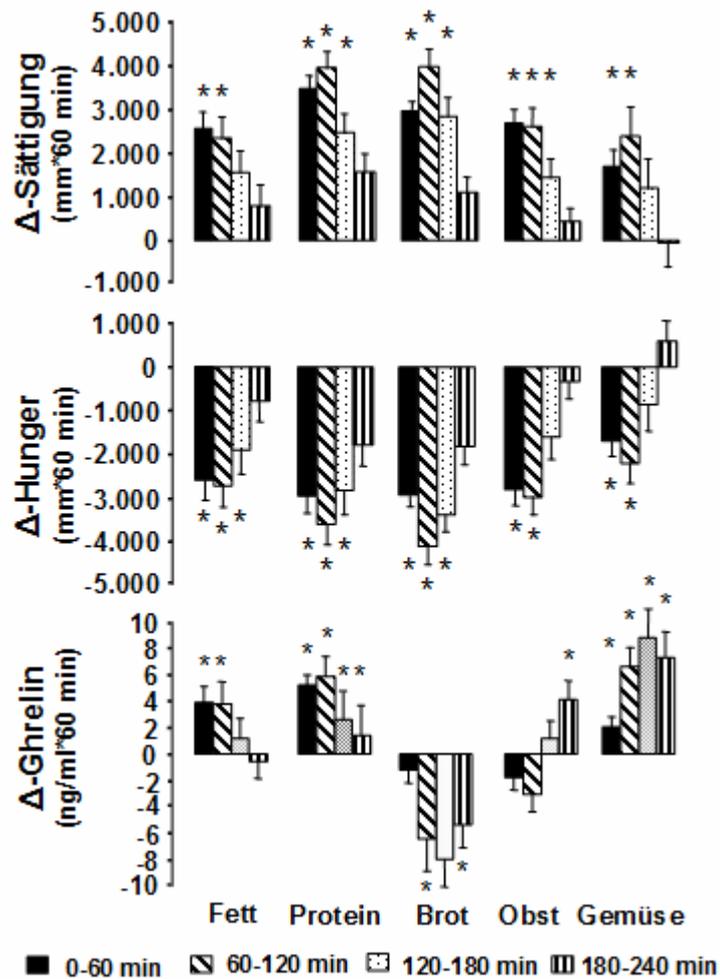


Abbildung 8: Einstundenintegrale von Plasma-Ghrelin, Hunger und Sättigungsgefühl in Abhängigkeit der eingenommenen Testmahlzeit, jeweils verglichen mit den morgendlichen Basalwerten (n=14, Mittelwert \pm SEM; * p < 0,05 oder weniger gegenüber Basalniveau)

2.3 Ghrelinspiegel im Vergleich zu Blutglucose und Insulinsekretion

Mit der Aufnahme resorbierbarer Kohlenhydrate steigt der Blutzuckerspiegel. In Abhängigkeit des Anflutens von Glucose wird von den β -Zellen des Pancreas Insulin sezerniert. Mittels komplexer physiologischer Prozesse ist beim Gesunden somit ein stets konstanter bzw. bedarfsadaptierter Glucosegehalt im Blut und die Bildung von Reserven für die Zeitintervalle zwischen den Nahrungsaufnahmen gewährleistet.

Während 2 Stunden nach dem Verzehr von Brot der Blutzuckerspiegel wieder bis auf seinen Basiswert abgesunken ist, zirkuliert selbst bei bereits normwertiger Glucosekonzentration weiterhin eine erhöhte Menge an Insulin.

Einen beinahe gegensätzlichen Verlauf zeigt die Ghrelin-Kurve, welches auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Höhe der im peripheren Blut messbaren Aktivität von Insulin und einer Hemmung der Ghrelinausschüttung hinweist.

Auf den Verzehr von Obst folgte ein deutlicher Glucoseanstieg bei im Vergleich zu Brot insgesamt geringerem Anfluten von Insulin und zügigerem Wiedererreichen des Basalniveaus. Auch bei dieser kohlenhydratreichen Testmahlzeit zeigte sich postprandial zunächst ein signifikantes Absinken der Ghrelinkonzentration, ferner konnte wiederum analog zum Rückgang der Insulin-Aktivität ein kontinuierlicher Ghrelinanstieg beobachtet werden.

Da die verwendeten Gemüsesorten kaum verwertbare Zuckerarten enthielten, zeigte sich lediglich eine geringfügige Anhebung des Blutzuckerspiegels, entsprechend niedrig war auch die konsekutive Insulin-Sekretion. Bei zunächst beinahe gleich bleibenden Ghrelinwerten war während des Absinkens von Insulin der größte Zuwachs an zirkulierendem Ghrelin zu verzeichnen.

Die Ingestion von Fett und Eiweiss hat keinen signifikanten Einfluß auf den Blutzuckerspiegel, somit bleibt auch die peripher messbare Insulin-Aktivität beinahe unverändert niedrig. In beiden Fällen folgte ein postprandialer Ghrelinanstieg, welcher im Zuge der proteinreichen Mahlzeit mit Abstand am deutlichsten ausfiel.

In Zusammenschau der Messergebnisse ist zu vermuten, dass verdauungsphysiologische Zusammenhänge zwischen der Höhe der peripheren Insulin-Aktivität und der Ghrelinkonzentration im Blut bestehen. Je stärker das verzehrte Lebensmittel eine Ausschüttung von Insulin stimuliert, desto ausgeprägter und länger andauernd zeigt sich eine Hemmung der Ghrelinfreisetzung. Diese Wechselwirkungen erreichen eine statistische Signifikanz im Sinne einer inversen Korrelation ($r = -0,434$; $P < 0,001$).

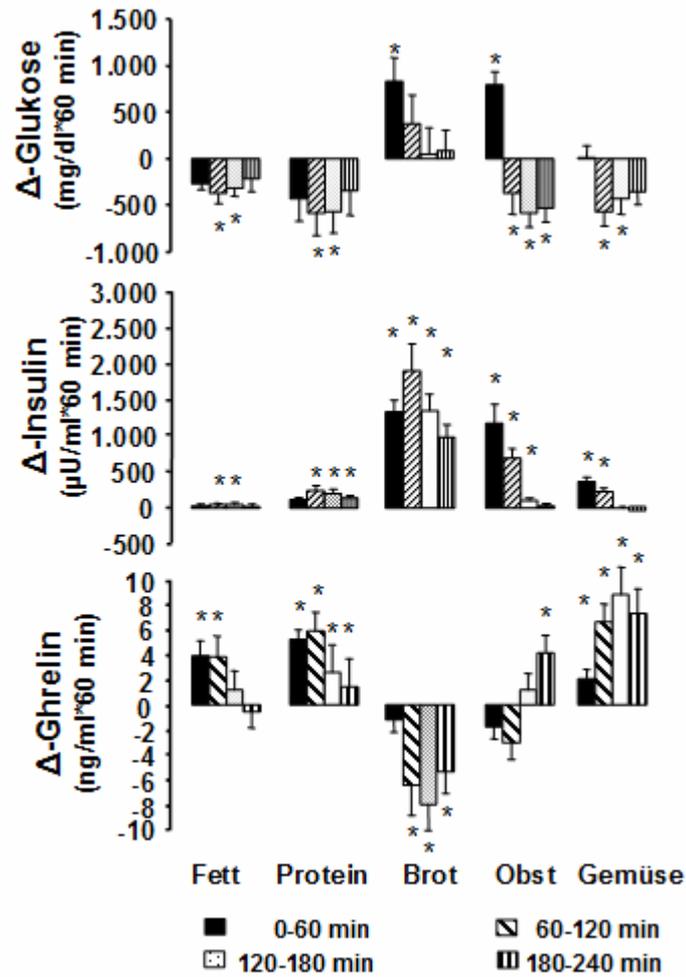


Abbildung 9: Einstundenintegrale von Plasma-Ghrelin, Glucose- und Insulinspiegel in Abhängigkeit der eingenommenen Testmahlzeit, jeweils verglichen mit den morgendlichen Basalwerten (n=14, Mittelwert \pm SEM; * p < 0,05 oder weniger gegenüber Basalniveau)

	Zeit			
	0-60 min	60-120 min	120-180 min	180-240 min
Ghrelin (pg/ml)				
Fetteiches Fleisch	3964 ± 1234*	3873 ± 1655*	1268 ± 1509	-526 ± 1377
Proteinreiches Fleisch	5335 ± 749*	5941 ± 1522*	2604 ± 2241*	1402 ± 2307*
Brot	-1159 ± 987	-6457 ± 2389*	-7968 ± 2119*	-5336 ± 1834*
Obst	-1774 ± 944	-3052 ± 1305	1230 ± 1260	4229 ± 1342*
Gemüse	2062 ± 825*	6746 ± 1400*	8905 ± 2166*	7433 ± 1890*
Insulin (µU/ml)				
Fetteiches Fleisch	16 ± 10.8	53 ± 18.9*	50 ± 26.5*	20 ± 23.2
Proteinreiches Fleisch	132 ± 37.0	263 ± 59.7*	228 ± 61.8*	154 ± 44.3*
Brot	1601 ± 202.6*	2078 ± 395.1*	1568 ± 265.1*	1105 ± 191.7*
Obst	1408 ± 235.2*	757 ± 134.4*	122 ± 32.7*	12 ± 19.3
Gemüse	436 ± 67.9*	247 ± 56.8*	-8 ± 21.4	-44 ± 17.4
Glucose (mg/dl)				
Fetteiches Fleisch	-263 ± 71.9*	-374 ± 114.5*	-318 ± 88.6*	-220 ± 132.1
Proteinreiches Fleisch	-429 ± 238.5	-577 ± 247.1*	-569 ± 224.2*	-349 ± 255.6
Brot	827 ± 260.6*	379 ± 294.8	53 ± 272.9	81 ± 222.7
Obst	793 ± 141.1*	-366 ± 233.6*	-580 ± 153.5*	-533 ± 151.2*
Gemüse	8 ± 124.7	-571 ± 145.7*	-427 ± 173.2*	-357 ± 138.4
Hunger (mm)				
Fetteiches Fleisch	-2597 ± 432*	-2723 ± 482*	-1904 ± 532*	-780 ± 472
Proteinreiches Fleisch	-2960 ± 372*	-3607 ± 513*	-2835 ± 541*	-1783 ± 465
Brot	-2938 ± 256*	-4116 ± 430*	-3387 ± 387*	-1820 ± 437
Obst	-2818 ± 377*	-2993 ± 542*	-1609 ± 542	-349 ± 394
Gemüse	-1700 ± 348*	-2204 ± 538*	-870 ± 591	569 ± 489
Sättigung (mm)				
Fetteiches Fleisch	2558 ± 441*	2348 ± 507*	1556 ± 505	792 ± 516
Proteinreiches Fleisch	3474 ± 327*	3952 ± 398*	2483 ± 440*	1569 ± 451
Brot	2967 ± 250*	3968 ± 420*	2840 ± 447*	1099 ± 400
Obst	2683 ± 367*	2623 ± 470*	1454 ± 456	440 ± 336
Gemüse	1703 ± 430*	2396 ± 728*	1210 ± 712	-55 ± 586

Tabelle 3: Einstundenintegrale der postprandialen Verläufe von Ghrelin, Insulin und Glucose im peripheren Blut und zugehörige Hunger- und Sättigungsraten in 60-minütigen Intervallen nach Verzehr fett-, protein- und kohlenhydratreicher Kost, sowie von Obst und Gemüse (Mittelwert ± SEM, n=14; * p < 0,05 oder weniger gegenüber Basalniveau)

Diskussion

Neben dem Bedürfnis nach Schlaf ist der innere Antrieb dem Organismus durch Essen und Trinken Nährstoffe zuzuführen eine Grundvoraussetzung für das Überleben von Mensch und Tier. In den Gesellschaften der Industrienationen spielt dieser existenzielle Aspekt der Ernährung kaum noch eine Rolle. Nahrung steht im Grunde rund um die Uhr zur Verfügung, die Beschaffung und Zubereitung verlangt zumeist, gemessen an der Menge von zugeführten Kalorien, keinen allzu hohen körperlichen Tribut. Aus ernährungsmedizinischer Sicht gleicht die individuelle Lebensrealität der modernen Zivilisation – etwas überspitzt formuliert – einem Schlaraffenland.

Die Folgen inadäquat hoher Energiezufuhr und ungesunder Ernährungsgestaltung bei kontinuierlich schwindendem Abverlangen körperlicher Leistung im Alltag haben sich unlängst zu einem gesundheitsökonomischen Desaster entwickelt. So werden von der GKV für Deutschland adipositas-assoziierte Behandlungskosten von jährlich 12,8 Milliarden Euro veranschlagt, entsprechend einem Anteil von 9 % der Gesamtausgaben [53]. Ferner liegen die Kosten für die medizinische Versorgung eines Patienten mit Adipositas im Schnitt 50% über denen eines Normalgewichtigen [14].

Allein in Deutschland waren in 2003 rund 70 Prozent der Männer und 50 Prozent der Frauen übergewichtig mit einem BMI ab 25 kg/m^2 [93]. Auch wenn der Body-Mass-Index sich als indirekte Größe lediglich am Gesamtkörpergewicht orientiert und damit beispielsweise die Muskelmasse eines Athleten nicht berücksichtigt, erlaubt er doch hinreichend Rückschlüsse auf den Körperfettanteil. Und die Entwicklung der BMI-Statistiken der letzten Jahre verdeutlicht eine Besorgnis erregende Tendenz. Die Folgen zu hoher Körpermasse und der damit einhergehenden Zivilisationskrankheiten wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, beschleunigtem Verschleiß von Gelenken und Knochenapparat etc. und letztlich einer sinkenden Lebenserwartung werden fortwährend auch in der Laienpresse und den elektronischen Medien thematisiert. Der Versuch, das Gebot der Gesunderhaltung als gesellschaftliche Norm zu etablieren ist bisher jedoch kläglich gescheitert.

Bereits im Kindesalter wird der Grundstein für die spätere Lebens- und Ernährungsweise gelegt. In der EU lag die Prävalenz von Übergewicht in der Gruppe der Minderjährigen im Jahre 2002 bei 24 % und damit schon 5 Prozentpunkte über dem in den 80er Jahren für 2010 errechneten Peak [62]. Kinder mit solcherlei Gewichtsproblemen werden überdies mit hoher Wahrscheinlichkeit später adipöse Erwachsene sein [50] und damit die Prävalenz der sogenannten Wohlstandskrankheiten wie dem Metabolischen Syndrom und den Folgen von Überernährung weiterhin zunehmen [13].

Möglichkeiten einer Gegensteuerung gibt es schon heute viele, jedoch mit äußerst unterschiedlichen Erfolgsquoten und darüber hinaus oft verbunden mit individuellen Risiken. Neben der gezielten Veränderung der Lebensgewohnheiten, einer bewussten Ernährung und mehr Bewegung, existieren psychotherapeutische und pharmakologische Behandlungsansätze bis hin zu chirurgischen Interventionen, die stets auch den patienteneigenen psychosozialen Kontext berücksichtigen müssen. Die weltweite Forschung sorgt zwar fortwährend für neue Erkenntnisse, viele ernährungsphysiologische Mechanismen und vor allem deren Nutzen für den Organismus sind derzeit jedoch noch völlig unklar.

1. Regulation von Hunger und Sättigung

1.1 Zentralnervensystem

Der Hypothalamus ist die zentrale Schaltstelle für die komplexen Regulationsvorgänge der Nahrungsaufnahme. Dort werden externe Reize, wie optische, olfaktorische und gustatorische Sinneseindrücke mit internen Signalen, wie dem Blutzuckerspiegel oder Peptiden gastrointestinalen Ursprungs verarbeitet. Langfristiges Ziel ist dabei die Sicherstellung einer ausreichenden Nährstoffzufuhr und darüber hinaus das Anlegen von Energiespeichern, um so stets ein Überleben des Individuums gewährleisten zu können. Bereits Mitte des vergangenen Jahrhunderts konnte anhand eines Tiermodells demonstriert werden, dass bilaterale Läsionen der ventromedialen Hypothalamusregion zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme und schließlich zur Adipositas führen [55], während mit der Zerstörung der lateralen Hypothalamusanteile eine entgegengesetzte Wirkung erzielt werden kann [98]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde dem ventromedialen Hypothalamus (VMH) ein Sättigungszentrum und dem lateralen Hypothalamus (LH) ein Hungerzentrum zugeordnet, die sich gegenseitig beeinflussen. Einem weiteren Areal des Hypothalamus, dem Nucleus dorsomedialis (DMN) [159] und dem an der basalen Seitenwand des dritten Ventrikels liegenden Nucleus paraventricularis (PVN) wurden ebenfalls hemmende Einflüsse auf den Appetit zugeschrieben [160].

Anliegend am dritten Ventrikel, wo die Blut-Hirn-Schranke am durchgängigsten ist, befindet sich der Nucleus arcuatus (ARC). Zirkulierende Sättigungsfaktoren beeinflussen die Aktivität der dort befindlichen Neuronen, welche mit den verschiedenen hypothalamischen Nuclei in Verbindung stehen. Diese Kernareale wiederum bilden ein eigenes neuronales Netzwerk und geben Rückmeldung an den Nucleus arcuatus. Die ARC-Neuronen projizieren in vielerlei ZNS-Regionen, darunter den Nucleus tractus solitarii

(NTS) im Hirnstamm, Amygdala (limbisches System), Nucleus accumbens (Basalganglien) und zerebralen Cortex, bilden aber auch Verknüpfungen mit dem Bulbus olfactorius, dem Tractus retino-hypothalamis und der Area postrema [54; 102; 116]. Der Nucleus arcuatus ist dabei mehr als eine reine Schaltstelle, denn dort werden ebenfalls zahlreiche Peptide und Neurotransmitter gebildet. Dieses komplexe Netzwerk verarbeitet alle externen und körpereigenen Signale, modifiziert unser Essverhalten und dient dabei der Bildung individueller Ernährungsmuster durch Entwicklung eines persönlichen Erfahrungsschatzes und die Entstehung von Affekten. Somit ist es möglich Appetit und Hunger zu induzieren, Sättigung und Aversionen hervorzurufen oder Belohnungs- und Glücksgefühle zu erzeugen.

Im Zuge der Erforschung dieser Prozesse tauchen immer wieder bekannte und neue Transmittersubstanzen auf, denen man eine auf die Nahrungsaufnahme stimulierende (= orexigene) oder hemmende (= anorexigene) Wirkung nachweisen konnte.

Orexigene Effekte wurde nachgewiesen für:

- Neuropeptide Y (NPY) [18; 33; 64; 142]
- Melanin concentrating hormone (MCH) [33; 36; 85; 112]
- Agouti related peptide (AGRP) [36; 85; 106; 123]
- Galanin [33]
- Orexin A und B [33; 64]
- endogene Opioid / β -Endorphin [2; 12; 45; 63; 91; 99; 141]
- Noradrenalin (α 2-Rezeptor) [114]
- Gamma-Aminobutyrat (GABA) [45; 67]
- Ghrelin [66; 101; 163]
- Anandamid [51; 157; 158]

Anorexigene Effekte zeigten:

- α -Melanocyte stimulation hormone (α -MSH) [109; 114; 151]
- Corticotropin releasing factor (CRF)
- Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) [73; 74; 75]
- Glucagon like peptide 1 (GLP-1) [76; 146; 152]
- Glukagon
- Thyrotropin releasing hormone (TRH)
- Interleukin β (IL- β)
- Cholecystinin (CCK) [129; 131; 133]

- Urocortin
- Neuropeptin
- Enterostatin
- Amylin
- Oxytocin
- Bombesin
- Serotonin [9]
- Dopamin [79]
- Histamin
- Noradrenalin (α 1-Rezeptor, β 1-Rezeptor) [78; 79; 114]

Aus der Gruppe der orexigen wirksamen Botenstoffe soll an dieser Stelle exemplarisch das Neuropeptid Y (NPY) genannt sein. Zu den zahlreichen bisher bekannten peripheren Wirkungen wie Modulation von Insulinfreisetzung und Magen-Darm-Motilität, konnte eine zentrale Unterdrückung der Sättigungssignale und damit eine umfangreichere Nahrungsaufnahme, insbesondere von Kohlenhydraten, beobachtet werden [143]. Noradrenalin wiederum kann als einziger Transmitter sowohl die Nahrungsaufnahme steigern als auch hemmen, abhängig von der Art des Rezeptors, an den gebunden wird. Im Nucleus paraventricularis stimuliert er nicht nur das Fressverhalten, sondern steigert selektiv die Aufnahme von Kohlenhydraten [92].

Bei diesen Botenstoffen muss unterschieden werden, dass neben direkt nachgewiesenen Wirkungen, z.B. durch Instillation in die Liquorräume, indirekte Effekte, z.B. durch Blockade spezifischer Rezeptoren, beobachtet wurden, die zu diesen Erkenntnissen geführt haben. Darüber hinaus arbeitet auch hier der Organismus so ökonomisch, dass nicht ausschließlich einem Transmitter allein eine bestimmte Funktion zugeteilt ist, sondern dass das konkrete Wirkungsergebnis zumeist ein Resultat agonistischer und/oder antagonistischer Wirkungsbeziehungen verschiedener Teilsysteme ist. Dabei spielen Signale aus der Peripherie, z.B. der Zustand der Magendehnung, eine bedeutende Rolle. Ferner zeigten zahlreiche Versuche am Tiermodell, insbesondere anhand von Knock-out-Mäusen, dass die isolierte Ausschaltung eines Regulators zumeist durch andere, weiterhin funktionierende physiologische Stellsysteme kompensiert wird, welches einen Tod des Individuums durch Verhungern in Folge eines fehlenden Fressantriebes verhindern soll. Längst sind noch nicht alle molekularen Einflussgrößen und Regelsysteme identifiziert. Sicher ist jedoch, dass die Nahrungsaufnahme über mannigfaltige Kurz- und Langzeitsignale aus dem Körper und der Umwelt gesteuert wird und dass der

Hypothalamus als zentrale Schaltstelle dieser komplexen Vorgänge angesehen werden kann.

1.2 Gastrointestinaltrakt

Unmittelbar im Anschluss an die sogenannte cephal Phase der Nahrungsaufnahme, in der bereits Geruch und taktile Reize beim Kauen eine Erhöhung der Magensaftsekretion bewirken, werden mit dem Vollzug des Schluckaktes dehnungssensible Rezeptoren des Pharynx und des Ösophagus stimuliert. Über einen Reflexbogen des Nervus vagus wird der gastrale Ruhetonus gesenkt (rezeptive Relaxation) und der Magen füllt sich sukzessive. Die damit einhergehende Dehnung der Magenwand führt zur Aussendung von Sättigungssignalen über Vagusafferenzen [1]. Versuche am Tiermodell zeigten, dass das Ausmaß der Magendehnung entscheidenden Einfluss auf Dauer und Umfang der Futteraufnahme hat [41; 138; 164]. Im Humanexperiment konnte mit Hilfe eines beliebig füllbaren Magenballons ab einem Volumen von 400 ml ebenfalls eine deutliche Reduktion der Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden [6; 40; 72; 94].

Wasser allein kann, unabhängig von zugeführter Menge und damit verbundener gastral Dehnung, keinen Sättigungseffekt erzeugen, da sich der Magen rasch wieder entleert. Selbst bei gleichzeitiger Einnahme von fester Kost wird eine Flüssigkeitsmenge von etwa 250 ml den Magen bereits nach 10 Minuten wieder verlassen haben [87]. Hingegen hat Wasser als Volumen gebender Bestandteil von Lebensmitteln im Zusammenhang mit einer längeren gastral Verweildauer Einfluss auf das Sättigungsgefühl [59; 87; 119; 128]. Die Höhe der mit der Mahlzeit zugeführten Energie scheint nicht von Bedeutung zu sein, jedoch haben die relative Nährstoffzusammensetzung und die Konsistenz bzw. Darreichungsform der Kost Einfluss auf die Zeitdauer bis zum Erreichen bzw. das Ausmaß des Sättigungsempfindens [61; 111; 148]. So erfolgt bei der Ingestion flüssiger oder weicher Nahrung ein zwischen 12,4 und 19 % höherer Gesamtkalorieneintrag gegenüber fester Kost mit vergleichbarer Energiedichte [90; 100]. Letztere verlangt zudem eine größere Kauarbeit beim Verzehr, welches eine weitere, den gastral Mechanismen vorgeschaltete Einflussgröße der akuten Sättigung darstellen könnte. Interessanterweise nahmen Ratten, denen ausschließlich ein weiches, leicht konsumierbares Futter angeboten wurde, innerhalb von 26 Wochen deutlicher an Gewicht zu als ihre Artgenossen aus der Standardfutter-Kontrollgruppe [104]. Die Kombination fester Nahrung mit stark zuckerhaltigen bzw. alkoholischen Getränken führt ebenfalls zu einer insgesamt deutlich erhöhten Energiezufuhr, da sich die ad libitum-Verzehrmenge dadurch nicht reduziert [28; 89; 90; 122].

Die Bedeutung der in einer Mahlzeit anteilig enthaltenen Nährstoffkombination aus Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten für die Induktion der akuten Sättigung mit Beenden des Essvorgangs wird bis heute kontrovers diskutiert. Sicher ist, dass je höher die Nährstoffdichte und damit der Energiegehalt im Chymus ist, desto verzögert erfolgt die Magenentleerung in das Duodenum und umso länger registrieren gastrale Dehnungsrezeptoren einen erhöhten Füllstand [60]. Gastrektomierte haben kein Hungergefühl und ein gestörtes Sättigungsempfinden, müssen Lernen nach der Uhr zu essen [107].

Während bei Ratte und Hund in erster Linie der Magen als für die akute Sättigung entscheidender Teil des Verdauungstraktes proklamiert wurde [30; 47; 57; 65; 70; 81; 97; 138; 164], konnten beim Rhesusaffen gleichfalls bedeutsame intestinale Mechanismen nachgewiesen werden [42]. Später zeigte sich, dass eine hohe Konzentration von Fetten im Dünndarm den Antrieb zur Nahrungsaufnahme hemmt, für die anderen Makronährstoffe konnten keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden [154; 155; 156]. Jedoch bleibt anzumerken, dass bei hohem intestinalen Fettgehalt die Magenentleerung langsamer verläuft und die beobachteten Sättigungseffekte möglicherweise vorwiegend auf die längere Verweildauer zurückzuführen sind. Humanexperimente bei denen eine Nährlösung direkt in das Duodenum perfundiert wurde, haben keinen Einfluss auf die perorale Nahrungsaufnahme gezeigt [103; 132], hingegen war bei gastral Applikation der gleichen Lösung via Magensonde die Verzehrmenge signifikant geringer [132].

Zusammenfassend scheint daher auch beim Menschen der Magen den für die periphere Regulation des Sättigungsempfindens einflussreichsten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes darzustellen [128].

1.3 Signalwege zwischen Verdauungstrakt und Gehirn

Der größte Nerv des Parasympathicus, der Nervus vagus, stellt den bedeutsamsten Verbindungsweg zwischen Gastrointestinaltrakt und Zentralnervensystem dar.

Die zum Teil gegensätzlichen Wirkungen der den Verdauungstrakt versorgenden Efferenzen werden in der Medulla oblongata koordiniert. Die zugehörigen afferenten Leitungsbahnen leiten für die Regulation der Nahrungsaufnahme bedeutsame Informationen, z.B. über das Ausmass der Magendehnung, zum Gehirn. Seine Gegenspieler bilden die dem Grenzstrang (Truncus sympathicus) entstammenden Nervi splanchnici mit dem Plexus coeliacus.

Durch zahlreiche Verbindungen mit dem benachbarten Ganglion mesentericum superius werden beide als Plexus solaris zusammengefasst, in den auch parasympathische Fasern

des Nervus vagus einstrahlen. Von dort ziehen die Nervenfasern mit den Blutgefäßen zu den lokalen Geflechten der Oberbauchorgane.

Die erste zentrale Signalverarbeitungsstelle außerhalb des ZNS stellt das Ganglion coeliacum dar. Zugehörige afferente Fasern leiten viszerosensible Informationen der Bauchorgane an das Ganglion, dort erfolgt eine Modulation durch Verstärkung oder Hemmung dieser Impulse. Mittels Verbindungen zu efferenten Neuronen können wiederum entsprechende Impulse ausgelöst werden, sodass u.a. gastrointestinale Motorik und Durchblutung koordiniert werden können.

Nicht nur nach Magenteilresektion oder Gastrektomie, auch bei Durchtrennung von Vagusfasern, beispielsweise im Rahmen tumorchirurgischer Eingriffe, zeigt sich bei den meisten Patienten daraufhin das Hungergefühl deutlich verringert [71]. Bei afferent vagotomierten Ratten war die durch jene Leitungsbahnen neuronal vermittelte Induktion von Sättigung bei volumetrischer Dehnung der Magenwand aufgehoben, die nährstoffabhängigen Effekte blieben jedoch erhalten [44]. Im Rahmen einer weiteren Versuchsreihe wurde Ratten operativ ein Zweitmagen angelegt. Obwohl dieser keinerlei Verbindung zum Nervensystem des Nagetiers hatte, konnte durch Instillation einer Nährlösung in das Magentransplantat eine vergleichbare Hemmung der Nahrungsaufnahme erreicht werden, wie nach Applikation der gleichen Menge in den natürlichen Magen [69]. Ferner fielen bei diesen Tieren nach bilateraler afferenter Vagotomie kaum Änderungen im Fressverhalten auf, sogar das Körpergewicht blieb mittelfristig nahezu konstant [130]. Diese Beobachtungen deuten auf hormonelle Regulationsmechanismen hin, die möglicherweise den Ausfall neuronaler Signale kompensieren können.

Bereits Ende der 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts fanden sich im Tierversuch erste konkrete Anhaltspunkte für hormonbedingte Einflüsse auf das Sättigungsempfinden, als man Blut satt gefressener in nüchtere Ratten transfundierte, welches daraufhin bei diesen Tieren zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme geführt hatte [26; 27].

Als Beispiel für das Funktionsspektrum eines Hormons des Gastrointestinaltraktes sei hier das bereits im Jahre 1928 von Ivy und Oldberg entdeckte Pancreozymin (= Cholecystokinin / CCK) genannt. Angeregt durch Fette und Aminosäuren im Chymus wird es von enteroendokrinen Zellen des Duodenums und Jejunums sezerniert [52]. Das periphere Hormon stimuliert Gallefluss und Pancreassekretion sowie die Motilität von Dünn- und Dickdarm. Zentral durch CCK-Neurone im Gehirn freigesetzt wirkt das Polypeptid im Hypothalamus hemmend auf die Nahrungsaufnahme. Dieser Effekt konnte mit Hilfe spezifischer Rezeptor-Antagonisten sowohl für endogenes, als auch für exogen

appliziertes CCK nachgewiesen werden [31; 129; 131; 133]. Für die dem Magen entstammenden Hormone Somatostatin und Gastrin zeigten sich nach intravenöser Gabe sowohl in physiologischen, als auch in unnatürlich hohen Dosen wiederum keine signifikanten Veränderungen von Nahrungsaufnahme und Sättigungsempfinden [130; 135].

1.4 Einfluss der einzelnen Nährstoffgruppen und der Energiedichte in Lebensmitteln auf die Nahrungsaufnahme

Neben der Induktion von Sättigungssignalen durch Dehnung der Magenwand, werden Hungergefühl und Essverhalten durch Nährstoffzusammensetzung, Energiedichte und Konsistenz des Chymus beeinflusst (s.o.). Bei Untersuchungen der durch die einzelnen Nährstoffgruppen erzielbaren Sättigungseffekte zeigten sich nach Gabe identischer Volumina von Kohlenhydraten oder Fetten vergleichbare Resultate [16]. Nach Ingestion von Eiweiss wurde im Vergleich zu den beiden anderen Makronährstoffen teilweise ein ausgeprägteres Sättigungsempfinden beobachtet, ferner zeigte sich nach isolierter Zufuhr von Kohlenhydraten eine erhöhte Nahrungsaufnahme bei der darauffolgenden Mahlzeit [77; 110]. Einige Veröffentlichungen beschrieben zwar ein gesteigertes Hungergefühl nach dem Verzehr kohlenhydratreicher Kost, dennoch war die anschließende Verzehrmenge dadurch nicht signifikant größer [56; 145]. Andere Humanexperimente zeigten wiederum keinerlei charakteristische Unterschiede in der Sättigungswirkung der überwiegend enthaltenen Nährstoffgruppe bei isoenergetischen Verzereinheiten; die Probanden entwickelten in analogen Zeiträumen wieder Appetit und aßen vergleichbare Mengen von der Folgemahlzeit [153]. Problematisch für Interpretationen und Rückschlüsse anhand aller dieser beobachteten Effekte ist, dass bei „realitätsnahen“ Essversuchen zu isolierten Makronährstoffen eine direkte Vergleichbarkeit vielfach nicht gegeben ist, da identische Lebensmittelgewichte zumeist weder gleiche Zufuhrvolumina und noch weniger übereinstimmende Kalorieneinträge bedeuten. Zwar ist anhand der bisherigen Datenlage am ehesten davon auszugehen, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer charakteristischen Sättigungswirkung von Kohlenhydraten, Proteinen oder Fetten bestehen [29; 39; 110; 121; 153] bei Betrachtung der verschiedenen Brennwerte von durchschnittlich etwa 17 kJ/g gegenüber 39 kJ/g stellt sich jedoch die Frage, inwiefern der Energieeintrag durch die Nahrung eine Sättigungsdeterminante darstellen könnte.

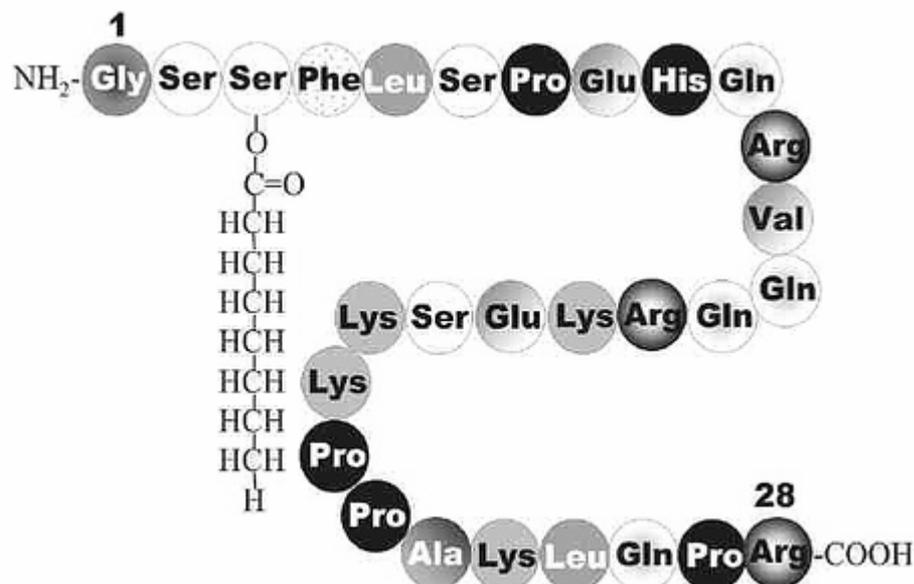
Entsprechende zahlreiche Studien sowie die vorliegende Arbeit zeigten, dass die spätere Verzehrmenge unabhängig von der Energiedichte bzw. dem Kaloriengehalt

einer vorangegangenen Testmahlzeit ist. Beispielsweise führte eine sukzessive Erhöhung des täglichen Kalorieneintrages über eine Woche zu keinerlei Reduktion der Nahrungsaufnahme [144]. Auch kann man die Energiedichte durch Erhöhung des Fettanteils oder durch Zugabe schnell resorbierbarer Zucker bedeutend steigern, sowohl die subjektive Sättigungsdauer als auch die Tagesverzehrmenge bleiben davon mittelfristig unbeeinflusst [10; 11; 32; 46; 118; 120; 130]. Es erfolgt demnach kein endogen gesteuerter Ausgleich einer „Kaloriensünde“ im Sinne einer in Folge verringerten Nahrungsaufnahme durch schnelleres Auftreten eines Sättigungseffektes. Dieser Sachverhalt ist definitiv als einer der Faktoren für die steigende Zahl der Übergewichtigen zu werten. Eine Studie zeigte eindrucksvoll, dass bereits innerhalb von 14 Tagen bei sonst unveränderten Essgewohnheiten eine signifikante Gewichtszunahme durch fettreiche Ernährung erreicht werden kann [83].

2. Ghrelin

2.1 Allgemeine Daten und Eigenschaften

Ghrelin wurde im Rahmen der Erforschung endokriner Faktoren des Körperwachstums im Jahre 1999 von der Gruppe um die japanischen Wissenschaftler Masayasu Kojima und Kenji Kangawa entdeckt [68]. Es handelt sich um ein Peptidhormon, bestehend aus 28 Aminosäuren, mit der Primärstruktur:



An dritter Stelle ist die Aminosäure Serin mit Octansäure verestert. Diese Modifikation ist essentiell für die Bioaktivität des Hormons und die Passage der Blut-Hirn-Schranke [5]. Die Molekülmasse beträgt 3370,91 Da.

Die Synthese erfolgt in X/A-ähnlichen endokrinen Zellen der Magenschleimhaut vorwiegend im Fundusbereich, in geringem Maße auch vom übrigen Verdauungstrakt [24; 80].

Die Bezeichnung Ghrelin ist abgeleitet aus dem englischen Growth Hormone Release Inducing (Wachstumshormon freisetzend), ferner steht das Kürzel „ghre“ im Proto-Indo-Europäischen Sprachraum für grow (wachsen) [68].

Bereits 1996 wurde der zugehörige Rezeptor GHS-R als Andockstelle für künstliche growth-hormone-secretagogues (GHS) zur Freisetzung von Wachstumshormon identifiziert [58]. Die größte Rezeptordichte weisen Hypophyse und Hypothalamus auf, jedoch auch in anderen Organen, darunter Herz, Pancreas, Milz und Schilddrüse, wird dieser Hormonrezeptor exprimiert [43; 49; 58]. Man unterscheidet zwei Formen: Typ 1a, bestehend aus sieben, und 1b mit fünf Transmembran-Domänen, wobei erstgenannter die funktionell aktive Form darstellt [58]. Eine Bindung von Ghrelin als endogener Ligand des GHS-R1a führt zu einer Phospholipase C-vermittelten Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Speichern, darüber hinaus erfolgt durch Hemmung von Kaliumkanälen ein Ca^{2+} -Einstrom aus spannungsabhängigen L-Kanälen [17]. Die Bedeutung des zweiten Subtyps ist bislang nicht ausreichend geklärt. Ghrelin kann weder an GHS-R1b binden, noch wurden andere Effekte beobachtet, obgleich dieser Rezeptor in zahlreichen Geweben des menschlichen Körpers zu finden ist [43; 58; 140].

Im Zuge der weiteren Erforschung der GHS-Rezeptor-vermittelten Stoffwechselprozesse wurde bei den Versuchsratten unter anderem auch eine Gewichtszunahme beschrieben, ferner zeigten Tschöp et al., dass sich der respiratorische Quotient in Richtung Lipogenese verschiebt [84; 105]. Mit dem direkten Nachweis einer orexigenen Wirkung bei Nagetieren und Mensch stand das Hormon zunehmend im Focus des wissenschaftlichen Interesses [20; 68; 149]. Kurz drauf zeigte sich, dass diese Effekte nicht nur dosisabhängig, sondern bei cerebraler Applikation deutlicher ausgeprägt sind und länger andauern als bei peripherer Gabe. Die durch kontinuierliche Ghrelinzufuhr bedingte Appetitsteigerung mit reduzierter Nutzung der vorhandenen Fettreserven konnte bei Ratten und Mäusen sogar eine Adipositas induzieren [149].

Als zentrale Schaltstellen wurden vor allem der Nucleus arcuatus (ARC) und eine Gruppe von Neuronen nahe dem dritten Ventrikel identifiziert [19; 86]. Von dort ziehen Projektionen zu hypothalamischen Arealen, die positiv sind für Neuropeptide Y (NPY) und

Agouti related peptide (AgRP), Transmitter welche ebenfalls orexigene Effekte vermitteln [18; 36; 85; 106; 142; 143]. Bei Anwendung spezifischer Antagonisten gegen NPY und AgRP zeigte sich eine Unterdrückung der orexigenen Wirkung zentral applizierten Ghrelins [101]. Daher wird eine Regulation der Ghrelin-induzierten Nahrungsaufnahme über NPY- bzw. AgRP-positive Neurone angenommen.

Orexine sind ebenfalls Botenstoffe, die an der Induktion von Hunger im Hypothalamus beteiligt sind [126]. Es wurden direkte Verbindungen zwischen Orexinzellen und durch Ghrelin aktivierte Neuronen gefunden, ferner erhalten diese wiederum Afferenzen von NPY-/AgRP-positiven Arealen des Hypothalamus [125; 147]

2.2 Regulation der Plasma-Ghrelinspiegel

Die Entdeckung von Ghrelin eröffnete vollkommen neue Perspektiven im Hinblick auf die Regulation von Hunger und Sättigung durch gastrointestinale Faktoren, da es das erste Peptidhormon des Magen-Darm-Traktes war, bei dem eine die Nahrungsaufnahme steigernde Wirkung nachgewiesen werden konnte [20; 68; 149]. Exogen appliziertes Ghrelin stimuliert das Essverhalten bei Nagetieren und ebenso beim Menschen [4; 101; 149; 161; 162; 163], welches bei längerfristiger Gabe zu einer Steigerung der Körpermasse bis hin zu Übergewicht führen kann [149]. Im umgekehrten Sinne ist es möglich, durch Antagonisierung der zugehörigen Rezeptoren bei verschiedenen Mäusestämmen, die Futteraufnahme zu reduzieren und somit einer weiteren Gewichtszunahme entgegen zu wirken [3], welches wiederum an eine Einflußnahme endogen freigesetzten Ghrelins auf die Ausprägung des individuellen Essverhaltens denken lässt. Dennoch ist zu beachten, dass die durch zum Teil in unphysiologisch hohen Dosen exogen applizierten Hormons beschriebenen Effekte im Zusammenhang mit einer erhöhten Wachstumshormonausschüttung gesehen werden müssen, und nur begrenzt Rückschlüsse auf die die Nahrungsaufnahme modulierenden Eigenschaften endogen freigesetzten Ghrelins erlauben.

Da unter anderem durch Cummings et al. gezeigt werden konnte, dass die Ghrelinkonzentration im Plasma vor dem Verzehr einer Mahlzeit ansteigt und unmittelbar danach abfällt, wurde angenommen, dass dieses Muster zum Erreichen des frühen postprandialen Sättigungsempfindens beiträgt bzw. durch seinen Verlauf das Verhalten bei der nächstfolgenden Nahrungsaufnahme mitbestimmt [21]. Diese Auffassung basierte jedoch auf allesamt von Kohlenhydratzufuhr ausgehenden Versuchen.

Was die Ergebnisse der vorliegenden Studie betrifft, fanden sich im Zuge der kohlenhydratreichen Testmahlzeiten vergleichbare postprandiale Kurvenverläufe für

Ghrelin. Bei den beiden anderen Makronährstoffen, Fetten und Proteinen, war im Gegensatz zu dem zuvor beschriebenen, durch Nahrungsaufnahme bedingten Abfall der Hormonkonzentration, eindeutig eine Stimulation der Ghrelinausschüttung erkennbar. Der folglich zu erwartende gesteigerte Antriebs der Nahrungsaufnahme blieb hingegen aus. Auch im Hinblick auf die Folgemahlzeit war, trotz völlig unterschiedlicher postprandialer Ghrelin-Kurvenverläufe vor allem bei Brot gegenüber magerem Fleisch, die Menge der bei der Folgemahlzeit ad libitum verzehrten Sandwiches nahezu gleich. Darüber hinaus unterschieden sich die Angaben zur Bewertung von Hunger und Sättigungsempfinden im Zuge der fett- bzw. proteinhaltigen Testmahlzeiten nicht grundsätzlich von denen nach Einnahme der kohlenhydratreichen Kost. Bei Betrachtung des Umfangs der an den jeweiligen Versuchstagen konsumierten Lebensmittel, könnten die vergleichsweise großen Mengen, die von dem mageren, proteinreichen Fleisch gegessen wurden, ein Resultat des schon während des Verzehr rasch angestiegenen Ghrelins sein. Eine solche, die Nahrungsaufnahme stimulierende Wirkung wurde für endogen freigesetztes Ghrelin bereits beschrieben [3], dennoch sollte man beachten, dass eine ähnliche Erhöhung des Ghrelinspiegels mit der Einnahme der fettreichen Mahlzeit zu verzeichnen war, wenngleich in Verbindung mit einer wesentlich kleineren Essmenge und damit auch geringeren Magendehnung. Nach dem Verzehr des Fruchtsalates könnte das initiale Absinken von Ghrelin, obwohl nicht signifikant, zum Erreichen eines frühen postprandialen Sättigungsempfindens beitragen, trotz dem die Gesamtmenge an gegessenem Obst wesentlich höher war, insbesondere verglichen mit den Angaben zu Brot als Testmahlzeit, bei dem ein vergleichbares Absinken der Ausschüttung des Hormons innerhalb der ersten Stunde beobachtet werden konnte. Dass das jeweils zugeführte Volumen einen Einfluss auf die Ghrelinkonzentration im Plasma hat, ist im Hinblick auf bislang veröffentlichte Ergebnisse zu Experimenten, bei denen unter anderem auch die Effekte einer Magendehnung untersucht worden sind, als eher unwahrscheinlich anzusehen [7; 19; 34; 149]. Ungeachtet der höheren Ghrelinspiegel innerhalb der ersten Stunde bei der Gemüse-Mahlzeit waren gegenüber Obstsalat die jeweils konsumierten Mengen vergleichbar. Während der vierten Stunde konnten in beiden Fällen wiederum hohe Ghrelinkonzentrationen in Übereinstimmung mit einem ausgeprägten Hungergefühl gemessen werden. Es folgte eine im Vergleich zu den anderen drei Testmahlzeiten gesteigerte Nahrungsaufnahme, die zumindest in Teilen auf den signifikanten Hormonanstieg innerhalb der vierten Stunde des Versuchs zurückzuführen sein könnte. Die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Änderung der Ghrelinkonzentration in

diesem Zeitabschnitt und der Anzahl der unmittelbar darauf verzehrten belegten Brote war statistisch hoch signifikant ($r = 0,44$; $P < 0,001$), welches die zuvor angenommenen Zusammenhänge zwischen der Höhe preprandialen Ghrelins und dem Umfang der anschließenden Nahrungsaufnahme stützen würde [21].

Bei Gegenüberstellung der Ergebnisse aller Testmahlzeiten gelangt man jedoch zu dem Schluss, dass es zwischen der Intensität der subjektiven Wahrnehmung von Hunger bzw. Sättigkeit und den im zugehörigen Zeitabschnitt gemessenen Veränderungen des Ghrelinspiegels offenbar keinen greifbaren Zusammenhang gibt. Eine lineare Regressionsanalyse unterstützt diese These (Korrelationskoeffizient $r = 0,05$; nicht signifikant).

Die gewonnenen Daten sprechen somit gegen eine Funktion von Ghrelin als Regulator der akuten Nahrungsaufnahme. Inwiefern ein Einfluss des Hormons im Sinne eines die Nährstoffhomöostase modulierenden endokrinen Faktors des Gastrointestinaltraktes wie beispielsweise Somatostatin [136] besteht, könnte durch die Entwicklung von Ghrelinrezeptorantagonisten, welche für eine Verwendung im Humanexperiment geeignet sind, näher beleuchtet werden. Bei Mäusen und Ratten zeigte eine medikamentöse Blockade von GHS-Rezeptoren eine Verringerung der Futteraufnahme bei höheren Insulinspiegeln und mittelfristig sogar eine Abnahme des Körpergewichts von bis zu 15 % [3; 35].

Die frühen Versuche, welche die Ghrelinfreisetzung in Folge kohlenhydrathaltiger Testmahlzeiten zum Gegenstand hatten, haben gezeigt, dass ein Abfallen der Plasmakonzentration des Hormons mit einem zeitgleichen Anstieg des Insulinspiegels einhergeht [21; 139; 150]. Unterstützende Argumente für einen inhibitorischen Einfluss von Insulin auf die Ghrelinsekretion lieferten drei Studien [37; 95; 124], bei zwei anderen Versuchsreihen wurde ein solcher Effekt nicht beobachtet [15; 127]. Insulin und das auf die intestinale Insulinkonzentration stimulierend wirkende Hormon GLP-1 (Glucagon-like peptide-1[7-36]-amid) zeigten sich bei Perfusion isolierter Rattenmägen *in vitro* als potente Inhibitoren der Ghrelinausschüttung, obendrein ist bei Ratten ein durch Streptozotocin induzierter Diabetes assoziiert mit erhöhten Messwerten von Ghrelin *in vivo* [82; 88], welches ebenfalls auf ein inverses Beziehungsmuster beider Hormone hinweist.

Auch anhand der Kurvenverläufe aus der vorliegenden Studie wird sichtbar, dass mit zunehmender Höhe der durch die Nahrungszufuhr erreichten Insulinausschüttung der postprandiale Anstieg von Ghrelin umso niedriger ausfällt. Eine lineare

Regressionsanalyse, die das stündlich abfallende Insulin der allmählich anwachsenden Ghrelinkonzentration gegenüberstellt, zeigte eine signifikante inverse Korrelation ($r = -0,434$; $P < 0,001$).

Bei Betrachtung der jeweiligen Hormonantwort von Ghrelin auf die Einnahme der Sandwiches, erfolgte das Absinken der Messwerte an den Versuchstagen mit Obstsalat und rohem Gemüse im Vergleich zu allen anderen vorherigen Testmahlzeiten wesentlich zügiger. Eine mögliche Begründung dafür könnte das schnellere Anfluten in Verbindung mit einem höheren Plasmaspiegel von Insulin bei diesen beiden Versuchsreihen sein.

All diese Daten sprechen für eine Rolle des Hormons als Inhibitor der Ghrelinausschüttung, bei dem jedoch das Erreichen eines bestimmten Schwellenwertes von Insulin im Zusammenspiel mit Glukose Vorraussetzung ist, um in dieser Hinsicht wirksam sein zu können. Diese sich initial abzeichnende Dosis-Wirkungs-Beziehung spiegelt sich ebenso in den Ergebnissen nachfolgend publizierter Studien wieder, interessanterweise sogar in gleicher Weise bei parenteraler Nährstoffzufuhr, d.h. ohne vorausgegangene Verdauungsprozesse im Gastrointestinaltrakt oder auch nach Gastrektomie [23; 113].

Es ist denkbar, dass die Aufnahme von Nahrung die Ghrelinsekretion zunächst stimuliert, und nur dann, wenn suffiziente Mengen an Kohlenhydraten eingenommen und vom Verdauungstrakt resorbiert wurden, worauf sowohl eine Erhöhung der Glukose im Blut, als auch eine reaktiv ansteigende Insulinausschüttung stattfindet, eine anschließende Suppression des Hormons erfolgt. Bei der Maus konnten diese dosisabhängigen inhibitorischen Effekte bereits nachgewiesen werden [115].

Eine spezifische Wirkung von Ghrelin auf die unmittelbare Nahrungsaufnahme bzw. das akute Essverhalten war anhand dieser Versuchsreihe nicht zu belegen, eher scheint dieses primär gastrale Hormon, beeinflusst durch die Höhe der durch Nahrungszufuhr erreichten Insulinausschüttung, eine Rolle in der mittelfristigen Regulation der Nährstoff- und Energiehomöostase zu spielen.

Zusammenfassung

Ghrelin ist ein Hormon des Gastrointestinaltraktes, welches vor allem vom Magen sezerniert wird und die Nahrungsaufnahme stimuliert.

Ziel dieses Humanexperiments war es, den Einfluss der einzelnen Nährstoffgruppen auf die postprandiale Ghrelinsekretion und Zusammenhänge mit dem subjektiven Hunger- bzw. Sättigungsgefühl und der Verzehrmenge einer darauffolgenden Mahlzeit zu untersuchen. Die Probanden hatten den Auftrag, an insgesamt fünf Versuchstagen jeweils individuell angenehm sättigende Mengen einer Testmahlzeit - Kohlenhydrate in Form von Brot, Obst und Gemüse sowie jeweils eines überwiegend Proteine oder Fette enthaltenden Fleischgerichtes - zu verzehren und in regelmäßigen Zeitabständen das persönliche Empfinden zu bewerten. Zeitgleich wurden Blutproben gewonnen. Vier Stunden später wurde eine zweite Mischkostmahlzeit mit fixer Zusammensetzung gereicht, um wiederum ad libitum-Verzehrmenge, subjektive Beurteilungen und Messwerte im Plasma gegenüberstellen zu können, welches Rückschlüsse auf regulative Eigenschaften von Ghrelin hinsichtlich der akuten und einer späteren erneuten Nahrungsaufnahme erlaubt.

Die postprandialen Verläufe der Hormonspiegel zeigten in Abhängigkeit des überwiegend zugeführten Makronährstoffs signifikante Unterschiede. Auf den Verzehr von Kohlenhydraten in Form von Brot folgte die deutlichste und dauerhafteste Hemmung der Ghrelinsekretion, nach Zufuhr von Obst sank der Ghrelinspiegel ebenfalls zügig. Es folgte ein kontinuierlicher Anstieg bis über den Nüchternwert, der erst durch Einnahme der zweiten Testmahlzeit beendet wurde. Der Verzehr überwiegend Ballaststoffe enthaltenden Gemüses zeigte keinen hemmenden Einfluß auf die Hormonausschüttung, die Ghrelinkonzentration nahm stetig zu. Mit Erreichen des Maximums blieben die Messwerte beinahe unverändert hoch. Bei der fettreichen Mahlzeit war zunächst ein weiterer Anstieg des Ghrelingehaltes im Plasma zu verzeichnen, jedoch bereits mit dem Ende der ersten Stunde nahm dieser bis zum Beginn der darauffolgenden Mahlzeit allmählich wieder ab. Die eindrucksvollste Stimulation der Ghrelinfreisetzung war nach Einnahme proteinhaltiger Kost zu beobachten. Analog zum Fett-Versuchstag wurde im Zuge eines kräftigen Anflutens bereits nach 45 min das Maximum erreicht, darüber hinaus wurden hier die höchsten Ghrelinkonzentrationen gemessen. Diese blieb bis zum Beginn der 3. Stunde postprandial nahezu konstant hoch.

Im Hinblick auf die zweite, stets identisch konfigurierte Mischkostmahlzeit zeigte sich die größte relative Ghrelinausschüttung nach dem morgendlichen Verzehr schnell

resorbierbarer Kohlenhydrate. Bei Obst, Gemüse und Fett fiel diese sukzessive geringer aus und nach initialem Verzehr eiweissreicher Kost waren schließlich keinerlei reaktive Veränderungen des Hormonspiegels auf die erneute Nahrungsaufnahme zu verzeichnen. Somit zeigte sich auch hier die Ghrelinsekretion abhängig von der vier Stunden zurückliegenden Nährstoffzufuhr.

Bei Betrachtung der Angaben zu Hunger und Sättigung ließen sich für die einzelnen Nährstoffgruppen keine spezifischen Effekte nachweisen, ferner fanden sich mittels einer linearen Regressionsanalyse keine Korrelationen zwischen subjektiven Empfindungen und Höhe des im zugehörigen Zeitabschnitt gemessenen Ghrelinspiegels. Darüber hinaus war trotz völlig unterschiedlicher postprandialer Verläufe vor allem bei Brot und magerem Fleisch die Menge der bei der Folgemahlzeit ad libitum verzehrten Sandwiches nahezu gleich. Die gewonnenen Daten unterstützen somit nicht die Hypothese einer Einflussnahme von Ghrelin auf die Regulation der akuten Nahrungsaufnahme.

Abhängig von der Höhe des im Lebensmittel enthaltenen und für den Menschen verwertbaren Kohlenhydratanteils erfolgt eine konsekutive Insulinsekretion, die im Zuge einer raschen Resorption mit stärkerem Anfluten der Blutglucose umso deutlicher ausfällt. Bei dieser Versuchsreihe zeigte sich, dass je ausgeprägter und nachhaltiger die Erhöhung des Insulinspiegels ist, desto umfangreicher scheint eine Hemmung der Ghrelinausschüttung stattzufinden. Diese Effekte erreichen eine statistische Signifikanz im Sinne einer inversen Korrelation und deuten somit auf eine Funktion von Insulin als Inhibitor der Ghrelinsekretion hin. Diese Beobachtungen belegen ernährungsphysiologische Zusammenhänge zwischen beiden Hormonen, in Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse am ehesten im Sinne einer antagonistischen Wirkungsbeziehung.

Literaturverzeichnis

1. **Anand PK**, Pillai RV 1967 Activity of single neurones in the hypothalamic feeding centres: effect of gastric distension. *J Physiol* 192(1): 63-77
2. **Appleyard SM**, Hayward M, Young JI, Butler AA, Cone RD, Rubinstein M, Low MJ 2003 A role for the endogenous opioid beta-endorphin in energy homeostasis. *Endocrinology* 144(5): 1753-1760
3. **Asakawa A**, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M 2003 Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 52: 947-952
4. **Asakawa A**, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M 2001 Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 120: 337-345
5. **Banks WA**, Tschöp M, Robinson SM, Heiman ML 2002 Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 302 (2): 822-827
6. **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
7. **Blom WA**, Lluich A, Vinoy S, Stafleu A, van den Berg R, Holst JJ, Kok FJ, Hendriks HF 2006 Effects of gastric emptying on the postprandial ghrelin response. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290 (2): E389-E395
8. **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*. London: Academic Press; 205-219
9. **Blundell JE** 1984 Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 23: 1537-1552
10. **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
11. **Booth DA**, Chase A, Campbell AT 1970 Relative effectiveness of protein in the late stages of appetite suppression in man. *Physiol Behav* 5: 1299-1302
12. **Brands B**, Thornhill JA, Hirst M, Gowdey CW 1979 Suppression of food intake and body weight gain by naloxone in rats. *Life Sci* 24: 1773-1778
13. **Bray GA**, Bellanger 2006 Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 29(1): 109-117

14. **Burton WN**, Chen CY, Schultz AB, Edington DW 1999 The cost of body mass index levels in an employed population. *Stat Bull Metrop Insur Co* 80: 8-14
15. **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
16. **Cecil JE**, Castiglione K, French S, Francis J, Read NW 1998 Effects of intragastric infusions of fat and carbohydrate on appetite ratings and food intake from a test meal. *Appetite* 30: 65-77
17. **Chen C**, Wu D, Clarke IJ 1996 Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J Endocrinol* 148: 381-386
18. **Clark JT**, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP 1984 Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 115: 427-429
19. **Cowley MA**, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Srasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL 2003 The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003 37 (4): 649-661
20. **Cummings DE**, Foster KE 2003 Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology* 124: 1532-1535
21. **Cummings DE**, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS 2000 A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714-1719
22. **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
23. **Damjanovic SS**, Lalic NM, Pesko PM, Petakov MS, Jotic A, Miljic D, Lalic KS 2006 Acute effects of ghrelin on insulin secretion and glucose disposal rate in gastrectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (7): 2574-2581
24. **Date Y**, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M 2000 Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141: 4255-4261
25. **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

26. **Davis JD**, Gallagher RJ, Ladove RF 1967 Food intake controlled by a blood factor. *Science* 157: 1247-1248
27. **Davis JD**, Gallagher RJ, Ladove RF, Turausky AJ 1969 Inhibition of food intake by a humoral factor. *J Comp Physiol Psychol* 67: 407-414
28. **De Castro JM** 1993 The effects of spontaneous ingestion of particular foods or beverages on the meal pattern and overall nutrient intake of humans. *Physiol Behav* 53: 1133-1144
29. **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
30. **Deutsch JA**, Young WG, Kalogern TJ 1978 The stomach signals satiety. *Science* 201: 165-167
31. **Dourish CT**, Rycroft W, Iversen D 1989 Postponement of satiety by blockade of brain cholecystokinin (CCK-B) receptors. *Science* 245: 1509-1511
32. **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
33. **Edwards CM**, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatel MA, Bloom SR 1999 The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J Endocrinol* 160(3): R7-12
34. **Erdmann J**, Lippl F, Schusdziarra V 2003 Differential effect of protein and fat on ghrelin levels in man. *Regul Pept* 116: 101-107
35. **Esler WP**, Rudolph J, Claus TH, Tang W, Barucci N, Brown SE, Bullock W, Daly M, Decarr L, Li Y, Milardo L, Molstad D, Zhu J, Gardell SJ, Livingston JN, Sweet LJ 2007 Small-molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite and promote weight loss. *Endocrinology* (online publication doi:doi:10.1210/en.2007-0239)
36. **Fan W**, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD 1997 Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385: 165-168
37. **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
38. **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
39. **Geliebter AA** 1979 Effects of equicaloric loads of protein, fat and carbohydrate on food intake in the rat and man. *Physiol Behav* 22: 267-273

40. **Geliebter A** 1988 Gastric distention and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 44: 665-668
41. **Geliebter A**, Westreich S, Gage D, Hashim SA 1986 Intragastric balloon reduces food intake and body weight in rats. *Am J Physiol* 251: R794-R797
42. **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
43. **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
44. **Gonzalez MF**, Deutsch JA 1981 Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distension. *Science* 212 (4500): 1283-1284
45. **Grandison L**, Guidotti A 1977 Stimulation of food intake by muscimol and beta endorphin. *Neuropharmacology* 16: 533-536
46. **Green SM**, Burley VJ, Blundell JE 1994 Effect of fat- and sucrose-containing foods on the size of eating episodes and energy intake in lean males: potential for causing overconsumption. *Eur J Clin Nutr* 48: 547-555
47. **Greenberg D**, Smith GP, Gibbs J 1990 Intraduodenal infusions in rats elicit satiety in sham-feeding rats. *Am J Physiol* 259: R110-R118
48. **Grossman MI**, Cummings CM, Ivy CA 1947 The effect of insulin on food intake after vagotomy and sympathectomy. *Am J Physiol* 149: 100-102
49. **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
50. **Guo SS**, Wu W, Chumlea WC, Roch AF 2002 Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 76: 653-658
51. **Hao S**, Avraham Y, Mechoulam R, Berry EM 2000 Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol* 392: 147-156
52. **Harper AA**, Raper HS 1943 Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *J Physiol* 102 (1): 115-125
53. **Hebebrand J**, Dabrock P, Lingenfelder M, Mand E, Rief W, Voit W 2004 Ist Adipositas eine Krankheit? Interdisziplinäre Perspektiven *Dtsch Ärzteblatt* 101 (37): A-2468 / B-2080 / C-2001

54. **Hendrickson AE**, Wagoner N, Cowan WM 1972 An autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 135: 1-26 [58]
55. **Hetherington AW**, Ranson SW 1940 Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 78: 149-172
56. **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
57. **Hill RG**, Ison EC, Jones WW, Archdeacon JW 1952 The small intestine as a factor in regulation of eating. *Am J Physiol* 170: 201-205
58. **Howard AD**, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin DL 1996 A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273: 974-977
59. **Hunt JN**, Smith JL, Liang C 1985 Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology* 89: 1326-1330
60. **Hunt JN**, Stubbs DF 1975 The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 245 (1): 209-225
61. **Hulshof T**, de Graaf C, Weststrate JA 1993 The effects of preloads varying in physical state and fat content on satiety and energy intake. *Appetite* 21: 273-286
62. **International Obesity TaskForce**, IOTF Childhood Obesity Report 2004
63. **Jackson HC**, Sewell RD 1985 Are delta-opioid receptors involved in the regulation of food and water intake? *Neuropharmacology* 24: 885-888 255
64. **Jain MR**, Horvath TL, Kalra SP 2000 Evidence that NPY Y1 receptors are involved in stimulation of feeding by orexins (hypocretins) in sated rats. *Regul Pept* 8;87(1-3): 19-24
65. **Janowitz HD**, Grossmann M 1949 Some factors affecting food intake of normal dogs and dogs with esophagostomy and gastric fistulas. *Am J Physiol* 159 (1): 143-148
66. **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
67. **Kelly J**, Alheid GF, Newberg A, Grossman SP 1977 GABA stimulation and blockade in the hypothalamus and midbrain: effects on feeding and locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 7: 537-541
68. **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

69. **Koopmans HS** 1983 A stomach hormone that inhibits food intake. *J Auton Nerv Syst* 9: 157-171
70. **Koopmanns HS** 1985 Satiety signals from the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 42 (5 Suppl): 1044-1049
71. **Kral JG** 1978 Vagotomy for treatment of severe obesity. *Lancet* 1(8059): 307-308
72. **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
73. **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
74. **Lambert PD**, Couceyro PR, Koylu E, Ling N, DeSouza E, Kuhar M 1997 A role for novel CART peptide fragments in the central control of food intake. *Neuropeptides* 31: 620-621
75. **Lambert PD**, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ 1998 CART peptides in the central role of feeding and interactions with neuro peptide Y. *Synapse* 29: 293-298
76. **Lambert PD**, Wilding JPH, Ghatei MA, Bloom SR 1993 A role for GLP-1 (7-36)NH₂ in the central control of feeding behavior. *Digestion* 54: 360-361
77. **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
78. **Leibowitz SF** 1986 Brain monoamines and peptides: role in the control of eating behavior. *Fed Proc* 45: 1396-1403
79. **Leibowitz SF**, Brown O, Tretter RJ 1982 Peripheral and hypothalamic injections of α -adrenergic and dopaminergic receptor drugs have specific effects on nutrient selection in rats. *Proc East Psychol Assoc* 53: 136
80. **Leonetti F**, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Perrotta N, Bacci V, Basso MS, Basso N, Di MU 2003 Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4227-4231
81. **Liebling DS**, Eisner JD, Gibbs J, Smith GP 1975 Intestinal satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* 89: 955-965
82. **Lippl F**, Kircher F, Erdmann J, Allescher HD, Schusdziarra V 2004 Effect of vagal stimulation, GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regul Pept* 119: 93-98

83. **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
84. **Locke W**, Kirgis HD, Bowers CY, Abdoh AA 1995 Intracerebroventricular growth-hormone-releasing peptide-6 stimulates eating without affecting plasma growth hormone responses in rats. *Life Sci* 56: 1347-1352
85. **Lu D**, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, Luther M, Chen W, Woychik RP, Wilkison WO 1994 Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 371: 799-802
86. **Lu S**, Guan JL, Wang QP, Uehara K, Yamada S, Goto N, Date Y, Akazoto M, Kojima M, Kangawa K, Shioda S 2002 Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neurosci Lett* 321 (3): 157-160
87. **Malagelada JR** 1977 Quantification of gastric solid-liquid discrimination during digestion of ordinary meals. *Gastroenterology* 72: 1264-1267
88. **Masaoka T**, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, Kangawa K, Ishii H 2003 Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett* 541: 64-68
89. **Mattes RD** 1996 Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. *Physiol Behav* 59: 179-187
90. **Mattes RD** 2006 Beverages and positive energy balance: the menace is the medium. *Int J Obes* 30: S60-S65
91. **McKay LD**, Kenney NJ, Edens NK, Williams RH, Woods SC 1981 Intracerebroventricular beta-endorphin increases food intake of rats. *Life Sci* 29: 1429-1434
92. **Meister B** 2007 Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behaviour and body weight. *Physiol Behav* 92 (1-2): 263-271
93. **Mensink GB**, Lampert T, Bergmann E 2003 Overweight and obesity in Germany 1984-2003. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 48 (12): 1348-1356
94. **Meshkinpour H**, Hsu D, Farivar S 1988 Effect of gastric bubble as a weight reducing device: a controlled, crossover study. *Gastroenterology* 95: 589-592
95. **Mohlig M**, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschöp M, Pfeiffer AF 2002 Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 25: RC36-RC38
96. **Møller 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

97. **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
98. **Morgane PJ**, 1961 Evidence of a 'hunger motivational' system in the lateral hypothalamus of the rat. *Nature* 191: 672-674
99. **Morley JE**, Levine AS 1983 Dynorphin (1-13) induces spontaneous feeding in rats. *Life Sci* 29:1901-1903
100. **Mourao DM**, Bressan J, Campbell WW, Mattes RD 2007 Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults. *Int J Obes* (advance online publication June 2007)
101. **Nakazato M**, Murakami N, 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
102. **Norgren R**, Leonard CM 1973 Ascending central gustatory pathways. *J Comp Neurol* 150: 217-237 [105]
103. **Oesch S**, Degen L, Beglinger C 2005 Effect of a protein preload on food intake and satiety feelings in response to duodenal fat perfusions in healthy male subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R1042-R1047
104. **Oka K**, Sakurae A, Fujise T, Yoshimatsu H, Sakata T, Nakata M 2003 Food texture differences affect energy metabolism in rats. *J Dent Res* 82(6): 491-494 229
105. **Okada K**, Ishii S, Minami S, Sugihara H, Shibasaki T, Wakabayashi I 1996 Intracerebroventricular administration of the growth hormone-releasing peptide KP-102 increases food intake in free-feeding rats. *Endocrinology* 137: 5155-5158 85
106. **Ollmann MM**, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS 1997 Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278: 135-138
107. **Olsson U**, Bergbom I, Boseus I 2002 Patients' experiences of their intake of food and fluid following gastrectomy due to tumor. *Gastroenterol Nurs* 25(4): 146-153
108. **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
109. **Poggioli R**, Vergoni AV, Bertolini A 1986 ACTH-(1-24) and alpha-MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate agonists. *Peptides* 7: 843-848

110. **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
111. **Porrini M**, Corvetti R, Riso P, Santangelo A, Testolin G 1995 Effects of physical and chemical characteristics on food of specific and general satiety. *Physiol Behav* 57: 461-468
112. **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
113. **Quader SS**, Salehi A, Håkanson R, Lundquist I, Ekelund M 2005 Long-time infusion of nutrients (total parenteral nutrition) suppresses circulating ghrelin in food deprived rats. *Regul Pept* 131 (1-3): 82-88
114. **Ramos EJ**, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC 2005 Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone and monoamines in food intake regulation. *Nutrition* 21(2): 269-279
115. **Reimer MK**, Pacini G, Ahren B 2003 Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology* 144: 916-921
116. **Ricardo JA**, Koh ET 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 [116]
117. **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
118. **Rolls BJ**, Bell EA 1999 Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 53 Suppl 1: S166-S173
119. **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
120. **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
121. **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
122. **Rose D**, Murphy SP, Hudes M, Viteri FE 1995 Food energy remains constant with increasing alcohol intake. *J Am Diet Assoc* 95: 698-700

123. **Rossi M**, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, Abusnana S, Goldstone AP, Russell SH, Stanley SA, Smith DM, Yagaloff K, Ghatei MA, Bloom SR 1998 A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 139: 4428-4431
124. **Saad MF**, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration 2002 *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3997-4000
125. **Sakurai T** 1999 Orexins and orexin receptors: implication in feeding behaviour. *Regul Pept* 85 (1): 25-30
126. **Sakurai T**, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M 1998 Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. *Cell* 92 (4): 573-585
127. **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
128. **Schick RR**, Erdmann J, Schusdziarra V 2003 Appetit- und Sättigungsregulation. In: „Adipositas, Ursachen und Therapie“ Wechsler JG (Hrsg.), Blackwell Verlag, 2.Auflage: 131-143
129. **Schick RR**, Harty GJ, Yaksh TL, Go VLW 1990 Sites in the brain at which cholecystokinin octapeptide (CCK-8) acts to suppress feeding in rats: a mapping study. *Neuropharmacology* 29: 109-118 245
130. **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: John Libbey: 335-348
131. **Schick RR**, Schusdziarra V, Endres C, Eberl T, Classen M 1991 Putative sleep factors and satiety in rats: role of cholecystokinin (CCK) and delta sleep inducing factor (DSIP). *Neuropeptides (Life Sci Adv)* 10: 41-48 246
132. **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
133. **Schick RR**, Yaksh TL, Go VLW 1986 Intracerebroventricular injections of cholecystokinin octapeptide suppress feeding in rats-pharmacological characterization of this action. *Regul Pept* 14: 277-291
134. **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

135. **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
136. **Schusdziarra V**, Zyznar E, Rouillier D, Boden G, Brown JC, Arimura A, Unger RH 1980 Splanchnic Somatostatin: a hormonal regulator of nutrient homeostasis. *Science* 207: 530-532
137. **Schwartz MW**, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG 2000 Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671
138. **Share IE**, Martyniuk E, Grossman MI 1952 Effect of prolonged intragastric feeding on oral food intake in dogs. *Am J Physiol* 169: 229-235
139. **Shiya 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
140. **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 (1): 9-14
141. **Stanley BG**, Lanthier D, Leibowitz SF 1989 Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opioid agonists: a cannula-mapping study. *Pharmacol Biochem Behav* 31: 825-8
142. **Stanley BG**, Leibowitz SF 1984 Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci* 35: 2635-2642
143. **Stanley BG**, Daniel DR, Chin AS, Leibowitz SF 1985 Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 6: 1205-1211
144. **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
145. **Stubbs RJ**, van Wyk MC, Johnstone AM, Harbron CG 1996 Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Eur J Clin Nutr* 50: 409-417
146. **Tang-Christensen M**, Larsen PJ, Göke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP 1996 Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 271: R848-R856
147. **Toshinai K**, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M 2003 Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 144 (4): 1506-1512

148. **Tournier A**, Louis-Sylvestre J 1991 Effect of the physical state of a food on subsequent intake in humans. *Appetite* 16: 17-24
149. **Tschöp M**, Smiley DL, Heiman ML 2000 Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908-913
150. **Tschöp 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: RC19-RC21
151. **Tsuji S**, Bray GA 1989 Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin. *Brain Res Bull* 23: 165-169
152. **Turton MD**, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR 1996 A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379: 69-72
153. **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
154. **Welch I**, Saunders K, Read NW 1985 Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology* 89: 1293-1297
155. **Welch IM**, Cunningham KM, Read NW 1988 Regulation of gastric emptying by ileal nutrients in humans. *Gastroenterology* 94(2): 401-404
156. **Welch IM**, Sepple CP, Read NW 1988 Comparisons of the effects on satiety and eating behaviour of infusion of lipid into the different regions of the small intestine. *Gut* 29: 306-311
157. **Williams CM**, Kirkham TC 1999 Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 143: 315-317
158. **Williams CM**, Rogers PJ, Kirkham TC 1998 Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 65: 343-346
159. **Wirth KE**, 1961 Food intake of rats after removal and electrical stimulation of the hypothalamus. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 272: 602-611 210
160. **Woods SC**, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW 1998 Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-1383
161. **Wren AM**, Seal LJ, Cohen JA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR 2001 Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5992-5995

162. **Wren AM**, Small CJ, 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
163. **Wren AM**, Small CJ, 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
164. **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

Danksagungen

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Volker Schusdziarra und Herrn PD Dr. med. Johannes Erdmann meinen persönlichen Dank für die angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit aussprechen. Mein Dank gilt ebenso Frau Margit Hausmann, Frau Christine Herda und Frau Sylvia Tholl für ihre Unterstützung in allen praktischen Belangen.

Meinen Eltern danke ich für die unermüdliche „Gängelung“, stets ALLE meine Möglichkeiten zu nutzen und den eingetrichterten Lebensgrundsatz, niemals aufzugeben.

Ferner danke ich allen Probanden, die durch ihre Zuverlässigkeit einen maßgeblichen Einfluss auf die praktische Umsetzung und damit auch die Qualität der erzielten Ergebnisse dieser Forschungsarbeit hatten.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Frau, Mariella Buschbeck-Töpsch, für ihre Unterstützung, auf die ich mich stets verlassen kann und ihre besondere Gabe, mir bereits seit unserer gemeinsamen Schulzeit immer wieder Zuversicht schenken und stets neue, positive Perspektiven aufzeigen zu können.

Lebenslauf

Vor- und Zuname	Robert Töpsch, geb. Arbter
Geburtsdatum, –Ort	25.05.1980, Halle/Saale
Anschrift	Trifter Weg 107, 56072 Koblenz
Telephon	0261/988 19 08 oder 0179/24 41 475
Eltern	Dipl.-Med. Karin Kosmalski (geb. Töpsch), Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin Uwe Kosmalski, Einzelhändler
Familienstand	verheiratet mit Mariella Buschbeck-Töpsch, Bankkauffrau

Schulischer Werdegang

1986 – 90	19. Polytechnische Oberschule „Georgi Dimitroff“ in Halle-Neustadt
1990 – 92	Martin-Andersen-Nexö-Oberschule in Marienberg
1992 – 98	Mariengymnasium in Marienberg

Beruflicher Werdegang

01 - 09/1999	Verpflichtung zum Sanitätsoffizieranwärter bzw. Soldaten auf Zeit, militärische und sanitätsdienstliche Ausbildung einschließlich Offizierlehrgang an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München
10/1999 bis 02/2002	Studium der Humanmedizin (Vorklinik inkl. Physikum) an der Universität Regensburg
08 - 09/2001	Ausbilder Sanitätslehrgang I im SanAusbZentrum Feldkirchen
ab 04/2002	Humanmedizin (Klinischer Abschnitt) an der TU München
06/2002	Beginn der Experimente zur vorliegenden Dissertation
02 bis 06/2005	Praktisches Jahr (PJ) im Klinikum Rechts der Isar in München und im Städtischen Klinikum München-Harlaching
10 und 11/2006	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach neuer ÄAppO
12.12.2006	Tag der Approbation mit Aufnahme der ärztlichen Tätigkeit im Bundeswehr-Zentralkrankenhaus Koblenz, Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Allgemeinmedizin
seit 05.01.2009	Truppenarzt im Sanitätszentrum der Gäubodenkaserne in Feldkirchen bei Straubing