

**Else Kröner Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J.J. Hauner)**

**Bedeutung komplexer Kohlenhydrate in der
Regulation der Ghrelin-Sekretion**

Yvonne Hebeisen

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. V.H. Schusdziarra

2. Univ.-Prof. Dr. J.J. Hauner

Die Dissertation wurde am 23.05.2006 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 27.09.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

I Einleitung.....	1
II Fragestellung.....	4
III Material und Methodik	
1. Probandenkollektiv.....	5
2 Versuchsaufbau	
2.1 Testmalzeit.....	6
2.2 Zusammensetzung und Zubereitung der Testmahlzeiten.....	7
2.3 Erfassung des Sättigungs- und Hungergefühls.....	8
3 Laboranalysen.....	9
3.1 Insulinbestimmung.....	10
3.2 Ghrelinbestimmung.....	11
3.3 Glukosebestimmung.....	13
4. Statistik.....	13
IV Ergebnisse	
IV. 1 Messergebnisse in Abhängigkeit der verschiedenen Gerichte	
1.1 Großes Schnitzel mit Brot.....	15
1.2 Großes Schnitzel mit Nudeln.....	19
1.3 Kleines Schnitzel mit Brot.....	23
1.4 Kleines Schnitzel mit Kartoffeln.....	27
1.5 Kleines Schnitzel mit Nudeln.....	31
1.6 Kleines Schnitzel mit Reis.....	35
IV. 2 Datenvergleich bei verschiedenen Gerichten	
2.1.Kleine Schnitzel untereinander.....	39
2.Großes Schnitzel versus Kleines Schnitzel	
2.2.1 Beilage Brot.....	47
2.2.2. Beilage Nudeln.....	49
2.3.Große Schnitzel, Beilage Brot versus Nudeln.....	51
IV. 3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	53
V Diskussion	

V.1 Einleitung.....	58
V.2 Regulation der Nahrungsaufnahme	
2.1 Gastrointestinaltrakt.....	60
2.2 Neuronale Mechanismen.....	62
2.3 Hormonelle Mechanismen.....	65
V.3 Ghrelin	
3.1 Allgemein.....	67
3.2 Ernährungsmedizinischer Aspekt.....	68
3.3 Physiologie: Gegenwärtiger Stand des Wissens.....	70
3.4 Ergebnisse der eigenen Untersuchungen.....	72
V. 4 Einfluss von Makronährstoffen und Energiedichte auf die Nahrungsaufnahme und Ghrelinsekretion	
4.1 Allgemein.....	74
4.2 Ergebnisse der eigenen Untersuchungen.....	75
VI Zusammenfassung.....	78
VII Literaturverzeichnis.....	80
VIII Dankvermerk.....	95

I Einleitung

Ursprünglich diente die Nahrungsaufnahme fast ausschließlich der lebenserhaltenden Energieaufnahme. Dies lag zum einen an der beschränkten Verfügbarkeit von Essbarem, zum anderen an der Einfachheit der Speisen, die keinen Anreiz boten, über die Stillung des Hungergefühls hinaus Nahrung aufzunehmen.

Inzwischen hat sich in den Industrieländern die Einstellung zum Essen drastisch geändert. Angesichts heutigen Wohlstandes steht nicht mehr die Möglichkeit, etwas Essbares zur Beseitigung eines quälenden Hungergefühls zu erwerben, sondern die Schmackhaftigkeit einer Speise und der mit ihr verbundene Genuss im Vordergrund. Hinzu kommt, dass früher die Nahrungsbeschaffung immer mit körperlicher Anstrengung und damit mit einem Energieverbrauch einher ging, während heute nur noch in den wenigsten Berufen körperlich gearbeitet wird und der Weg zum Supermarkt in der Regel zu keinem relevanten Energieverbrauch führt.

Eine Zunahme des Körpergewichts entsteht, wenn die Energiezufuhr den Energieverbrauch übersteigt. Erfolgt dies über einen längeren Zeitraum, so resultiert früher oder später Übergewicht bzw. Adipositas. Diese stellt nicht nur aus Gründen individueller Eitelkeit, sondern auch aus gesundheitlicher Sicht ein Problem dar, da sie mit vielen Begleiterkrankungen assoziiert ist (s.u.). Daher wurden verschiedene Strategien zur Gewichtsabnahme mit zahlreichen Reduktionsdiäten entwickelt. Die Basis bildet immer einerseits eine Reduktion der Energiezufuhr, andererseits eine Erhöhung des Energieverbrauches. Dieses so einfache Prinzip lässt sich leider in der Praxis häufig nicht ohne Probleme umsetzen, was dazu führte, weitere Maßnahmen wie beispielsweise Appetitzügler oder eine operative Magenverkleinerung (gastric banding) einzusetzen.

In diesem Zusammenhang wurde viel Hoffnung auf ein 1999 entdecktes Magenhormon namens Ghrelin gesetzt. Ghrelin wurde im Rahmen der Wachstumshormonforschung entdeckt, weshalb es nach der Proto-Indo-Europäischen Wurzel *ghre* für *grow* (wachsen) benannt wurde. Nach derzeitigem Wissen geht man davon aus, dass es an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt ist. Die genaue Wirkungsweise und Bedeutung steht noch nicht abschließend fest.

Betrachtet man die Nahrungsaufnahme, so werden die zur Beendigung der Mahlzeit beitragenden Sättigungssignale vor allem durch eine Dehnung des Magens hervorgerufen.

Hierbei spielen die Menge und das Volumen der einverleibten Speise die Hauptrolle, der Nährstoffgehalt wirkt nur unterstützend [33, 165-167; 132, 637-641; 48, 665-668; 120, 1173-1174; 137, R248-R254; 129, 335-348].

Somit gilt, dass der Energiegehalt der Nahrung keine Sättigungsdeterminante darstellt und nicht wesentlich zur Beendigung der Nahrungsaufnahme beiträgt. So führt eine Fettanreicherung der Nahrung zwar zu einer gesteigerten Energieaufnahme, jedoch zu keinem beschleunigten Sättigungsgefühl. Eine vermehrte Energieaufnahme aufgrund erhöhter Energiedichte wird nicht durch die nachfolgende Mahlzeit kompensiert [129, 335-348; 120, 1170-1177; 11, 772S-778S; 13, 1299-1302; 36, 763-767; 118, S166-S173; 122, R756-R763].

Wir wissen, dass dehnungsinduzierte Sättigungssignale durch afferente Vagusfasern zu hypothalamischen Zentren der Nahrungsregulation geleitet werden. Abgesehen von diesem neuronalen Weg der Signalübertragung gibt es aufgrund von Experimenten an Ratten mit transplantiertem und damit denervierten Zweitmagen [75, 157-171], bzw. an Ratten mit Capsaicin induzierter afferenter Vagotomie, Nachweise für das Vorhandensein eines zusätzlichen endokrinen Weges [129, 335-348].

Das kürzlich entdeckte Magenormon Ghrelin könnte möglicherweise ein aussichtsreicher Kandidat für diesen endokrinen Arm der gastralen Essregulation sein [74; 656-660]. Es handelt sich jedoch nicht, wie vielleicht erwartet, um ein anorexigenes Hormon, da Ghrelin bei Ratten wie auch bei Menschen die Nahrungsaufnahme fördert [160, 909-910; 175, 4325-4328; 174, 5992-5995]. Es hat sich gezeigt, dass im Anschluß an ein kohlenhydratreiches Mahl die Plasmaghrelinkonzentration innerhalb von 60 bis 90 Minuten auf einen Tiefpunkt sinkt und danach wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrt [161, RC19-RC21].

Aufgrund einzelner Untersuchungsergebnisse ist nicht von einer entscheidenden Rolle von Ghrelin in Bezug auf die akute postprandiale Sättigung und Beendigung der Nahrungsaufnahme auszugehen. Das maximale Sättigungsgefühl tritt sowohl bei Normalgewichtigen [40, 3048-3054] als auch bei Adipösen [39] ungefähr 1 Stunde vor dem Nadir der Ghrelinkonzentration ein. Darüber hinaus folgt sowohl auf eine kohlenhydrat- als auch auf eine proteinreiche Mahlzeit ein ähnlicher Sättigungsverlauf sowie eine vergleichbare Zeitspanne bis zur Beendigung der Nahrungsaufnahme, während die entsprechenden Plasmaghrelinspiegel vollkommen unterschiedlich sind [40, 3048-3054].

Aufgrund neuer experimenteller Daten könnte Ghrelin in Bezug auf die Wiederkehr von Hunger und der damit verbundenen erneuten Nahrungsaufnahme eine Rolle spielen [25, E297-E304; 40, 3048-3054].

Es hat sich gezeigt, dass proteinreiche Mahlzeiten oder der Verzehr von Gemüse zu einer Erhöhung postprandialer Ghrelinspiegel führen, während kohlenhydratreiche Mahlzeiten, die eine prompte und deutliche Stimulierung der postprandialen Insulinspiegel hervorrufen, den Ghrelinspiegel deutlich senken [26, 1714-1719; 25, E297-E304; 161, RC19-RC21].

Hierbei ist es bisher unklar, ob innerhalb der komplexen Kohlenhydrate ein Unterschied in Bezug auf die nachfolgende Ghrelinsekretion besteht.

Im Rahmen einer Hauptmahlzeit werden häufig komplexe Kohlenhydrate wie Kartoffeln, Nudeln oder Reis, eventuell auch Brot, als sättigende Beilage zu Fleisch verzehrt.

Während vorangehende Studien bei Vergleich auf isokalorischer Ebene unterschiedliche Effekte auf Sättigung und Insulinstimulation dieser vier Kohlenhydratarten gezeigt haben, ist es das Ziel dieser Arbeit, die Nahrungsaufnahme und die damit verbundenen Hormonveränderungen auf der Basis sättigender Mengen zu vergleichen. Dies dürfte im Alltag ein wichtiger Faktor für die Größe einer Mahlzeit und der damit verbundenen Energieaufnahme sein.

Für diese Fragestellung wurden 11 männlichen Probanden standardisierte Testgerichte verabreicht, die eine festgelegte Menge an Fleisch enthielten und mit sättigenden Mengen von Brot, Kartoffeln, Nudeln oder Reis verzehrt wurden. Gleichzeitig wurden Hunger- bzw. Sättigungsgefühl und die entsprechenden Veränderungen der Ghrelin-, Insulin- und Glukosekonzentration registriert. Um gegebenenfalls einen Effekt auf eine nachfolgende Mahlzeit zu ermitteln, wurde nach vier Stunden eine standardisierte Brotzeit aus belegten Sandwiches gereicht.

Ziel war es, Zusammenhänge zwischen der Aufnahme sättigender Mengen verschiedener komplexer Kohlenhydrate (Kartoffeln, Nudeln, Reis, Brot) und der postprandialen Ghrelinkonzentration zu prüfen. Eine weitere Fragestellung war, ob die Höhe der Plasmaghrelinspiegel Auswirkungen auf das subjektive Hunger- und Sättigungsgefühl zeigt.

Darüber hinaus erschien es interessant, der Frage nachzugehen, ob sich ein Einfluss der Ghrelinspiegel auf eine im 4 Stunden-Intervall nachfolgende Mahlzeit erkennen lässt.

III Material und Methodik

1. Probandenkollektiv

Die Versuche wurden an elf gesunden männlichen Probanden zwischen 22 und 26 Jahren, mit einem BMI von 21-26 kg/m² durchgeführt. Die anthropometrischen Daten des Kollektivs sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Versuchspersonen (n=11)

	Mittelwert	SD	SEM
Alter (Jahren)	24,77	1,01	0,30
Größe (m)	1,85	0,05	0,02
Gewicht (kg)	80,32	7,26	2,19
BMI (kg/m²)	23,47	1,52	0,46
Taille (cm)	84,73	4,78	1,44
Hüftumfang (cm)	87,91	4,16	1,25
Taille/Hüftumfang	0,96	0,03	0,01
Fettanteil (%)	10,71	3,04	0,92
RR systol. (mmHg)	117,27	11,91	3,59
RR diastol. (mmHg)	75,91	7,35	2,22

Bei keinem der Probanden fand sich eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus. Alle Probanden waren Nichtraucher und nahmen keine Medikamente ein.

Die Versuche wurden nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und entsprechend den Richtlinien der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

Die Probanden wurden vor Beginn der Testphase über den Versuchsablauf, eventuelle Risiken und über die Möglichkeit, die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können aufgeklärt; erst nach Einverständniserklärung und körperlicher Untersuchung wurde begonnen.

Alle Probanden mussten während des Studienverlaufs ihre bisherigen Eßgewohnheiten beibehalten und auf Gewichtskonstanz achten. Vor den Versuchen sollte die Ernährung mindestens in den der Studie vorausgehenden zwei Wochen und während der gesamten Studiendauer aus durchschnittlich 50 % Kohlenhydraten, 20 % Eiweiß und 30 % Fett bestehen. Außerdem wurden die Probanden aufgefordert während dieser Zeit keinen oder nur mäßig Alkohol zu konsumieren. An dem Vorabend des jeweiligen Studientages durfte nach 22:00 Uhr weder gegessen noch getrunken werden.

Die Testpersonen fanden sich nüchtern um 8:15 Uhr im Klinikum München rechts der Isar (MRI) ein; es wurden zunächst anthropometrische Daten wie Gewicht, Größe, Blutdruck, Bauch- und Hüftumfang sowie der Fettanteil ermittelt und anschließend eine Venenverweilkanüle in den Arm gelegt. Um Stressfaktoren auszuschließen erfolgte die Basalwertbestimmung erst 30 min später, nach weiteren 15 min begann der Versuch um 9:00 Uhr mit der Testmahlzeit.

2. Versuchsaufbau

2.1 Testmahlzeiten

Die Probanden wurden jeweils in randomisierter Reihenfolge an sechs verschiedenen Terminen (zwischen denen immer mindestens ein Tag Pause lag) einbestellt.

Zum Zeitpunkt 0 min wurde ihnen eine der folgenden Mahlzeiten serviert.

Eine fixe Menge von 150 g mageren Schweineschnitzels mit Tomatensoße (insgesamt 1088 kJ, Energieprozent: Eiweiß 83,0 %, Fett 17 %, Kohlenhydrate 0 %) und einer variablen Menge einer Kohlenhydratbeilage, die bis zur Sättigung verzehrt wurde. Es gab 1. Kartoffeln (293 kJ/100 g, Energieprozent: Eiweiß 11,8 %, Fett 1,3 %, Kohlenhydrate 86,9 %), 2. Reis (447 kJ/100 g, Energieprozent: Eiweiß 7,9 %, Fett 1,6 %, Kohlenhydrate 90,5 %), 3. Nudeln (594 kJ/100 g, Energieprozent: Eiweiß 13,9 %, Fett 7,1 %, Kohlenhydrate 79 %) oder 4. Roggenmischbrot (887 kJ/100 g, Energieprozent: Eiweiß 11 %, Fett 3 %, Kohlenhydrate 86 %).

In einem weiteren Ansatz wurde überprüft, ob die Menge der fixen Fleischkomponente Einfluss auf den Verzehr der Kohlenhydratbeilage ausübt und welche Veränderungen der Hormonmuster sich hieraus ergeben. Es wurden hierzu 300g mageres

Schweineschnitzel mit Tomatensoße (insgesamt 2176 kJ, Energieprozent: Eiweiß 83,0 %, Fett 17 %, Kohlenhydrate 0 %) und Nudeln oder Roggenmischbrot gereicht.

Nach 240 Minuten wurde eine zweite standardisierte Testmahlzeit in Form von Toastbrot mit etwas Butter und magerem Kochschinken angeboten.

Die erste Blutentnahme fand ca. 15 min vor der Testmahlzeit zum Zeitpunkt -15 min statt. Die Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 min (auf die sich alle Zeitangaben beziehen) erfolgte nachdem die Probanden einige Minuten den Duft des Essens gerochen hatten, jedoch vor der ersten Nahrungsaufnahme; anschließend wurde zu folgenden Zeitpunkten Blut aus dem Venenverweilkatheter entnommen:

-15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 min; Nach der Blutabnahme bei 240 min wurde den Probanden die zweite Testmahlzeit serviert. Von diesen Sandwiches sollte soviel gegessen werden bis die Probanden ganz satt waren. Zu den Zeitpunkten 255 min, 270 min, 285 min, 300 min wurde erneut Blut abgenommen. Anschließend wurden die Probanden entlassen.

Bei jeder Blutentnahme wurden etwa 7,0 ml Blut entnommen, wovon 4,5 ml in ein mit 0,5 ml Trasylol- EDTA (1,5 g EDTA auf 50 ml Trasylol 500 000 KIE (entspricht 70 mg Aprotinin; enthält außerdem NaCl und Wasser) von Bayer) gefülltes Röhrchen gegeben wurden. 2,5 ml wurden einem NaF-Röhrchen zur Hemmung der Glykolyse zugefügt.

Sämtliche Blutproben wurden nach Abnahme bis zur Zentrifugation in Eiswasser gekühlt und anschließend bei 4°C und 2000 U/min für 15 Minuten zentrifugiert (Hettich Rotixa/P Zentrifuge, Tuttlingen, Deutschland). Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und bis zum Tag des Assays bei -20°C eingefroren.

2.2 Zusammensetzung und Zubereitung der Testmahlzeiten

150g-Stücke rohen, mageren Schweineschnitzels wurden beidseitig mit gewürztem Jodsalz der Marke Bad Reichenhall bestreut, anschließend wurden sie unverzüglich in eine Pfanne mit heißem Öl gegeben und auf jeder Seite etwa vier bis fünf Minuten angebraten. Das fertig gebratene Schnitzel wurde mit etwas Küchenrolle abgetupft, um das überschüssige Bratfett zu entfernen und zusammen mit der entsprechenden Kohlenhydratbeilage serviert. Um den Wasserverlust, die gewürzte Oberfläche und die

Bratfettaufnahme vergleichbar zu gestalten, wurden die 300g Schnitzel durch zwei Stücke von je 150g Schnitzel präsentiert.

Die Zubereitung der Tomatensoße erfolgte an einem anderen Tag. Hierzu wurden 1200 g Dosentomaten mit 200 ml Wasser und zwei Esslöffeln Olivenöl vermischt, 15 min gekocht und anschließend mit Salz, Pfeffer, Oregano und Basilikum abgeschmeckt. Portionen von jeweils 200 g wurden eingefroren und in der Nacht vor dem Versuchstag im Kühlschrank aufgetaut. Kurz vor der Testmahlzeit wurde sie in der Mikrowelle erhitzt.

Brot, es handelte sich um Roggenmischbrot (Bayr. Backwaren GmbH, 85375 Neufahrn), wurde frisch und ungetoastet gereicht.

Kartoffeln wurden jeweils am Vorabend geschält, geviertelt und in gesalzenem Wasser vorgekocht und nach Abkühlung bis zum folgenden Tag im Kühlschrank aufbewahrt. Am Versuchstag wurden sie in einer Mikrowelle wieder aufgewärmt und heiß serviert.

Die **Nudeln** (Marke Alino, Fusili-Form aus reinem Hartweizen, hergestellt von ARRIGHI S.p.A., Via Sommariva 139/141, 10022 Carmagnola TO, Italien) wurden jeden Morgen in gesalzenem Wasser für 12 Minuten gekocht und anschließend serviert.

Der **Reis** („Kochbeutel Reis“, Spitzen- und Langkornreis, Bayr. Reismühle Halfing GmbH, 83128 Halfing) wurde in Portionen von 125 g Rohgewicht in Beuteln am Versuchsmorgen in gesalzenem Wasser für 15 Minuten gekocht und mit einer Brise Salz serviert.

Zur Zubereitung der „Sandwiches“ wurde je eine Scheibe ungerösteten Toastbrot der Marke „Butter Toast“ (hergestellt von der Großbäckerei Hubert Zimmermann, 40699 Erkrath) dünn mit mildgesäuerter Deutschen Markenbutter der Firma Milfina (Blumenhof Feinkost GmbH, 83513 Reitmehrin) bestrichen, anschließend eine Scheibe Hinter-Kochschinken der Marke „Delikatess“ (Sauels, 47893 Kempen) dem Toastscheibenformat angepasst und das gesamte Brot in vier gleiche Stücke geschnitten. Ein hieraus entstehendes Viertel wurde als eine Sandwicheinheit definiert (1142 kJ/100 g; 44,4 % Kohlenhydrat, 16,2 % Eiweiß, 39,4 % Fett).

2.3 Erfassung des Sättigungs- und Hungergefühls

Um das subjektive Hunger-/Sättigungsgefühl der Probanden zu erfassen wurden die Probanden aufgefordert alle 15 Minuten (beginnend von -15 min an bis einschließlich

zum Zeitpunkt 300 min) ihr Hunger-/Sättigungs- und Völlegefühl und die prospektive Aufnahme eines Wunschgerichtes (das auf mögliche Aversionsmechanismen schließen ließe) zu dokumentieren. Dies erfolgte anhand einer Visual-analog-Skala nach Blundell, Flint (Abb. 1).

Die Probanden markierten auf einer 10 cm breiten Horizontallinie durch einen vertikalen Strich ihre Gefühlseinschätzung zwischen einem Maximum und einem Minimum des Vorstellbaren. Diese Methode ist gut validiert und etabliert [12, 205-219; 43, 38-48].

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

Abb.1 Visuelle Analogskalen zur Beurteilung von Hunger- und Sättigungsempfinden

3. Laboranalysen

Die Plasmaproben wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Die Glukosekonzentration wurde mit Hilfe der Glukose-Dehydrogenase-Methode ermittelt. Die Insulin- und die Ghrelinbestimmung erfolgten anhand eines Radioimmunoassays (RIA).

Prinzip eines Radioimmunoassays:

Einem hormonspezifischem Antikörper, der meist bereits an der Wand des Tubes befestigt ist (sog. coated tubes) oder in anderer Form zugefügt wird (z.B. als präzipitierender Antikörper), werden eine bestimmte Menge mit radioaktivem Tracer

(meist –wie hier- ^{125}Jod) markierten Hormons und Plasma, dessen Hormonkonzentration gemessen werden soll, zugegeben.

Das radioaktiv markierte und das Hormon aus dem Patientenplasma konkurrieren nun um den Antikörper an der Röhrchenwand/auf den Pellets bei präzipitierendem Antikörper.

Nach Ablauf der Inkubationszeit (bei dem hier verwendeten KIT: 18-24 Stunden) wird die Probe zentrifugiert und der Überstand abgesaugt, und damit alles Hormon, das nicht gebunden wurde.

Die Restaktivität wird in einem γ -Counter gemessen. Je höher die Hormonkonzentration desto geringer ist die gemessene Radioaktivität.

3.1 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 deutlich kleiner als 1 Prozent.

Zur Vorbereitung wurden vier Reagenzgläser aus Polypropylen der Größe 12*75 mm bereitgestellt. Je zwei wurden mit einem T beschriftet (für die Totalaktivitätsbestimmung) und je zwei mit NSB (zur Bestimmung der nicht-spezifischen Bindung).

Anschließend wurden von dem im KIT vorhandenen bereits mit Antikörper beschichteten Reagenzgläsern je zwei mit den Buchstaben A (für den Nullwert/absolute Bindungskapazität), je zwei mit den Buchstaben B-G zur Erstellung der Eichkurve, je zwei mit den Buchstaben J-L, für die Kontrollen, und je zwei für die entsprechende Blutprobe des entsprechenden Versuchstages eines Probanden.

In die beiden T-Röhrchen wurde 1,0 ml ^{125}J -markiertes Insulin gegeben. Diese Röhrchen waren damit zur Messung bereit, sie werden weder weiterbehandelt noch später abgesaugt.

In die mit NSB und die mit dem Buchstaben A beschrifteten Röhrchen wurden je 200 μl des Nullstandards A, in die Röhrchen B-G je 200 μl des entsprechenden Standards B-G, in die Kontrollröhrchen J-L 200 μl der entsprechenden Kontrollseren und in die Probandenröhrchen das entsprechend nummerierte Probanden-Plasma hinein pipettiert, und zwar direkt auf den Boden des Röhrchens.

Danach wurde dem Röhrchen 1,0 ml ^{125}J -markierten Insulins hinzugefügt.

Jedes Röhrchen wurde für einige Sekunden auf der Vortex (Genie 2, Scientific Industries, Bohemia, New York, USA) gemischt und anschließend für 18-24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

Während der Inkubationszeit konkurrierten das ^{125}J -markierte Insulin und das nicht markierte Insulin aus dem Standard bzw. den Plasmaproben um die Bindungsstellen der an der Röhrchenwand haftenden Antikörper.

Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden sämtliche Röhrchen –mit Ausnahme der „T-Röhrchen“- abgesaugt.

Alle Reagenzgläser wurden anschließend für eine minute in den γ -Counter (vom Typ 1470 Wizard, der Firma Wallac, Freiburg, Deutschland) gestellt und die abgegebene γ -Strahlung in „counts per minute“ (cpm) gemessen. Die Proben wurden als Doppelmessungen durchgeführt und anschließend arithmetisch gemittelt.

Es wurde bei jedem cpm-Wert das arithmetische Mittel aus den beiden Proben gleichen Ursprungs gebildet.

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

Daraufhin wurde die ermittelte prozentuale Bindung auf der y-Achse gegen die zuvor bekannte Konzentration des Hormons im Plasma (x-Achse) aufgetragen. Die Hormonkonzentration wurde in $\mu\text{U/ml}$ angegeben und log/log aufgetragen.

Durch die bekannten Standards wurde auf diese Weise eine Eichkurve erstellt. Anschließend wurden die gemessenen cpm-Werte der Kontroll- und Probandenproben in prozentuale Bindung umgerechnet und die ursprünglich im Plasma vorhandene Hormonkonzentration aus dem Graphen abgelesen bzw. vom Computer an Hand der Eichwerte errechnet.

Die Messergebnisse der Kontrollseren (von denen je eines im pathologisch niedrigen Bereich, eines im Normalbereich und eines im pathologisch hohen Bereich lag) lagen bei allen Assays innerhalb des vom Hersteller angegebenen Toleranzbereiches.

3.2 Ghrelinbestimmung

Durch die Proteolysehemmung und das anschließende Einfrieren zwischen minus 20 und minus 80°Celsius kann Ghrelin ohne nennenswerte Störungen noch nach 12 bis 24

Monaten bestimmt werden [63, 909-913; 62, 1077-1080]. Zur Bestimmung der Ghrelinkonzentration im Plasma wurde der Assay der Firma Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, USA, verwendet. Dieser Assay misst die Gesamtghrelinkonzentration im Plasma und differenziert nicht zwischen acylierter und desacylierter Form des Ghrelinmoleküls. Bisher gibt es keine sicheren Daten darüber, ob es eine differentielle Regulation zwischen diesen beiden Ghrelinformen gibt, sodass wir uns entschlossen haben die bereits vor der Einführung des Acyl-Ghrelinassays begonnenen Experimente mit diesem System der Analyse, das gut etabliert ist, fortzusetzen [26, 1714-1719; 27, 1623-1630; 109, 669-673; 42, E313-E316; 122, 3997-4000]. Der Assay verwendet ¹²⁵Jod-markiertes Ghrelin als Tracer sowie einen polyklonalen Kaninchen-Antikörper, der gegen octanolytiertes Ghrelin der gesamten Moleküllänge gerichtet ist. Der interassay Variationskoeffizient betrug 10 %, der Variationskoeffizient innerhalb des Assay durchschnittlich 4 %. Es besteht keine Kreuzreaktivität zu Gastrin, Somatostatin, Gastrointestinalem Peptide, Glukagon-like-peptide-1₍₇₋₃₆₎amide, Neuromedin C, Cholecystokinin und Insulin.

Die eingefrorenen EDTA/Trasyolol-Proben wurden bei Raumtemperatur behutsam über Nacht im Kühlschrank aufgetaut und anschließend 50 µl davon mit 100 µl Kaninchen Antiserum, das spezifisch an Ghrelin bindende Antikörper (Ak) enthält, gemischt. Nach einer Inkubationszeit von 20 Stunden bei 4°C erfolgte die Zugabe von 100 µl ¹²⁵Jod-markierten Ghrelins. Dieses konkurrierte mit dem Ghrelin des Plasmas um die Epitope des Antikörpers. Die Inhaltsstoffe wurden mit Hilfe eines Vortex vermischt und erneut für 20 Stunden bei 4°C inkubiert. Daraufhin wurden zur Auftrennung von Antikörpergebundenen und freien Molekülen zeitgleich 100 µl Ziegen Anti-Kaninchen IgG-Serum (GAR) und 100 µl normales Kaninchen Serum (NRS) beigefügt, auf einem Vortex vermischt und anschließend für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe einer RIA-Pufferlösung und erneutem Mischen wurde dieser Ansatz 20 Minuten bei 1.700 x g zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Schließlich wurde die Radioaktivität in den Test-Tubes im γ-Counter (Modell 1470, Wallac, Finnland) gemessen. Anhand einer Standardkurve, die vor jedem Messintervall von dem im Kit enthaltenen Standard-Peptid neu erstellt wird, konnte für jede Probe, durch Messung der emittierten γ-Strahlung, die zum jeweiligen Zeitpunkt des Versuchsablaufes enthaltene Menge bzw. Volumenkonzentration an Ghrelin ermittelt werden. Auch hier ist das Prinzip das gleiche: je höher der Gehalt der zu bestimmenden

Ghrelinkonzentration, desto weniger ^{125}I -Peptid kann an Antikörper binden und desto geringer ist schließlich die nach dem Absaugvorgang messbare γ -Strahlung.

3.3 Glukosebestimmung

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



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

Die 2,7 ml Blut, die in das NaF Röhrchen abgenommen wurden, wurden direkt nach der Blutentnahme auf 4°C heruntergekühlt, anschließend bei 4°C und 2000U/min zentrifugiert (Hettich Rotixa/P Zentrifuge, Tuttlingen, Deutschland). Anschließend wurde das Fluoridplasma abpipettiert und unverzüglich bis zum Tag des Assays bei –20°C eingefroren.

Nach Abschluss der Versuchsreihe eines Probanden wurden die Röhrchen bei Raumtemperatur wieder aufgetaut. Zur Enteiweißung der Probe wurden 50 µl Probenmaterial mit 500 µl Perchlorsäure versetzt und anschließend scharf zentrifugiert (Eppendorf 13000 Umdrehungen, Düsseldorf, Deutschland). 50 µl des Überstands wurden mit 500 µl der auf 25°C temperierten Reaktionslösung bei 25°C für 10 bis maximal 60 Minuten inkubiert. Schließlich wurden die Extinktionen der Proben gegen den Reagenzienleerwert bei einer Wellenlänge von 340 nm im Spektralphotometer (Uricon, Kontron, Neufahrn, Deutschland) gemessen.

Die während der sechs Versuchstage gesammelten Proben eines Probanden wurden immer im selben Ansatz als Doppelbestimmungen gemessen, um die Fehlerquellen möglichst gering zu halten.

4. Statistik

Die Untersuchungsergebnisse wurden als Mittelwerte \pm SEM angegeben. Die Fläche unter der Zeitverlaufskurve (AUC) wurde in 60 minütigen Integralen nach der

Trapezoidmethode errechnet. Zum Vergleich mit der Basalperiode wurde dies mit dem Faktor 4 multipliziert.

Um die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln, wurden nach Prüfung auf Normalverteilung parametrische (t-Test) bzw. nicht-parametrische (Wilcoxon) Testverfahren für gepaarte Stichproben angewendet. Der Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf die Ghrelinsekretion wurde mit gepaarten t-Tests und anschließender Korrektur nach Bonferroni bzw. Bonferroni-Holm oder durch eine One-way-ANOVA ermittelt. Anschließend erfolgte die Korrektur durch eine post hoc Analyse mit Tukey- oder Dunn's Testung für multiple Testungen.

Nach logarithmischer Transformation der Variablen Ghrelin, wurden Regressionsanalysen als einfache oder multiple lineare Regression durchgeführt. Eine vorwärts und rückwärts gerichtete schrittweise lineare Regression diente der Überprüfung des Modells. Allen Ergebnissen liegt eine zweiseitige Testung mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ zu Grunde. Die Datenanalyse erfolgte mit den Statistikprogrammen Sigmastat (Jandel Scientific, Erkrath, Deutschland) oder SPSS version 11.5.

IV Ergebnisse

IV.1 Messergebnisse in Abhängigkeit der verschiedenen Gerichte

1.1 Großes Schnitzel mit Brot

1.1.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Bei der Testmahlzeit von 300 g Schweineschnitzel wurden bis zur Sättigung $177 \pm 18,6$ g Brot verzehrt, dies entspricht einem Energiegehalt der Mahlzeit von $3748 \pm 165,0$ kJ und einer Menge von $477 \pm 18,6$ g. Mit der 2. Mahlzeit nach 240 min wurden zusätzlich $3251 \pm 502,2$ kJ bzw. $357 \pm 55,1$ g aufgenommen, sodass die gesamte Kalorienaufnahme bei $6999 \pm 611,7$ kJ und die gesamte Massenaufnahme bei $834 \pm 67,5$ g lag.

1.1.2 Hunger

Wurde zu 300 g Schnitzel Brot verzehrt, fiel das Hungergefühl von $84 \pm 6,6$ Prozent auf ein Minimum von $13 \pm 5,5$ Prozent innerhalb der ersten Stunde ($p < 0,001$) und kehrte kontinuierlich bis zur 240. Minute auf ein Niveau von $64 \pm 7,3$ Prozent zurück ($p < 0,05$). Insgesamt war das Hungergefühl während der gesamten vier Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert supprimiert ($p < 0,005$).

Die sich anschließende 2. Testmahlzeit führte in den folgenden 45 min zu einer Absenkung bis auf $8,5 \pm 3,3$ Prozent ($p < 0,001$).

1.1.3 Sättigung

Das Sättigungsgefühl verhielt sich reziprok zum Hungergefühl, von einer sehr geringen Sättigung mit Werten von $4 \pm 1,9$ Prozent des maximal vorstellbaren Sättigungsgefühls, stieg es innerhalb der ersten 30 min auf $78 \pm 5,9$ Prozent ($p < 0,001$), erhöhte sich in den folgenden 15 min noch auf $80 \pm 4,3$ Prozent, um anschließend bis auf $14 \pm 4,4$ Prozent nach 240 min zu fallen ($p = 0,083$). Das Sättigungsgefühl war in jeder der 4 Stunden jeweils signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht ($p < 0,005$). Bei 240 min war gegenüber dem Ausgangswert kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar.

Nach Beginn der 2. Mahlzeit stieg die Sättigung innerhalb von 45 min auf ein Maximum von $78 \pm 8,2$ Prozent ($p < 0,001$).

1.1.4 Appetit

Die Einschätzung, wie viel von der eigenen Lieblingsspeise verzehrt werden könnte, sank von einem Maximum von $84 \pm 6,6$ Prozent zu Beginn der Testmahlzeit steil bis zu einem Minimum von $12 \pm 4,9$ Prozent nach 30 min ($p < 0,001$). In den darauf folgenden 30 min hielt sie sich nahezu auf diesem Niveau, jedoch mit leicht steigender Tendenz. Anschließend stieg sie bis auf $64 \pm 7,3$ Prozent bei 240 min ($p < 0,05$). Sowohl die Einstundenintegrale als auch die Einzelwerte lagen über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant unter dem Ausgangsniveau.

Nach der 2. Mahlzeit erfolgte ein steiler Abfall bis zu einem Minimum von $8 \pm 3,3$ Prozent ($p < 0,001$) nach 285 min mit sich anschließendem Anstieg.

1.1.5 Ghrelin

Nach dem Verzehr der gemischten Testmahlzeit von 300 g Schnitzel und Brot ad libitum stieg der Ghrelinspiegel von basal $309 \pm 51,1$ pg/ml auf $374 \pm 53,1$ pg/ml nach 15 Minuten ($p < 0,001$) und fiel anschließend bis auf ein Minimum von $265 \pm 39,3$ µpg/ml bei 60 Minuten ab ($p < 0,05$). Er hielt sich in den folgenden 150 min auf diesem Niveau, stieg nach 210 min wieder an und erlangte vier Stunden nach Beginn der Mahlzeit eine dem Basalzustand vergleichbare Höhe ($317 \pm 47,3$ pg/ml; $p = 0,785$). Insgesamt unterschied sich der Ghrelinspiegel bei stündlicher Betrachtung nie signifikant vom Basalwert.

In der Folge der 2. Testmahlzeit stieg Ghrelin innerhalb von 15 min auf ein Maximum von $355 \pm 52,0$ pg/ml ($p < 0,05$) um in den folgenden 45 min bis auf $252 \pm 35,9$ pg/ml ab zu fallen ($p < 0,005$).

1.1.6 Insulin

Der Insulinspiegel stieg von basal $0,4 \pm 0,16$ µU/ml innerhalb der ersten 45 min nach Beginn der Mahlzeit auf ein Maximum von $19,9 \pm 4,27$ µU/ml ($p < 0,001$). Anschließend fiel er kontinuierlich, bis er nach vier Stunden ein Nadir von $1,7 \pm 0,51$ µU/ml erreichte ($p < 0,05$). Er lag während der gesamten 4 Stunden signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,05$).

Der mit dem Verzehr der 2. Mahlzeit erneut steigende Insulinspiegel stieg bis auf $14,6 \pm 2,93$ µU/ml nach 45 min ($p < 0,005$) und begann anschließend wieder zu sinken.

1.1.7 Glukose

Der Blutzuckerspiegel stieg von basal $89 \pm 2,7$ mg/dl innerhalb der ersten 30 min nach Beginn der Testmahlzeit auf ein Maximum von $115 \pm 8,6$ mg/dl ($p < 0,005$). Anschließend sank er bis auf ein Minimum von $79 \pm 5,1$ mg/dl bei 90 min ($p < 0,05$). Daraufhin lagen die Werte bis zur Aufnahme der 2. Mahlzeit nach 240 min um den Basalwert.

Nur während der 1. Stunde war der Glukosespiegel signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

Nach Beginn der 2. Mahlzeit stieg die Glukose von $86 \pm 2,4$ mg/dl innerhalb von 45 Minuten auf ein nicht signifikantes Maximum von $96 \pm 4,8$ mg/dl ($p = 0,131$) und fiel anschließend wieder ab.

1.1.8 Übersichtsgrafik von Hunger, Sättigung, Ghrelin, Glukose, Insulin (Abb.2)

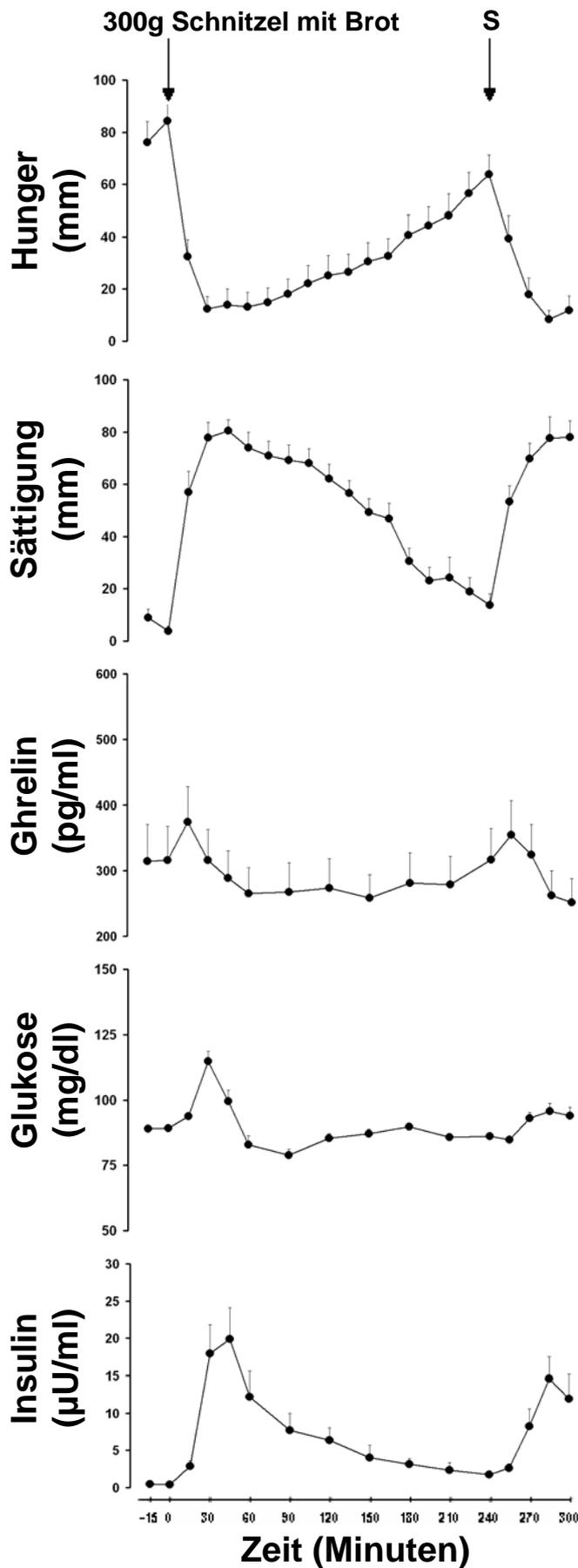


Abbildung 2:
 Effekt von 300g Schnitzel mit Brot ad libitum und einer standardisierten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=11, Mittelwert±SEM)

1.2 Großes Schnitzel mit Nudeln

1.2.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Bei der Testmahlzeit bestehend aus 300 g Schnitzels und Nudeln ad libitum, wurden im Mittel $329 \pm 32,6$ g gekochte Nudeln verzehrt, was einer Gesamtmengenaufnahme von $629 \pm 32,6$ g und einer Gesamtkalorienaufnahme von $4120 \pm 192,6$ kJ entsprach. Mit der 2. Mahlzeit wurden zusätzlich $347 \pm 48,7$ g bzw. $3165 \pm 443,6$ kJ aufgenommen, was zu einer Gesamtmenge von $977 \pm 60,8$ g bzw. $7285 \pm 498,1$ kJ führte.

1.2.2 Hunger

Das Hungergefühl lag zu Beginn der Testmahlzeit bei $81 \pm 5,9$ Prozent des maximal vorstellbaren Hungers. In den folgenden 45 min sank es steil bis auf $6 \pm 2,5$ Prozent ($p < 0,001$). Daraufhin begann es langsam und kontinuierlich zu steigen bis es nach weiteren 195 min einen Höhepunkt von $64 \pm 8,9$ Prozent erreichte. Bis zur 240. Minute lag das Hungergefühl signifikant unter dem Ausgangsniveau (bei stündlicher ($p < 0,005$) wie auch bei Einzelwertbetrachtung).

In den 30 min nach Beginn der 2. Testmahlzeit fiel das Hungergefühl bis auf $14 \pm 5,2$ Prozent ($p < 0,001$) und hielt sich über den weiteren Beobachtungszeitraum auf diesem Niveau.

1.2.3 Sättigung

Das Gefühl der Sättigung stieg von $8 \pm 4,6$ Prozent zu Beginn der Testmahlzeit innerhalb der ersten 45 min auf $87 \pm 2,7$ Prozent des maximal vorstellbaren Sättigungsgefühls an ($p < 0,001$). Anschließend sank es bis auf $21 \pm 6,5$ Prozent bei 240 min ab ($p < 0,05$). Das Sättigungsgefühl lag über die gesamten 240 min signifikant über dem Ausgangsniveau (bei stündlicher ($p < 0,005$) wie auch bei Einzelwertbetrachtung).

In den auf die 2. Testmahlzeit folgenden 45 min stieg es von $21 \pm 6,5$ Prozent bei 240 min auf $84 \pm 4,9$ Prozent ($p < 0,001$), um anschließend wieder abzufallen.

1.2.4 Appetit

Das maximale Bedürfnis von seiner Leibspeise zu essen wurde zu Beginn der Mahlzeit mit einem Höhepunkt von $81 \pm 5,9$ Prozent bewertet und fiel in den darauf folgenden 45 min auf ein Minimum von $6 \pm 2,5$ Prozent ($p < 0,001$). Daraufhin erfolgte ein Anstieg bis auf $64 \pm 8,9$ Prozent nach 240 min ($p < 0,05$). Während der gesamten 4 Stunden war das

Bedürfnis jedoch signifikant niedriger als zu Beginn der Testmahlzeit (bei stündlicher ($p < 0,005$) wie auch bei Einzelwertbetrachtung).

Auf die 2. Mahlzeit folgte ein 30 minütiger steiler, anschließend nur noch mäßiger Abfall. Das Minimum betrug nach 300 min $12 \pm 5,1$ Prozent ($p < 0,001$).

1.2.5 Ghrelin

Zu Beginn der Testmahlzeit bestehend aus 300 g Schnitzel und einer beliebigen Menge an Nudeln betrug die basale Ghrelinkonzentration im Blut $370 \pm 64,6$ pg/ml. Sie erreichte 15 min nach Beginn der Mahlzeit ihr Maximum ($407 \pm 65,9$ pg/ml; $p < 0,005$) um in den folgenden 45 min kontinuierlich bis auf $295 \pm 52,1$ pg/ml zu fallen ($p < 0,01$) und erst 240 min nach Beginn der Testmahlzeit wieder anzusteigen ($325 \pm 39,9$ pg/ml; $p = 0,297$). Die Ghrelinkonzentration war während der 2. und der 3. Stunde signifikant gegen den Ausgangswert supprimiert ($p < 0,05$).

Nach einem nicht signifikanten Anstieg in den auf die 2. Mahlzeit folgenden 30 Minuten, fiel der Ghrelinspiegel, sodass bereits nach 270 min ein signifikant niedrigerer Wert als bei 240 min ($p < 0,005$) erreicht wurde.

1.2.6 Insulin

Der Insulinspiegel stieg von basal $0,3 \pm 0,12$ μ U/ml in den ersten 15 min nach Beginn der Testmahlzeit zunächst zögerlich, in den folgenden 30 min steil an und erreichte ein Maximum von $15,6 \pm 4,33$ μ U/ml zwischen 45 und 60 min ($p < 0,01$). In den darauf folgenden 30 min erfolgte ein steiler Abfall bis auf $8,3 \pm 2,67$ μ U/ml ($p < 0,05$). Die Insulinkonzentration hielt sich für weitere 90 Minuten auf diesem Niveau. Ein weiterer Abfall erfolgte 210 min nach Beginn der Nahrungsaufnahme und erreichte seinen Tiefstpunkt ($3,6 \pm 1,08$ μ U/ml) nach 240 min ($p < 0,05$). Der Insulinspiegel war während der gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

Innerhalb von 45 min nach Beginn der 2. Mahlzeit stiegen die Insulinspiegel von $3,6 \pm 1,08$ μ U/ml bei 240 min auf ein Maximum von $14,6 \pm 3,45$ μ U/ml ($p < 0,05$), um anschließend wieder zu sinken.

1.2.7 Glukose

Die Glukosekonzentration im Plasma betrug zu Beginn der Testmahlzeit $85 \pm 2,3$ mg/dl. Sie stieg nach 30 min bzw. 45 min auf ein doppeltes Maximum von $106 \pm 5,9$ bzw. $106 \pm 6,7$ mg/dl ($p < 0,005$). Anschließend begann sie zu fallen und erreichte nach insgesamt 60 min eine dem Basalwert vergleichbare Höhe. Nach 90 min wurde ein

Minimum von $84 \pm 6,0$ mg/dl erreicht. Nur innerhalb der ersten Stunde waren die Glukosespiegel signifikant über dem Ausgangsniveau erhöht ($p < 0,005$).

Der Blutzuckerspiegel stieg in Folge der 2. Mahlzeit von $92 \pm 4,8$ mg/dl bei 240 min auf $105 \pm 7,9$ mg/dl nach 285 min. Dieser Anstieg war ohne Signifikanz.

1.2.8 Übersichtsgrafik von Hunger, Sättigung, Ghrelin, Glukose, Insulin (Abb.3)

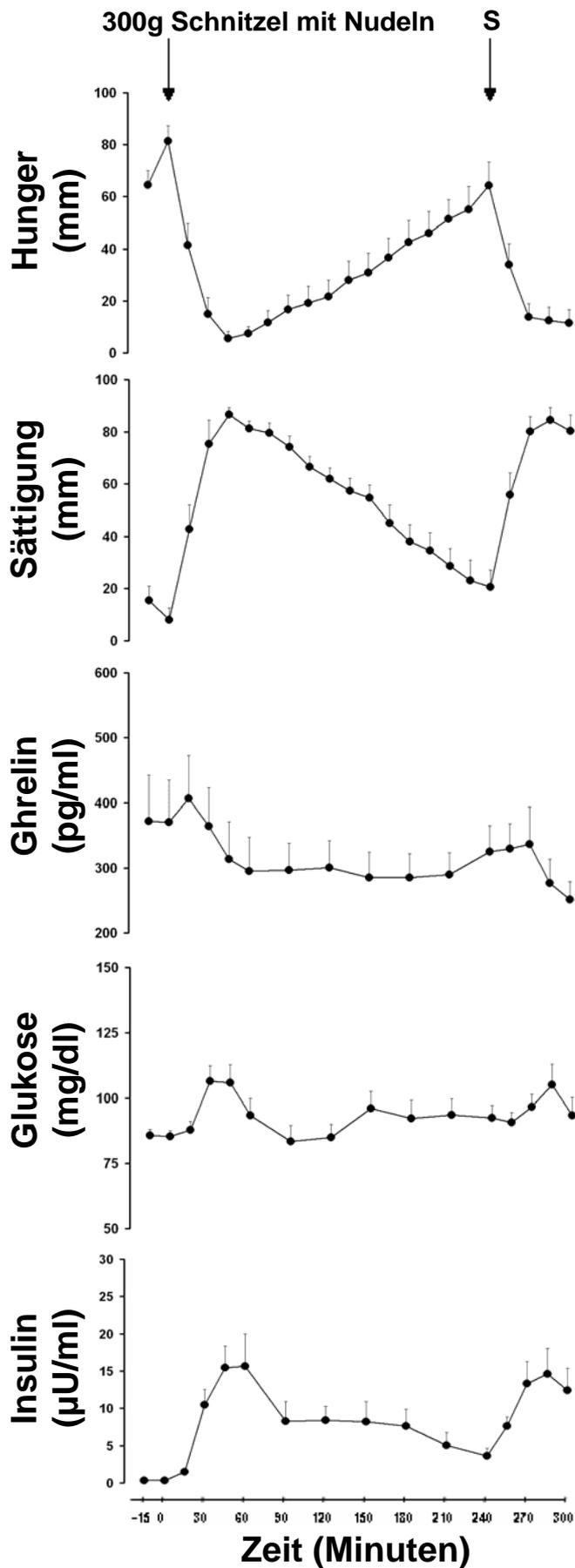


Abbildung 3:
 Effekt von 300g Schnitzel mit Nudeln
 ad libitum und einer standardisierten
 Sandwichmahlzeit (S) nach 240
 Minuten auf Hunger- und
 Sättigungsgefühl bzw. auf periphere
 Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin
 und Glukose
 (n=11, Mittelwert±SEM)

1.3 Kleines Schnitzel mit Brot

1.3.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Bei der Testmahlzeit bestehend aus 150 g Schweineschnitzel und Brot wurden im Mittel $180 \pm 11,6$ g Brot verzehrt, unter Berücksichtigung des Schnitzels insgesamt $330 \pm 11,6$ g, was einer Energieaufnahme von $2680 \pm 102,8$ kJ entsprach. Während der 2. Mahlzeit wurden mit $441 \pm 45,1$ g Sandwiches weitere $4015 \pm 410,6$ kJ aufgenommen, sodass die Gesamtkalorienaufnahme bei $6696 \pm 422,8$ kJ und die gesamte Mengenaufnahme bei $770 \pm 46,5$ g lag.

1.3.2 Hunger

Das Hungergefühl lag zu Beginn der Testmahlzeit bei $83 \pm 3,9$ Prozent des maximal vorstellbaren Hungergefühls und fiel in den ersten 30 min auf ein Minimum von $18 \pm 5,3$ Prozent ($p < 0,001$). In den sich anschließenden 210 min stieg es kontinuierlich bis auf $84 \pm 5,5$ Prozent ($p = 0,735$). Insgesamt war das Hungergefühl in den ersten 3 Stunden signifikant gegenüber dem Basalwert erniedrigt ($p < 0,005$) und stieg in der 4. Stunde auf dem Ausgangswert vergleichbarer Werte an.

Infolge der 2. Mahlzeit fiel es von $84 \pm 5,5$ Prozent bei 240 min auf ein Minimum von $8 \pm 2,8$ Prozent nach 285 Minuten ($p < 0,001$).

1.3.3 Sättigung

Das Sättigungsgefühl stieg von initial $3 \pm 2,6$ Prozent innerhalb der ersten 15 min nach Beginn der Testmahlzeit rasch auf $60 \pm 9,3$ in den folgenden 15 min nur noch geringfügig bis auf ein Maximum von $62 \pm 8,1$ Prozent ($p < 0,001$). Anschließend sank es bis auf $9 \pm 4,6$ Prozent nach insgesamt 240 min ($p < 0,05$). Während der gesamten 4 Stunden war das Sättigungsgefühl signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

In den ersten 30 min nach Beginn der 2. Mahlzeit stieg das Sättigungsgefühl auf ein Maximum von $83 \pm 4,0$ Prozent ($p < 0,001$).

1.3.4 Appetit

Die Einschätzung, maximal viel von seiner Lieblingsspeise essen zu können, lag zu Beginn der Testmahlzeit auf einem Höhepunkt von $83 \pm 3,9$ Prozent und fiel in den folgenden 30 min auf ein Minimum von $18 \pm 5,3$ Prozent ($p < 0,001$). Darauf folgte ein kontinuierlicher Anstieg auf $84 \pm 5,5$ Prozent nach 240 min. In den ersten drei Stunden

lagen die Einschätzungen signifikant unter dem Ausgangsniveau ($p < 0,005$), während dieses in der 4. Stunde wieder erreicht wurde.

Nach der 2. Mahlzeit erfolgte innerhalb 15 min ein steiler Abfall auf $34 \pm 7,1$ Prozent ($p < 0,001$). Nach Erreichen des Minimums von $8 \pm 2,8$ Prozent bei 285 min stiegen die Werte erneut.

1.3.5 Ghrelin

Die Plasmaghrelinkonzentration stieg von $393 \pm 80,1$ pg/ml zu Beginn der Testmahlzeit innerhalb von 15 Minuten auf $416 \pm 76,7$ pg/ml. Dieser Anstieg erfolgte ohne Signifikanz. Anschließend fiel der Ghrelinspiegel bis auf ein Nadir von $296 \pm 48,3$ pg/ml nach 60 min ($p < 0,05$), von dem er in den folgenden 90 min geringfügig anstieg. Nach insgesamt 180 min erhöhte er sich verstärkt, bis nach 240 min eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $408 \pm 58,8$ pg/ml erreicht wurde. Der Ghrelinspiegel war lediglich zu den Messzeitpunkten 45 min 60 min und 90 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Bei Betrachtung der Einstundenintegrale ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

In den ersten 15 min nach Beginn der 2. Mahlzeit stieg der Ghrelinspiegel von $408 \pm 58,8$ pg/ml auf $460 \pm 67,9$ pg/ml ($p < 0,05$) und verminderte sich in den folgenden 45 min stark bis auf $270 \pm 38,4$ pg/ml ($p < 0,001$).

1.3.6 Insulin

Der Insulinspiegel erhöhte sich von basal $0,3 \pm 0,10$ μ U/ml auf ein Maximum von $24,1 \pm 6,57$ μ U/ml 30 min nach Beginn der Mahlzeit ($p < 0,005$). Anschließend sank er bis auf eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $0,5 \pm 0,32$ μ U/ml bei 240 min. Die Einstundenintegrale der Insulinspiegel waren während der ersten 3 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht ($p < 0,05$).

Der Insulinspiegel stieg in den ersten 30 min nach Beginn der Nachmahlzeit auf $20,3 \pm 4,75$ μ U/ml ($p < 0,005$) und begann daraufhin zu fallen.

1.3.7 Glukose

Der Glukosespiegel betrug zu Beginn der Testmahlzeit $83 \pm 2,3$ mg/dl und stieg innerhalb von 30 min auf ein Maximum von $124 \pm 6,8$ mg/dl ($p < 0,001$). Anschließend fiel er zügig bis auf ein nicht signifikantes Minimum von $76 \pm 5,5$ mg/dl nach 90 min, um daraufhin geringfügig bis auf $85 \pm 2,2$ mg/dl bei 240 min anzusteigen ($p = 0,399$). Der Glukosespiegel war nur während der 1. Stunde signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht ($p < 0,001$).

Die Glukosekonzentration stieg nach Beginn der 2. Mahlzeit innerhalb von 45 min auf $115,2 \pm 6,09$ mg/dl ($p < 0,005$) und fiel im Anschluss daran.

1.3.8 Übersichtsgrafik von Hunger, Sättigung, Ghrelin, Glukose, Insulin (Abb.4)

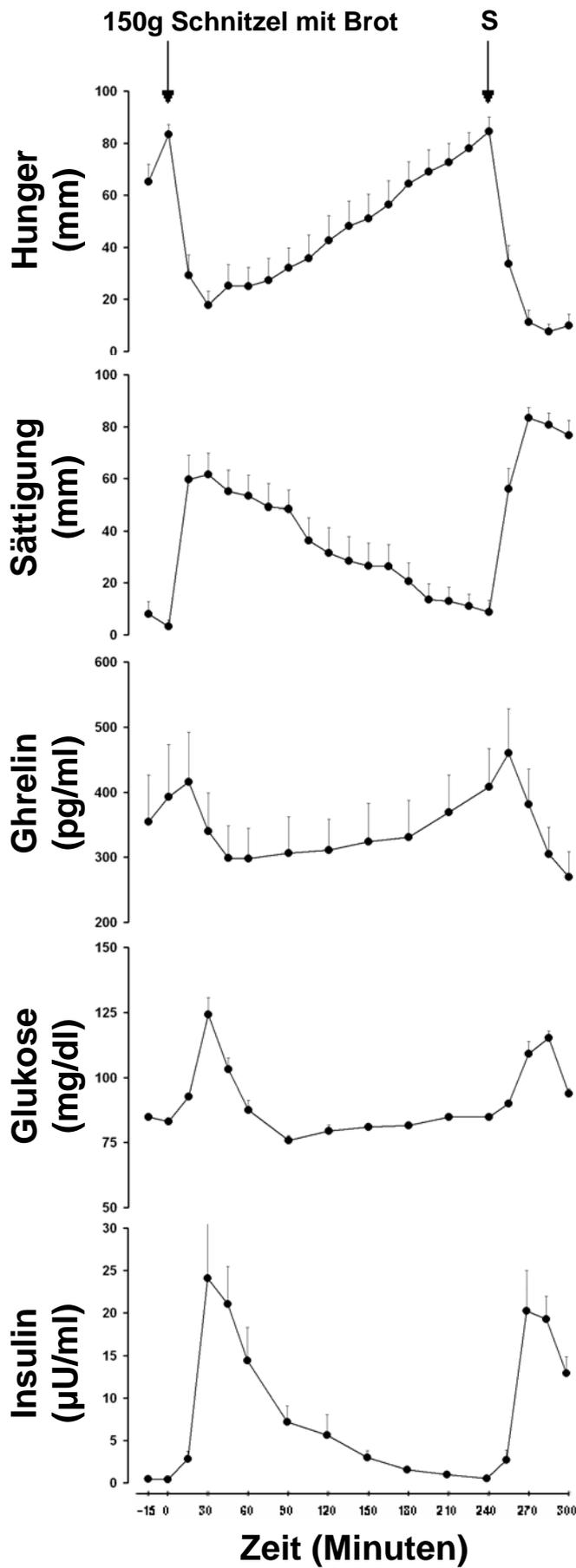


Abbildung 4:
 Effekt von 150g Schnitzel mit Brot ad libitum und einer standardisierten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=11, Mittelwert±SEM)

1.4 Kleines Schnitzel mit Kartoffeln

1.4.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Bei Verzehr einer Testmahlzeit aus 150 g Schnitzel wurden im Mittel $372 \pm 27,8$ g Kartoffeln verzehrt. Dies entspricht einer Gesamtmenge von $522 \pm 27,8$ g und einer Kalorienaufnahme von $2177 \pm 81,3$ kJ. Bei der aus standardisierten Sandwiches bestehenden 2. Testmahlzeit wurden $414 \pm 39,4$ g entsprechende einer Kalorienmenge von $3768 \pm 358,4$ kJ konsumiert, sodass die Gesamtaufnahme bei $935 \pm 54,7$ g bzw. bei $5944 \pm 391,3$ kJ lag.

1.4.2 Hunger

Das Hungergefühl sank von initial $80 \pm 4,7$ Prozent innerhalb von 45 Minuten auf $11 \pm 3,7$ Prozent ($p < 0,001$). Anschließend stieg das Hungergefühl wieder langsam bis auf das Niveau des Ausgangswertes nach 240 min ($83 \pm 4,0$ Prozent; $p = 0,593$). Insgesamt war das Hungergefühl in den ersten 165 min signifikant gegenüber dem Basalwert vermindert, in der 4 Stunde kehrte es auf das Ausgangsniveau zurück. Die über jeweils 60 Minuten integrierten Werte des Hungergefühls zeigten eine signifikante Suppression während der ersten 3 Stunden ($p < 0,01$) während in der 4. Stunde die Werte nicht mehr signifikant verschieden waren.

In den ersten 30 min nach Beginn der 2. Mahlzeit fiel der Hunger zügig, dann schwächer bis auf ein nach 285 min erreichtes Minimum von $11 \pm 3,3$ Prozent ($p < 0,001$).

1.4.3 Sättigung

Zu Beginn der Testmahlzeit lag das Sättigungsgefühl bei $5 \pm 3,0$ Prozent und stieg innerhalb der ersten 30 min nach Nahrungsaufnahme auf ein Maximum von $75 \pm 5,3$ Prozent ($p < 0,001$). In den darauf folgenden 210 min fiel es kontinuierlich bis auf ein dem Ausgangswert vergleichbares Minimum von $4 \pm 2,3$ Prozent ($p = 0,372$). Das Sättigungsgefühl war während der gesamten ersten 3 Stunden signifikant erhöht ($p < 0,005$), in der 4. Stunde kehrte es auf dem Ausgangsniveau vergleichbare Werte zurück.

Die nach 240 min angebotene 2. Testmahlzeit führte innerhalb von 45 min zu einem erneuten Anstieg des Sättigungsgefühls auf $80 \pm 4,0$ Prozent. Dieser war bereits nach 15 min signifikant ($p < 0,001$).

1.4.4 Appetit

Auf das maximale Begehren zu essen von $80 \pm 4,7$ Prozent zu Beginn der Testmahlzeit, folgte ein sehr steiler Abfall auf $22 \pm 8,0$ Prozent innerhalb der ersten 15 min ($p < 0,001$). In den darauf folgenden 30 min sanken die Werte etwas langsamer, bis nach insgesamt 45 min ein Minimum von $11 \pm 3,7$ Prozent erreicht wurde ($p < 0,001$). In den folgenden 3 Stunden stieg die Einschätzung bis auf ein nach insgesamt 240 min erreichtes Maximum von $83 \pm 4,0$ Prozent ($p = 0,5928$). In den ersten 3 Stunden war der Wunsch zu essen signifikant geringer als zu Beginn der Testmahlzeit ($p < 0,005$). Während der 4. Stunde kehrte die Einschätzung auf das Ausgangsniveau zurück.

Nach der 2. Mahlzeit fielen die Werte innerhalb der ersten 15 min am stärksten und bereits mit Signifikanz ($p < 0,001$), ein Minimum von $10,7 \pm 3,26$ Prozent wurde nach 285 min erreicht.

1.4.5 Ghrelin

Nach dem Verzehr der Testmahlzeit von 150 g Schnitzel und Kartoffeln stieg der Ghrelinspiegel von initial $358 \pm 44,3$ pg/ml innerhalb von 15 min auf ein Maximum von $409 \pm 46,8$ pg/ml. Dieser Anstieg war mit Signifikanz ($p < 0,001$). In den darauf folgenden 45 min sank die Ghrelinkonzentration auf ein Minimum von $318 \pm 50,6$ pg/ml ($p = 0,091$), das jedoch nicht signifikant unter dem Ausgangswert lag. Anschließend stieg sie auf $470 \pm 55,2$ pg/ml ($p < 0,001$) 240 min nach Beginn der Testmahlzeit. Insgesamt ließ sich nur in der 4. Stunde ein signifikanter Unterschied zum Ausgangsniveau, nämlich eine Erhöhung, feststellen.

Der Ghrelinspiegel stieg noch weitere 15 Minuten nach Beginn der 2. Mahlzeit ohne Signifikanz auf $498 \pm 66,3$ pg/ml ($p = 0,314$), um dann kontinuierlich bis auf $308 \pm 37,4$ pg/ml nach insgesamt 300 min ($p < 0,001$) zu fallen.

1.4.6 Insulin

Der Insulinspiegel stieg in den ersten 15 min nach Beginn der Mahlzeit zunächst langsam von basal $0,2 \pm 0,07$ μ U/ml auf $2,6 \pm 0,64$ μ U/ml ($p < 0,005$). In den darauf folgenden 15 Minuten erfolgte ein sprunghafter Anstieg auf $15,8 \pm 3,09$ μ U/ml ($p < 0,001$) und nach 45 min wurde ein Maximum von $18,1 \pm 5,45$ μ U/ml erreicht ($p < 0,01$). In den sich anschließenden 45 min sank der Insulinspiegel rasch bis auf $2,5 \pm 0,89$ μ U/ml ($p < 0,05$). Danach fiel er nur noch gering und unterschied sich nach 120 min nicht mehr signifikant vom Basalwert. Das Minimum von $0,3 \pm 0,14$ μ U/ml wurde nach 240 min erreicht. Die Einstundenintegrale des Insulins zeigten eine signifikante Erhöhung

gegenüber dem Basalwert während der ersten beiden Stunden ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,01$), in der 2. Stunde lag es jedoch bereits signifikant niedriger als in der ersten. Während der 3. und 4. Stunde lag der Insulinspiegel auf Ausgangsniveau.

Nach Beginn der 2. Mahlzeit stieg Insulin auf ein nach 45 min erreichtes Maximum ($22,6 \pm 4,13 \mu\text{U/ml}$; $p < 0,001$). Daraufhin begann ein erneuter Abfall.

1.4.7 Glukose

Die Glukosekonzentration im Plasma stieg von initial $82 \pm 3,0 \text{ mg/dl}$ innerhalb von 30 Minuten auf ein Maximum von $112 \pm 4,5 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,001$). Anschließend fiel sie rasch und erreicht nach 60 min mit $81 \pm 4,3 \text{ mg/dl}$ ($p = 0,933$) Ausgangsniveau. 90 min nach Beginn der Testmahlzeit wurde ein Minimum von $78 \pm 3,2$ erreicht, das in den folgenden 120 min nur geringfügig bis zu einem Wert von $89 \pm 2,6 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,05$) anstieg und sich bis zu Beginn der 2. Mahlzeit ungefähr auf dieser Höhe hielt ($88 \pm 2,9 \text{ mg/dl}$ nach 240 min, keine Signifikanz). Insgesamt war der Glukosespiegel nur in der 1. Stunde signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Der Glukosespiegel stieg von $88 \pm 2,9 \text{ mg/dl}$ in den auf den Beginn der 2. Testmahlzeit folgenden 45 min kontinuierlich bis auf $111 \pm 8,8 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,05$), darauf sank er erneut.

1.4.8 Übersichtsgrafik von Hunger, Sättigung, Ghrelin, Glukose, Insulin (Abb.5)

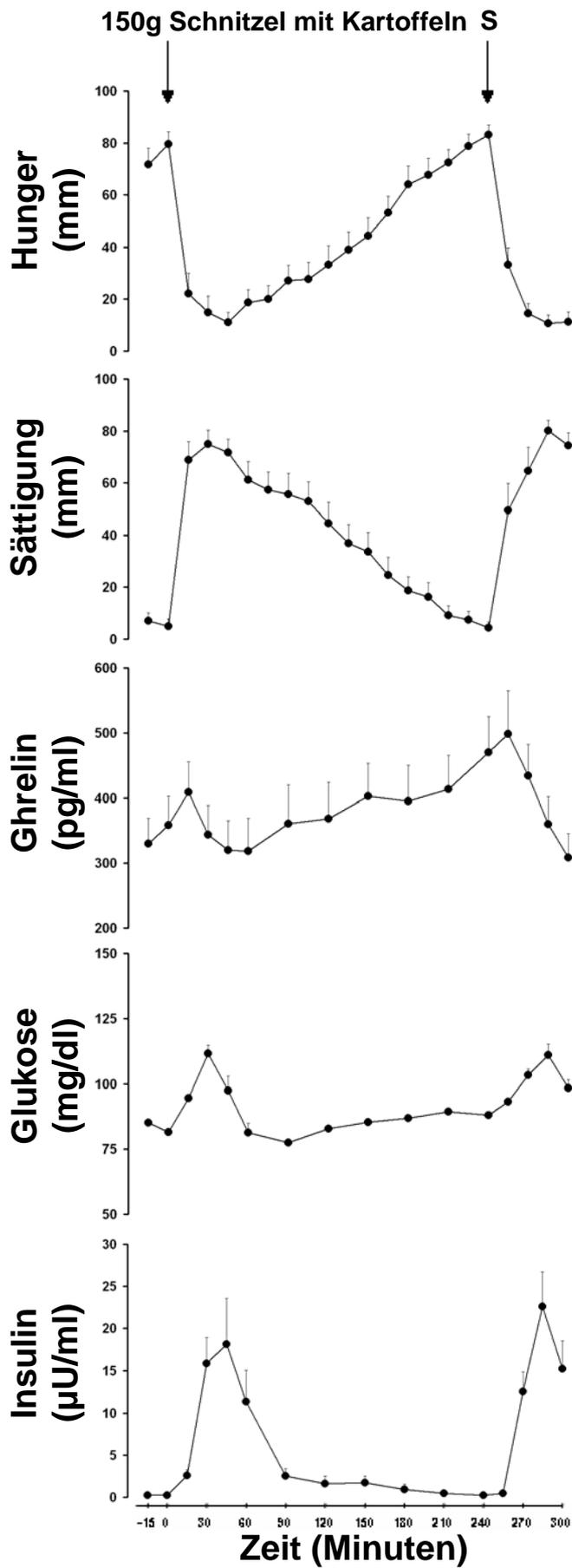


Abbildung 5:
 Effekt von 150g Schnitzel mit
 Kartoffeln ad libitum und einer
 standardisierten Sandwichmahlzeit (S)
 nach 240 Minuten auf Hunger- und
 Sättigungsgefühl bzw. auf periphere
 Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin
 und Glukose
 (n=11, Mittelwert±SEM)

1.5 Kleines Schnitzel mit Nudeln

1.5.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Bei der aus 150 g Schnitzel und Nudeln bestehenden Testmahlzeit wurden $353 \pm 32,1$ g Nudeln ($2087 \pm 189,4$ kJ) konsumiert, sodass die gesamte Mengenaufnahme $503 \pm 32,1$ g und die Kalorienaufnahme dieser Mahlzeit auf $3174 \pm 189,4$ kJ betrug. Bei der nach 240 min folgenden 2. Mahlzeit wurden $363 \pm 59,7$ g Sandwiches und damit zusätzlich $3305 \pm 543,9$ kJ verzehrt. Die gesamte Mengenaufnahme betrug somit $866 \pm 48,4$ g, die Kalorienaufnahme $6479 \pm 459,0$ kJ.

1.5.2 Hunger

Das Hungergefühl fiel von $85 \pm 4,5$ Prozent zu Beginn der Testmahlzeit innerhalb der ersten 30 min auf $13 \pm 5,0$ Prozent ($p < 0,001$). In den folgenden 45 min sank es weiter bis auf ein Minimum von $10 \pm 3,2$ Prozent ($p < 0,001$). Anschließend stieg es gleichmäßig bis nach 240 min eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $65 \pm 10,3$ Prozent erreicht wurde ($p = 0,0796$). Das Hungergefühl war über die gesamten 4 Stunden bis zu Beginn der 2. Mahlzeit gegenüber dem Basalwert signifikant supprimiert ($p < 0,005$).

Als Folge der 2. Mahlzeit fiel es bis auf $9 \pm 4,0$ Prozent nach 300 min ($p < 0,001$).

1.5.3 Sättigung

Das Gefühl von Sättigung lag zu Beginn der Testmahlzeit bei $4 \pm 2,9$ Prozent. Es stieg in den ersten 30 min rasch auf ein Maximum von $79 \pm 5,4$ Prozent ($p < 0,001$). In den folgenden 60 min fiel es zunächst geringfügig, in den sich anschließenden 150 min verstärkt bis auf $20 \pm 8,9$ Prozent nach 240 min ($p = 0,1033$). Insgesamt war das Sättigungsgefühl in jeder der 4 auf die Testmahlzeit folgenden Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

In den auf die 2. Mahlzeit folgenden 30 min stieg das Sättigungsgefühl auf ein Maximum von $78 \pm 5,8$ Prozent ($p < 0,001$) und fiel anschließend wieder ab.

1.5.4 Appetit

Die Einschätzung der Menge, die von einer Lieblingsspeise verzehrt werden konnte lag zu Beginn bei $85 \pm 4,5$ Prozent und sank in der Folge der Testmahlzeit innerhalb von 30 min auf $13 \pm 5,0$ Prozent ($p < 0,001$). Das Minimum von $10 \pm 3,2$ Prozent ($p < 0,001$) wurde nach 75 min erreicht. Es folgte ein kontinuierlicher Anstieg bis auf eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $65 \pm 10,3$ Prozent nach 240 min ($p = 0,0796$).

Während der gesamten 4 Stunden waren die integrierten Werte gegenüber dem Ausgangswert signifikant supprimiert ($p < 0,005$).

Auf die 2. Mahlzeit folgte für 30 Minuten ein steiler ($p < 0,001$), dann ein mäßiger Abfall der prospektiven Nahrungsaufnahme auf ein Minimum bei 300 min ($9 \pm 3,9$ Prozent).

1.5.5 Ghrelin

Innerhalb der ersten 15 Minuten nach Beginn der Testmahlzeit stieg der Ghrelinplasmaspiegel von $337 \pm 59,2$ pg/ml auf $361 \pm 73,1$ pg/ml. Dieser Anstieg war ohne Signifikanz ($p = 0,479$). Daraufhin sank er bis auf das nach 120 min erreichte Minimum ($244 \pm 32,5$ pg/ml; $p < 0,05$). Es folgte ein erneuter Anstieg auf $317 \pm 36,7$ pg/ml nach 240 min ($p = 0,559$). Während der 2. und 3. Stunde waren die integrierten Ghrelinspiegel signifikant gegenüber dem Basalwert supprimiert ($p < 0,05$).

Als Folge der 2. Mahlzeit stieg der Ghrelinspiegel zunächst (15 min) weiter, bis auf $328 \pm 36,7$ pg/ml ($p = 0,257$) und verminderte sich in den folgenden 45 Minuten konstant bis auf $247 \pm 24,8$ pg/ml nach 300 min ($p < 0,005$).

1.5.6 Insulin

Die Plasmakonzentration von Insulin stieg bei einem Basalwert von $0,5 \pm 0,32$ μ U/ml innerhalb der ersten 15 min nach Beginn der Testmahlzeit zögerlich auf $2,9 \pm 0,88$ μ U/ml ($p < 0,05$), in den darauf folgenden 15 min sehr rasch auf $15,4 \pm 2,97$ μ U/ml ($p < 0,001$). Nach insgesamt 45 min wurde ein Maximum von $18,1 \pm 3,85$ μ U/ml erreicht ($p < 0,001$). Anschließend sank der Insulinspiegel signifikant gegenüber dem Maximum auf $7,6 \pm 3,40$ μ U/ml nach 90 min ($p < 0,001$) auf Ausgangsniveau (Wert gegenüber Basalwert $p = 0,064$). In den folgenden 30 Minuten stieg er wieder signifikant auf $12,3 \pm 3,84$ μ U/ml ($p < 0,005$ gegenüber Wert bei 45 min), um dann kontinuierlich bis auf ein Minimum von $3,0 \pm 1,60$ μ U/ml 240 min nach Beginn der Testmahlzeit zu fallen. Der Insulinspiegel lag während der gesamten 4 Stunden signifikant über dem Basalwert mit Maximalwerten in der 1. und 2. Stunde ($p < 0,05$).

In den ersten 30 Minuten nach Beginn der Nachmahlzeit stieg der Insulinspiegel sehr rasch ($p < 0,001$), anschließend schwächer, bis auf ein nach 45 Minuten erreichtes Maximum ($18,5 \pm 3,61$ μ U/ml).

1.5.7 Glukose

Die initiale Glukosekonzentration im Plasma betrug $88 \pm 3,4$ mg/dl. Sie stieg nach Beginn der Testmahlzeit zunächst zögerlich und erreichte ihren Höhepunkt nach 30 min bei $108 \pm 6,9$ mg/dl ($p < 0,01$). In den folgenden 60 min fiel sie bis auf $84 \pm 5,2$ mg/dl

($p=0,394$), um sich anschließend signifikant auf $95\pm 6,1$ mg/dl nach 120 min zu erhöhen ($p<0,01$ gegenüber Wert bei 90 min; gegenüber dem Basalwert $p=0,232$). Daraufhin folgte ein Abfall bis auf $86\pm 2,8$ mg/dl 240 min nach Beginn der Testmahlzeit. Die integrierten Glukosespiegel waren gegenüber dem Ausgangsniveau lediglich in der 1. Stunde signifikant erhöht ($p<0,05$).

Der Verzehr standardisierter Sandwiches nach 240 min führte innerhalb von 45 Minuten zu einem Glukoseanstieg auf $103\pm 6,6$ mg/dl ($p<0,05$). Anschließend sank sie wieder.

1.5.8 Übersichtsgrafik von Hunger, Sättigung, Ghrelin, Glukose, Insulin (Abb.6)

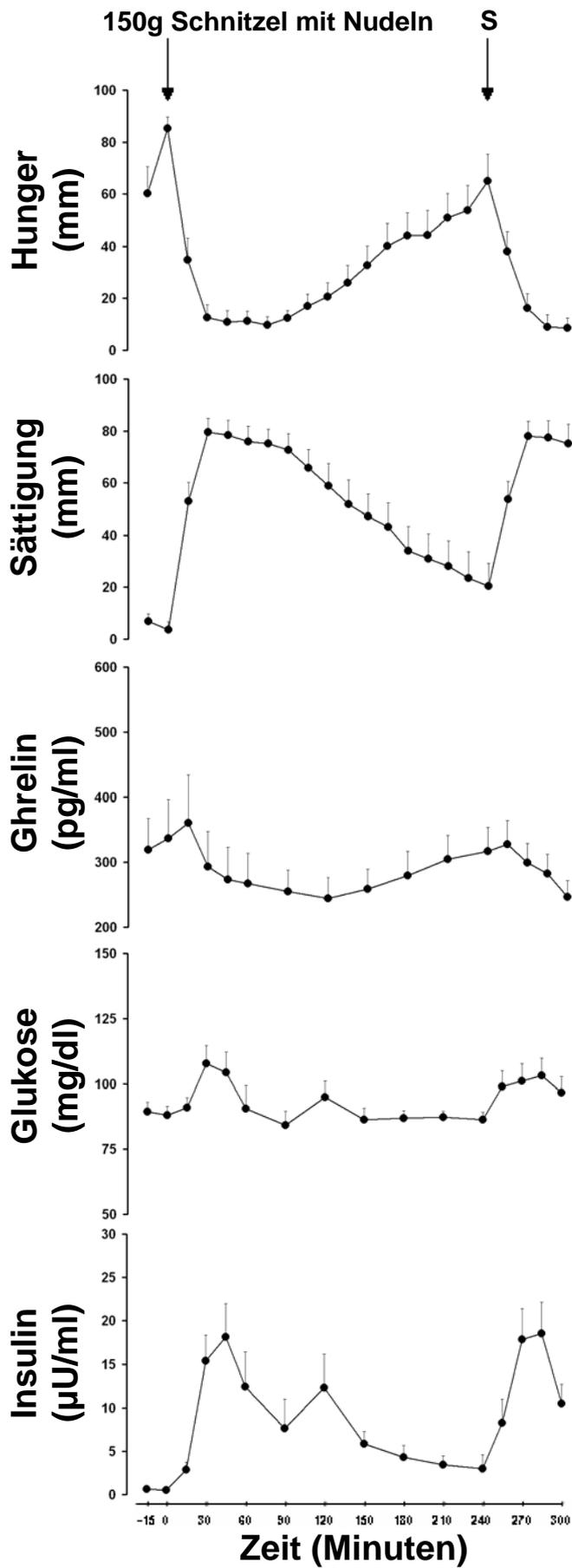


Abbildung 6:
 Effekt von 150g Schnitzel mit Nudeln
 ad libitum und einer standardisierten
 Sandwichmahlzeit (S) nach 240
 Minuten auf Hunger- und
 Sättigungsgefühl bzw. auf periphere
 Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin
 und Glukose
 (n=11, Mittelwert±SEM)

1.6 Kleines Schnitzel mit Reis

1.6.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Zur Testmahlzeit bestehend aus 150 g Schweineschnitzel und Reis wurden im Mittel $362 \pm 15,0$ g Reis verzehrt. Dies entspricht einer Gesamtmengenaufnahme von $512 \pm 15,0$ g und einer Kalorienaufnahme von $2829 \pm 72,3$ kJ durch die Testmahlzeit. Bei der 2. Mahlzeit wurden $411 \pm 36,4$ g Sandwiches ($3746 \pm 331,2$ kJ) aufgenommen, sodass die insgesamt verspeiste Menge bei $923 \pm 48,7$ g und die Energieaufnahme bei $6575 \pm 388,8$ kJ lag.

1.6.2 Hunger

Das Hungergefühl sank von $82 \pm 6,0$ Prozent zu Beginn der Testmahlzeit innerhalb der ersten 15 min sehr stark ($p < 0,001$), dann schwächer auf ein Minimum von $14 \pm 3,4$ Prozent nach 30 min ($p < 0,001$). In den folgenden 210 min stieg es wieder und erreichte unmittelbar vor Beginn der 2. Mahlzeit eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $79 \pm 6,0$ Prozent ($p = 0,620$). In den ersten 3 Stunden war das Hungergefühl signifikant gegenüber dem Basalwert erniedrigt ($p < 0,001$). Auch in der 4. Stunde lag die subjektive Einschätzung noch unter dem Ausgangswert, wenngleich Signifikanz nicht mehr erreicht wurde ($p = 0,0527$).

In Folge der 2. Mahlzeit fiel das Hungergefühl 30 min zügig, dann schwächer und erreichte nach 285 min ein erneutes Minimum von $10 \pm 4,0$ Prozent ($p < 0,001$).

1.6.3 Sättigung

Das Gefühl gesättigt zu sein lag zu Beginn der Testmahlzeit bei $6 \pm 3,3$ Prozent des maximal vorstellbaren Sättigungsgefühls und stieg in den ersten 15 min sehr stark auf $71 \pm 7,0$ Prozent ($p < 0,001$). Anschließend sank es etwas unregelmäßig bis auf $13 \pm 4,7$ Prozent nach insgesamt 240 min ($p = 0,218$). Insgesamt war das Sättigungsgefühl über die gesamten 4 Stunden signifikant erhöht ($p < 0,05$).

In den auf die 2. Mahlzeit folgenden 45 min stieg es auf ein erneutes Maximum von $83 \pm 5,4$ Prozent ($p < 0,001$).

1.6.4 Appetit

Die Einschätzung, wie viel maximal von seiner Lieblingspeise verzehrt werden könnte, lag zu Beginn der Testmahlzeit mit Reis als Beilage auf einem Maximalwert von $82 \pm 6,0$ Prozent. Darauf folgte ein steiler Abfall innerhalb von 15 min auf $23 \pm 6,1$ Prozent

($p < 0,001$). Das Minimum wurde nach 30 min auf einer Höhe von $14 \pm 3,4$ Prozent erreicht. Anschließend stiegen die Werte diskontinuierlich bis auf $79 \pm 6,0$ Prozent nach 240 min ($p = 0,620$). Das maximale Vermögen von seiner Lieblingsspeise zu essen war während der ersten 3 Stunden signifikant niedriger als zu Beginn der Testmahlzeit ($p < 0,001$). 30 min vor Beginn der 2. Mahlzeit kehrten die Werte auf Ausgangsniveau zurück, so dass sich in der 4. Stunde keine signifikanten Unterschiede ergaben ($p = 0,053$).

Nach der 2. Mahlzeit fielen die Werte innerhalb von 30 min zunächst sehr stark, anschließend schwächer ab. Ein Minimum wurde nach 285 min in Höhe von $10 \pm 4,0$ Prozent erreicht ($p < 0,001$).

1.6.5 Ghrelin

Der Ghrelinspiegel stieg innerhalb von 15 Minuten von $370 \pm 65,6$ pg/ml zu Beginn der Testmahlzeit in Form von 150g Schnitzel und Reis ad libitum auf $423 \pm 80,4$ pg/ml. Dieser Anstieg erfolgte mit Signifikanz ($p < 0,05$). Danach fiel er auf ein Plateau zwischen $299 \pm 53,20$ pg/ml bei 60 min und $295 \pm 51,9$ pg/ml bei 120 min ($p < 0,05$; jedoch bei 90 min $p = 0,082$). Anschließend stieg der Ghrelinspiegel bis auf $395 \pm 57,6$ pg/ml zu Beginn der 2. Mahlzeit bei 240 min. Die Einstundenintegrale zeigten nur in der 2. Stunde eine signifikante Suppression gegenüber dem Ausgangsniveau ($p < 0,05$).

In den ersten 15 min nach Beginn der 2. Mahlzeit stieg der Ghrelinspiegel weiterhin bis auf $447 \pm 62,2$ pg/ml ($p < 0,01$). In den darauf folgenden 45 min sank er bis auf $313 \pm 49,3$ pg/ml ab ($p < 0,05$).

1.6.6 Insulin

Die basale Insulinkonzentration im Plasma von $0,4 \pm 0,20$ μ U/ml stieg innerhalb der ersten 45 min nach Beginn der Testmahlzeit auf ein Maximum von $22,5 \pm 5,14$ μ U/ml ($p < 0,005$). Es folgte ein zunächst steiler Abfall auf $8,7 \pm 3,01$ μ U/ml ($p < 0,05$) nach 90 min, daraufhin ein schwächerer Abfall bis zu einem dem Basalwert vergleichbaren Konzentration von $0,7 \pm 0,35$ μ U/ml nach insgesamt 240 min ($p = 0,187$). Während der ersten beiden Stunden war Insulin signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Innerhalb der ersten 30 min nach Beginn der Nachmahlzeit stieg der Insulinspiegel steil auf $23,8 \pm 4,95$ μ U/ml ($p < 0,001$). Daraufhin begann er zügig zu fallen.

1.6.7 Glukose

Die Plasmakonzentration von Glukose stieg von einem Basalwert von $84 \pm 3,0$ mg/dl innerhalb der ersten 30 min auf einen Maximalwert von $124 \pm 6,4$ mg/dl ($p < 0,001$).

Anschließend sank sie bis auf $89 \pm 5,8$ mg/dl nach insgesamt 90 min ($p=0,454$) und blieb in den folgenden 150 min auf diesem Niveau.

Insgesamt war die Glukosekonzentration nur während der 1. Stunde signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht ($p<0,005$).

Als Reaktion auf die 2. Mahlzeit erhöhte sich die Glukosekonzentration im Plasma innerhalb der ersten 30 min von $86 \pm 1,6$ mg/dl auf $113 \pm 4,9$ mg/dl ($p<0,001$).

Anschließend sank sie zügig.

1.6.8 Übersichtsgrafik von Hunger, Sättigung, Ghrelin, Glukose, Insulin (Abb.7)

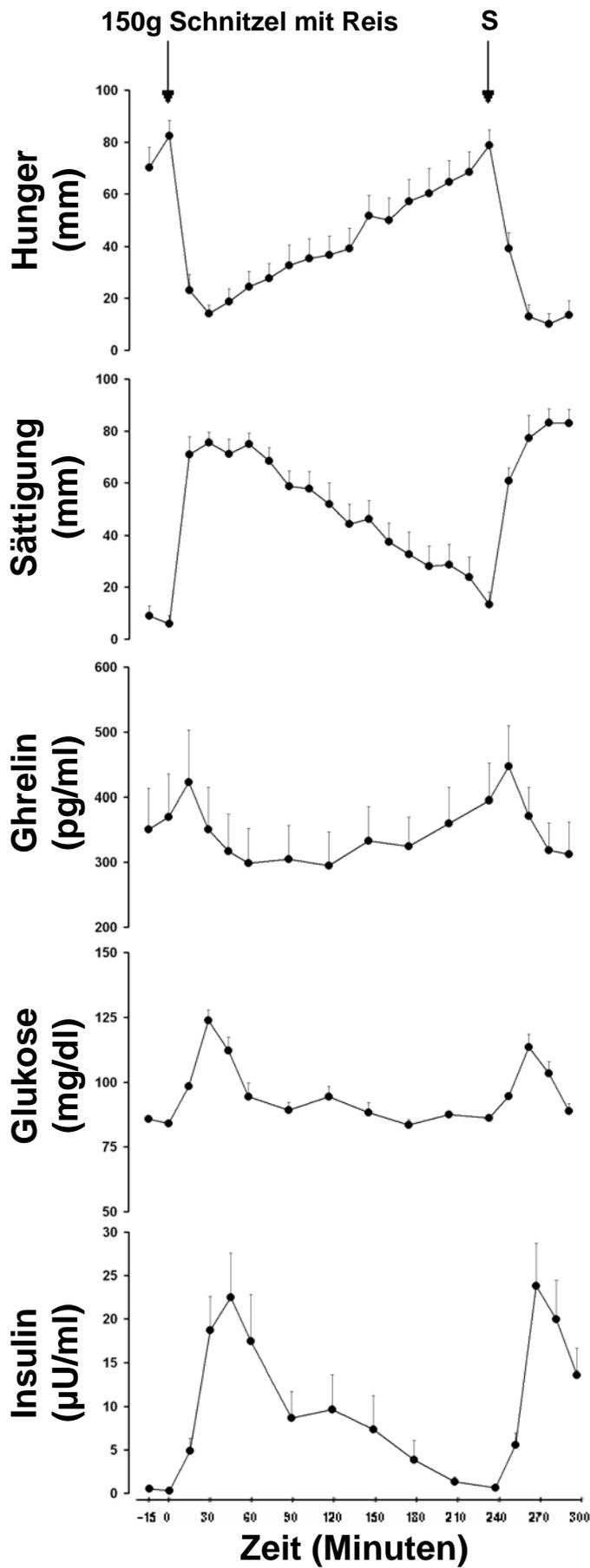


Abbildung 7:
 Effekt von 150g Schnitzel mit Reis ad libitum und einer standardisierten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten auf Hunger- und Sättigungsgefühl bzw. auf periphere Plasmaspiegel von Ghrelin, Insulin und Glukose (n=11, Mittelwert±SEM)

IV.2 Datenvergleich bei verschiedenen Gerichten

2.1 Kleine Schnitzel untereinander

2.1.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Die zur Sättigung nötige Menge an Reis, Nudeln oder Kartoffeln als Beilage zu 150 g Schnitzel führte zu einer vergleichbaren Menge an Kohlenhydrat, während bei der Mahlzeit mit Brot als Beilage eine signifikant geringere Menge ($p < 0,001$) konsumiert wurde. Aufgrund des unterschiedlichen Energiegehalts lag jedoch die Kalorienaufnahme sowohl bei separatem Vergleich der Beilagen wie auch im Rahmen des gesamten 1. Testgerichts bei Verzehr von Kartoffeln signifikant niedriger als bei allen anderen Beilagen (je $p < 0,001$). Die Kalorienaufnahme bei der Testmahlzeit mit Brot als Beilage lag signifikant niedriger als nach Nudel- oder Reiskonsum ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Zwischen den letztgenannten bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Energieaufnahme, auch wenn durch Nudeln mehr Kalorien als durch Reis aufgenommen wurden.

Im Rahmen der nach 240 min gereichten 2. Mahlzeit wurden keine signifikant verschiedenen Mengen verzehrt, es wurde jedoch nach dem Testgericht mit Nudeln am wenigsten und nach dem Testgericht mit Brot als Beilage am meisten Sandwiches verspeist (vgl. Tab.2).

Fasst man die Kalorien- und Mengenaufnahme beider Mahlzeiten zusammen, so ergab sich hinsichtlich der Kalorienaufnahme nur beim Vergleich von Reis zu Kartoffeln ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$), dennoch lag die Kalorienaufnahme nach Brotverzehr am höchsten (vgl. Tab.2).

Die Mengenaufnahme lag bei dem Gericht mit Brot als Beilage signifikant niedriger als bei allen anderen (vgl. Tab.2). Zwischen Reis, Nudeln und Kartoffeln ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 2: Gesamtkalorien (kJ) und Menge (g) mit SEM aus Testmahlzeit (150g Schnitzel mit entsprechender Beilage) und der 2. Mahlzeit (Sandwiches)

Testmahl	Brot	Kartoffeln	Nudeln	Reis
Kalorien (kJ)	2680±102,8	2177±81,3	3174±189,4	2829±72,3
Menge (g)	330±11,6	522±27,8	503±32,1	512±15,0
2. Testmahl				
Kalorien (kJ)	4015±410,6	3768±358,4	3305±543,9	3746±331,2
Menge (g)	441±45,1	414±39,4	363±59,7	411±36,4
Gesamttag				
Kalorien (kJ)	6696±422,8	5944±391,3	6479±459,0	6575±388,8
Menge (g)	770±46,5	935±54,7	866±48,4	923±48,7

2.1.2 Hunger

In den ersten 30 min nach Beginn der jeweiligen Testmahlzeiten war das Hungergefühl unabhängig von der Art der aufgenommenen Kohlenhydrate. In den darauf folgenden 15 min war bei den Gerichten mit Reis bzw. Brot als Beilage schon ein erneuter Anstieg des Hungergefühls erkennbar, während die Gerichte mit Kartoffeln bzw. Nudeln als Beilage erst ihren Tiefpunkt erreichten. Anschließend begann auch nach diesen Gerichten der Anstieg im Hungergefühl. Über die ersten 60 min gesehen bestand kein signifikanter Unterschied in der Abnahme des Hungergefühls. Die Verläufe waren nach allen vier Gerichten bis 240 min nach Beginn der Testmahlzeit kontinuierlich steigend, wobei nach dem Verzehr von Nudeln das Hungergefühl signifikant am langsamsten und auf die niedrigsten Werte anstieg. Die Einstundenintegrale waren während der gesamten 4 Stunden niedriger als nach allen anderen Testmahlzeiten (nach Brot- bzw. Kartoffelverzehr während der 2. bis einschließlich der 4. Stunde signifikant; nach Reiskonsum bestanden zwar während der 2. und 4. Stunde signifikante Unterschiede, in der 3. Stunde konnte jedoch das Signifikanzniveau trotz deutlicher Differenzen nicht erreicht werden ($p=0,052$)).

Das Hungergefühl lag nach Kartoffelverzehr zunächst unter dem nach Reis bzw. Brotkonsum, nach 180 min jedoch nahezu identisch mit dem nach Brotverzehr. Nach dem Verzehr von Brot bzw. Reis stieg das Hungergefühl zunächst in vergleichbarem Umfang, allerdings lagen in der 4. Stunde die Werte nach Brotkonsum höher. Zwischen

den Gerichten mit Brot, Kartoffeln und Reis als Beilage bestand während keiner der 4 Stunden ein signifikanter Unterschied bezüglich des Hungergefühls.

Gegenüber dem Ausgangsniveau war das Hungergefühl nach den Testmahlzeiten mit Brot, Kartoffeln oder Reis als Beilage nur während der ersten 3 Stunden signifikant unterdrückt, in Folge des Testgerichtes mit Nudeln über 4 Stunden.

Nach der 2. Mahlzeit war der Verlauf des Hungergefühls bei allen vier Testgerichten nahezu identisch.

2.1.3 Sättigung

Das Sättigungsgefühl verhielt sich mehr oder weniger reziprok zum Hungergefühl. Das maximale Sättigungsgefühl wurde bei allen Gerichten nach 30 min erreicht. Nach dem Verzehr von Nudeln lag es am höchsten und dieser Unterschied blieb gegenüber Brot und Kartoffeln über 4 Stunden bestehen (signifikant gegenüber Kartoffeln bei 15 min, 60 min, 165 min, 195 min und 210 min, gegenüber Brot bei 30-120 min und 195 min). Im Vergleich zu den Werten nach Reiskonsum waren die Verläufe nahezu identisch, jedoch tendenziell ebenfalls etwas höher. Die Sättigung nach Verzehr von Reis war stets ein wenig höher als nach Verzehr von Kartoffeln (signifikant bei 60 min, 210-240 min) und deutlich stärker als nach Brot als Beilage (signifikant bei 60 min, 105 min, 150 min, 195-225 min, 270 min). Die Sättigung in Folge Kartoffelkonsums lag bis 165 min nach Beginn der Testmahlzeit ebenfalls höher als nach Brotverzehr (bei 105 und 120 min signifikant), anschließend waren die Werte allerdings nahezu gleichwertig.

Betrachtet man das Sättigungsgefühl in einstündlichen Intervallen, so ergab sich lediglich in der 2. Stunde ein signifikanter Unterschied zwischen den Testgerichten mit Brot bzw. Nudel als Beilage und in der 4. Stunde bei den Gerichten mit Nudeln bzw. Kartoffeln als Beilage

Nach der 2. Mahlzeit lagen die Werte für alle vier Gerichte relativ ähnlich, wobei das Sättigungsgefühl nach Kartoffelkonsum langsamer stieg.

2.1.4 Appetit

Von nahezu identischen Ausgangswerten erfolgt in den ersten 30 Minuten ein vergleichbarer Abfall. Jedoch wurden die Minima nach Brot und Reis als Beilage bereits nach 30 min, nach Kartoffelkonsum nach 45 min und nach Nudelverzehr erst nach 75 min erreicht (siehe Tab.3).

Tabelle 3: Appetit Minimum in % mit SEM und Zeitpunkt in Min. nach 150g Schnitzel

Beilage zu 150g Schnitzel	Brot	Kartoffeln	Nudeln	Reis
Zeitpunkt in Minuten	30	45	75	30
Minimum in %	7±5,33	11,2±3,69	9,8±3,21	14,1±3,38

Nach allen Testgerichten stiegen die Werte in Anschluss an ihr Minimum bis auf ein Maximum nach 240 min. Nach Nudelverzehr stiegen die Werte wesentlich weniger stark als nach den anderen Gerichten. Die Werte nach Kartoffelverzehr stiegen bis 120 min stärker als nach Nudel-, und schwächer als nach Reis- bzw. Brotkonsum. Anschließend glichen sie sich denen nach Brotkonsum an, mit denen sie ab 180 min identisch verliefen. Reis, der zunächst zwischen den Werten nach Brot und Kartoffelkonsum gelegen hatte, lag ab 180 min deutlich unter den für diese Testgerichte geschätzten Werten.

Insgesamt lagen die Werte innerhalb der 1. Stunde ohne signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen, in den darauf folgenden 3 Stunden lagen die Werte nach Brot- und Kartoffel- und Reisverzehr höher als nach Nudelverzehr. Dieser Unterschied war nach Konsum von Brot und Kartoffeln von der 2. bis zur 4. Stunde signifikant, nach Reis in der 2. und 4. Stunde. Zwischen Brot, Kartoffeln und Reis bestanden während keiner Stunde signifikante Unterschiede.

Nach der 2. Mahlzeit verliefen die Werte trotz unterschiedlicher Ausgangsniveaux sehr ähnlich, jedoch lagen sie nach Brot- signifikant höher als nach Nudelverzehr.

2.1.5 Ghrelin

Die Ghrelinkonzentration lag bei allen vier Testmahlzeiten in der 1. Stunde bei vergleichbar hohen Werten.

Nach dem Testmahl mit Brot bzw. Reis als Beilage waren die Ghrelinspiegel über den gesamten Messzeitraum nahezu identisch. Nach 90 min lagen sie bis 240 min deutlich niedriger als nach Verzehr von Kartoffeln. Von 120 min an war dieser Unterschied jeweils signifikant ($p < 0,05$). Die Ghrelinspiegel nach Nudelkonsum lagen über den

gesamten Messzeitraum hinweg niedriger als alle anderen Werte. Dieser Unterschied war gegenüber Kartoffeln von 120 min bis 240 min signifikant ($p < 0,05$), gegenüber Reis und Brot nur bei 240 min ($p < 0,05$).

Die Ghrelinspiegel waren nach Reiskonsum in der 2. Stunde, nach Nudelkonsum während der 2. und 3. Stunde signifikant gegenüber dem jeweiligen Ausgangsniveau supprimiert. In Folge von Brotverzehr waren sie zu keiner Zeit signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau verändert und nach Kartoffelverzehr in den ersten drei Stunden unverändert und anschließend signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Bei Vergleich der Einstundenintegrale lagen die Werte nach Kartoffelkonsum während der 3. Stunde signifikant über denen nach Brotverzehr, in der 3. und 4. Stunde signifikant über denjenigen nach Nudelverzehr und von der 2. bis zur 4. Stunde signifikant höher als nach Reisverzehr. Unter dieser Betrachtungsweise ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gerichten mit Brot, Reis oder Nudeln als Beilage.

In Folge der 2. Mahlzeit blieben die Ghrelinwerte nach Brot- und Reiskonsum noch 30 Minuten signifikant niedriger als nach Nudelkonsum. Nach Kartoffelverzehr lagen sie bis 285 min signifikant höher als nach Reiskonsum, und bis einschließlich 300 min signifikant höher als nach Nudel- oder Brotverzehr. Zwischen den Gerichten mit Brot bzw. Reis als Beilage gab es auch nach der 2. Mahlzeit keine signifikanten Unterschiede.

2.1.6 Insulin

Innerhalb der ersten Stunde ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Der Anstieg der Insulinspiegel verhielt sich bei den Gerichten mit Kartoffeln und Nudeln als Beilage bis 60 min nach Beginn der Testmahlzeit identisch. Anschließend fielen die Insulinspiegel nach dem Genuss von Kartoffeln innerhalb der folgenden 15 min massiv bis auf Werte gegen Null und blieben bis zu Beginn der 2. Mahlzeit auf niedrigstem Niveau. Die Insulinkonzentration nach Nudelkonsum sank zum Zeitpunkt 90 min nach Beginn der Testmahlzeit auf nach Reis- bzw. Brotkonsum erzielte Werte, stieg dann aber kurzfristig. Anschließend lag sie bei ähnlichen Werten wie nach Reiskonsum und damit deutlich höher als nach Brot- oder Kartoffelverzehr. Die Insulinkonzentration nach Reiskonsum lag bis 90 min nach Beginn der Testmahlzeit bei mit den nach Brotgenuss vergleichbaren Werten. Der alleinige Unterschied bestand

darin, dass nach dem Konsum von Brot das Maximum bereits nach 30 min erreicht wurde und deutlich höher lag als das in Folge von Reisverzehr erst nach 45 min erreichte. Es bestand jedoch während der gesamten 4 Stunden zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Testgerichten. Nach 90 min fielen die Werte nach Brotkonsum deutlich und erreichten nach 150 min eine den gegen Null gehenden Werten nach Kartoffelkonsum vergleichbare Höhe.

Im Vergleich zu den Einstundenintegralen nach Kartoffelkonsum lagen die Werte nach Brotkonsum während der 3. Stunde ($p < 0,01$) und nach Nudelverzehr während der 3. und der 4. Stunde signifikant höher ($p < 0,05$), während sich zu den Werten nach Reisverzehr zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied ergab. Nach Nudelverzehr lagen diese Werte während der 3. Stunde ebenfalls signifikant höher als nach Brotkonsum ($p < 0,01$).

Insgesamt war die Insulinkonzentration nach dem Verzehr von Kartoffeln und Reis während der ersten beiden Stunden, nach Konsum von Brot während der 1. bis 3. Stunde und nach Nudeln über die gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Von vergleichbaren Insulinspiegeln zu Beginn der 2. Mahlzeit stiegen die Werte nach Kartoffelkonsum in den ersten 15 Minuten signifikant langsamer als nach Reis- oder Nudelverzehr. Sie erreichten ihr Maximum erst nach 285 min, was nach Brot-, Nudel- und Reiskonsum bereits nach 270 min erlangt wurde. In Bezug auf die Höhe der Maxima lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede vor, ebenso bestand nach 285 min kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

2.1.7 Glukose

Im Unterschied zu den Hormonen zeigten sich bei den Glukosespiegeln bereits zu Beginn der Testmahlzeiten Unterschiede. So lag die Glukosekonzentration im Blut vor Nudelverzehr signifikant höher als vor Reis- bzw. Brotkonsum. 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit drehten sich diese Verhältnisse um, so dass die Werte nach Nudelkonsum während der 1. Stunde signifikant niedriger lagen als nach Brot- oder Reisverzehr ($p < 0,05$). Anschließend verliefen die Glukosespiegel nach Nudelkonsum bis zum Beginn der 2. Mahlzeit höher als nach Brotverzehr, mit denjenigen nach Reisverzehr hingegen ab 90 min nahezu identisch. Im Vergleich zu dem Testgericht mit Kartoffeln als Beilage lag nach Erreichen eines ähnlichen Maximums nach 30 min der Glukosespiegel nach Nudelkonsum bis 120 min deutlich höher, anschließend waren die

Werte gleich. Es bestand zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied. Die Glukosekonzentration infolge Brotkonsums war derjenigen nach Verzehr von Kartoffeln abgesehen von einem (nicht signifikant) höheren Maximum nach 30 min sehr ähnlich. Bis 90 min nach Testmahlzeitbeginn lagen die Werte nach Brotverzehr geringfügig höher, anschließend kehrten sich die Verhältnisse um, es bestanden jedoch zu keiner Zeit signifikante Unterschiede. Nach dem Genuss von Reis als Beilage, lag der Glukosespiegel zunächst sehr nahe an dem des Gerichts mit Brot als Beilage, fiel aber im Anschluss an die 1. Stunde langsamer, so dass er schließlich deutlich höher lag. In der 3. Stunde war dieser Unterschied signifikant ($p < 0,05$). Im Vergleich zur Testmahlzeit mit Kartoffeln als Beilage lagen die nach Reisverzehr gemessenen Werte bis 120 min nach Beginn der Testmahlzeit höher, während der 2. Stunde war dieser Unterschied signifikant. Bis zu Beginn der 2. Mahlzeit lagen die nach Reisverzehr gemessenen Werte daraufhin geringfügig unter den nach Kartoffelkonsum gemessenen Werten.

In der 4. Stunde waren die Werte in den verschiedenen Gruppen identisch und auch nach Verzehr der 2. Mahlzeit zeigten sich keine testgerichtsspezifischen Unterschiede.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich der postprandiale Glukoseanstieg innerhalb der ersten 90 min auf Ausgangswerte senkte, nach Kartoffel- bzw. Nudelkonsum ein wenig rascher als nach dem Verzehr von Brot bzw. Reis. Eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Ausgangsniveau bestand nach allen Testgerichten ausschließlich während der 1. Stunde.

2.1.8 Übersicht über Ghrelin, Insulin, Glukose je nach Testgericht (Abb.8)

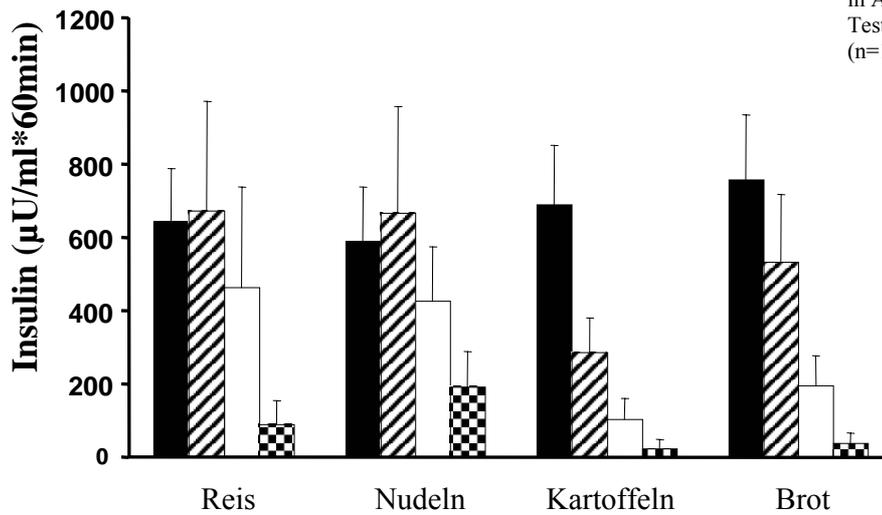
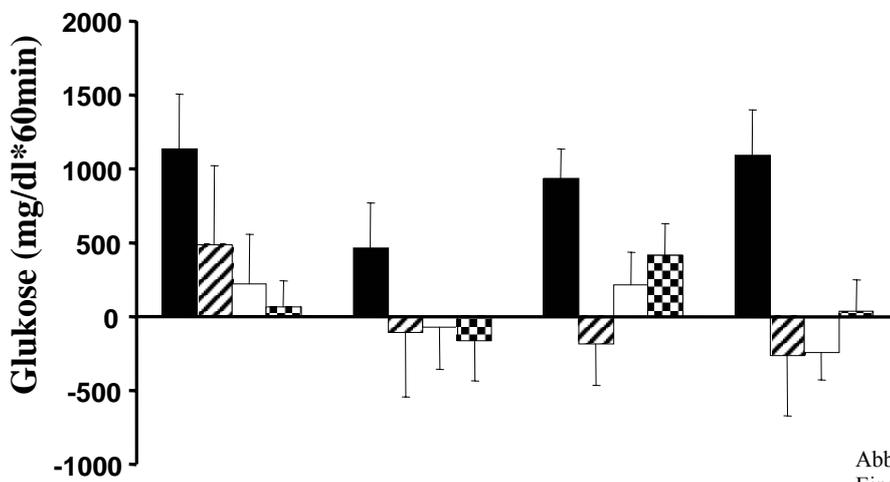
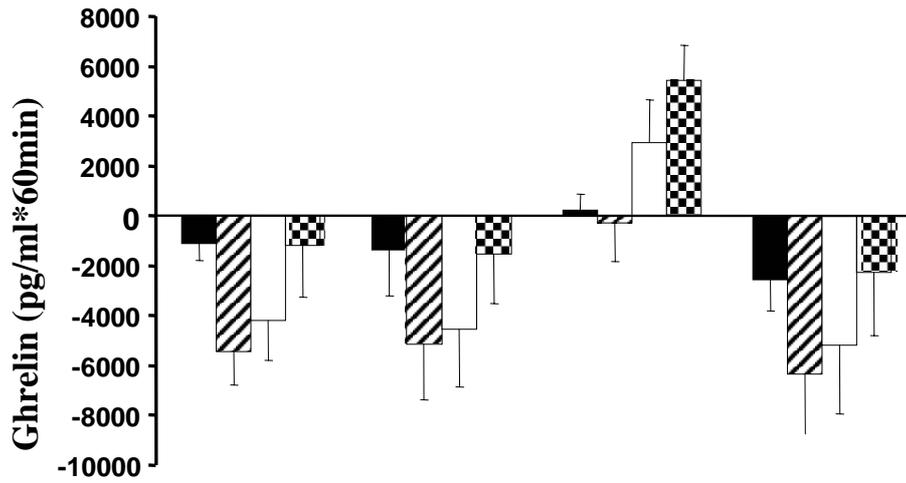


Abbildung 8:
Einstundenintegrale von
Ghrelin, Glukose, Insulin
in Abhängigkeit des
Testgerichts
(n=11, Mittelwert±SEM)

■ 60 ■ 120 □ 180 ■ 240

2.2 Großes Schnitzel versus kleines Schnitzel

2.2.1 Beilage Brot

2.2.1.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Die Mengen- und damit die Kalorienaufnahme durch die Beilage Brot war beim Verzehr von 150 g/300 g Schnitzel gleich groß, so dass die gesamte Aufnahme durch die Testmahlzeit nach großem Schnitzel signifikant höher lag (jeweils mit $p < 0,001$).

Mit der 2. Mahlzeit wurde in Folge der Testmahlzeit von 150 g Schnitzel mehr verspeist, es wurde zwar keine Signifikanz erreicht, dennoch waren die Unterschiede groß genug, um den nach der Testmahlzeit bestehenden Unterschied zu relativieren. So dass letztlich weder in Bezug auf die Mengen- noch auf die Energieaufnahme ein signifikanter Unterschied bestand.

2.2.1.2 Hunger

Der Verlauf des Hungergefühls war nach einem Minimum 30 min nach Beginn der Testmahlzeit mit 150 g Schnitzel stets höher als nach 300 g Schnitzel. In der 3. und 4. Stunde war dieser Unterschied signifikant. Während nach dem Verzehr von 300 g Schnitzel das Hungergefühl über 4 Stunden signifikant unter dem Ausgangswert lag, war dies nach Verzehr von 150 g Schnitzel nur von der 1. bis zur 3. Stunde der Fall.

Nach Beginn der 2. Mahlzeit war das Hungergefühl wieder nahezu identisch.

2.2.1.3 Sättigung

Nach Verzehr von 150 g Schnitzel wurde bereits nach 30 min ein Sättigungsmaximum erreicht. Dies geschah nach großem Schnitzel erst nach 45 min mit einem signifikant höheren Wert ($p < 0,05$). Während den gesamten 4 Stunden lag das Sättigungsgefühl nach Verzehr von 300 g Schnitzel stets signifikant höher, jedoch war bei beiden Gerichten das Sättigungsgefühl über die gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Die 2. Mahlzeit führte zu einem nahezu identischen Anstieg des Sättigungsgefühls, jedoch wurde in Folge des Testgerichts mit 150 g Schnitzel früher ein Maximum erreicht.

2.2.1.4 Appetit

Die Werte verhielten sich nach beiden Testmahlzeiten ähnlich, jedoch lag das maximale Bedürfnis von seiner Leibspeise zu essen nach Verzehr von kleinem Schnitzel stets höher. In der 3. und 4. Stunde zeigte dieser Unterschied Signifikanz.

In Folge des 300 g Schnitzels war das Bedürfnis während der gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht, nach 150 g Schnitzel nur in den ersten 3 Stunden.

Nach der 2. Mahlzeit erfolgte trotz signifikant unterschiedlicher Ausgangsniveaus, ein fast identisch verlaufender Abfall.

2.2.1.5 Ghrelin

Der Verlauf der Ghrelinspiegel nach den Testmahlzeiten mit Brot als Beilage war sehr ähnlich, jedoch wurde nach Verzehr von kleinem Schnitzel bereits nach 60 min ein Minimum, nach Verzehr von großem Schnitzel selbiges erst nach 150 min erreicht. Anschließend stiegen die Werte beider auf ein Maximum nach 255 min. Die Werte nach Verzehr von kleinem Schnitzel lagen stets über denjenigen nach großem Schnitzel, bei Betrachtung von Einzelwerten war dieser Unterschied zwischen 150 und 240 min signifikant. In der 1. Stunde fielen die Ghrelinwerte nach Verzehr von 150 g Schnitzel im Vergleich zum jeweiligen Ausgangsniveau signifikant stärker als nach 300 g Schnitzel, jedoch wurde nach keinem der beiden Testgerichte zu irgendeiner Stunde eine signifikante Differenz gegenüber dem Ausgangsniveau beobachtet.

Beide Testgerichte zeigten in Folge der 2. Mahlzeit das gleiche Muster in Bezug auf den Wert bei 240 min.

2.2.1.6 Insulin

Die Insulinspiegel waren in ihrem Verlauf nahezu identisch, jedoch wurde nach Verzehr von 150 g Schnitzel das Maximum bereits nach 30 min, nach Verzehr von 300 g Schnitzel erst nach 45 min erreicht. Nach 300 g Schnitzel waren die Insulinspiegel während der gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht, nach 150 g Schnitzel nur in den ersten 3 Stunden. Zu keiner Stunde zeigten sich untereinander signifikante Unterschiede.

Der zu Beginn der 2. Mahlzeit signifikant höhere Insulinspiegel nach 300 g Schnitzel zeigte 15 Minuten später keine signifikanten Unterschiede mehr. Weitere 15 min später lag er signifikant unter dem Wert nach 150 g Schnitzel, anschließend waren die Werte gleich.

2.2.1.7 Glukose

Die Glukosespiegel stiegen innerhalb 30 min auf ein Maximum. Dieses lag trotz signifikant niedrigeren Ausgangswerten vor dem Testgericht mit 150 g Schnitzel, bei diesem schließlich deutlich höher als nach 300 g Schnitzel ($114,7 \pm 8,63$ mg/dl versus $124,2 \pm 6,81$ mg/dl, jedoch keine Signifikanz). Davon abgesehen war der Verlauf bis zur 2. Mahlzeit praktisch identisch. Der Glukosespiegel war bei beiden Testgerichten nur innerhalb der 1. Stunde signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht. Auch untereinander bestand nur in der 1. Stunde ein signifikanter Unterschied (150g Schnitzel höher).

In Folge der 2. Mahlzeit stieg die Glukosekonzentration nach der Testmahlzeit mit kleinem Schnitzel auf ein signifikant höheres Maximum nach 285 min ($p < 0,05$).

2.2.2 Beilage Nudeln

2.2.2.1 Kalorien- und Mengenaufnahme

Im Vergleich der beiden Testmahlzeiten mit Nudeln als Beilage zeigte sich, dass die konsumierte Menge an Nudeln unabhängig von der Menge des dazu verabreichten Schnitzels war. Die im Rahmen dieser Testmahlzeit Mengen- bzw. Energieaufnahme lag folglich bei der Mahlzeit mit 300 g Schnitzel signifikant höher (für beide gilt $p < 0,005$). Obwohl in der Nahrungsaufnahme der 2. Mahlzeit kein signifikanter Unterschied bestand, wurde nach 150 g Schnitzel dennoch soviel mehr verzehrt, dass im Resümee beider Mahlzeiten weder in Bezug auf die Kalorien- noch auf die Mengenaufnahme signifikante Unterschiede erreicht wurden.

2.2.2.2 Hunger

Der Verlauf des Hungergefühls war bei den Testmahlzeiten mit Nudeln als Beilage nahezu identisch. Nach beiden Gerichten lag das Hungergefühl während der gesamten 4 Stunden signifikant unter dem Ausgangsniveau. Untereinander ergaben sich zu keiner Zeit signifikante Unterschiede.

Nach der 2. Mahlzeit fiel bei beiden das Hungergefühl innerhalb von 30 min rapide ab. Es ergaben sich auch hier keine erwähnenswerten Differenzen.

2.2.2.3 Sättigung

Der Verlauf des Sättigungsgefühls war nach beiden Gerichten mit Nudeln als Beilage nahezu identisch, jedoch wurde das Maximum nach Verzehr von 150 g Schnitzel bereits nach 30 min erreicht und lag niedriger als das erst nach 45 min erlangte Maximum des Testgerichts mit 300 g Schnitzel. Nach beiden Gerichten war das Sättigungsgefühl während der gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Zwischen den beiden Gruppen bestanden zu keiner Zeit signifikante Unterschiede.

Nach Einnahme der 2. Mahlzeit ergaben sich in der Einschätzung des subjektiven Sättigungsgefühls keine relevanten Unterschiede.

2.2.2.4 Appetit

Die Einschätzung maximal viel von seiner Lieblingsspeise verzehren zu können, war bei den Testgerichten mit Nudeln als Beilage nahezu identisch. Die Einschätzung fiel in den ersten 30 min gleichermaßen, jedoch wurde nach Verzehr von 300 g Schnitzel das Minimum nach 45 min erreicht, nach Verzehr von 150 g Schnitzel erst nach 75 min. Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Testmahlzeiten.

Nach beiden Testmahlzeiten lag die Einschätzung im Vergleich zum jeweiligen Ausgangsniveau während der gesamten 4 Stunden signifikant niedriger.

In Folge der 2. Mahlzeit zeigten beide Gruppen denselben Verlauf.

2.2.2.5 Ghrelin

Die Konzentration von Ghrelin zeigte von Beginn an bis zum Zeitpunkt 180 min nach Beginn der Testmahlzeit ähnliche, jedoch für das Testgericht mit kleinem Schnitzel konstant niedrigere Kurvenverläufe, ohne dass diese Unterschiede zu irgendeinem Zeitpunkt signifikant gewesen wären. Anschließend waren die Verläufe nahezu identisch. Nach beiden Gerichten war der Ghrelinspiegel während der 2. und 3. Stunde signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Zwischen beiden Gerichten bestand zu keiner Zeit eine signifikante Differenz.

In Folge der 2. Mahlzeit stieg der Ghrelinwert nach großem Schnitzel 15 min länger und höher auf ein nach 270 min erreichtes Maximum.

2.2.2.6 Insulin

Die Insulinspiegel zeigten ein ähnliches Verlaufsmuster. Ein wesentlicher Unterschied zeichnete sich nach 120 min ab, als der kontinuierliche fallende Insulinspiegel nach Verzehr von kleinem Schnitzel einen signifikanten Peak zeigte. Nach beiden Gerichten

waren die Insulinspiegel über die gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht. Zwischen den beiden Testgerichten bestand zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied.

In den ersten 45 Minuten nach Beginn der 2. Mahlzeit stiegen die Insulinkonzentrationen nach kleinem Schnitzel auf höhere Werte als nach großem, wiederum drehte sich anschließend das Verhältnis um.

2.2.2.7 Glukose

Die Glukosespiegel verliefen nach den beiden Testgerichten nahezu identisch. Jedoch stieg der Glukosespiegel nach dem Testgericht mit kleinem Schnitzel nach 90 Minuten kurzfristig, fiel jedoch direkt im Anschluss wieder. Nach beiden Mahlzeiten bestand nur während der 1. Stunde eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Ausgangsniveau. Zwischen beiden Testgerichten bestand zu keiner Zeit eine signifikante Differenz.

Auf die 2. Mahlzeit folgte ein ähnlicher Verlauf.

2.3 Große Schnitzel, Beilage Brot versus Nudeln

2.3.1. Kalorien- und Mengenaufnahme

Im Vergleich der Testgerichte mit 300 g Schnitzel wurde bei Verzehr von Nudeln als Beilage eine signifikant größere Menge verzehrt ($p < 0,001$). Aufgrund der unterschiedlichen Energiedichte der Beilagen führte dieser Unterschied zwar zu einer deutlich höheren Kalorienaufnahme im Vergleich zu Brot, jedoch ohne Signifikanz. Im Rahmen der 2. Mahlzeit erfolgte nach dem Verzehr von Brot zwar ein größere Mengen- und Energieaufnahme jedoch nicht in signifikantem Umfang. Dennoch waren die Unterschiede nicht so groß, dass im Resümee aus Test- und Nachmahlzeit hinsichtlich der Mengen- oder Energieaufnahme eine signifikante Differenz zwischen den beiden Testmahlzeiten bestanden hätte.

2.3.2 Hunger

Der Verlauf des Hungergefühls war (nahezu) identisch. Es bestand einzig der Unterschied, dass nach Brotverzehr das Minimum bereits nach 30 min erreicht wurde, während dies nach Nudelkonsum erst nach 45 min geschah. Nach beiden Gerichten war das Hungergefühl während der 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erniedrigt. Es lagen über den gesamten Messzeitraum keine signifikanten Unterschiede

zwischen der subjektiven Einschätzung des Hungergefühls beider Gerichte vor. Auch nach Verzehr der 2. Mahlzeit waren die Verläufe praktisch gleich.

2.3.3 Sättigung

Die Einschätzung des subjektiven Gefühls gesättigt zu sein zeigte einen nahezu identischen Verlauf ohne signifikante Unterschiede zu irgendeinem Zeitpunkt. Nach beiden Gerichten war das Sättigungsempfinden über die gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Nach der 2. Mahlzeit zeigte sich der gleiche Verlauf.

2.3.4 Appetit

Das Bedürfnis von seiner Lieblingsspeise zu essen war bei beiden Gerichten nahezu identisch.

Ein geringer Unterschied bestand darin, dass nach Verzehr von Brot ein Minimum bereits 30 min nach Beginn der Testmahlzeit erreicht wurde, nach Nudelkonsum erst nach 45 min. Es bestand jedoch weder hier noch zu irgendeinem anderen Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Testmahlzeiten.

In Folge beider Testmahlzeiten war das Bedürfnis über die gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau unterdrückt.

Infolge der 2. Mahlzeit fielen die Werte nach Brotkonsum während der ersten 30 Minuten langsamer, anschließend rascher als nach Nudelnverzehr. Sie erreichten nach 285 min ein Minimum, nach Nudelkonsum sanken die Werte bis 300 min.

2.3.5 Ghrelin

Die Ghrelinspiegel zeigten einen nahezu identischen Verlauf. Jedoch zeigte sich nach Nudeln als Beilage ein deutlich stärkerer Abfall der Plasmaghrelinkonzentration. Dieser Unterschied war außer in der 2. Stunde, während der gesamten 4 Stunden signifikant.

Während nach dem Verzehr von Brot als Beilage die Ghrelinspiegel zu keiner Zeit signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau verändert waren, bestand nach Verzehr von Nudeln als Beilage während der 2. und der 3. Stunde eine signifikante Suppression.

Nach der 2. Mahlzeit erreichte der Ghrelinspiegel nach Brotverzehr sein Maximum nach 15 Minuten, nach Nudelkonsum nach 270 min. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

2.3.6 Insulin

Der Verlauf der Insulinkonzentration unterschied sich vor allem darin, dass es nach Verzehr von Brot in den ersten 15 Minuten signifikant schneller stieg. Das Maximum

wurde hier bereits nach 30 Minuten erreicht, nach Verzehr von Nudeln nach 45 min bzw. 60 min. Während der 1. Stunde lagen die Werte nach Brotverzehr über denjenigen nach Nudelverzehr. Anschließend drehten sich die Verhältnisse um. Nur während der 4. Stunde war die Differenz signifikant. Die Insulinspiegel waren nach beiden Testgerichten über die gesamten 4 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht.

Zu Beginn der 2. Mahlzeit und 15 Minuten später lagen die Werte nach Brotverzehr signifikant tiefer als nach Nudelkonsum, ansonsten waren die Verläufe ähnlich mit einem Maximum nach 185 min.

2.3.7 Glukose

Die Verläufe der Glukose waren nach beiden Testgerichten mit 300 g Schnitzel sehr ähnlich. Jedoch wurde nach dem Testgericht mit Brot als Beilage das Maximum nach 30 min, nach Nudelverzehr nach 30 bzw. 45 min als doppeltes Maximum erreicht.

Bei beiden Gerichten bestand gegenüber dem Ausgangsniveau lediglich in der 1. Stunde eine signifikante Erhöhung. Beim Vergleich der beiden Testgerichte untereinander bestand zu keiner Stunde ein signifikanter Unterschied.

In Folge der 2. Mahlzeit wurde nach beiden Testgerichten nach 285 min ein Maximum erreicht.

IV.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.1 Kalorien- Mengenaufnahme

Vergleicht man alle Testgerichte untereinander, so fällt auf, dass die verzehrte Fleischmenge keine Rolle in Bezug auf die Kohlenhydrataufnahme spielt. Bei den Testmahlzeiten mit Brot bzw. Nudeln wurde jeweils dieselbe Menge an Brot bzw. Nudeln verzehrt, ungeachtet dessen, ob dazu 150 g oder 300 g Schnitzel verspeist wurden.

Das Testgericht mit Kartoffeln als Beilage führte sowohl beim separaten Kohlenhydratvergleich, als auch beim Vergleich der gesamten ersten Testmahlzeit zu einer signifikant niedrigeren Kalorienaufnahme als bei den anderen Gerichten mit 150 g Schnitzel ($p < 0,001$).

Unter Einbeziehung der 2. Mahlzeit blieb dieser Unterschied nur gegenüber dem Testgericht mit Reis signifikant.

Die mit der Testmahlzeit verzehrte Menge lag bei 300 g Schnitzel mit Nudeln signifikant höher als bei allen anderen Gerichten und bei 150 g Schnitzel mit Brot signifikant niedriger als bei allen anderen Gerichten. Diese Unterschiede relativierten sich unter Einbeziehung der 2. Mahlzeit, sodass die einzigen signifikanten Mengenunterschiede im Tagesresümée eine geringere verzehrte Menge nach kleinem Schnitzel mit Brot im Vergleich zu den Gerichten mit anderen Beilagen waren.

Einen Überblick gibt Tabelle 4:

Tabelle 4: Überblick über gesamte Kalorien- bzw. Mengenaufnahme aus Testmahlzeit und 2. Mahlzeit

	300 g Schnitzel		150 g Schnitzel			
	Brot	Nudeln	Brot	Kartoffeln	Nudeln	Reis
Energie (kJ)	6748 ± 611,7	7034 ± 498,1	6696 ± 422,8	5944 ± 391,3	6479 ± 459,0	6575 ± 388,8
Menge (g)	834±67,5	977±60,8	770±46,5	935±54,7	866±48,4	923±48,7
Volumen (ml)	355±37,2	263±26,1	359±23,2	330±55,5	282±25,6	268±11,1

Betrachtet man anstelle des Gewichts das Volumen der mit der Testmahlzeit von 150 g Schnitzel aufgenommenen Kohlenhydrate, so ergibt sich ein anderes Bild: Mit Brot wurde ein signifikant größeres Volumen aufgenommen als mit Reis oder Nudeln, mit Kartoffeln ein signifikant größeres als mit Reis (vgl. Abb. 9).

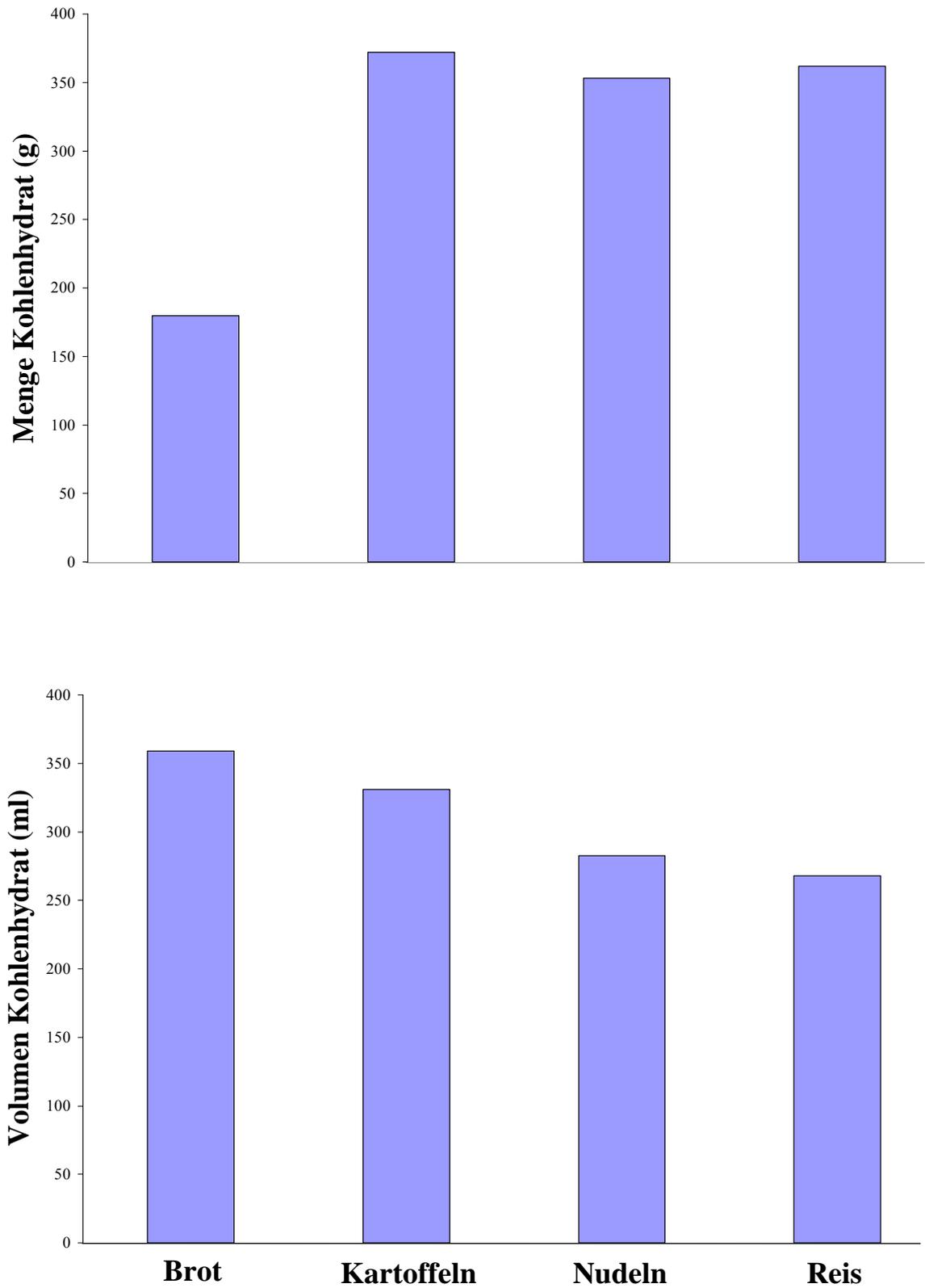


Abbildung 9: Vergleich von Menge (g) und Volumen (ml) der zu 150g Schnittzel konsumierten Kohlenhydratbeilage

3.2 Hunger

Aus dem oben detailliert ausgeführten lässt sich zusammenfassend sagen, dass, bei gleichen Mengen an Fleisch, Nudeln zu einer späteren Wiederkehr des Hungergefühls führten als die anderen untersuchten komplexen Kohlenhydrate.

Bei Verzehr von Brot als Beilage führte eine größere Menge an Protein zu einer nachhaltigeren Unterdrückung des Hungergefühls, während bei Nudeln als Beilage die Proteinmenge hinsichtlich des Hungergefühls eine untergeordnete Rolle spielte.

Die verschiedenen Intensitäten des Hungergefühls zu Beginn einer 2. Mahlzeit glichen sich innerhalb von 15 Minuten aus.

3.3 Sättigung

Es zeigte sich, dass Kartoffeln als Beilage weniger lang und stark sättigten als Nudeln. Mit Brot als Beilage sättigten 300 g Schnitzel über 4 Stunden stärker als 150 g Schnitzel, während bei Nudeln als Beilage die Fleischmenge keine wesentliche Rolle in Bezug auf die Sättigung spielte.

3.4 Appetit

Der Appetit korrelierte gut mit dem Hunger- bzw. Sättigungsgefühl und wird deswegen im Weiteren nicht mehr einzeln erwähnt.

3.4 Ghrelin

Der Verlauf der Plasmaghrelinkonzentration erwies sich als von der aufgenommenen Kohlenhydratbeilage abhängig.

Nach dem Verzehr von Kartoffeln blieb der Ghrelinspiegel in den ersten Stunden unverändert bzw. stieg anschließend, so dass er in der 4. Stunde signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht war.

Nach Brot als Beilage war trotz absinkender Spiegel kein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangsniveau festzustellen.

Nach dem Gericht mit Reis als Beilage erfolgte eine signifikante Suppression der Ghrelinspiegel während der 2. Stunde.

Nach Nudelverzehr war die Ghrelinplasmakonzentration während der 2. und 3. Stunde signifikant unterdrückt.

Die Ghrelinspiegel nach 240 min waren nach Verzehr von kleinem Schnitzel mit Nudeln signifikant niedriger als diejenigen nach den anderen kleinen Schnitzeln.

Nach dem Testgericht mit Kartoffeln lagen die Ghrelinspiegel zu diesem Zeitpunkt signifikant höher als alle anderen.

In Bezug auf den Wert nach 240 min verliefen die Ghrelinspiegel nach Verzehr der 2. Mahlzeit in je nach ursprünglicher Mahlzeit verschiedenen Mustern.

3.5 Insulin

Die Insulinspiegel zeigten in der 1. Stunde keine für eine Testmahlzeit spezifischen Unterschiede. Anschließend unterschieden sich die kleinen Schnitzel nach Kohlenhydratbeilage (s.o.), die großen nur in der 4. Stunde (s.o.).

Zu Beginn der 2. Mahlzeit waren die Insulinspiegel nach Testgerichten mit 150 g Schnitzel auf Ausgangsniveau zurückgekehrt, während sie nach Verzehr von 300 g Schnitzel noch signifikant erhöht waren. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Insulinspiegel nach 150 g Schnitzel mit Nudeln signifikant über denen nach den übrigen Testmahlzeiten mit kleinem Schnitzel. 15 Minuten nach der 2. Mahlzeit lag der Insulinspiegel nach Kartoffelkonsum signifikant unter allen anderen (außer kleinem Schnitzel mit Brot). 45 Minuten nach Beginn der 2. Mahlzeit bestand zwischen den verschiedenen Gruppen kein Unterschied mehr.

Trotz teilweise zeitlicher Versetzung unterschieden sich die Beträge der maximalen Insulinkonzentration weder in Folge der ersten noch der zweiten Mahlzeit nach den verschiedenen Testgerichten signifikant.

3.6 Glukose

Bei allen Testgerichten folgte das Maximum bei 30 min. Nach dem Verzehr von Nudeln war es doppelgipflig (bei 30 und 45 min), bei allen andern nur ein einzelner Peak. Das Maximum lag nach kleinem Schnitzel mit Brot signifikant höher als nach Nudeln als Beilage.

Bei allen Gerichten war nach der 1. Stunde das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Zu Beginn der 2. Mahlzeit unterschieden sich die Werte der verschiedenen Testgerichte nicht. Mit Ausnahme eines signifikant höhern Peaks nach kleinem Schnitzel mit Brot gegenüber großem Schnitzel mit Brot, unterschieden sich die auf die 2. Mahlzeit folgenden Blutzuckerspitzen zwischen keiner der Gruppen signifikant.

V Diskussion

V.1 Einleitung

In der heutigen Zeit, die vom Streben nach perfektem Aussehen geprägt ist, spielt die Figur und damit der Ernährungsstatus eine wichtige Rolle. In Anbetracht der Schönheitsideale für Frauen, ändert sich das Verhalten zur Nahrungsaufnahme. Andererseits herrscht in der westlichen Welt ein Überangebot an Nahrung, das eine breite Palette an Genußmitteln bereit hält und sich weniger am körpereigenen Energiebedarf orientiert. So steht für viele Menschen bei der Nahrungsaufnahme der damit verbundene Genuss und nicht die Stillung des Hungergefühls im Vordergrund. Da wir in einer hedonistischen Gesellschaft leben, ist übermäßiger Konsum von Gaumenfreuden und daraus resultierend eine Erhöhung des Körpergewichts nicht verwunderlich. Darüber hinaus führt eine steigende Anzahl so genannter „Fast Food“ Ketten und ein breites Spektrum an Süßigkeiten, Chips etc. in den Supermärkten zu gesteigertem Konsum und damit zu einer im Verhältnis zu ihrer sättigenden Wirkung hohen Kalorienaufnahme. Hier spielen wohl nicht nur Gewohnheiten, sondern auch finanzielle Aspekte eine Rolle. Eine gesunde, ausgewogene Ernährung mit einem großen Anteil an frischem Obst und Gemüse ist nicht nur kostspieliger, sondern auch zeitaufwendiger als das Menü eines Fast Food Betriebes oder der Verzehr einer Tiefkühlpizza.

Bereits mit der Industrialisierung begann ein stetiger Rückgang der körperlichen Arbeit der im heutigen Zeitalter der Maschinen, Computer und Roboter gipfelte. Die in vergangenen Jahrhunderten und Jahrtausenden einem kleinen, elitären Zirkel vorbehaltenen Privilegien, nicht körperlich arbeiten zu müssen und über einen Überfluss an Nahrung zu verfügen, genießt nun eine breite Bevölkerungsschicht mit der Konsequenz steigender Zahlen an Personen mit überhöhtem Körpergewicht.

Adipositas entsteht, wenn die Energieaufnahme den Energieverbrauch übersteigt. Ein Maß zur Einschätzung des Körperzustandes ist der so genannte Body-Mass-Index (BMI), der definiert ist als der Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die jeweilige Körpergröße im Quadrat. Da hier Fett- und Muskelanteil, bzw. Knochenbau nicht berücksichtigt werden, stellt der BMI eine Richtgröße dar, die gegebenenfalls individuell unterschiedlich zu bewerten ist. Definitionsgemäß besteht bei einem BMI von 25-29,9 kg/ m² Übergewicht, bei höheren Werten spricht man von Adipositas. Die Ätiologie der primären Adipositas ist in seltenen Fällen genetisch begründet, in den allermeisten

jedoch durch Überernährung, Lebensweise und körperliche Inaktivität bedingt. Auch psychische Faktoren dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Kompensatorische Hyperphagie bei Nikotinverzicht ist zumeist ein vorübergehendes Phänomen, während erlernten Belohnungs-, Beruhigungs- und Frustbewältigungsstrategien schwieriger beizukommen ist.

Gemäß den im Bundes-Gesundheitssurvey erhobenen Daten waren in Deutschland im Jahr 1998 31,3 % der Frauen und 48,8 % der Männer übergewichtig. Der Anteil der Adipösen betrug 21,4 %. Insgesamt ließ sich eine Zunahme der Adipositas um 7 % in den letzten zehn Jahren ermitteln. [7, S115-120]

Ebenfalls besorgniserregend ist der zunehmende Anteil von Kindern, die übergewichtig bzw. adipös sind. In den letzten 25 Jahren nahm der Anteil der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen von 10 % auf 20-33 % je nach Alter und Region zu. Als Haupteinflussfaktoren erwiesen sich hier der soziale Status, die Lebensbedingungen und eine genetische Veranlagung [89, 4-104].

Die Adipositas stellt nicht nur ein ästhetisches Problem dar, das mit vermindertem Selbstwertgefühl, sozialer Isolation und daraus resultierenden Depressionen einhergehen kann, vielmehr gewinnt sie durch die mit ihr assoziierte Komorbidität und Mortalität an Krankheitswert: Sie ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der Koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalles. Zum einen geht sie per se mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher [44, 1125-1146], zum anderen fördert sie nahezu alle anderen Risikofaktoren einer Arteriosklerose, die ja die Basis einer Koronaren Herzkrankheit und eines Schlaganfalls bildet. So wird die Insulinsensitivität durch Übergewicht reduziert [54, 1270-1274; 64, 621-625], das Risiko an einem Diabetes mellitus II zu erkranken ist bereits ab einem BMI von 25-26,9 kg/m² 8-fach gegenüber normalgewichtigen Personen erhöht (bei einem BMI von 35 kg/m² für Männer sogar 60-fach und für Frauen 93-fach erhöht) [18, 961-969; 22, 481-486]. Weiterhin besteht eine relativ strenge Korrelation zwischen dem BMI und den Blutdruckwerten [2, 1065-1072; 107, 1-9], die eine Hypertension übergewichtiger Personen begünstigt. Auch die Ausbildung einer Fettstoffwechselstörung wird gefördert. Dabei fallen vor allem ein erhöhter Triglycerid- Cholesterinspiegel und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin ins Gewicht [32, 629-660].

Darüber hinaus geht mit Adipositas ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schlafapnoe-Syndrom, einer Cholezystolithiasis, einer Beinvenenthrombose, einer EPH-

Gestose, von Krebserkrankungen (z.B. von Kolon/Rektum, Endometrium, Mamma, Prostata u.a.) und Arthrosen der Wirbelsäule, der Hüft- und Kniegelenke einher. In der Framingham-Studie ließ sich zeigen, dass bereits ein BMI-Wert über 25 kg/m² zu einer Reduktion der Lebenserwartung führt. Personen mit Übergewicht haben gegenüber Normalgewichtigen ein verdoppeltes Mortalitätsrisiko [15, 1097-1105].

Tatsache ist, dass die Koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache in den Industrieländern ist und als Hauptrisikofaktoren mit Adipositas assoziierte Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus und ein metabolisches Syndrom verantwortlich sind. In Hinblick auf die Therapie ist es wichtig sich klarzumachen, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung sämtlicher reversibler Komplikationen und Komorbiditäten führt [111, 1006-1035].

Anbetracht dieser Umstände ist es interessant, inwiefern der Körper selbst sich meldet, bei einem Überangebot zugeführter Nahrung.

Können wir überhaupt noch zwischen Lust zu Essen bzw. Appetit und echtem Hunger unterscheiden?

Wie und wann stellt sich Sättigungsgefühl ein?

Sowohl in Bezug auf die Kosten für das Gesundheitssystem als auch das Wohlergehen des Einzelnen seien die Mechanismen der Regulation der Nahrungsaufnahme und damit die Hintergründe der Adipositas im folgenden erläutert.

Es sei der natürliche Weg der Nahrung betrachtet, und zunächst der Magen in Bezug auf seine Sättigungsfunktion untersucht:

V.2 Die Regulation der Nahrungsaufnahme

2.1 Gastrointestinaltrakt

Es hat sich in Versuchen gezeigt, dass sowohl bei Hunden [69, 143-148; 141, 229-235] als auch bei Ratten [49, R794-R797] durch Dehnung des Magens mit Hilfe eines Ballons eine Reduktion der Futteraufnahme erzielt werden konnte. Aus weiteren Versuchen ließ sich die Quelle der Sättigungssignale bei diesen Tieren klar auf den Magen begrenzen [33, 165-167; 69, 143-148; 100, 645-659; 176, 795-800], während bei dem dem Menschen verwandteren Affen sowohl gastrale als auch intestinale Mechanismen gleichermaßen eine Rolle spielen [50, 1003-1015].

In Bezug auf die Regulation der Sättigungssignale beim Menschen sei ebenfalls zunächst der Magen betrachtet:

Geliebter stellte fest, dass bei einer balloninduzierten Magendehnung ab einer Füllung von 400 ml die Nahrungsaufnahme gehemmt wird [48, 665-668].

Das Medium der Magendehnung spielt dabei allerdings eine entscheidende Rolle. Während Wasser –sofern es nicht Bestandteil der Nahrung ist- keinen Effekt auf das Sättigungsgefühl besitzt, da es den Magen sehr schnell wieder verlässt [119, 448-455; 93, 1264-1267; 66, 1326-1330], konnte in anderen Experimenten gezeigt werden, dass nach Magendehnung durch verschiedene Volumina (200, 400, 600 ml) nährstoffreicher Guar-Mannitol-Lösung ein Sättigungsgefühl erzielt wurde. Dazu muss gesagt werden, dass Guar als Quellstoff die Nährstofflösung hoch viskös macht und so die Magenentleerung verzögert. Es ließ sich feststellen, dass sich auch hier die Nahrungsaufnahme erst ab einem Füllvolumen von mehr als 400 ml signifikant reduzierte [125, 133].

Es hat sich in sämtlichen kontrollierten Studien zur Adipositas-Therapie ebenfalls gezeigt, dass erst ab einem Ballvolumen von mehr als 400 ml ein messbar hemmender Effekt in Bezug auf die Nahrungsaufnahme erzielt wurde [6, 581-588; 77, 411-413; 97, 589-592].

Dieser durch Magendehnung hervorgerufene hemmende Effekt auf die Nahrungsaufnahme kann durch den Nährstoffgehalt der Mahlzeit um bis zu 30% verstärkt werden (Applikation von Guar-Lösung mit Flüssignahrung Fresubin versus nährstofffreie Guar-Mannitol-Lösung). Welchen relativen Anteil die Art der Nährstoffe (Fett-Kohlenhydrat-Protein) hat, ist noch nicht abschließend geklärt (s.u.). Allerdings steht der Energiegehalt einer Mahlzeit - zumindest bei der Akutregulation des Sättigungsverhaltens - nicht im Vordergrund [125, 134].

Die Tatsache, dass der Magen eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Entstehung von Sättigungssignalen besitzt, lässt sich durch die Praxiserfahrung, dass gastrektomierte Patienten weder Hunger- noch Sättigungsgefühle kennen, bestätigen. Er scheint damit einen nicht durch intestinale oder andere Mechanismen kompensierbare Rolle zu spielen.

Dennoch sei im Folgenden der Dünndarm betrachtet:

Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um Welch ergaben primär den Verdacht auf einen intestinalen Regulationsmechanismus: es zeigte sich, dass die Infusion von Fett in distale Dünndarmabschnitte (Jejunum, Ileum) die Nahrungsaufnahme negativ beeinflussen kann [169, 1293-1297; 170, 306-311]. Allerdings muss angemerkt werden, dass die hier

verabreichte Fettmenge in unphysiologisch hoher Rate von 5 kcal/min (physiologisch wäre 1-2 kcal/min [67, 209-225]) infundiert wurde; diese Werte werden beim Menschen in den genannten Bereichen nur unter pathophysiologischen Bedingungen wie beispielsweise bei Patienten nach partieller oder totaler Magenresektion, Dumping-Syndrom, Malassimilationssyndrom oder Kurzdarmsyndrom erreicht.

Unter Berücksichtigung der physiologischen Magenentleerungsrate für Fett von 1-2 kcal/min und damit derjenigen Nährstoffmenge, die den Dünndarm tatsächlich in einer Zeiteinheit erreichen kann [67, 209-225; 96, R254-R260], wurden männliche Probanden unter diesem Aspekt erneut untersucht: Sie erhielten Flüssignahrung (Biosorb) über eine gastrale bzw. über eine duodenale Sonde mit einer Infusionsrate von 1,6 kcal/min. Hierbei konnte eine Reduktion der Nahrungsaufnahme nur dann beobachtet werden, wenn die Nährstoffapplikation in den Magen erfolgte, während duodenale Applikation zu keiner verringerten Nahrungsaufnahme führte. [125, 133]

Dies legt den Schluss nahe, dass beim Menschen in erster Linie der Magen für die Entstehung von Sättigungssignalen verantwortlich ist [132, 637-641].

2.2 Neuronale Mechanismen

Der Gastrointestinaltrakt ist vor allem über den N.Vagus und die aus dem Grenzstrang stammenden Nn. Splanchnici mit dem Zentralen Nervensystem neuronal verbunden.

Gonzales und Deutsch untersuchten die physiologisch erfolgende Aktivierung afferenter Vagusfasern während einer Mahlzeit und, ob der der vagalen Aktivierung zu Grunde liegende Mechanismus die volumetrische Magendehnung oder die chemische Stimulation durch die enthaltenen Nährstoffe sei. Es stellte sich heraus, dass bei Ratten die durch Dehnung induzierte Sättigung nach Vagotomie nicht mehr nachweisbar ist, während die Hemmung der Nahrungsaufnahme durch die in der Nahrung enthaltenen Nährstoffe durch eine Vagotomie unbeeinflusst bleibt [52, 165-167].

Aus weiteren tierexperimentellen Untersuchungen ging hervor, dass die intragastrale Installation einer Testmahlzeit bei Katzen und Primaten zu einer CCK Freisetzung aus Neuronen des lateralen Hypothalamus führt. Hierbei erwies sich der Nährstoffgehalt der Nahrung als unerheblich -Wasser hatte denselben Effekt wie eine Mahlzeit gleichen Volumens- allein die Magendehnung war von Bedeutung [134, 349-353; 127, 20-26; 137, R248-R254].

Wurden die Versuchstiere jedoch zuvor bilateral auf zervikaler Ebene vagektomiert, so ließ sich nach der Instillation der intragastralen Testmahlzeit keine hypothalamische CCK Freisetzung mehr feststellen [136, 267-278].

Daraus lässt sich schließen, dass durch die Magendehnung über afferente Vagusfasern die neuronale Aktivität im lateralen Hypothalamus und damit letztlich die CCK Ausschüttung gesteigert wird.

CCK wirkt hier hemmend auf die Nahrungsaufnahme, und zwar sowohl exogen appliziertes [126, 109-118; 135, 277-291] als auch endogen freigesetztes, was sich mit Hilfe von spezifischen CCK-Rezeptor-Antagonisten [34, 1509-1511; 130, 41-48] zeigen ließ.

Dennoch hängt - zumindest bei Ratten - die langfristige Körpergewichtsregulation nicht von der Intaktheit der afferenten Vagusfasern ab, da sich auch nach einer bilateralen afferenten Vagektomie weder das Fressverhalten noch der Gewichtszustand von Ratten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 10 Wochen wesentlich änderten [129, 335-348]. Wahrscheinlich wird der Verlust an neuralen Sättigungssignalen durch hormonelle Regulation ausgeglichen.

Im zentralen Nervensystem spielt vor allem der Hypothalamus eine herausragende Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme [59, 149-172]. Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts konnten für die Regulation des Fressverhaltens wichtige Gebiete im lateralen Hypothalamus (LH) und für das Sättigungsverhalten verantwortliche Areale im Nucleus ventromedialis hypothalami (VMH) lokalisiert werden [59, 149-172]. Eine ähnliche, jedoch schwächere Rolle wie der VMH spielt der ebenfalls im Hypothalamus lokalisierte Nucleus dorsomedialis (DMN). Auch der an der basalen Seitenwand des dritten Ventrikels liegende Nucleus paraventricularis (PVN) nimmt durch Hemmung des Appetits Einfluss auf das Körpergewicht [172, 1380]. Eine wichtige Rolle zur Integration peripherer hormoneller Signale in das Neurotransmittersystem spielt der an der Basis des Hypothalamus lokalisierte Nucleus arcuatus, da hier keine Blut-Hirn-Schranke existiert. Sämtliche dieser hypothalamischen Regionen sind über Neurone sowohl untereinander als auch mit vielen anderen Zentren des ZNS verknüpft, wie zum Beispiel dem Nucleus tractus solitarii, der Area postrema, dem Bulbus Olfactorius, dem Tractus retino-hypothalamis, dem limbischen System und dem Kortex [58, 1-26; 105, 217-237; 116, 1-26]. Diese Vernetzung ermöglicht die anatomische Basis für die funktionell wichtige

Modifikation des Essverhaltens durch Sinnesreize wie Geschmack, Appetitlichkeit, Geruch und kognitive Mechanismen.

Aus heutiger Sicht lassen sich die verschiedenen bei der Nahrungsaufnahme eine Rolle spielenden Neurotransmitter in 2 Hauptgruppen einteilen, nämlich in orexigen und in anorexigen wirkende. Eine Übersicht gibt Tabelle Y

Tabelle 5: Orexigene und anorexigene Neurotransmitter mit physiologischer Wirkung

Orexigen	Anorexigen
Neuropeptide Y (1)	Noradrenalin (8)
Endogene Opiode (2)	Serotonin (9)
Melanin-Concentrating Hormone (3)	Dopamin (10)
Ghrelin (4)	Cholezystokinin (11)
Gamma-Aminobuttersäure (5)	Glukagon-like-Peptide (12)
Galanin (6)	α -Melanocyte-Stimulating-Hormone (α -MSH) (13)
Agouti-related Protein (7)	Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (14)

Quellen Tabelle 5:

- (1) **21**, 427-429; **148**, 2635-2642; **146**, 1205-1211
- (2) **53**, 533-536; **68**, 885-888; **102**, 1901-1903; **147**, 825-832
- (3) **41**, 165-168; **92**, 799-802; **114**, 243-247
- (4) **1**, 947-952; **104**, 194-198; **175**, 4325-4328
- (5) **53**, 533-536; **72**, 537-541
- (6) **128**, R355-R361; **156**, 309-314
- (7) **41**, 165-168; **92**, 799-802; **108**, 135-138
- (8) **83**, 1396-1403; **84**, 136
- (9) **101537-1552**
- (10) **84**, 136
- (11) **130**, 41-48; **126**, 109-118
- (12) **80**, 360-361; **133**, 363-367; **138**, A118; **164**, 69-72
- (13) **112**, 843-848 ; **163**, 165-169
- (14) **78**, 72-76; **79**, 293-298

Diese Erkenntnisse basieren auf Experimenten mit exogen applizierten Neuropeptiden bzw. umgekehrten Effekten nach Verabreichung von spezifischen Rezeptorantagonisten. Unter Verwendung solcher Rezeptor-Antagonisten konnte zum Beispiel für CCK gezeigt werden, dass der nach Gabe einer intragastralen Testmahlzeit durch CCK Freisetzung im Bereich des LH [**137**, R248-R254] induzierte Sättigungseffekt durch spezifische Blockade von CCK-Rezeptoren im LH unterdrückt und damit die konsumierte Futtermenge gesteigert werden konnte [**130**, 41-48].

Ebenso ließ sich nach Blockade des Glucagon-like peptide 1 mit Exendin eine Unterdrückung der physiologischen Inhibition der Futteraufnahme [133, 363-367] und damit eine Steigerung der Nahrungsaufnahme erzielen [138, A118].

Außerdem ließ sich für Galanin zeigen, dass es in erster Linie die Fettaufnahme steigert [156, 309-314], jedoch auch allgemein den initialen Fresstrieb verstärkt ohne die Dauer bis zum Eintritt des Sättigungsgefühls zu beeinflussen [128, R355-R361]. Über einen ähnlichen Mechanismus wird die orexigene Wirkung von Ghrelin vermittelt (s.u.).

Neuropeptid Y (NPY), das vor allem die Kohlenhydrataufnahme beeinflusst [146, 1205-1211], bewirkt eine Suppression der Sättigungssignale und damit eine Verlängerung der Nahrungsaufnahmezeit.

Bei diesen Mechanismen handelt es sich um akute Regulationsmechanismen, die den durch gastrale Dehnung induzierte Sättigungseffekt überlagern können. Langfristig relevante Veränderungen des Körpergewichts mit der Folge eines adipösen Phänotypus wurden nur bei Ausschaltung des Leptin und des α -MSH/ Melanokortin-4 Rezeptorsystems (welches agouti-related-protein als endogenen Antagonisten des Melanokortin-4 Rezeptors einschließt) mit Hilfe von Knock-out-Mäusen festgestellt. Bei einigen wenigen Patienten ließen sich derartige Gendefekte als wahrscheinliche Ursache ihrer Fettleibigkeit feststellen [150, 213-215; 166, 253-262], jedoch handelt es sich um Einzelfälle in der Masse der an Adipositas leidenden Patienten.

Ein Gendefekt, der zu einer langfristigen Verminderung des Körpergewichts führt, ist bisher nicht bekannt, und wohl am ehesten damit zu erklären, dass solche Lebewesen entwicklungsgeschichtlich keine Überlebenschance hatten.

2.3 Hormonelle Mechanismen

Hinweise für eine hormonelle Beteiligung an der Regulation des Sättigungsverhaltens fanden sich bereits Ende der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts. Einerseits ließ sich zeigen, dass die Transfusion von Blut gesättigter Ratten in die Blutbahn hungriger Artgenossen bei diesen zu einer Reduktion der anschließenden Nahrungsaufnahme führte [30, 1247-1248; 31, 407-414]. Andererseits stellte man in Versuchen mit Ratten fest, dass die Installation von Nahrung in einen transplantierten Zweitmagen zu einer vergleichbaren Hemmung der Nahrungsaufnahme wie nach Installation derselben Menge in den natürlichen Magen führte [75, 157-171]. Da der transplantierte Zweitmagen keine Verbindung zum

Nervensystem des Tieres besaß, ist hier von einem hormonalen Wirkungsmechanismus auszugehen.

Deswegen wurden bereits bekannte im Magen produzierte Hormone unter dem Aspekt einer zur Sättigung beitragenden Wirkung untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Infusion von synthetischem humanen Gastrin 17 weder in den postprandialen physiologischen Gastrin-Plasmaspiegel imitierenden noch in supraphysiologisch hohen Dosierungen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme von Probanden hatte [129, 335-348].

Andere Versuche zeigten, dass die intravenöse Injektion des gastralen Hormons Somatostatin in physiologischer Dosis ohne signifikante Auswirkung auf das Sättigungsverhalten blieb [139, 595-601].

Diese nicht befriedigenden Ergebnisse führten zur Suche nach einem neuen gastralen Hormon, das für die oben erwähnte endokrine Wirkung verantwortlich sein könnte. In diesem Zusammenhang wurden mit dem 1999 entdeckten, im Magen produzierten Hormons Ghrelin große Hoffnungen verbunden (mehr dazu siehe unten).

Aufgrund der Tatsache, dass die Quelle der Sättigungssignale beim Menschen vor allem im Magen lokalisiert wird (s.o.), ist die Beteiligung intestinaler Sättigungshormone wie intestinales CCK oder Glucagon-like peptide1(7-36) amid kritisch zu betrachten:

CCK kann zwar nach exogener Applikation die Nahrungsaufnahme zahlreicher Spezies hemmen, jedoch wurden in den meisten Studien pharmakologisch hohe Dosen appliziert. In anderen den physiologischen postprandialen Plasmaspiegel von CCK imitierenden Experimenten mit Ratten und Hunden ließ sich die Nahrungsaufnahme nicht beeinflussen [110, G733-738; 115, R97-R105].

Zu ähnlichen Ergebnisse in Bezug auf den Menschen führten neuere Versuche mit männlichen Probanden: Nur pharmakologisch hohe Dosierungen von 500 pmol/kg/h, die 40-fach über dem physiologischem Wert lagen, führten zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme. Jedoch blieb bereits eine Dosis von 100 pmol/kg/h, die immer noch 8-fach über den maximalen postprandialen CCK-Plasmaspiegeln lag, ohne negative Konsequenzen für die Nahrungsaufnahme [131, 53-58].

Auch eine Blockierung peripherer CCK-Rezeptoren mit Hilfe spezifischer Antagonisten führte nicht zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme, so dass endogenes CCK als hormoneller Sättigungsfaktor so gut wie ausgeschlossen werden kann [35, 1654-1659].

In Bezug auf die hormonelle Sättigungswirkung von Glucagon-like peptide1(7-36) amid konnten frühere Studien [157, 1137-1143; 56, 81-86], die eine Hemmung der

Nahrungsaufnahme unter GLP-1-Infusion proklamierten, aber mit 2,5 und 5-fach über dem physiologischen Bereich liegenden Konzentrationen durchgeführt wurden, durch aktuellere Studien widerlegt werden. Bereits ab einer Konzentration, die nur 2-fach über den physiologischen Konzentrationen lag, ließ sich kein hemmender Effekt auf die Nahrungsaufnahme mehr nachweisen [91, 273-279].

Da außerdem die Elimination des GLP-1-Rezeptors zwar zu einer abgeschwächten postprandialen Insulinfreisetzung führt, jedoch ohne Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und den Gewichtszustand bleibt [140, 1254-1258], scheint eine wesentliche Rolle für GLP-1 zur Regulation der Nahrungsaufnahme ebenfalls unwahrscheinlich.

Im Rahmen der tonischen Regulation spielt das 1994 entdeckte Proteohormon Leptin eine wichtige Rolle: Es wird im weißen Fettgewebes produziert und sezerniert. Es bewirkt im Hypothalamus eine Aktivierung appetithemmender Neurone wie α -MSH/POMC oder Cocaine-amphetamine-regulated transcript [37, 775-786; 24; 480-484; 38; 1375-1385] und hemmt orexigene Peptide wie NPY und Melanin-Concentrating-Hormone (MCH) [37; 775-786; 149; 530-532; 114; 243-247]. Peripher wirkt es auf afferente Vagusneuronen und die Ghrelinsekretion (s.u.). Da sich die Leptinkonzentration proportional zur Masse des Fettgewebes verhält [23; 292-295], führt eine Abnahme der Fettmasse über ein Absinken des Leptinspiegels zu einem umgekehrten Mechanismus, nämlich zu einer Appetitsteigerung und Förderung der Nahrungsaufnahme. Dieser langfristige Regulationsmechanismus zur Konstanthaltung des Gewichts ist bei Adipösen dahingehend gestört, dass kontinuierlich erhöhte Fettgewebsmasse zu einer dauerhaften Erhöhung der Leptinspiegel führen, woraus eine Leptinresistenz resultiert.

V.3 Ghrelin

3.1 Allgemein

Bei der weiteren Suche nach einem aus dem Magen stammendem Hormon, das wesentlichen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme hat, wurden die Hoffnungen der letzten Jahre vor allem auf das orexigene Hormon Ghrelin gesetzt, weswegen es hier ein wenig ausführlicher betrachtet werden soll:

Ghrelin wurde 1999 von Kojima et. al. entdeckt [74; 658], nachdem sein Rezeptor bereits 1996 als Rezeptor für künstliche Growth-hormone-secretagogues (GHS) zur Freisetzung von Wachstumshormon identifiziert werden konnte [65, 974]. Aufgrund der

Entdeckungsgeschichte wurde es nach der der Proto-Indo-Europäischen Wurzel ghre für grow (wachsen) Ghrelin genannt [74, 656].

Das aus 28 Aminosäuren bestehende Ghrelin wird zu 80 Prozent in X/A-ähnlichen endokrinen Zellen der Magenmukosa gebildet [28, 4258-4260; 85, 4227-4231].

Außerdem ließ sich an folgenden Orten ebenfalls eine - allerdings geringere - Ghrelinausschüttung nachweisen: in der Hypophyse, dem Hypothalamus, dem Pankreas, dem Darm, den Nieren, der Plazenta, in den Hoden, der Lunge und in Bereichen des Immunsystems [51, 2989; 28, 4258-4260; 76, 101-104].

Ghrelinrezeptoren finden sich ebenfalls in nahezu allen Geweben bzw. Organen des menschlichen Körpers, sehr konzentriert allerdings in der Hypophyse und dem Hypothalamus [65, 976; 51, 2989; 55, 26].

Es existieren zwei verschiedene Subtypen dieses Rezeptors: Subtyp 1a der zur Familie der 7-TM-gekoppelten Rezeptoren gehört und Subtyp 1b der nur 5-TM-Domänen aufweist. Bindet sich Ghrelin an den Rezeptor 1a, so führt dies über den Phospholipase-C-vermittelten Signalweg zu einer Ca^{2+} Freisetzung aus intrazellulären Speichern [65, 974]. Des Weiteren kommt es zu einem Ca^{2+} Einstrom aus spannungsabhängigen L-Kanälen durch Hemmung von Kaliumkanälen [19, 381-386].

Der sich in vielen Geweben des menschlichen Körpers befindende Growth-Hormone-Secretagogue-Rezeptor (GHS-R) 1b bindet weder GHS noch reagiert er auf es anderweitig, so dass seine Bedeutung bisher noch unklar ist [65, 976; 51, 2988; 145, 9-14]. Ghrelin muss an der Hydroxylgruppe eines seiner Serin-Reste acetyliert werden, damit es den GHS-R 1a bindet bzw. zur Freisetzung von Growth-Hormone (GH) führt, und wahrscheinlich auch für seine anderen endokrinen Funktionen [74, 657; 4, 4371-4372; 95, 143-144].

3.2 Ernährungsmedizinischer Aspekt

Lange bevor Ghrelin und seine orexigenen Eigenschaften entdeckt wurden, ließen sich einige GHS Begleiteffekte in Form einer Gewichtszunahme ausmachen [90, 1347-1352; 106, 5155-5158].

Nach der Entdeckung von Ghrelin, stellte man fest, dass es dosisabhängig die Nahrungsaufnahme bei Nagetieren fördert. Da dieser Effekt bei zentraler Gabe weit stärker als nach peripherer war, vermutete man einen primär zentralen Wirkungsmechanismus. Peripher injiziertes Ghrelin zeigte eine weniger starke, in erster Linie akute und

wahrscheinlich nur vorübergehende Wirkung, während konstant in den 3.Ventrikel injiziertes Ghrelin zu einer starken und kontinuierlichen Appetitstimulierung und signifikanter Gewichtszunahme führte. [160, 909-910]. Ein anderer möglicher Wirkungsmechanismus ist, dass die Signalübertragung indirekt, das heißt über vagale Neurone erfolgt. So fand man bei Ratten im Ganglion nodosum auf der Oberfläche afferenter Vagusfasern Ghrelinrezeptoren [29, 1123-1125; 123, 183-186]. Versuche von Date et al. zur Klärung der Bedeutung gastraler afferenter Vagusfasern für die Funktionsweise von Ghrelin zeigten, dass die Blockade selbiger Vagusfasern die Ghrelin induzierte Nahrungsaufnahme zunichte macht. Ebenso wurden die GH Sekretion und die Aktivierung von NPY bzw. GHRH produzierenden Neuronen gehemmt. Intravenös injiziertes Ghrelin hemmt die Aktivität afferenter Vagusfasern, während intravenös injiziertes CCK selbige Aktivität signifikant steigert. Diese Studie weist daraufhin, dass afferente gastrale Vagusfasern der Hauptinformationsweg zur Mitteilung von Hungerphasen und GH-Sekretion für das Gehirn sind. [alles: 29, 1123-1125]

Wie oben erwähnt, ließ sich der GHS-R 1a im Hypothalamus und der vorderen Hypophyse und dort vor allem in den somatotrophen Zellen nachweisen [65, 976; 55, 26], was gut in das Konzept passt, dass die GH-Freisetzung über ihn reguliert wird. Dem Hypothalamus kommt bei der Regulation des Energiegleichgewichts die Rolle der entscheidenden Schaltstelle zwischen afferenten peripheren Signalen, ZNS Verschaltung und efferenten neuroendokrinen Axen zu [144, 531-543]. Hier findet sich der GHS-R 1a in besonders großer Dichte im Nucleus arcuatus [65, 976; 171, 306-316], der entscheidende Bedeutung für die neuroendokrine und appetitstimulierende Aktivität von Ghrelin und synthetischem GHS hat [9, 1-8; 143, 227-232].

Es sind hier in erster Linie die orexigenen Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY) und Agoutirelated protein (AGRP) lokalisiert, deren Zerstörung den orexigenen Effekt von Ghrelin komplett aufhebt, während die Entfernung nur eines der beiden Liganden diesbezüglich nahezu folgenlos bleibt [20, 2604-6]. Untermuert wird dies durch Versuche, die zeigten, dass sich durch Vorbehandlung mit Antikörpern gegen NPY und AGRP die appetitsteigernde Wirkung von Ghrelin bei Ratten ebenfalls blockieren ließ [82, 155-162].

Dies legt nahe, dass der orexigene Effekt von Ghrelin durch diese beiden Liganden vermittelt wird und dass sie in der Lage sind sich gegenseitig zu kompensieren. Außerdem

werden frühere Ergebnisse bestätigt, die zeigten, dass Ghrelin einerseits über Neurone mit NPY als Transmitter [71, 2438-2443; 47, 329-338], andererseits über Melanokortinrezeptoren und ihre Agonisten (α MSH) bzw. Antagonisten (AGRP) [94, 359-375] Einfluss auf den Energiehaushalt nimmt. (Ghrelin fördert für NPY die Genexpression und hemmt die leptingesteuerte Freisetzung von Proopiomelanocortin, Kokain- und Amphetamin-related-Transkript (CART) und führt somit über eine verminderte Hemmung der Nahrungsaufnahme zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme [104, 194-198].)

Abgesehen von einem Anstieg der aufgenommenen Nahrungsmenge, können andere Mechanismen zu einer steigenden Fettmasse beitragen, wie zum Beispiel, ein verminderter Energieverbrauch oder eine reduzierte zelluläre Fettverbrennung [160, 908-913; 144, 531-543]. Letzteres wird vor allem durch Daten untermauert, die zeigen, dass unabhängig von der Nahrungsaufnahme der respiratorische Quotient nach Ghrelingabe deutlich ansteigt [160, 908-913], was als Umstellung von Fettverbrennung auf die Oxidation von Kohlenhydraten gedeutet werden kann [46, 513S-518S].

3.3 Physiologie: Gegenwärtiger Stand des Wissens

Langzeitige Messungen zeigten einen bei Menschen je nach Ernährungszustand differierenden basalen Ghrelinspiegel. Der Ghrelinspiegel in nüchternem Zustand korreliert negativ mit dem prozentualen Körperfettanteil [162, 707-709] und dem Body-Mass-Index [142, 240-244]. Allgemein gilt, dass der nüchterne Plasma-Ghrelin-Spiegel bei Adipösen am niedrigsten ist und sich über die Normalgewichtigen zu den Schlanken bis zu einem Maximalwert bei Anorektikern steigert [175, 4325-4328; 142, 240-244; 5, RC13-RC15]. Diese Werte normalisieren sich sowohl bei Fettleibigen, als auch bei Magersüchtigen mit einer Normalisierung des Körpergewichts [27, 1623-1630; 109, 669-673].

Während beim Menschen kontroverse Daten darüber vorliegen, ob die Ghrelinsekretion einem täglichen Rhythmus unterliegt [27, 1623-1630; 26, 1714-1719] oder nicht [3, 2180-2184], ließ sich bei Ratten eine pulsatile erfolgreiche, spontane Ghrelinsekretion feststellen [158, 1353-1361].

Die Ghrelinsekretion wird von unterschiedlichen Hormonen beeinflusst. Hier spielen GH [16, 189-194; 45, 2037-2044], Leptin [70, 77-81; 86, 123-125; 159, 109-116; 168, 1577-1586], Melatonin [103, 43-46], Schilddrüsenhormone [117, 853-857], Glukagon [73, 186-192] und das Parasympathische Nervensystem [154; 186-192] eine Rolle.

Ghrelinspiegel verlaufen nach Kohlenhydrataufnahme invers zu Insulinspiegeln. Steigt Insulin im physiologischen Bereich, so resultiert ein signifikanter Abfall der Ghrelinkonzentration im Plasma [42, E314; 122, 3998; 98, RC36-RC38]. Dieser Mechanismus ist primär auf den Kohlenhydrat-induzierten Insulianstieg zurückzuführen und wird vom Blutglukosespiegel nur modifiziert: So zog ein durch intravenöse Injektion herbeigeführter Insulianstieg eine signifikante Supprimierung des Plasmaghrelinspiegels nach sich, die weder durch Eu- noch durch Hypoglykämie zu beeinflussen war, jedoch durch Hyperglykämie signifikant verstärkt wurde [42, E314]. Es gibt jedoch auch Autoren, die zu genau gegenteiligen Ergebnissen gelangten [14, 1902-1906; 124, 16-20].

Der Einfluss von Leptin auf den peripheren Ghrelinspiegel ist noch nicht abschließend geklärt. Fest steht, dass Leptin am isolierten Rattenmagen, die gastrale Ghrelinsekretion innerhalb weniger Minuten signifikant hemmt [86, 123-125; 70, 77-81]. Außerdem besteht bis zu einem BMI von 28 kg/m² eine inverse Beziehung zwischen Ghrelin- und Leptinspiegel, jedoch führt ein darüber hinaus erhöhter BMI trotz steigender Leptinspiegel zu keiner weiteren Suppression der Ghrelinspiegel. [159, 109-116]

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl Leptin als auch Insulin Einfluss auf den Plasmaghrelinspiegel nehmen, während der Plasmaglukosespiegel nur modifizierend wirkt.

Es hat sich gezeigt, dass die mRNA Expressionslevel bzw. die zirkulierenden Ghrelinspiegel bei Nagetieren und Menschen nach Nahrungskarenz steigen und postprandial fallen [27, 1623-1630; 26, 1714-1719; 160, 908-913; 161, RC19-RC21; 57, 17-24]. Allerdings ließ sich in neueren Studien feststellen, dass dies nur für eine vor allem aus Kohlenhydraten bestehende Mahlzeiten zutrifft (was offenbar bei allen entsprechenden Studien der Fall war): Erdmann et al. fanden heraus, dass der Fettanteil in Bezug auf die Ghrelinsekretion eine fördernde, jedoch untergeordnete Rolle spielt, während der Kohlenhydratanteil zu einer Ghrelinsuppression und der Proteinanteil zu einer gesteigerten Ghrelinfreisetzung führten. Eventuell widersprüchliche Daten sind auf eine Mischung der Grundbestandteile zurückzuführen. Auf den Verzehr von Obst und Gemüse folgte ein signifikanter postprandialer Anstieg der Ghrelinkonzentration. Des Weiteren ging aus den Versuchen hervor, dass unter Berücksichtigung der aus verschiedenen Nährstoffen zusammengesetzten Mahlzeiten keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen des Ghrelinspiegels und Sättigungsgefühl festgestellt werden ($r=0,05$) konnte. Es ließ sich jedoch eine signifikante umgekehrte Proportionalität zwischen dem

Plasmaghrelinspiegel und dem Insulinspiegel feststellen ($r=-0,44$; $P<0,001$). Im Rahmen der 2. Mahlzeit war die aufgenommene Sandwichmenge signifikant größer, wenn zuvor Früchte oder Gemüse verzehrt worden waren, was signifikant mit einem 4 Stunden Anstieg von Ghrelin korreliert ($r=0,44$; $P<0,001$). Daraus lässt sich folgern, dass nach einer nüchternen Nacht die Ghrelin-Freisetzung von den aufgenommenen Nahrungsmitteln abhängig ist. Der Ghrelinspiegel scheint zwar keine Hauptrolle für die akute Nahrungsaufnahme zu spielen, dennoch ist er wohl mitverantwortlich dafür, wie schnell das Hungergefühl nach einer Mahlzeit einsetzt und welche Nahrungsmenge bei der folgenden Mahlzeit aufgenommen wird. [40, 3048-3054].

3.4 Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

Eigene Ergebnisse zeigten erstmalig, dass nicht alle kohlenhydratreichen Beilagen einen supprimierenden Effekt auf die postprandiale Plasmaghrelinkonzentration haben. Es zeigte sich nach dem Verzehr von Brot, Nudeln oder Reis als Beilage zu einer mageren Fleischmahlzeit, der für Kohlenhydrate bekannte postprandiale Ghrelinabfall (wenn auch nach Brotverzehr ohne Signifikanz) mit einem Minimum nach 60 min und anschließendem Wiederanstieg der Ghrelinkonzentration auf Ausgangswerte. Wurden jedoch Kartoffeln als Beilage verzehrt, so blieb die Plasmaghrelinkonzentration zunächst unverändert und lag in der 4. postprandialen Stunde sogar signifikant über dem Ausgangsniveau. Da trotz dieser unterschiedlichen Ghrelinspiegel das Sättigungsgefühl nach allen vier Testmahlzeiten einen nahezu identischen Verlauf zeigte und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Tiefpunkt der Ghrelinspiegel mit dem Zeitpunkt des maximalen Sättigungsgefühls um ca. eine Stunde differierte, zudem sich der Plasmaghrelinspiegel von der für die Sättigung essentiellen Magendehnung unabhängig zeigte, ist ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Plasmaghrelinspiegel und dem Sättigungsgefühl sehr unwahrscheinlich.

Damit werden auch vorhergehende Beobachtungen von anderen, die gezeigt hatten, dass ein akuter postprandialer Abfall der gastralen Ghrelinproduktion sehr wahrscheinlich ohne oder nur von untergeordneter Bedeutung für die frühe postprandiale Sättigung ist, untermauert [40, 3048-3054; 25, E297-E304; 8, 367-75; 99, 5510-5514]. In den durchgeführten Versuchen beendigten sämtliche Probanden ihr Testmahl innerhalb von 30-45 min, zeitgleich wurde ein maximales Sättigungsgefühl bzw. minimales Hungergefühl registriert. Die Ghrelinspiegel jedoch unterschieden sich innerhalb der 1. Stunde nicht

signifikant vom Ausgangsniveau. Folglich lässt sich keine statistische Korrelation zwischen diesen beiden Parametern erkennen.

Nach wie vor ungeklärt ist sowohl die Frage, inwiefern der präprandiale Ghrelinspiegel die mit der nachfolgenden Mahlzeit aufgenommene Menge beeinflusst [25, E297-E304; 40, 3048-3054], als auch inwiefern der späte postprandiale Ghrelinanstieg zur Wiederkehr von Hunger und Appetit beiträgt. In einigen Studien schien Ghrelin die Ursache des erneut entstandenen Hungergefühls zu sein [26, 1714-1719; 25, E297-E304; 8, 367-75; 99, 5510-5514], in anderen wurde kein Zusammenhang zwischen Plasmaghrelinspiegel und Hunger- bzw. Sättigungsgefühl gesehen [40, 3048-3054; 153, 3747-3755; 101, 3337-3344]. In den eigenen Versuchen war während der 4. Stunde eine Korrelation zwischen Plasmaghrelinspiegel und Wiederkehr des Hungergefühls zu beobachten. Dennoch zeigte sich die anschließend aufgenommene Essmenge vom Ghrelinspiegel zu Beginn der 2. Mahlzeit unabhängig. Damit unterstützen die selbst erhobenen Daten die Theorie, dass Ghrelin einen Hungerstimulus der späten postprandialen Phase darstellt [26, 1714-1719; 25, E297-E304], allerdings können sie einen Einfluss auf die bei der nachfolgenden Mahlzeit tatsächlich aufgenommenen Menge wie andere Versuche vermuten lassen [40, 3048-3054], nicht bestätigen.

Alle diese Daten betonen, dass bei Studien zur Untersuchung der Rolle von Ghrelin bei der Regulation der Nahrungsaufnahme eine parallele Dokumentation von Plasmaghrelinspiegeln, Sättigungsgefühl und Menge der Nahrungsaufnahme erforderlich ist um Schlüsse ziehen zu können. Die Beziehung zwischen Ghrelinkonzentration und anderen Parametern muss nicht zwangsweise sehr eng sein, Ghrelin dürfte zwar eine Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielen, jedoch nur innerhalb der großen Gruppe der orexigenen Regulatoren und dabei wohl nicht die ausschlaggebende. Diese Theorie wird durch Studien untermauert, die zeigten dass eine akute Ghrelinrezeptorblockade zur Abschwächung von Essen und Gewichtszunahme führte [1, 947-952], während eine chronische Zerstörung von Ghrelin durch spezielle Knock-out-Mäuse keine Auswirkungen auf das Körpergewicht hatte. Das bedeutet, dass ein kompletter Verlust offensichtlich kompensierbar ist [155, 7973-7981; 173, 8227-8232].

Der Grund für das unterschiedliche postprandiale Plasmaghrelinmuster nach Kartoffelverzehr bleibt bis auf weiteres unklar. Insulin (s.o.) und verschiedene gastrointestinale Hormone [87, 93-98] zeigen einen supprimierenden Effekt auf die gastrale Ghrelinsekretion. Das Muster der unterschiedlichen Insulinspiegel in Bezug auf

die damit verbundenen Ghrelinspiegel in Abhängigkeit von den jeweiligen Testmahlzeiten, lässt den durch Kartoffel induzierten Ghrelinanstieg nicht sehr wahrscheinlich als Folge differierender Insulinspiegel erscheinen. Beispielsweise waren die Insulinspiegel nach Verzehr von Kartoffeln bzw. Brot zu 150g Schnitzel in der 4. Stunde fast identisch, während der Plasmaghrelinspiegel nach Verzehr von Brot sich vom Ausgangsniveau nicht signifikant unterschied, lag er nach Kartoffelkonsum signifikant über dem Ausgangswert, bei nicht signifikant unterschiedlichen Ausgangswerten. Es sollten daher andere Mechanismen als der Insulinspiegel zur Regulation des Ghrelinspiegels in Betracht gezogen werden.

V.4 Einfluss von Makronährstoffen und Energiedichte auf die Nahrungsaufnahme und die Ghrelinsekretion

4.1 Allgemein

Wie bereits oben erwähnt werden Sättigungssignale vor allem durch Magendehnung verursacht, allerdings durch den jeweiligen Nährstoffgehalt unterstützt [33, 165-167; 132, 637-641; 48, 665-668; 120, 1173-1174; 137, R248-R254; 129, 335-348].

Beim Vergleich der sättigenden Wirkung der 3 verschiedenen Makronährstoffe Fett, Kohlenhydrat und Eiweiß ergab sich unter Berücksichtigung des gleichen Volumens kein Unterschied in der sättigenden Wirkung von Kohlenhydraten und Fett [17, 65-77], jedoch ließ sich in manchen Versuchen für Protein ein höherer Sättigungseffekt als für Kohlenhydrate beschreiben, in einigen Studien resultierte deswegen nach Konsum von Kohlenhydraten eine erhöhte Nahrungsaufnahme bei der sich anschließenden Mahlzeit [81, 119-128; 113, 279-285]. In anderen zeigte sich zwar ein gesteigertes Hungergefühl, jedoch ohne Konsequenz auf die nachfolgend konsumierte Nahrungsmenge [152, 409-417; 60, 133-144]. Wieder andere Studien ergaben gar keinen Unterschied in der Sättigungswirkung zwischen den 3 verschiedenen Substanzklassen [167, 101-107]. Die Tatsache, dass eine deutliche Mehrzahl der Veröffentlichungen zu dem Ergebnis gelangt ist, dass es keinen signifikanten Unterschied im Sättigungseffekt von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß gibt, wird dies hier als gegeben betrachtet.

Die Frage, ob die Energiedichte zur Sättigung und damit zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme beiträgt, ist vor allem angesichts der erhöhten Kalorienaufnahme

interessant: Stubbs et al. zeigten in einer über 7 Tagen gehenden Studie, dass die Kalorienaufnahme proportional mit der Energiedichte zunimmt und nicht durch geringere Nahrungsaufnahme kompensiert wird [151, 319-321].

Dazu passen die Ergebnisse, dass der Energiegehalt der aufgenommenen Nahrung keine Sättigungsdeterminante und damit auch kein Stimulus zur Beendigung der Nahrungsaufnahme darstellt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lissner et al., die eine über 14 Tage gehende Studie mit variierendem Fettanteil der Nahrung durchführten und feststellten, dass mit steigendem Fettanteil der Nahrung das Körpergewicht signifikant anstieg [88, 888-890]. Der Verzehr von Nahrung mit einem höheren Fettgehalt führte zu einer größeren Energieaufnahme ohne das Sättigungsgefühl nachhaltig zu beeinflussen. Eigene Versuche zeigten, dass bei gleicher Fleischmenge durch die Kohlenhydratbeilage mit der geringsten energetischen Dichte, nämlich Kartoffeln, signifikant weniger Energie zum Erreichen des Sättigungszustandes aufgenommen wurde. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine vermehrte Energieaufnahme als Folge höherer Energiedichte nicht durch eine verminderte Nahrungsaufnahme kompensiert wird [129, 335-348; 120, 1170-1177; 11, 772S-778S; 13, 1299-1302; 36, 763-767; 118, S166-S173; 122, R756-R763]. Aus den aufgeführten Studien folgt, dass der Nährstoffgehalt einer Mahlzeit die dehnungsinduzierte Sättigung zwar unterstützt, dabei jedoch von untergeordneter Bedeutung ist [129, 335-348].

Komplexe Kohlenhydrate wie Reis, Nudeln, Brot und Kartoffeln werden oft als sättigende Beilagen zu Hauptmahlzeiten verzehrt. Trotz ihrer geringeren Energiedichte im Vergleich zu fettenthaltenden Nahrungsmitteln kann der Verzehr einer übergroßen Menge von Kohlenhydraten ein ernst zu nehmendes Problem in Programmen zur Gewichtsreduktion darstellen [165, 1007-1013]. Der Sättigungseffekt verschiedener Kohlenhydrate zeigt deutliche Unterschiede: Generell haben komplexe Kohlenhydrate einen größeren Sättigungseffekt als einfache, zusätzlich bestehen innerhalb der Gruppe der komplexen Kohlenhydrate gewisse Unterschiede [61, 682-685].

4.2 Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

In eigenen Versuchen führte ad libitum Konsum von Reis, Nudeln und Kartoffeln zu einem insgesamt vergleichbaren Muster von Hunger- bzw. Sättigungsempfindungen und der Menge der Nahrungsaufnahme. Diese zunächst zu den Versuchen von Holt et al., der Kartoffeln einen höheren Sättigungsindex zuschrieb [61, 684], widersprüchlich

erscheinende Ergebnisse sind dadurch zu erklären, dass Holt seine Experimente auf isokalorischer Basis durchführte. Hier wurde die Aufnahme von 368g Kartoffeln mit 201g Nudeln und 203g Reis verglichen [61, 678]. Da es wie mehrfach erwähnt, Sättigung vor allem durch Menge und Volumen erzielt wird, erscheint es logisch, dass 368g stärker sättigen als eine um mehr als 40 Prozent geringere Menge. Betrachtet man die gesamten Ergebnisse der von Holt et al. durchgeführten Versuche aus dieser Perspektive so untermauern sie die Theorie, dass die Menge der aufgenommenen Mahlzeit eine entscheidende Rolle spielt, jedoch durch eine nährstoffabhängige Komponente in gewissen Umfang modifiziert wird (s.o.). Die von Holt et al. erhobenen Daten bestätigen damit die Bedeutung von Menge bzw. Volumen als Sättigungsfaktor und widersprechen den eigenen Ergebnissen nicht.

Ein bisher nur angedeutetes Problem stellt der Unterschied zwischen Menge und Volumen dar. Besonders Brot als Beilage stellt diesbezüglich ein Problem dar. Während bei Vergleich der konsumierten Kohlenhydrat-Mengen Brot signifikant niedriger als alle anderen liegt, zeigt es bei Vergleich der entsprechenden Volumina einen signifikant höheren Wert als Reis oder Nudeln. Hier spielen wohl mehrere Aspekte, wie beispielsweise Unterschiede in der physikalischen Dichte oder in der Komplexität der Kohlenhydrate, eine Rolle. Da diese zu berücksichtigen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, seien diese Unterschiede zwar erwähnt, es wird sich aber bei den Vergleichen weitestgehend auf die Masse bezogen. Brot als Beilage wird bei einigen Betrachtungen aber aus erwähntem Grunde gedanklich ausgeklammert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der akute Sättigungseffekt einer Mahlzeit hauptsächlich von der aufgenommenen Menge abhängt und damit die Energiedichte und Energieaufnahme eine untergeordnete Rolle spielen. Diese Theorie wird von zahlreichen Kurz- und Langzeitstudien über das Essverhalten gestützt [132, 637-641; 120, 1170-1177; 174, 5992-5995].

Neben diesen „gesicherten“ Erkenntnissen ist es für eine Ernährungsberatung in praxi wichtig auch kognitive Mechanismen miteinzubeziehen:

Zum einen steht bei der Nahrungsaufnahme nicht immer der Sättigungsaspekt im Vordergrund. So steht beispielsweise bei Verzehr eines Schokoladeriegels weniger das Stillen von Hungergefühlen im Vordergrund, als vielmehr Genuss- bzw. Lustaspekte. Für die langfristige Entwicklung des Körpergewichts ist jedoch entscheidend, ob es sich hierbei um das Nachgeben eines gelegentlich auftretenden Bedürfnis' handelt, oder um

eine Kompensationshandlung zur Frustbewältigung. Falls letzteres der Fall ist, erscheint es sinnvoll die ernährungsmedizinische Beratung durch eine psychologische Betreuung zu ergänzen.

Zum anderen bevorzugen viele Menschen als Hauptmahlzeit „etwas Richtiges“, was heißt, dass ein nur aus Gemüse und Kohlenhydraten, also aus Beilagen bestehendes Hauptgericht nicht als solches empfunden wird, was leicht zu einem Überkonsum an Kohlenhydraten führen kann [165, 1007-1013]. Interessant erscheint in dieser Hinsicht, dass eine fettarme und proteinreiche Fleischmahlzeit aufgrund der relativ geringeren Energiedichte auch kalorische Vorteile gegenüber beispielsweise Brot bietet [40, 3048-3054]. Zudem wird Fleisch von vielen Menschen als nahrhafter empfunden. Aus ernährungsmedizinischer Sicht geht es darum, ein Bewusstsein für versteckte „Kalorienbomben“ zu schaffen. Die Alternativen in der Praxis lauten meist nicht Schokolade oder Gemüsemahlzeit. Es geht vielmehr darum kalorienreduzierte Varianten des persönlichen Geschmacks, die eine langfristige Umstellung der Ernährung ermöglichen, aufzuzeigen. Beispielsweise führt die Umstellung einer fettreichen Mahlzeit aus gegrilltem Schweinenacken und frittierten Pommes auf eine gegrillte magere Hühnerbrust mit gekochten Kartoffeln beim Verzehr gleicher Mengen (bedingt durch eine geringere Energiedichte) zu einer Kalorienreduktion von fast 60 Prozent (2949 kJ versus 1214 kJ).

Zusammenfassung

Ghrelin ist ein aus dem Magen freigesetztes Hormon, das die Nahrungsaufnahme stimuliert. Nach gemischten Testmahlzeiten sinkt Ghrelin postprandial und steigt anschließend wieder an. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war es von Interesse, Zusammenhänge zwischen der Aufnahme sättigender Mengen verschiedener komplexer Kohlenhydrate (Kartoffeln, Nudeln, Reis, Brot) und der postprandialen Ghrelinkonzentration zu prüfen.

Darüberhinaus wurde untersucht, ob sich Korrelationen zwischen dem Plasmaghrelinspiegel und dem subjektiven Hunger- und Sättigungsgefühl nachweisen lassen. Weiter wurde geprüft, ob ein Einfluß des Ghrelinspiegels auf die erneute Nahrungsaufnahme bei einer im 4 Stunden-Intervall nachfolgenden Mahlzeit besteht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen unterschiedlichen Verlauf der postprandialen **Plasmaghrelinspiegel** innerhalb der Gruppe der komplexen Kohlenhydrate. Nach dem Verzehr von Nudeln sank der Plasmaghrelinspiegel während der 2. und 3. postprandialen Stunde signifikant unter das Ausgangsniveau. Nach Aufnahme von Reis konnte ein signifikanter Abfall nur während der 2. Stunde nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war der Ghrelinabfall nach Brotkonsum nicht signifikant. Ein eher konträres Verhalten zeigte der Plasmaghrelinspiegel nach dem Verzehr von Kartoffeln. Er blieb zunächst unverändert, stieg nach der 1. Stunde und lag in der 4. Stunde signifikant über dem Ausgangsniveau.

Die Plasmaghrelinkonzentration nach einer standardisierten 2. Mahlzeit im Abstand von 4 Stunden war davon abhängig, welche Kohlenhydratart bei der 1. Mahlzeit aufgenommen worden war. Entscheidend ist, dass der Ghrelinspiegel nicht mit dem Hunger- bzw. Sättigungsempfinden das zu einer Beendigung der Testmahlzeit führte, korreliert.

Es ließ sich jedoch in der 4. Stunde eine Korrelation zur Wiederkehr des Hungers feststellen, die aber ohne Einfluss auf die Menge der nachfolgenden Mahlzeit blieb.

Die **Insulinspiegel** zeigten nach der 1. Stunde ebenfalls einen von der Art der aufgenommenen Kohlenhydrate abhängigen Verlauf. Auch hier verliefen die Insulinspiegel in Folge der 2. Mahlzeit je nach ursprünglichem Testgericht unterschiedlich. In Bezug auf die Erhöhung des Insulinspiegels zeigte sich für die

Testgerichte mit Kartoffeln und Reis insofern ein Vorteil, als sie nur zu einer zweistündigen Erhöhung der Insulinkonzentration führten.

Bei den Testmahlzeiten, bei denen eine größere Menge an Protein mit Kohlenhydraten kombiniert wurde, verlängerte sich jeweils die Dauer der Insulinerhöhung. Diese Testmahlzeiten zeigten als einzige Gerichte noch nach 240 Minuten signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöhte Insulinspiegel.

Die verschiedenen Testgerichte führten zu unterschiedlich hohen **Blutzuckerspitzen**. Das Ausgangsniveau wurde bei allen bereits nach der 1. Stunde erreicht, sodass diese Unterschiede nicht von klinischer Bedeutung erscheinen.

Sowohl hinsichtlich der Energieaufnahme, als auch der postprandialen Insulinerhöhung zeigen Kartoffeln unter den untersuchten komplexen Kohlenhydraten den günstigsten Effekt.

Aufgrund der vorliegenden Daten spielen die unterschiedlichen Plasmaghrelin Spiegel nur eine sehr geringe Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme.

Literaturverzeichnis

1. **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],
2. **Ascherio A**, Hennekens C, Willett WC et al. 1996 Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 27: 1065-1072
3. **Barkan AL**, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA 2003 Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2180-2184
4. **Bednarek MA**, Feighner SD, Pong SS, McKee KK, Hreniuk DL, Silva MV, Warren VA, Howard AD, Van der Ploeg LH, Heck JV 2000 Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J Med Chem* 43: 4370-4376
5. **Bellone S**, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodam F, Ghigo E, Bona G 2002 Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 25: RC13-RC15
6. **Benjamin, S.B.**, K.A. Maher, E.L. Cattau Jr., M. J. Collen, D.E. Fleischer, J.H. Lewis, C.A. Ciarleglio, J.M. Earll, S. Schaffer, K. Mirkin, J. Cooper, A.M. Altschul: Double-blind controlled trial of the Garren-Edwards gastric bubble: an adjunctive treatment for exogenous obesity. *Gastroenterology* 95 (1988) 581-588
7. **Bergmann KE**, Mensink GB 1999 Anthropometric data and obesity. *Gesundheitswesen* 61 [Suppl]: S115-120
8. **Blom WAM**, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF 2005 Ghrelin responses to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr* 81: 367-75
9. **Bluet-Pajot MT**, Tolle V, Zizzari P, Robert C, Hammond C, Mitchell V, Beauvillain JC, Viollet C, Epelbaum J, Kordon C 2001 Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks. *Endocrine* 14: 1-8
10. **Blundell JE** 1984 Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 23:1537-1552
11. **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

12. **Blundell J**, Rogers P, Hill A 1988 Evaluating the satiating power of foods: Implications for acceptance and consumption. In: Solms J (ed). Chemical composition and sensory properties of food and their influence on nutrition. Academic Press, London:205-219
13. **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
14. **Caixas A**, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B 2002 Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1902-1906
15. **Calle EE**, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW 1999 Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341: 1097-1105
16. **Cappiello V**, Ronchi C, Morpurgo PS, Epaminonda P, Arosio M, Beck-Peccoz P, Spada A 2002 Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 147:189-194
17. **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
18. **Chan JM**, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC 1994 Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17: 961-969
19. **Chen C**, Wu D, Clarke IJ 1996 Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J Endocrinol* 148: 381-386
20. **Chen HY**, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. 2004 Jun Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145 (6):2604-6
21. **Clark JT**, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP 1984 Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 115:427-429
22. **Colditz GA**, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE 1995 Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122: 481-486
23. **Considine RV**, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL 1996 Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295

24. **Cowley MA**, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Cone RD, Low MJ 2001 Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411:480-484
25. **Cummings DE**, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D 2004 Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E297-E304
26. **Cummings DE**, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS 2001 A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714-1719
27. **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
28. **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
29. **Date Y**, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima 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
30. **Davis JD**, Gallagher RJ, Ladove RF 1967 Food intake controlled by a blood factor. *Science* 157:1247-1248
31. **Davis JD**, Gallagher RJ, Ladove RF, Turausky AJ 1969 Inhibition of food intake by a humoral factor. *J Comp Physiol Psychol* 67:407-414
32. **Despres JP** 1994 Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 8: 629-660
33. **Deutsch JA**, Young WG, Kalogeris TJ 1978 The stomach signals satiety. *Science* 201:165-167
34. **Dourish, C.T.**, Rycroft, W., Iversen, D., 1989 Postponement of satiety by blockade of brain cholecystinin (CCK-B) receptors. *Science* 245 1509-1511
35. **Drewe J**, Gadiant A, Rovati LC, Beglinger C 1992 Role of circulating cholecystinin in control of fat-induced inhibition of food intake in humans. *Gastroenterology* 102:1654-1659
36. **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

37. **Elias CF**, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK 1999 Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 23:775-786
38. **Elias CF**, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB, Elmore DK 1998 Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21:1375-1385
39. **Erdmann J**, Leibl M, Wagenpfeil S, Lippl F, Schusdziarra V 2006 Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul Pept*; in press
40. **Erdmann J**, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V 2004 Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3048-3054
41. **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
42. **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
43. **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
44. **Formiguera X**, Canton A 2004 Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:1125-1146
45. **Freda PU**, Reyes CM, Conwell IM, Sundeen RE, Wardlaw SL 2003 Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2037-2044
46. **Friedman MI** 1998 Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 67: 513S-518S
47. **Gehlert DR** 1999 Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 33: 329-338
48. **Geliebter A.**: Gastric distention and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 44 (1988) 665-668
49. **Geliebter A**, S. Westreich, D. Gage, S. A. Hashim: Intragastric balloon reduces food intake and body weight in rats. *Am J Physiol* 251 (1986) R794-R797

50. **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;
51. **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
52. **Gonzalez MF**, Deutsch JA 1978 Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distension. *Science* 165-167
53. **Grandison L**, Guidotti A 1977 Stimulation of food intake by muscimol and beta endorphin. *Neuropharmacology* 16:533-536
54. **Griffin ME**, Marcucci MJ, Cline GW et al. 1999 Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 48:1270-1274
55. **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
56. **Gutzwiller JP**, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C 1999 Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 44:81-86
57. **Hayashida T**, Murakami K, Mogi K, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Horii Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami N 2001 Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domest Anim Endocrinol* 21: 17-24
58. **Hendrickson AE**, Wagoner N, Cowan WM 1972 An autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 135:1-26
59. **Hetherington AW**, Ranson SW 1940 Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 78: 149-172
60. **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
61. **Holt SH**, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E 1995 A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr* 49:675-690
62. **Hosoda H**, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K 2004 Optimum collection and storage conditions for ghrelin

measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 50:1077-1080

63. **Hosoda H**, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K 2000 Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 279:909-913
64. **Hotamisligil GS** 1999 The role of TNF-alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 245: 621-625
65. **Howard AD**, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin DL, et.al 1996 A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:974-977
66. **Hunt JN**, Smith JL, Liang C 1985 Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology* 89:1326-1330
67. **Hunt JN**, Stubbs RJ 1975 The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 245:209-225
68. **Jackson HC**, Sewell RD 1985 Are delta-opioid receptors involved in the regulation of food and water intake? *Neuropharmacology* 24:885-888
69. **Janowitz, H.D.**, M. Grossmann: Some factors affecting food intake of normal dogs and dogs with esophagostomy and gastric fistulas. *Am J Physiol* 159 (1949)143-148
70. **Kamegai J**, Tamura H, Shimizu S, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S 2004 Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept* 119:77-81
71. **Kamegai J**, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I 2001 Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 50:2438-2443
72. **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
73. **Kishimoto M**, Okimura Y, Nakata H, Kudo T, Iguchi G, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K 2003 Cloning and characterization of the 5'(-)-flanking region of the human ghrelin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 305:186-192
74. **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

- 75. Koopmans HS** 1983 A stomach hormone that inhibits food intake. *J Auton Nerv System* 9:157-171
- 76. Korbonits M**, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB 2001 Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 14: 101-104
- 77. Kramer F.M.**, A.J. Stunkard, T.A. Spiegel, J.J. Deren, M.G. Velchik, T.A. Wadden, K.A. Marshall: Limited weight losses with a gastric balloon. *Arch Int Med* 149 (1989) 411-413
- 78. 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
- 79. 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 neuropeptide Y. *Synapse* 29:293-298
- 80. 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
- 81. 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
- 82. Lawrence CB**, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM 2002 Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 143: 155-162
- 83. Leibowitz SF** 1986 Brain monoamines and peptides: role in the control of eating behavior. *Fed Proc* 45:1396-1403
- 84. 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
- 85. 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
- 86. Lippl F**, Erdmann J, Atmatzidis S, Schusdziarra V 2005 Direct effect of leptin on gastric ghrelin secretion. *Horm Metab Res* 37:123-125
- 87. Lippl F**, Kircher F, Erdmann J, Allescher HD, Schusdziarra V 2004 Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regul Pept* 119:93-98

88. **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
89. **Lobstein T**, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force: Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 (Suppl 1): 4-104
90. **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
91. **Long SJ**, Sutton JA, Amaee WB, Giouvanoudi A, Spyrou NM, Rogers PJ, Morgan LM 1999 No effect of glucagon-like peptide-1 on short-term satiety and energy intake in man. *Br J Nutr* 81:273-279
92. **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
93. **Malagelada JR** 1977 Quantification of gastric solid-liquid discrimination during digestion of ordinary meals. *Gastroenterology* 72:1264-1267
94. **Marks DL**, Cone RD 2001 Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease. *Recent Prog Horm Res* 56: 359-375
95. **Matsumoto M**, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, Matsuo H, Kojima M, Hayashi Y, Kangawa K 2001 Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 287: 142-146
96. **McHugh PR**, Moran TH 1979 Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding. *Am J Physiol* 236:R254-R260
97. **Meshkinpour, H.**, D. Hsu, S. Farivar: Effect of gastric bubble as a weight reducing device: a controlled, crossover study. *Gastroenterology* 95 (1988) 589-592
98. **Mohlig M**, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pi-Sunyer F 2002 Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 25:RC36-RC38
99. **Monteleone P**, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M 2003 Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5510-5514
100. **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

- 101. Moran LJ**, Noakes M, Clifton PM et al. 2004 Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3337-3344
- 102. Morley JE**, Levine AS 1983 Dynorphin (1-13) induces spontaneous feeding in rats. *Life Sci* 29:1901-1903
- 103. Mustonen AM**, Nieminen P, Hyvarinen H 2001 Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghrelin levels. *Endocrine* 16:43-46
- 104. 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
- 105. Norgren R**, Leonard CM 1973 Ascending central gustatory pathways. *J Comp Neurol* 150:217-237
- 106. 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
- 107. Okosun IS**, Chandra KM, Choi S, Christman J, Dever GE, Prewitt TE 2001 Hypertension and type 2 diabetes comorbidity in adults in the United States: risk of overall and regional adiposity. *Obes Res* 9: 1-9
- 108. 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
- 109. 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
- 110. Pappas TN**, Melendez RL, Strah KM, Debas HT 1985 Cholecystokinin is not a peripheral satiety signal in the dog. *Am J Physiol* 249: G733-738
- 111. Pi-Sunyer FX** 1996 A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 18: 1006-1035
- 112. 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

- 113. 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
- 114. 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
- 115. Reidelberger RD**, Solomon TE 1986 Comparative effects of CCK-8 on feeding, sham feeding and exocrine pancreatic secretion in rats. *Am J Physiol* 251: R97-R105
- 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
- 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**, Kim S, McNelis AL, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH 1991 Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 260:R756-R763
- 122. Saad MF**, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R 2002 Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3997-4000
- 123. Sakata I**, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. 2003 Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion. Ref Type: Journal (Full); *Neurosci.Lett.* 342[3], 183-186
- 124. 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

- 125. Schick RR**, Erdmann J, Schusdziarra V: Appetit- und Sättigungsregulation. In: „Adipositas, Ursachen und Therapie“ Wechsler JG (Hrsg.), Blackwell Verlag, 2003, 2.Auflage,131-143
- 126. 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
- 127. Schick RR**, Reilly WM, Yasksh TL, Roddy DR, Go VLW 1987 Neuronal cholecystokinin-like immunoreactivity is postprandially released from primate hypothalamus. *Brain Res* 418:20-26
- 128. Schick RR**, Samsami S, Zimmermann JP, Eberl T, Endres C, Schusdziarra V, Classen M 1993 Effect of galanin on food intake in rats:involvement of lateral and ventromedial hypothalamic sites. *Am J Physiol* 264:R355-R361
- 129. Schick RR**, Schusdziarra V 1994 Regulation of food intake. In: Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (Hrsg.). *Obesity in Europe 1993*.John Libbey, London:335-348
- 130. 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]
- 131. Schick RR**, Schusdziarra V, Mössner J, Neuberger J, Schröder B, Segmüller R, Maier V, Classen M 1991 Effect of CCK on food intake in man: physiological or pharmacological effect? *Z Gastroenterol* 29:53-58
- 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**, vom Walde T, Zimmermann JP, Schusdziarra V, Classen M 1993 Glucagon-like peptide 1- a novel brain peptide involved in feeding regulation. In: Ditschuneit, H., F.A. Gries, H.Hauner, V. Schusdziarra, J.G. Wechsler (eds.): *Obesity in Europe*. John Libbey & Co. Ltd.: 363-367
- 134. Schick RR**, Yasksh TL, Go VLW 1986 An intragastric meal releases the putative satiety factor cholecystokinin from hypothalamic neurons in cats. *Brain Res* 370:349-353
- 135. 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
- 136. Schick RR**, Yaksh TL, Go VLW 1991 Postprandial release of hypothalamic cholecystokinin (CCK). In: *Brain-Gut Interactions*, Taché, Y., D. Wingate (eds.). CRC Press, Boca Raton 267-278

137. **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
138. **Schick RR**, Zimmermann JP, Schusdziarra V, Classen M 1997 Role of endogenous GLP-1-(7-36)-amide in hypothalamic regulation of satiety in rats. *Gut* 37 [Suppl. 2] A 118
139. **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
140. **Scrocchi LA**, Brown TJ, MacLusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ 1996 Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 2: 1254-1258
141. **Share, I.E.**, E. Martyniuk, M. I. Grossman: Effect of prolonged intragastric feeding on oral food intake in dogs. *Am J Physiol* 169 (1952) 229-235
142. **Shiiba T**, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S 2002 Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 240-244
143. **Shintani M**, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K 2001 Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuro peptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 50: 227-232
144. **Spiegelman BM**, Flier JS 2001 Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104: 531-543
145. **Smith RG**, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, McKee KK, Pong SS, Griffin P, Howard A 2001 Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 14: 9-14
146. **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
147. **Stanley BG**, Lanthier D, Leibowitz SF 1989 Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opioid agonists: a cannula-mapping study. *Pharmacol Biochem Behav* 31:825-832
148. **Stanley BG**, Leibowitz SF 1984 Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci* 35:2635-2642

- 149. Stephens TW**, Basinsky M, Bristow PK, Bue-Vallesky JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, et.al 1995 The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377:530-532
- 150. Strobel A**, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD 1998 A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18:213-215
- 151. 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; S. 319+321
- 152. 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
- 153. Sturm K**, MacIntosh CG, Parker BA, Wishart J, Horowitz M, Chapman IM 2003 Appetite, food intake, and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin, and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3747-3755
- 154. Sugino T**, Yamaura J, Yamagishi M, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y 2003 Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep. *Biochem Biophys Res Commun* 304:186-192
- 155. Sun Y**, Ahmed S, Smith RG 2003 Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol. Cell Biol.* 23: 7973-7981
- 156. Tempel DL**, Leibowitz KJ, Leibowitz SF 1988 Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides* 9: 309-314
- 157. Toft-Nielsen MB**, Madsbad S, Holst JJ 1999 Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1137-1143
- 158. Tolle V**, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT 2002 Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 143: 1353-1361
- 159. Tolle V**, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B 2003 Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:109-116
- 160. Tschop M**, Smiley DL, Heiman ML 2000 Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908-913

- 161. Tschop M**, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C 2001 Post-prandial decrease of circulation human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 24: RC19-RC21
- 162. Tschop M**, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML 2001 Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50: 707-709
- 163. Tsuji S**, Bray GA 1989 Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin. *Brain Res Bull* 23:165-169
- 164. 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
- 165. Ullrich A**, Erdmann J, Margraf J, Schusdziarra V 2003 Impact of carbohydrate and fat intake on weight-reducing efficacy of orlistat. *Aliment Pharmacol Ther* 17:1007-1013
- 166. Vaisse C**, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P 2000 Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 106:253-262
- 167. 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
- 168. Weigle DS**, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS, Purnell JQ 2003 Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1577-1586
- 169. 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
- 170. 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
- 171. Willesen MG**, Kristensen P, Romer J 1999 Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 70: 306-316
- 172. Woods SC**, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW 1998 Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-1383

- 173. Wortley KE**, Anderson KD, Garcia K et al. 2004 Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 101: 8227-8232
- 174. 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
- 175. 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
- 176. 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

Dankvermerk:

Für ihre Mithilfe und Unterstützung möchte ich mich bei folgenden Personen sehr herzlich bedanken:

Prof. Schusdziarra

Prof Hauner

Dr. Erdmann

Margit Hausmann

Sylvia Tholl, Christine Herda, Jens Peter Zimmermann

PD. Dr. Stefan Wagenpfeil

Professor Dr. Ulrich Oppel und Oleg Sypchenko, Lehrstuhl für Mathematik der Universität München

Fam. Hebeisen