

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

**Einfluss der Makronährstoffe auf die Ghrelinsekretion und das
Sättigungsverhalten beim Menschen**

Marie de Greck

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. D. Haller

Die Dissertation wurde am 12.03.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I EINLEITUNG	5
II MATERIAL UND METHODEN	9
II.1 Probandenkollektiv	9
II.2 Versuchsaufbau	10
II.2.1 Versuchsablauf	10
II.2.2 Zusammensetzung und Zubereitung der Testmahlzeiten	11
II.2.3 Beurteilung des Sättigungs- und Hungergefühls	13
II.3 Laboranalysen	14
II.3.1 Insulin-Bestimmung	15
II.3.2 Ghrelin-Bestimmung	16
II.3.3 Glucose-Bestimmung	17
II.4 Statistik	19
III ERGEBNISSE	20
III.1 Ergebnisse der ad libitum Testmahlzeiten	20
III.1.1 Schnitzel pur	20
III.1.2 Schnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 70/30	24
III.1.3 Schnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 50/50	28
III.1.4 Vergleich der ad libitum Mahlzeiten	31
III.2 Ergebnisse der standardisierten Mahlzeiten	37
III.2.1 200g Schnitzel mit 100g Leberpastete (Versuch 2)	37
III.2.2 100g Schnitzel mit 50g Leberpastete (Versuch 1)	41
III.2.3 100g Schnitzel, 50g Leberpastete und Brot (Versuch 3)	44
III.2.4 200g Schnitzel, 100g Leberpastete und 100g Brot (Versuch 4)	47
III.2.5 Vergleich der standardisierten Mahlzeiten	50

IV DISKUSSION	59
IV.1 Regulation der Nahrungsaufnahme	59
IV.1.2 Neuronale Mechanismen	60
IV.1.2 Hormonelle Mechanismen	62
IV.1.3 Einfluss der verschiedenen Makronährstoffe auf Nahrungsaufnahme, Hunger und Sättigungsgefühle	65
IV.2 Ghrelin	70
IV.2.1 Allgemein	70
IV.2.2 Ghrelinsekretion in Abhängigkeit von Makronährstoffen	73
V ZUSAMMENFASSUNG	77
VI LITERATURVERZEICHNIS	78
VII DANKSAGUNG	91

I Einleitung

Die Prävalenz der Adipositas in Deutschland (65) und anderen westlichen Ländern (139) ist in den letzten Jahrzehnten ständig gestiegen und stellt ein vielschichtiges Problem mit weitreichenden medizinischen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen dar (94).

In Deutschland handelt es sich hierbei um eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme, da Adipositas eine Vielzahl von Komorbiditäten und Komplikationen mit sich bringt und so einen hohen Kostenfaktor für die gesamte Gesellschaft darstellt (47).

Adipositas entsteht, wenn die Nahrungsaufnahme und damit die Energieaufnahme größer ist als der Energieverbrauch, so dass der Organismus überschüssige Energie in Form von Fett als Reserve speichern kann. In den Wohlstandsländern steht ständig ein vielfältiges Nahrungsangebot zur Verfügung, welches die Deckung unseres Energiebedarfes stets gewährleistet und sogar überschreitet. Hinzu kommt die stetige Reduktion unseres Energieverbrauches, bedingt durch die zunehmende Technisierung von einst körperlich anstrengenden Arbeiten, oder auch die zunehmende Nutzung von Autos und anderen Verkehrsmitteln und den dadurch resultierenden Bewegungsmangel. Übergewicht ist, identisch zu anderen Epidemien, nicht zurückzuführen auf eine akute Störung oder Veränderung der inneren Regulationsmechanismen, sondern eher eine Konsequenz der veränderten Gesellschaft und Umwelt, auf die der Organismus keine adäquate Regulationsantwort findet.

Deswegen ist es von großem Interesse, die Gründe zu untersuchen, die für das Missverhältnis zwischen den seit Jahrtausenden bestehenden endogenen Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme und den heutigen Essgewohnheiten verantwortlich sind.

Um beantworten zu können, ob eine Störung der Regulation von Hunger und Sättigung vorliegt, ist es erforderlich, die entsprechenden Regulationsmechanismen kurz zu betrachten.

Nahrungsaufnahme führt über den Dehnungsreiz der Magenwand zur Aktivierung von Sättigungssignalen, die über afferente Fasern des Nervus Vagus den übergeordneten Regulationszentren im Hypothalamus zugeleitet werden. Dort werden Neurotransmitter

ausgeschüttet, die für die Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung sind. Das Gefühl der Sättigung ist verbunden mit einer Unterbrechung der Nahrungsaufnahme. Im Tierversuch führte Vagotomie allerdings nicht zu einer vollständigen Aufhebung der Regulationsmechanismen (42). Es muss also noch andere, höchst wahrscheinlich hormonelle Mechanismen geben, die zur akuten Regulation der Nahrungsaufnahme beitragen.

Einen Beitrag zu dieser endokrinen Regulation wird dem Hormon Ghrelin zugesprochen. Es handelt sich um ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptid, das erstmals 1999 aus dem Magen von Ratte und Mensch isoliert werden konnte (58). Ghrelin wirkt appetitanregend (58, 129). Hinweise für die Bedeutung von Ghrelin auf die Hunger-/ Sättigungsregulation ergaben sich aus tierexperimentellen Untersuchungen in denen gezeigt werden konnte, dass sowohl die zentrale, als auch die periphere Verabreichung von Ghrelin die Nahrungsaufnahme stimuliert (3, 83, 129, 142-144) und längerfristige exogene Ghrelinzufuhr zu Gewichtszunahme und Fettleibigkeit führt (129). Umgekehrt führte die Behandlung mit Ghrelinrezeptorblockern zu einer Abschwächung der Nahrungsaufnahme und zu einer Reduktion des Körpergewichtes (3).

Eine experimentell induzierte Magendehnung durch Guarlösung führte nicht zu einer Veränderung der Plasmaghrelinspiegel, weshalb eine Interaktion des neuralen und des hormonellen Systems auf dieser Ebene unwahrscheinlich ist (28).

Erdmann et al. fanden heraus, dass der Ghrelinspiegel nach einer in erster Linie aus Kohlenhydraten bestehenden Mahlzeit sank, während nach Mahlzeiten, die überwiegend aus Protein, Früchten oder Gemüse bestanden, die Ghrelinspiegel postprandial signifikant anstiegen (29). Von Interesse ist also, ob die Zusammensetzung der Nahrung hinsichtlich der Makronährstoffe Kohlenhydrat, Eiweiß und Fett zu einer unterschiedlichen Ghrelinsekretion und so eventuell zu einem unterschiedlichen Sättigungsverlauf führt. Nach Verzehr einer gemischt kohlenhydrathaltigen Mahlzeit fallen innerhalb von 90 Minuten die Ghrelinspiegel ab, kehren anschließend auf das Ausgangsniveau zurück (17, 131). Der initiale Ghrelinabfall könnte also die Sättigung unterstützen, aufgrund des zeitlichen Verlaufs ist dies jedoch weniger wahrscheinlich, da das Maximum der Sättigung bereits nach 30-45 Minuten erreicht ist, während der maximale Ghrelinabfall erst nach 90 Minuten eintritt. Nach Verzehr einer fettreichen

Mahlzeit nehmen die Ghrelinspiegel deutlich langsamer ab und sind auch nach 180 Minuten immer noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt (27)

Proteinreiche Mahlzeiten zeigen unterschiedliche Effekte. Al Awar und Mitarbeiter fanden nach Gabe von proteinreichen Testmahlzeiten eine Abnahme der Ghrelinspiegel, die der der kohlenhydratreichen Testmahlzeiten glich (1), während andere Untersuchungen nach Verzehr von Protein einen Ghrelinanstieg verzeichnen konnten.

Allerdings muss hierbei bedacht werden, dass die von Al Awar verwendete Testmahlzeit einen Kohlenhydratanteil von 45% enthielt. Da mehrere Studien zeigen, dass Ghrelin- und Insulinspiegel nach kohlenhydratreicher Nahrung invers verlaufen (5, 32, 79, 99), könnte auch hier der beobachtete ghrelinsenkende Effekt auf die insulinstimulierende Wirkung der Kohlenhydratkomponente zurückzuführen sein.

Experimente von Callahan et al. führten zu der Vermutung, dass die postprandiale Ghrelinsuppression proportional zum aufgenommenen Kaloriengehalt ist (10). Allerdings kommt es bei diesen Versuchen parallel zur Zunahme des Kaloriengehaltes auch zur Zunahme der Kohlenhydratkomponente und so zur Zunahme der Insulinsekretion. Es ist zu klären, ob sich bei kalorischer Anreicherung der Nahrung mit Fett tatsächlich eine Kalorienabhängigkeit der Ghrelinregulation nachweisen lässt, da die Insulinsekretion von Fett wesentlich geringer beeinflusst wird als von Kohlenhydraten. Neben Insulin beeinflussen noch andere gastrointestinale Hormone die Ghrelinsekretion. So wird Insulin in der ghrelinsenkenden Wirkung durch das ebenfalls nach Kohlenhydratkonsum freigesetzte Glukagon-like Peptid1 (GLP-1) unterstützt. Das einzige intestinale Hormon, welches die Ghrelinsekretion steigert, ist Gastric-inhibitory-polypeptid (GIP). Auch GIP wird vermehrt nach Kohlenhydraten ausgeschüttet, wo hingegen die Stimulation durch Eiweiß nicht besonders groß ist (73). Für die Eiweißmahlzeiten ist der Mechanismus der Ghrelinsekretion derzeit noch ungeklärt.

Anhand dieser Arbeit soll der Einfluss der unterschiedlichen Makronährstoffzusammensetzung genauer analysiert werden. Frühere Untersuchungen befassten sich vornehmlich mit einer Nahrungskombination aus Kohlenhydraten und Fetten. Bei einem Überwiegen des Fettanteils gegenüber den Kohlenhydraten, zeigte sich eine Abnahme der Hemmung der Ghrelinsekretion (27). Ursache könnte auch hier der durch die Kohlenhydrate induzierte Insulinstieg sein.

Um diese Abhängigkeit genauer aufzuzeigen, handelt es sich bei dieser Arbeit vornehmlich um Nahrungszusammensetzungen von Fett und Protein. Die

Ghrelinsekretion soll in Abhängigkeit von Veränderungen des Kaloriengehalts und von variierenden Eiweiß- und Fettzusammensetzungen und unabhängig von einer Kohlenhydratkomponente und somit einer Insulinsekretion beobachtet werden. In aufbauenden Versuchen soll dann der Effekt von einem zusätzlichen Kohlenhydratanteil analysiert werden.

II Material und Methoden

II.1 Probandenkollektiv

Die Versuche wurden mit 10 gesunden männlichen Freiwilligen zwischen 23 und 26 Jahren nach deren Einwilligung durchgeführt.

Keine der Versuchspersonen litt unter akuten oder chronischen Krankheiten oder nahm Medikamente ein. Probanden mit an Diabetes Mellitus leidenden Verwandten 1. Grades wurden ausgeschlossen.

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Ethikkommission der Technischen Universität München und entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki 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.

Während des gesamten Studienverlaufs wurden die Testpersonen angehalten, ihre bisherigen Essgewohnheiten beizubehalten und auf die Konstanz ihres Gewichtes zu achten. Den Abend vor einem Testtag durfte weder Alkohol getrunken, noch nach 22 Uhr Nahrung zu sich genommen werden.

Die Probanden fanden sich um 8 Uhr nüchtern im Klinikum Rechts der Isar, im Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin ein. Zunächst wurden die anthropometrischen Daten, wie Gewicht, Größe, Fettanteil (Bodyimpedanzwaage BFA 401A der Firma TANITA), Blutdruck, Puls, sowie Taillen- und Hüftumfang aufgenommen und anschließend eine Verweilkanüle in eine Vene der Ellenbeuge gelegt.

Nach einer Ruheperiode von 30 min im Sitzen wurde um ca. 8.30 Uhr mit den Versuchen begonnen. Zeitpunkt 0 min = unmittelbar vor Beginn der Nahrungsaufnahme.

Tabelle 1: Anthropometrische Daten des Probandenkollektiv (n=10)

	Mittelwert	SD	SEM
Alter (Jahren)	25,30	0,95	0,30
Größe (m)	1,86	0,08	0,03
Gewicht (kg)	80,74	9,60	3,03
BMI (kg/m²)	23,39	1,88	0,59
Taille (cm)	85,60	8,11	2,57
Hüftumfang (cm)	90,00	5,42	1,71
Taille/Hüftumfang	0,95	0,05	0,02
Fettanteil (%)	17,11	3,95	1,25
RR systol. (mmHg)	116,50	10,01	3,17
RR diastol. (mmHg)	70,50	11,17	3,86
Puls (bpm)	66,40	3,86	1,22

II.2 Versuchsaufbau

II.2.1 Versuchsablauf

Alle Versuche begannen um 8 Uhr im Klinikum Rechts der Isar, im Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin.

Den nüchternen Probanden wurde eine Verweilkanüle in eine Vene der Ellenbeuge gelegt.

Nach einer Ruheperiode von 30 min im Sitzen wurde um ca. 8.30 Uhr mit den Versuchen begonnen. Zeitpunkt 0 min = unmittelbar vor Beginn der Nahrungsaufnahme.

Jeder Versuchstag beinhaltete zwei Nahrungsaufnahmen.

Bei der 1. Mahlzeit zum Zeitpunkt 0 min handelte es sich um die von Versuchstag zu Versuchstag variierende Testmahlzeit.

Jeder Proband erhielt an 7 verschiedenen Versuchstagen, zwischen denen mindestens ein Tag Pause lag, folgende Testmahlzeiten:

An 3 Versuchstagen wurden die Probanden aufgefordert, ad libitum bis zu einer angenehm empfundenen Sättigung folgende Mahlzeiten zu essen:

1. Schweineschnitzel pur
2. Schweineschnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 70/30 (Gewichtsbasis)
3. Schweineschnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 50/50 (Gewichtsbasis)

An den 4 weiteren Versuchstagen wurden die Mahlzeiten wie folgt standardisiert:

3. 100g Schnitzel mit 50g Leberpastete
4. 100g Schnitzel mit 50g Leberpastete und 100g Toastbrot
5. 200g Schnitzel mit 100g Leberpastete
6. 200g Schnitzel mit 100g Leberpastete und 100g Toastbrot

240 min. nach Einnahme der 1. Mahlzeit wurde allen Versuchspersonen eine standardisierte Sandwichmahlzeit vorgelegt, die bis zum Erreichen angenehm empfundener Sättigung gegessen werden sollte.

Während der gesamten 270 Minuten wurden Hunger- und Sättigungsgefühle der Probanden erfasst, sowie Proben für die Blutparameter abgenommen.

II.2.2 Zusammensetzung und Zubereitung der Testmahlzeiten

1. Mahlzeit

Die Testmahlzeiten bestanden aus, in einer definierten Menge Fett gebratenen, Schweineschnitzel natur (1,3 kcal/g), Leberpastete (3 kcal/g) und an 2 Versuchstagen zusätzlich Toastbrot (2,52 kcal/g), in jeweils oben angegeben unterschiedlichen Verhältnissen und Mengen.

Um bei den ad libitum Versuchen realistische Aussagen bezüglich Hunger und Sättigung ziehen zu können, wurden ausschließlich natürliche Nahrungsmittel verwendet.

Die Zubereitung der Schnitzel erfolgte bei jedem Versuch auf die gleiche Art und Weise. Jedes rohe, magere Schweineschnitzel hatte vor dem Braten ein Gesamtgewicht von ca. 80 g und nach entsprechender Zubereitung durch den Bratverlust 50 g.

Die Schnitzel wurden beidseitig mit Jodsalz der Marke Bad Reichenhall und etwas Thymian der Firma Fuchs gewürzt. Anschließend wurden sie in einer Pfanne mit

heißem Rapsöl auf jeder Seite ca. 4-5 Minuten gebraten. Das fertige Schnitzel wurde unverzüglich und je nach Versuch mit der Leberpastete und dem Toastbrot zusammen serviert. Die Leberpastete wurde in dünne, 25 g schwere Scheiben geschnitten und kalt zu den Schnitzeln gereicht. (Feine Entenleberpastete mit Portwein, Schwamm, Belgien)
An 2 Versuchstagen sollte zusätzlich zu Fleisch und Pastete noch 100 g Toastbrot (4 Scheiben) gegessen werden. Dieses Brot (Dreikorn Toast, hergestellt für PLUS, 45466, Mühlheim an der Ruhr) wurde frisch und untoastet angeboten.

2. Mahlzeit

Zur Überprüfung eventueller Auswirkungen in Abhängigkeit der 1. Mahlzeit, wurde den Probanden 240 Minuten nach der 1. Testmahlzeit eine standardisierte Mahlzeit angeboten, die bis zum Erreichen angenehm empfundener Sättigung gegessen werden sollte. Sie bestand aus Brot, Butter und Kochschinken (2,73 kcal/g; 44% Kohlenhydrate, 16,2% Proteine, 39,4% Fett)

Zur Zubereitung der Sandwichmahlzeit wurde je eine Scheibe ungerösteten Toasts, oben genannter Marke mit ca. 4 g Butter dünn bestrichen, und anschließend mit einer, dem Toastscheibenformat angepassten, Scheibe Hinterkochen der Marke Sickendiek (49434 Neuenkirchen Väden) belegt.

Die Brotscheibe wurde in 4 gleichgroße Teile geschnitten und die so entstandenen Viertel den Probanden serviert. Ein Viertel entsprach einer Sandwicheinheit. Die Anzahl der gegessenen Viertel wurde von jedem Probanden notiert und anschließend in die genaue Menge und den entsprechenden Kaloriengehalt umgerechnet.

Nährwerte:

Ein gebratenes Schweineschnitzel (50 g nach dem Braten) enthielt, das zum Braten verwendete Fett mit eingerechnet, 65 kcal.

100 g=130 kcal.

Die dazu gereichte Leberpaste hatte eine Energiedichte von 3 kcal/g.

100 g= 300 kcal.

Eine Scheibe (25 g) Toastbrot enthielt 63 kcal, so dass durch die 4 Scheiben, die bei 2 Versuchen zusätzlich gegessen wurden, noch einmal 252 kcal extra aufgenommen wurden.

Die Sandwiches der 2. Mahlzeit hatten eine Energiedichte von 2,77 kcal/g
 100g = 277 kcal, Energieprozent: Kohlenhydrate 44,4%, Eiweiß 16,2%, Fett 39,4%

II.2.3 Beurteilung des Sättigungs- und Hungergefühls

Um das subjektive Hunger -und Sättigungsgefühl der Probanden beurteilen zu können, mussten diese alle 15 Minuten (beginnend 15 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme) ihre Empfindung in visuellen Analogskalen (nach Blundell, Flint) dokumentieren (Abb.1) (6, 35)

Auf einer 10 cm langen Horizontallinie wird durch einen vertikalen Strich die Gefühlseinschätzung zwischen einem Minimum und einem Maximum des Vorstellbaren markiert. Gefragt wurde hierbei nach Hunger, Sättigung, Völlegefühl, sowie eventuelle Aufnahme eines Wunschgerichtes, was auf mögliche Aversion gegenüber jeglicher Nahrungsaufnahme spricht.

Der Strich wurde ausgemessen und in mm dargestellt.

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

Abbildung 1: Visuelle Analogskalen zur Beurteilung von Hunger- und Sättigungsempfinden

II.3 Laboranalysen

Blutproben wurden zu den Zeitpunkten -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 min abgenommen. Nach der 2. Testmahlzeit erneut in 15-minütigen Abständen zu 255, 270, 285, 300 min.

Zu den festgelegten Zeitpunkten wurde den Probanden jeweils 9 ml Vollblut entnommen und in beschriftete Röhrchen gefüllt, denen zur Hemmung der Degradation der Peptidhormone 0,5 ml EDTA-Trasylol (1,2 mg EDTA/ 500 IE Trasylol/ml) beigelegt war. Zusätzlich wurde jeweils ein NaF-Röhrchen abgenommen.

Sämtliche Blutproben wurden bis zur Zentrifugation in Eiswasser gekühlt.

Nach Abschluss der 300-minütigen Testphase wurden sie bei 4°C und 3000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert (Hettich Zentrifuge Rolanta 460R, Tuttlingen, Deutschland) Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und unverzüglich bis zum Tag der Laborbestimmung bei -20°C eingefroren.

Bestimmt wurden die Ghrelin- und Insulinkonzentration im Plasma mittels eines Radioimmunoassays (RIA), die Glucosekonzentration mit Hilfe eines Hexokinase-Test. Alle 112 (jeweils 16 Proben an 7 Tagen) Blutproben eines Probanden wurden als Doppelbestimmung im selben Ansatz gemessen.

Bestimmung von Insulin und Ghrelin:

Die Insulin- und Ghrelinkonzentration wurde anhand eines Radioimmunoassays (RIA) bestimmt.

Das Prinzip eines RIAs ist folgendes:

Einem hormonspezifischen Antikörper, der meist bereits an der Wand des Tubes befestigt ist (coated Tubes) oder in anderer Form zugefügt wird (z.B. als präzipitierender Antikörper) wird, sowohl eine bestimmte Menge eines markierten Hormons, als auch das Plasma, dessen Hormonkonzentration gemessen werden soll, zugegeben. Die Markierung des Hormons erfolgt mit einem radioaktiven Tracer (im vorliegenden Fall Jod¹²⁵)

Das radioaktiv markierte Plasma und das Hormon aus der Blutprobe konkurrieren nun um den Antikörper an der Röhrenwand bzw. auf den Pellets bei präzipitierenden Antikörpern.

Nach Ablauf der Inkubationszeit (18-24 Stunden) wird der Überstand abgesaugt und somit alles nicht gebundene Hormon.

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

Durch Vergleich mit unter gleichen Bedingungen behandelten Standards lässt sich die Konzentration des Hormons im Serum aus der Standardkurve ablesen.

II.3.1 Insulin-Bestimmung

Untersucht wurde das Plasma der mit EDTA-Trasyolol versetzten Blutprobe.

Es wurden KITS der Firma DPC Biermann (Los Angeles, Kalifornien, USA), so genannte „Coat-A-Count“ benutzt.

Es wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt, so dass zur Vorbereitung 4 unbeschichtete Reagenzgläser aus Polypropylen der Größe 12*75 mm bereit gestellt wurden. Je 2 unbeschichtete Röhren wurden mit einem T (für die Totalaktivitätsbestimmung), je 2 mit einem NSB (zur Bestimmung der nicht-spezifischen Bindung) beschriftet.

Anschließend wurden von dem im KIT vorhandenen, bereits mit Antikörper beschichteten Reagenzgläser je 2 mit den Buchstaben A (für den Nullwert/absolute Bindungskapazität), je 2 mit B-G zur Erstellung der Eichkurve, je 2 mit den Buchstaben J-L für die Kontrollen und je 2 für die entsprechende Blutprobe des Probanden beschriftet.

In die beiden T-Röhren wurde 1,0ml Jod¹²⁵-markiertes Insulin gegeben. Diese Röhren waren damit zur Messung bereit, sie wurden weder weiterbehandelt, noch später abgesaugt.

In die mit NSB und die mit den Buchstaben A beschrifteten Röhren wurden je 200nl des Nullstandards A, in die Röhren B-G je 200nl des entsprechenden Standards B-G, in die Kontrollröhren J-L 200nl der entsprechenden Kontrollseren und in die Probandenröhren das entsprechend nummerierte Probandenplasma hinein pipettiert, und zwar direkt auf den Boden des Röhrens.

Danach wurde zu allen diesen Röhren ebenfalls 1,0ml Jod¹²⁵-markierten Insulin hinzugefügt.

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

In dieser Zeit konkurrierten das mit Jod¹²⁵-markierte Insulin und das Insulin aus dem Standard bzw. dem Probandenplasma um die Bindungsstelle der an der Röhrenwand haftenden Antikörper. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden sämtliche Röhren - mit Ausnahme der „T-Röhren“- 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 Radioaktivität in „counts per minute“ (cpm) gemessen. Aus den beiden Proben gleichen Ursprungs wurde bei jedem cpm-Wert das arithmetische Mittel 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 mm wurde der errechnete Wert mit dem Faktor 100 multipliziert. Daraufhin wurde die ermittelte prozentuale Bindung auf der y-Achse gegen die zuvor in μ 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 Probandenprobe in prozentuale Bindung umgerechnet und die ursprünglich im Plasma vorhandene Hormonkonzentration aus dem Graphen abgelesen bzw. vom Computer anhand der Eichwerte errechnet.

Für die Kontrollseren (von denen je eines im pathologisch zu niedrigem Bereich, eines im Normbereich und eines im pathologisch zu hohem Bereich lag) sind vom Hersteller Messbereiche angegeben, in denen die mit Hilfe der Eichkurve ermittelten Hormonkonzentrationen liegen müssen.

II.3.2 Ghrelin-Bestimmung

Die Bestimmung der Ghrelinkonzentration erfolgte in ähnlicher Weise. Für das Assay wurde ein KIT der Firma Phoenix Pharmaceuticals (Inc., Belmont, Kalifornien, USA)

verwendet, der den Gesamtgehalt an Ghrelin (Ser3-oktanoyl- und Ser3 des oktanoyl-Ghrelins) ermittelt.

Die Radioaktivität wurde mit einem γ -Counter (Modell 1470, Wallac, Finnland) mit Jod als Tracer-Substanz gemessen.

Untersucht wurde das Plasma der mit EDTA-Trasyolol versetzten Blutprobe.

Das Plasma wurde zunächst mit einem Kaninchenantiserum, welches spezifisch an ghrelinbindene Antikörper enthält, gemischt. Nach einer Inkubationszeit von 20 Stunden bei 4°C erfolgte die Zugabe einer definierten Menge des Jods, das nun mit um die Epitope der Antikörper konkurrierte. Nach dieser Zugabe wurden die Tubes erneut mit Hilfe eines Vortex vermischt und anschließend wieder für 20 Stunden bei 4°C inkubiert.

Nach Abschluss dieser Inkubationszeit wurden zur Auftrennung von Ak-gebundenen und freien Molekülen sowohl Ziegen-Anti-Kaninchen IgG-Serum(GAR) und normales Kaninchen-Serum (NRS) beigefügt, auf einem Vortex gemischt und anschließend für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe einer RIA-Pufferlösung und erneutem Mischen wurde dieser Ansatz 20 Minuten bei 1.700U zentrifugiert und anschließend der Überstand abgesaugt. Schließlich wurde die Radioaktivität der Proben im oben genannten γ -Counter 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 Versuchablaufes 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 Jod¹²⁵-Peptid kann an Antikörper binden und desto geringer ist also die nach dem Absaugevorgang messbare γ -Strahlung.

II.3.3 Glucose-Bestimmung

Die Bestimmung der Glucosekonzentration erfolgte ebenfalls photometrisch mit der Glucose-Dehydrogenase-Methode. Benutzt wurde der Granutest 250 (Merck KgaA, 64271 Darmstadt, Deutschland).

Die Methode macht sich zu Nutzen, dass β -D-Glucose und NAD durch die Glucose-Dehydrogenase und die Mutarotase zu D-Gluconolacton und NADH katalysiert wird.



Die Menge des gebildeten NADH ist proportional zur Glucosekonzentration.

Die Bestimmung erfolgte aus dem Plasma der mit NaF-EDTA versetzten Blutproben.

Zum Zwecke der Enteiweißung wurden je 50 μl Probenmaterial mit 500 μl Perchlorsäure vermischt und anschließend scharf zentrifugiert (Eppendorf, 13000 Umdrehungen, Düsseldorf, Deutschland). 50 μl des Überstandes wurden mit 500 μl der auf 25°C temperierten Reaktionslösung bei 25°C für 10 bis maximal 60 Minuten inkubiert.

Schließlich wurden die Extinctionen der Proben gegen den Reagenzienleerwert bei einer Wellenlänge von 340nm im Uricon Spektralphotometer (Kontron, Neufahrn, Deutschland) gemessen.

II.4 Statistik

Sofern nicht anders angegeben werden alle hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse als Mittelwerte \pm SEM angegeben. Zeitverläufe wurden als Inkremente der postprandialen Periode aus der Summe der Abweichungen jedes Messpunktes und dem Basalwert berechnet bzw. nach der Trapezoidmethode integriert. Zwischen Inkrementen und nach den Trapezoidmethode errechneten Integralen nach Abzug der Basalwerte besteht eine Korrelation von 0,98 ($p < 0,0001$).

Der Einfluss verschiedener Nahrungsmittel auf die Ghrelinsekretion wurde mittels gepaarten t-Tests und anschließender Korrektur nach Bonferroni-Holm untersucht oder durch eine One-way-ANOVA und anschließender post hoc Analyse mittels Tukey- oder Dunn's Testung für multiple Testungen korrigiert.

Regressionsanalysen wurde als einfache oder multiple lineare Regression durchgeführt. Überprüfung des Modells wurde eine vorwärts und rückwärts gerichtete schrittweise lineare Regression durchgeführt. Allen Ergebnissen liegt eine zweiseitige Testung zu Grunde, wobei ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgesetzt wurde. Die Datenanalyse erfolgte mit den Statistikprogrammen Sigmastat (Jandel Scientific, Erkrath, Deutschland) oder SPSS version 11.5 durchgeführt.

III Ergebnisse

III.1 Ergebnisse der ad libitum Testmahlzeiten

Ausgehend von einer Eiweißmahlzeit aus fettarmem Schnitzel, wurde durch Zugabe einer fettreichen Leberpastete der Eiweißanteil von Versuch zu Versuch erniedrigt, der Fettanteil hingegen erhöht.

III.1.1 Schnitzel pur

Kalorien -und Mengenaufnahme:

Bei der ersten Testmahlzeit, die von den Probanden bis zu einer angenehm empfundenen Sättigung gegessen werden sollte, handelte es sich um pures Schnitzel. Durchschnittlich wurden hierbei 440 ± 81 g Fleisch konsumiert, und somit $572 \pm 105,3$ kcal aufgenommen.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit nach 4 Stunden wurden in Form von standardisierten Sandwiches noch einmal $617 \pm 124,3$ kcal aufgenommen, sodass die gesamte Kalorienaufnahme $1189 \pm 185,9$ kcal betrug.

Sättigung und Hunger:

Zu Beginn der Testmahlzeit lag das Sättigungsgefühl bei $10,10 \pm 2,90$ mm, stieg unmittelbar 15 Minuten nach der Testmahlzeit auf $61,5 \pm 8,46$ mm und erreichte ein Maximum noch einmal 15 Minuten später bei $94 \pm 1,93$ mm. In den folgenden 15 Minuten fiel das Sättigungsgefühl signifikant auf $80,5 \pm 3,17$ mm, nahm weiterhin kontinuierlich ab bis auf $25,50 \pm 6,87$ mm zum Zeitpunkt 240 min, vor der 2. Testmahlzeit um nach dieser wieder auf ein 2. Maximum von $85 \pm 4,21$ mm zum Zeitpunkt 270 min anzusteigen.

Das Gefühl der Sättigung lag in der Zeitspanne nach der 1. Testmahlzeit bis zum Zeitpunkt 225 min, sowie nach der gesamten Zeit nach der 2. Testmalzeit signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,05$).

Das Hungergefühl verhielt sich reziprok zum Sättigungsgefühl. Es betrug kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme $71,50 \pm 3,76$ mm des maximal vorstellbaren Hungergefühls und sank nach dem Essen in den folgenden 30 Minuten auf ein Minimum von $4,4 \pm 1,75$ mm. In den darauf folgenden 210 Minuten stieg es kontinuierlich an, auf $66,20 \pm 6,13$ mm zum Zeitpunkt 240 min. Bis zur 195. Minute lag das Hungergefühl signifikant unter dem Ausgangsniveau ($p < 0,05$).

Die 2. Testmahlzeit führte in den darauf folgenden 45 Minuten zu einem Abfall des Hungergefühls auf $8,9 \pm 2,27$ mm ($p < 0,001$).

Ghrelin:

Der basale Ghrelinwert von $205,54 \pm 31,74$ pg/dl stieg 15 Minuten nach der 1. Testmahlzeit auf ein Maximum von $246,89 \pm 40,2$ pg/dl ($p < 0,01$) und war zum Zeitpunkt 15 min und 30 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Unmittelbar vor Verzehr der 2. standardisierten Testmahlzeit bei 240 min lag der Ghrelinwert mit $147,53 \pm 22,01$ pg/dl signifikant unterhalb des Ausgangsniveaus. Diese führte zu einem initialen Anstieg zum Zeitpunkt 255 min (n. s.), anschließend jedoch zu einer Suppression des Ghrelins bis auf $110,26 \pm 17,75$ pg/dl zum Zeitpunkt 300 min (ab Zeitpunkt 285 min signifikant gegenüber 240 min).

Die Ghrelinkonzentration war ab der 3. Stunde nach der 1. Testmahlzeit signifikant ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert supprimiert.

Insulin:

Der Insulinausgangswert von $1,24 \pm 0,05$ μ U/ml, sank 15 Minuten nach der 1. Testmahlzeit auf $1,0 \pm 0,11$ μ U/ml, stieg aber unmittelbar danach bis zum Zeitpunkt 120 min auf einen Wert von $5,35 \pm 1,11$ μ U/ml ($p < 0,05$), sank in den folgenden 2 Stunden wieder leicht, war aber dennoch bis zum Zeitpunkt 210 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Die Insulinkonzentration stieg nach der 2. Mahlzeit signifikant von $2,41 \pm 0,54$ μ U/ml zum Zeitpunkt 240 min auf $5,56 \pm 1,12$ μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min ($p < 0,05$ vs. 240 min) und weiter bis auf ein Maximum von $13,68 \pm 3,03$ μ U/ml gemessen bei Ende des Versuches.

Glukose:

Der Nüchternglukosespiegel lag initial bei einem Wert von $90,76 \pm 2,72$ mg/dl, schwankte postprandial geringfügig um diesen Basalwert und erreichte ein Minimum von $84,28 \pm 2,28$ mg/dl ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt 60 min.

Zum Zeitpunkt 240 min lag der Glucosespiegel bei $97,16 \pm 2,45$ mg/dl. Erst nach der 2. Testmahlzeit stieg er bis auf ein Maximum von $108,20 \pm 4,38$ mg/dl ($p < 0,005$ gegenüber Ausgangswert und 240 min) zum Zeitpunkt 300 min an.

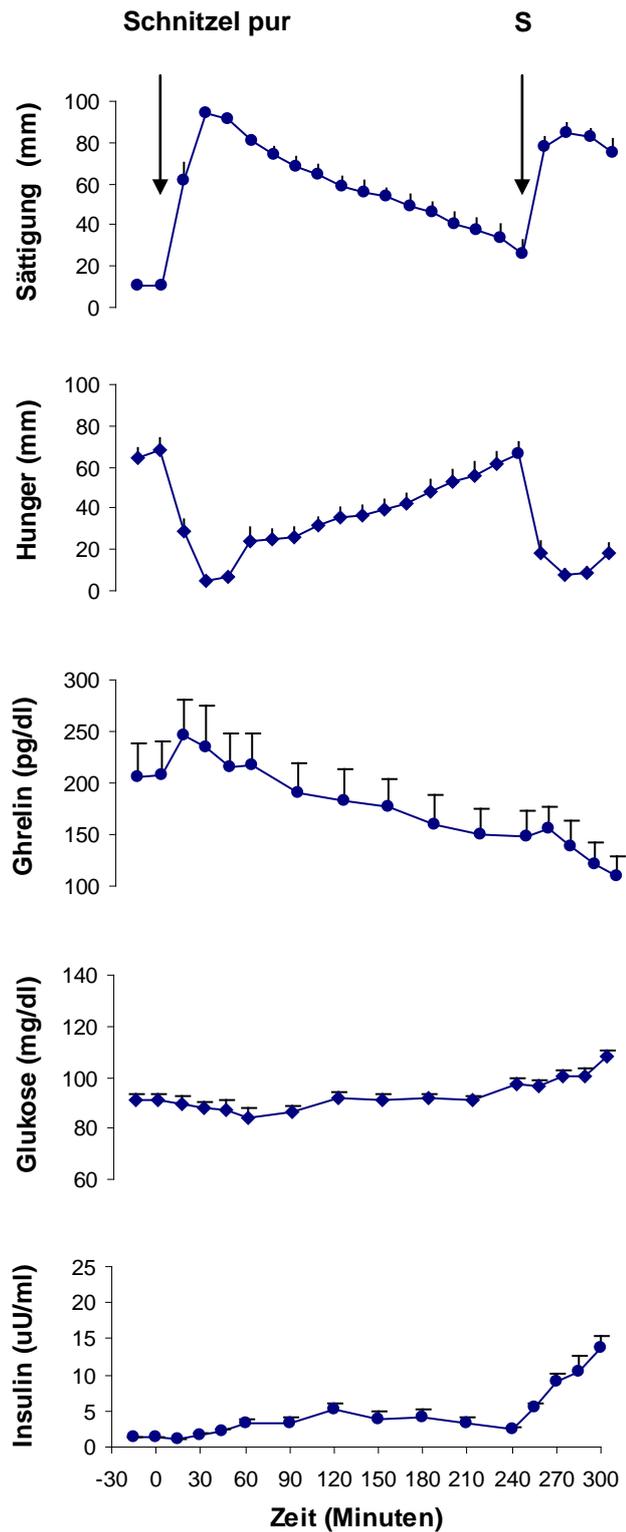


Abbildung 2:

Plasmaspiegel von Insulin, Glukose und Ghrelin, sowie Hunger- und Sättigungsgefühl nach einer bis zur angenehmen Sättigung gegessenen Testmahlzeit, bestehend aus purem Schnitzel, gefolgt von einer zweiten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minute.

III.1.2 Schnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 70/30

Kalorien -und Mengenaufnahme:

Bei der ersten Testmahlzeit handelte es sich um Schnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 70/30. Zu jedem Schnitzel von 50 g wurden jeweils 25 g Leberpastete gereicht. Die Probanden sollten bis zum Gefühl der angenehm empfundenen Sättigung essen. Durchschnittlich wurde hierbei eine Menge von 307 ± 89 g konsumiert, was einem Energiegehalt von $574 \pm 167,6$ kcal entspricht. Betrachtet man den jeweiligen Anteil der Makronährstoffe so betrug der Kalorienanteil des Fleisches $267 \pm 77,8$ kcal, während der Kalorienanteil der Pastete 307 ± 89 kcal betrug.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit wurden in Form von Sandwiches zusätzlich 673 ± 142 kcal aufgenommen, so dass die gesamte Kalorienaufnahme dieses Versuchstages $1248 \pm 234,2$ kcal betrug.

Sättigung und Hunger:

Von einem geringen Ausgangswert von $11,50 \pm 4,68$ mm, stieg das Sättigungsgefühl 15 Minuten nach der Testmahlzeit auf ein Maximum von $91,50 \pm 2,76$ mm an. In den folgenden 210 Minuten nahm die Sättigung kontinuierlich bis auf $24,90 \pm 6,89$ mm kurz vor Beginn der 2. Testmahlzeit ab. Zum Zeitpunkt 270 min, also 30 Minuten nach der Sandwichmahlzeit erreichte das Sättigungsgefühl ein 2. Maximum von $83,80 \pm 4,33$ mm. Dieses sank innerhalb der nächsten 30 Minuten wieder auf $66,50 \pm 6,99$ mm.

Das Gefühl der Sättigung lag in der Zeitspanne nach der 1. Testmahlzeit bis zum Zeitpunkt 225 min, sowie in der gesamten Zeit nach der 2. Testmalzeit signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,05$)

Das Hungergefühl betrug kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme $75,70 \pm 5,62$ mm des maximal vorstellbaren Hungergefühls und sank nach dem Essen in den folgenden 30 Minuten auf ein Minimum von $6,60 \pm 1,53$ mm. In den darauf folgenden 210 Minuten stieg es kontinuierlich auf eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $71,60 \pm 6,79$ mm ($p = 0,846$) zum Zeitpunkt 240 min an. Bis zum Zeitpunkt 195 min lag der Wert signifikant unter dem Ausgangsniveau ($p < 0,001$).

Wiederum einen Tiefpunkt erreichte das Hungergefühl 30 Minuten nach der Sandwichmahlzeit ($13,40 \pm 3,32$ mm), stieg aber bis zum Ende des Versuches, also bis zum Zeitpunkt 300 min, noch einmal auf $26,10 \pm 6,62$ mm an ($p < 0,001$).

Ghrelin:

Der basale Ghrelinspiegel von $215,12 \pm 23,89$ pg/ml stieg bereits 15 Minuten nach Verzehr der 1. Testmahlzeit auf ein Maximum von $245,37 \pm 26,16$ pg/ml ($p < 0,01$). Bis zum Zeitpunkt 180 min nahm der Wert kontinuierlich ab, bis auf einen Wert von $167,20 \pm 20,34$ pg/ml. Vor Beginn der 2. Testmahlzeit, also im Zeitraum 210-240 min kam es zu einem leichten Anstieg auf $174,50 \pm 22,52$ pg/ml zum Zeitpunkt 240 min. Die 2. standardisierte Testmahlzeit führte zu einem Ghrelinanstieg auf $189,15 \pm 21,42$ pg/ml, bis zum Ende des Versuches sank der Ghrelinspiegel auf ein Minimum von $141,59 \pm 18,30$ pg/ml zum Zeitpunkt 300 min ($p < 0,05$ gegenüber Ausgangswert und 240 min). Ab der 90. Minute nach der 1. Testmahlzeit war die Ghrelinkonzentration signifikant niedriger als die Ausgangskonzentration. (Ausnahme zum Zeitpunkt 255 min)

Insulin:

Der Insulinspiegel betrug basal $1,18 \pm 0,25$ μ U/ml, stieg bis zum Zeitpunkt 60 min auf $3,18 \pm 0,71$ μ U/ml ($p < 0,05$), um bis zum Zeitpunkt 240 min, also unmittelbar vor der 2. Testmahlzeit wieder auf $1,77 \pm 0,33$ μ U/ml zu sinken.

Infolge der 2. Testmahlzeit stieg der Insulinspiegel erst zögerlich auf $2,72 \pm 1,02$ μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min, in den nächsten 15 Minuten signifikant auf $11,36 \pm 2,82$ μ U/ml ($p = 0,01$ vs. 240 min) und weiterhin bis auf ein Maximum von $16,57 \pm 2,38$ μ U/ml ($p < 0,01$ vs. Ausgangswert und 240 min) zum Zeitpunkt 285 min.

Glukose:

Der initiale Blutzuckerspiegel betrug $92,17 \pm 2,31$ mg/dl. Er sank kontinuierlich ab bis zu einem Tiefstwert von $85,23 \pm 3,62$ mg/dl zum Zeitpunkt 60 min.

In der darauf folgenden Zeit konnte ein leichter Anstieg bis zu $97,20 \pm 2,75$ mg/dl kurz vor der 2. Testmahlzeit, zum Zeitpunkt 240 min beobachtet werden. Nach der 2.

Testmahlzeit stieg der Wert auf ein Maximum von $126,36 \pm 5,81$ mg/dl ($p < 0,001$ gegenüber Ausgangswert und 240 min) zum Zeitpunkt 285 min an.

III.1.3 Schnitzel mit Leberpastete im Verhältnis 50/50

Kalorien –und Mengenaufnahme:

Die erste Testmahlzeit bestand aus Schnitzel mit Leberpastete zu gleichen Verhältnissen. Zu jeweils 50 g Schnitzel wurden 50 g Leberpastete gereicht. Die Probanden sollten bis zum Gefühl der angenehm empfundenen Sättigung essen. Durchschnittlich wurde hierbei eine Menge von $300 \pm 81,5$ g konsumiert, was einem Energiegehalt von $645 \pm 175,6$ kcal entspricht.

Betrachtet man den jeweiligen Anteil der Makronährstoffe so betrug der Kalorienanteil des Fleisches $195 \pm 53,1$ kcal, während der Kalorienanteil der Pastete $450 \pm 122,47$ kcal betrug.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit (Zeitpunkt 240 min) wurden in Form von Sandwiches zusätzlich $645 \pm 158,88$ kcal aufgenommen, so dass die gesamte Kalorienaufnahme dieses Versuchstages $1290 \pm 261,2$ kcal betrug.

Sättigung und Hunger:

Die Ausgangssättigung von $14,80 \pm 3,27$ mm stieg 15 nach der 1. Testmahlzeit steil auf $85,50 \pm 4,02$ mm an. Ein Maximum von $88,10 \pm 3,87$ mm wurde zum Zeitpunkt 30 min erreicht. In den folgenden 210 Minuten nahm die Sättigung kontinuierlich bis auf eine dem Ausgangswert vergleichbare Höhe von $19,70 \pm 7,94$ mm ab. Zum Zeitpunkt 270 min, also 30 Minuten nach Beginn der Sandwichmahlzeit erreichte das Sättigungsgefühl ein 2. Maximum von $84,50 \pm 4,13$ mm. Dieses sank innerhalb der nächsten 30 Minuten auf $75,90 \pm 6,74$ mm. Das Gefühl der Sättigung lag in der Zeitspanne nach der 1. Testmahlzeit bis zum Zeitpunkt 210 min, sowie in der gesamten Zeit nach der 2. Testmahlzeit signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,05$).

Das Hungergefühl verhielt sich reziprok zur Sättigung. Es betrug kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme $78,50 \pm 3,89$ mm des maximal vorstellbaren Hungergefühls und sank unmittelbar nach dem Essen in den folgenden 15 Minuten auf ein Minimum von $15,10 \pm 4,43$ mm. In den darauf folgenden 210 Minuten stieg es kontinuierlich auf $75,50 \pm 6,80$ mm zum Zeitpunkt 240 min an. Bis zum Zeitpunkt 195 min blieb der Wert jedoch signifikant unter dem Ausgangsniveau. Einen weiteren Tiefpunkt erreichte das

Hungergefühl 45 Minuten nach der Sandwichmahlzeit ($10,40 \pm 2,24$ mm). Innerhalb der letzten 15 Minuten verdoppelte sich dieser Wert auf $22,50 \pm 6,62$ mm.

Ghrelin:

Der basale Ghrelinspiegel von $172,35 \pm 23,9$ pg/ml stieg nach Verzehr der 1. Testmahlzeit auf ein Maximum von $205,17 \pm 27,27$ pg/ml ($p < 0,05$) zum Zeitpunkt 15 min. Im Folgenden nahm dieser Wert kontinuierlich bis auf einen Wert von $140,38 \pm 23,29$ pg/ml zum Zeitpunkt 210 min ab.

Signifikant supprimiert im Vergleich zum Ausgangswert war der Ghrelinspiegel in der Zeit zwischen 90 min bis 240 min ($p < 0,01$).

Vor Beginn der 2. Testmahlzeit, also im Zeitraum 210-240 min kam es zu einem leichten Anstieg auf $148,74 \pm 24,17$ pg/ml zum Zeitpunkt 240 min, der sich während des Essens, also bis zum Zeitpunkt 255, auf einem dem Ausgangswert entsprechenden Niveau $167,81 \pm 31,13$ pg/ml (n. s.) ausweitete. Hiernach fiel der Ghrelinspiegel wieder auf $114,13 \pm 19,16$ pg/ml zum Zeitpunkt 300 min, also signifikant unter den Ausgangswert und den Wert zum Zeitpunkt 240 min.

Insulin:

Der Insulinspiegel betrug initial $1,09 \pm 0,1$ μ U/ml. Er stieg in den folgenden 2 Stunden auf ein Maximum von $2,88 \pm 0,74$ μ U/ml zum Zeitpunkt 120 min. Dabei lag er im Zeitraum 60 min bis 180 min signifikant über dem Ausgangswert.

Kurz vor der 2. Testmahlzeit, zum Zeitpunkt 240 min betrug der Insulinspiegel $1,45 \pm 0,34$ μ U/ml. Infolge dieser stieg er erst zögerlich, aber signifikant auf $2,52 \pm 0,5$ μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min, in den folgenden 15 Minuten dann weiter auf $12,29 \pm 1,93$ μ U/ml ($p < 0,001$ vs. 240 min) und weiterhin auf ein Maximum von $20,46 \pm 2,94$ μ U/ml zum Zeitpunkt 300 min.

Glukose:

Der initiale Blutzuckerspiegel von $89,57 \pm 2,69$ mg/dl erhöhte sich deutlich nur durch die 2. Testmahlzeit im Vergleich zum Ausgangswertes. Er stieg von $100,21 \pm 3,27$ mg/dl zum Zeitpunkt 240 min auf ein Maximum von $132,66 \pm 3,62$ mg/dl ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt 285 min an.

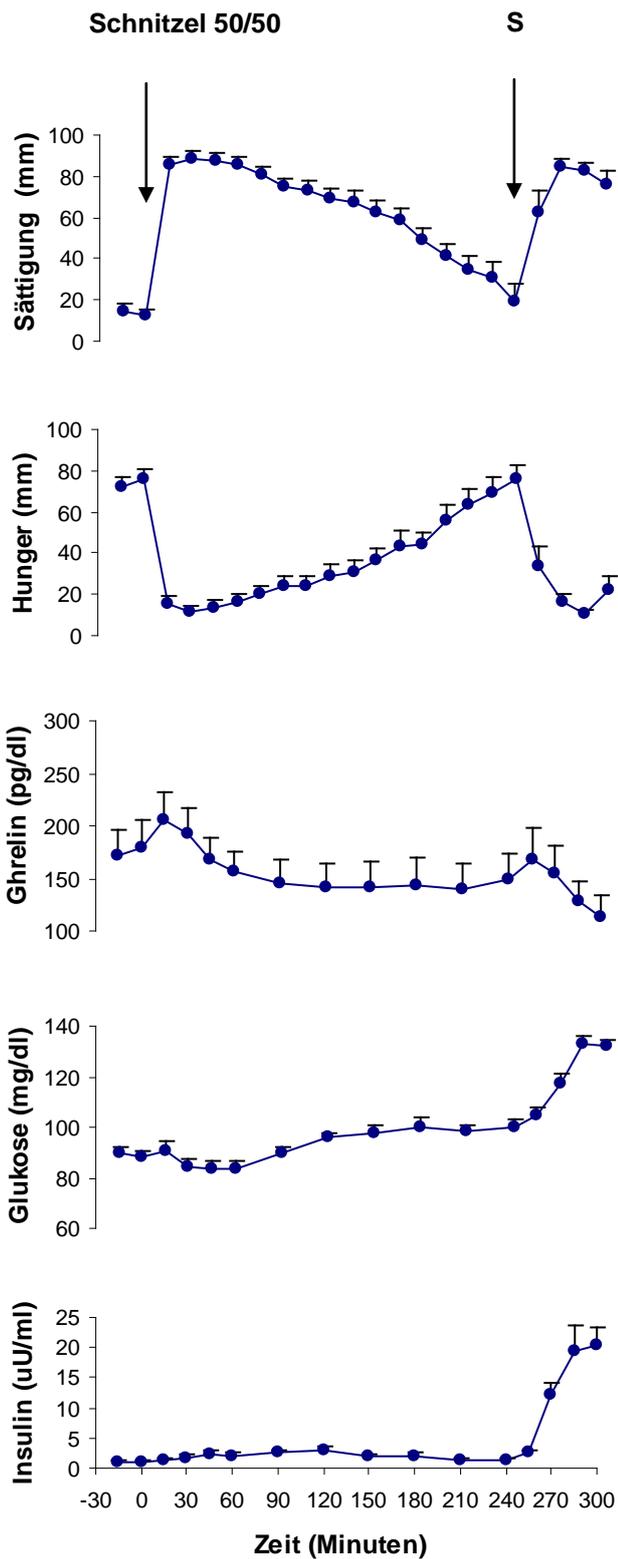


Abbildung 4:

Plasmaspiegel von Insulin, Glukose und Ghrelin, sowie Hunger -und Sättigungsgefühl nach einer bis zur angenehmen Sättigung gegessenen Testmahlzeit, bestehend aus Schnitzel und Leberpastete im Gewichtsverhältnis 50/50, gefolgt von einer zweiten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten

III.1.4 Vergleich der ad libitum Mahlzeiten

Mengen -und Kalorienaufnahme:

Vergleicht man die 3 Versuche, bei denen bis zur angenehmen Sättigung gegessen werden sollte, so war die Menge, die beim ad libitum Versuch Schnitzel pur konsumiert wurde, signifikant größer als bei den anderen beiden Versuchen. Die konsumierte Menge ist also abhängig davon, ob das Schnitzel pur oder mit zusätzlicher Leberpastete angeboten wird.

Die bei Versuch 1 aufgenommene signifikant größere Menge spiegelt sich jedoch nicht in einer signifikant höheren Energieaufnahme wider. Aufgrund der höheren Energiedichte von Leberpastete kommt es bei Versuch 2 und 3 zu gegenüber Versuch 1 vergleichbaren Energieaufnahmen.

Bei Versuch 2 betrug der Kalorienanteil der Pastete 309 kcal, während es sich bei Versuch 3 um 450 kcal handelte.

Der Anteil der Leberpastete scheint jedoch keinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zu haben. Bei Versuch 2 und 3 wurde die nahezu gleiche Menge verzehrt, trotz unterschiedlicher Verhältnisse von Schnitzel/Leberpastete.

Obwohl in der Nahrungsaufnahme der 2. Mahlzeit bei allen 3 Testvarianten kein signifikanter Unterschied bestand, wurde nach dem Versuch 2 (Verhältnis 70/30), soviel mehr verzehrt, dass sich in der Addition beider Mahlzeiten bezüglich der Menge kein signifikanter Unterschied mehr zu Versuch 1 (Schnitzel pur) zeigte.

Hunger und Sättigung:

Der Verlauf des Hungergefühls war bei allen ad libitum gegessenen Mahlzeiten nahezu identisch. Beim Vergleich der Einzelwerte gegenüber dem Basalwert lag nach allen 3 Gerichten das Hungergefühl während der folgenden 195 Minuten signifikant unter dem Ausgangsniveau. Untereinander ergaben sich lediglich in der ersten halben Stunde nach der 1. Testmahlzeit signifikante Unterschiede.

15 Minuten nach Verzehr von purem Schnitzel lag das Hungergefühl noch über dem, bei den anderen Versuchen beobachteten (signifikant bei 70/30), im Zeitraum 30-45 min hingegen lag es unter diesen (signifikant bei 50/50).

Alle 3 Mahlzeiten führen bei Integration auf 1-Stunden-Basis in den folgenden 4 Stunden zu einer signifikanten Erniedrigung des Hungergefühls im Vergleich zum Ausgangswert.

Der Verlauf des Sättigungsgefühls war bei allen ad libitum gegessenen Mahlzeiten nahezu identisch.

Nach allen 3 Gerichten lag das Sättigungsgefühl während der folgenden 210 Minuten signifikant über dem Ausgangsniveau. Untereinander ergaben sich lediglich zum Zeitpunkt 15 min signifikante Unterschiede, wo die Sättigung nach Verzehr von purem Schnitzel deutlich unter der, bei den anderen Versuchen beobachteten lag. 15 Minuten später stieg diese allerdings auf den Maximalwert aller 3 Versuche.

Bei Betrachtung der 1-Stunden-Integrale lag bei allen 3 Versuchen das Sättigungsgefühl in den auf die 1. Testmahlzeit folgenden 3 Stunden signifikant über dem Ausgangswert.

Ghrelin:

Anfangs verläuft der Ghrelinspiegel nach allen 3 Versuchen nahezu identisch. Der initiale signifikante Anstieg ist auf den Zeitpunkt 15 min beschränkt, bzw. nach der puren Schnitzelmahlzeit zum Zeitpunkt 15 und 30 min. Das Niveau der Werte unterscheidet sich allerdings merklich. Die Werte bei Versuch 2 lagen zum großen Teil über den von Versuch 1, diese wiederum über denen von Versuch 3- bei Betrachtung von Einzelwerten war dieser Unterschied zwischen 45 und 90 min signifikant. Deutlich wird, dass der Zusatz von Fett zu einem signifikant schnelleren Abfall von Ghrelin führt. Nach der puren Schnitzelmahlzeit ist eine gegenüber dem Ausgangswert signifikante Erniedrigung des Ghrelins erst nach 180 Minuten zu beobachten, während die Versuche mit Fettbeilage diese schon nach 90 Minuten zeigen.

Zum Zeitpunkt 240 min, also unmittelbar vor der 2. Mahlzeit besteht kein Unterschied der Ghrelinspiegel. Diese 2. Testmahlzeit allerdings führt nur nach vorhergehender purer Proteinmahlzeit zu einem gegenüber dem Ausgangswert signifikanten initialen Anstieg bei 255 min von Ghrelin, nach Verzehr von einer Kombination aus Eiweiß und Fett kommt es erst zum Zeitpunkt 270 min zu einer signifikanten Änderung des Ghrelinspiegels.

Insulin:

Die pure Schnitzelmahlzeit führt initial zu einem Absinken des Insulin zum Zeitpunkt 15 min, während die Protein/Fett- Kombination sofort nach Verzehr der 1. Testmahlzeit für einen Insulianstieg sorgt.

Auch nach der puren Schnitzelmahlzeit kommt es im Verlauf zu einer Erhöhung des Insulinspiegels, diese ist sogar über einen längeren Zeitraum signifikant gegenüber dem Ausgangswert als es bei der Protein/Fett-Kombination zu beobachten ist. Der Verlauf des Insulinspiegels nach den beiden Fettmodellen ist quasi identisch und unterscheidet sich nicht signifikant untereinander. 120 Minuten nach Verzehr von purem Schnitzel kommt es hingegen noch einmal zu einem signifikanten Anstieg, so dass ab diesem Zeitpunkt der Insulinspiegel von Versuch 1 signifikant über den anderen liegt.

Zum Zeitpunkt 240 min, kurz vor der 2. Testmahlzeit, unterscheiden sich die Insulinspiegel bei allen 3 Versuchen nicht. Diese standardisierte Testmahlzeit sorgt nach Verzehr der puren Schnitzelmahlzeit initial für einen signifikant höheren Insulianstieg zum Zeitpunkt 255 min.

Zusammenfassung:

Bei der Kombination von Eiweiß und Fett führt der Fettanteil zu einer stärkeren Suppression der Ghrelinspiegel, dieser Effekt ist unabhängig von der verzehrten Kalorienmenge. Die längere Suppression der Ghrelinspiegel hat keinen Einfluss auf das Hunger -und Sättigungsgefühl, sowie auf die 2. Testmahlzeit. Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass sich die unmittelbar präprandialen Ghrelinspiegel vor der 2. Mahlzeit (240 min) nicht unterscheiden.

Die stärkere Ghrelinsuppression durch den hohen Fettanteil ist unabhängig von der Insulinsekretion, da die Insulinspiegel bei allen 3 Versuchen zwischen dem Zeitpunkt 60 min und dem Zeitpunkt 120 min nicht unterschiedlich sind

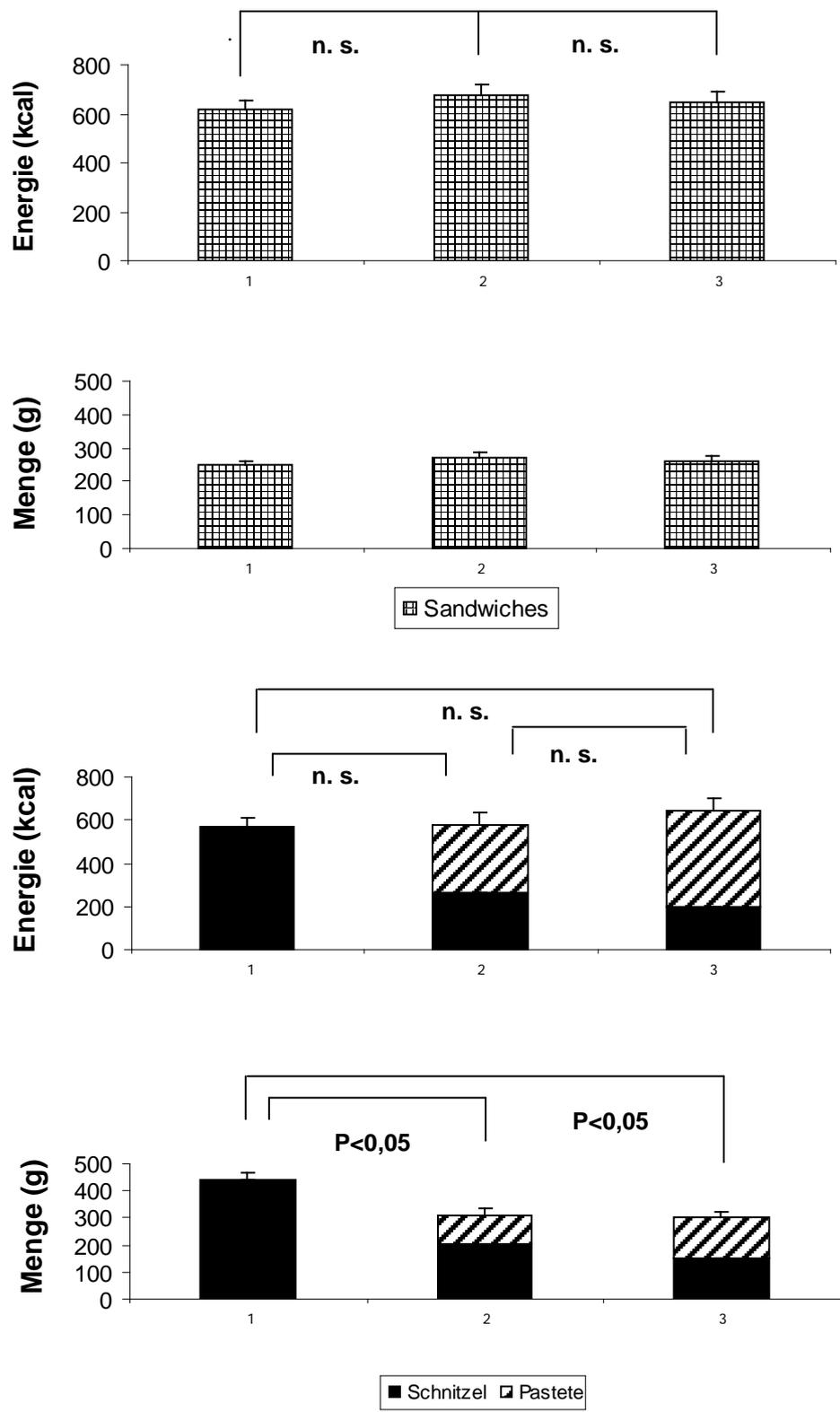


Abbildung 5:

Vergleich von Menge und Energiegehalt der bei den ad libitum Versuchen aufgenommenen Nahrung

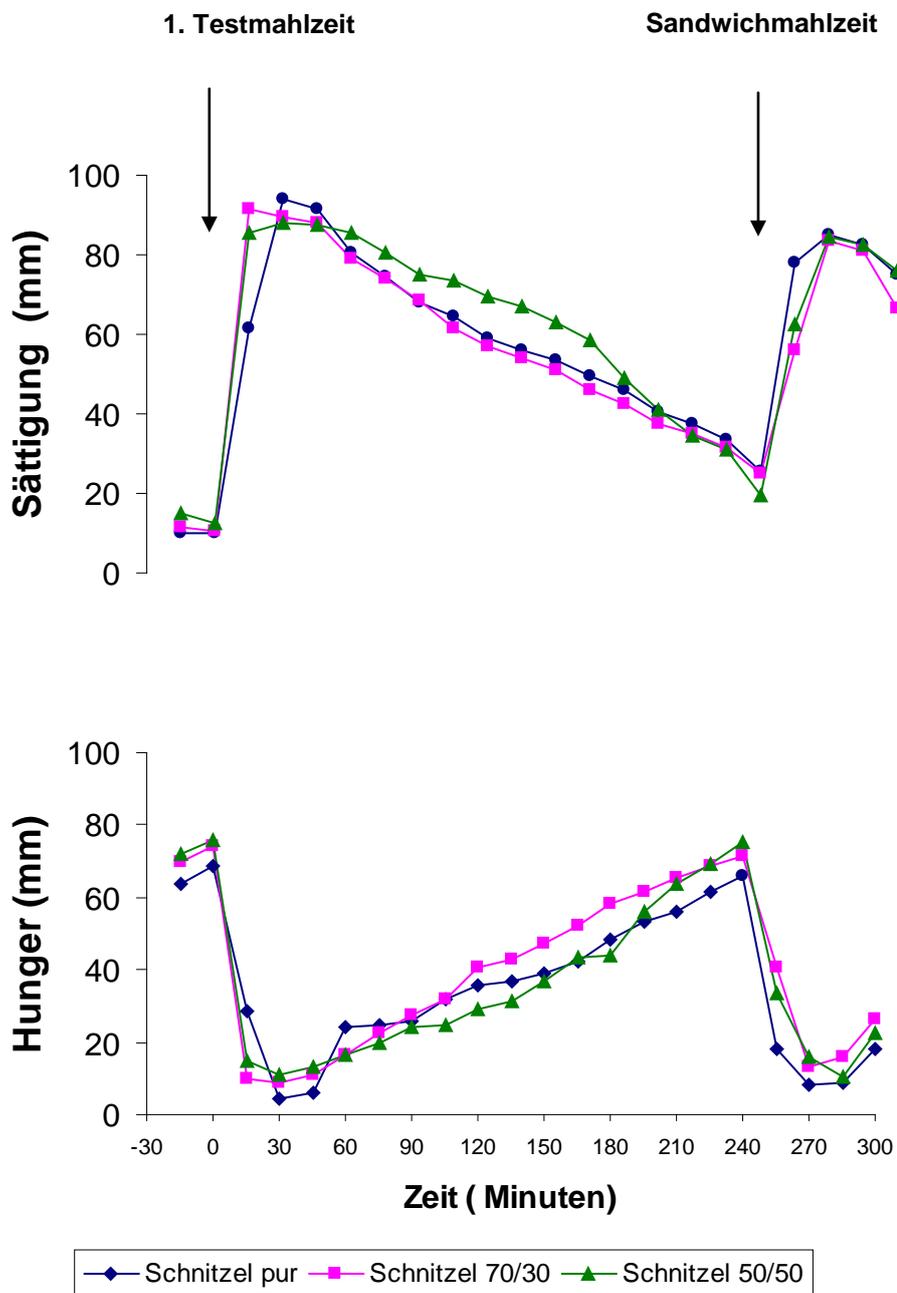


Abbildung 6:

Vergleich von Hunger -und Sättigungsverläufen der ad libitum Versuche

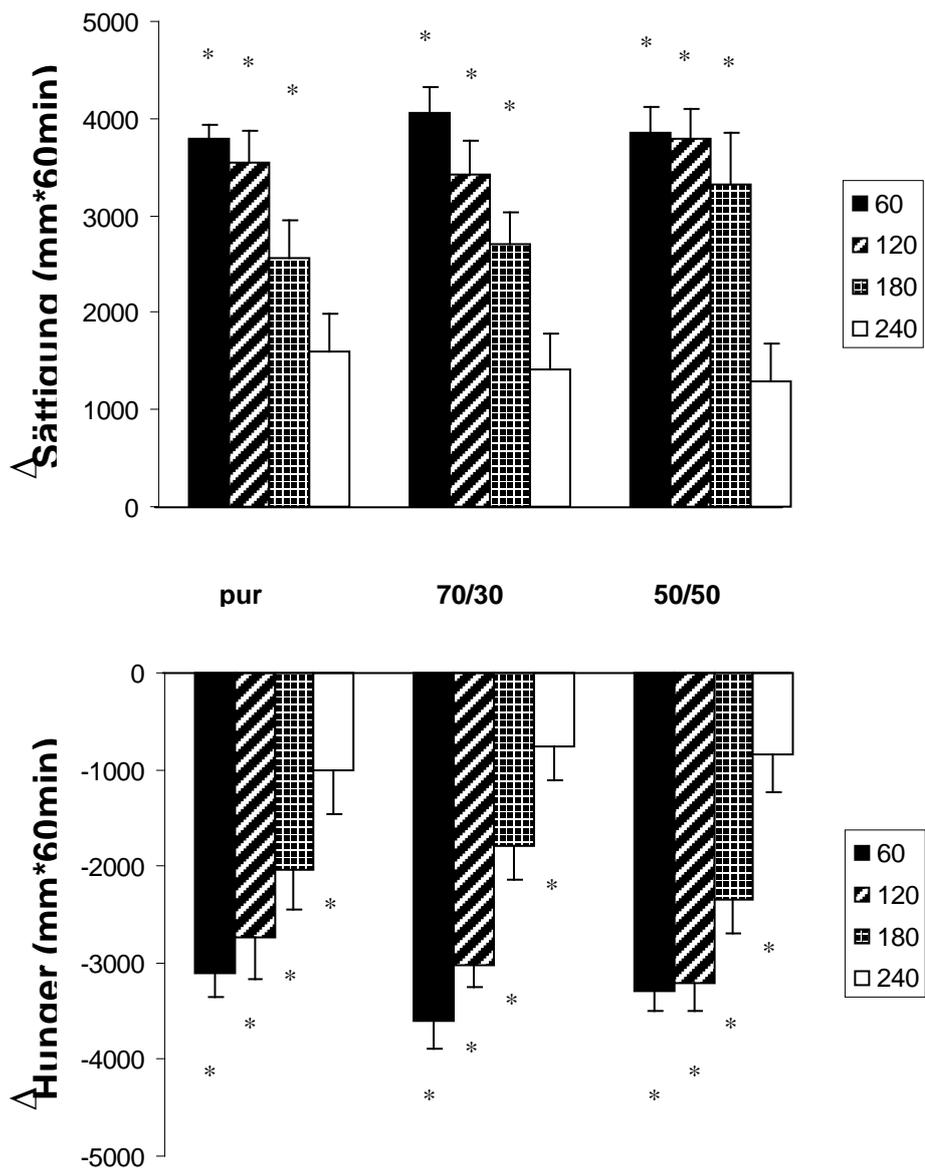


Abbildung 7:

1-Stunden-Integrale von Hunger und Sättigung der ad libitum Versuche (* = $p < 0,05$ oder weniger vs. Basalwert)

III.2 Ergebnisse der standardisierten Mahlzeiten

Bei den folgenden Testmahlzeiten handelte es sich um definierte Mahlzeiten, so dass alle Probanden die identische Menge und Energie aufnahmen.

Unter Beibehaltung der Makronährstoffzusammensetzung wurde von Versuch 3 zu Versuch 4 lediglich die Menge verdoppelt.

Gleiches gilt für Versuch 5 und 6 untereinander, hier wurde außerdem noch zusätzlich eine Kohlenhydratkomponente in Form von Brot gereicht.

III.2.1 200 g Schnitzel mit 100 g Leberpastete (Versuch 2)

Kalorien -und Mengenaufnahme:

Die erste Testmahlzeit wurde standardisiert und so aß jeder Proband 200 g Schnitzel und 100 g Leberpastete. Dieses entsprach einem Kaloriengehalt von 560 kcal. 260 kcal betrug der Kalorienanteil des Fleisches, 300 kcal betrug der Kalorienanteil der Leberpastete.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit wurden in Form von Sandwiches noch einmal $659,39 \pm 105,93$ kcal aufgenommen, so dass die gesamte Kalorienaufnahme dieses Versuchstages bei $1219,39 \pm 105,39$ kcal lag.

Sättigung und Hunger:

Die Ausgangssättigung von $6,6 \pm 2,52$ mm stieg 30 Minuten nach der standardisierten Mahlzeit bis auf einen Wert von $85,60 \pm 4,01$ mm.

Bis zum Zeitpunkt der 2. Testmahlzeit fiel das Sättigungsgefühl kontinuierlich ab bis auf einen Wert von $16,80 \pm 4,93$ mm. Insgesamt war das Gefühl der Sättigung aber in jeder der 5 auf die 1. Testmahlzeit folgenden Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$)

In den auf die 2. Mahlzeit folgenden 30 Minuten stieg das Sättigungsgefühl auf ein Maximum von $87,40 \pm 2,77$ mm ($p < 0,001$) und fiel anschließend wieder ab.

Das Hungergefühl betrug kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme $84,9 \pm 6$ mm des maximal vorstellbaren Hungergefühls. Es sank 30 Minuten nach dem Essen auf ein Minimum von $13,90 \pm 4,96$ mm. Bis zur 2. Testmahlzeit stieg es kontinuierlich auf einen

Wert von $77,40 \pm 4,9$ mm. Bis zum Zeitpunkt 210 min lag das Hungergefühl signifikant unter dem Ausgangswert.

Durch die 2. Testmahlzeit fiel das Hungergefühl innerhalb 30 Minuten bis auf $10 \pm 3,27$ mm. Bei Ende des Versuches erreichte das Hungergefühl einen Wert von $29,80 \pm 5,91$ mm ($p < 0,001$)

Ghrelin:

Kurz vor der Nahrungsaufnahme betrug der Ghrelinwert $218,20 \pm 28,77$ pg/dl. Er stieg nach Verzehr der 1. Testmahlzeit auf ein Maximum von $249,09 \pm 37,12$ pg/dl ($p < 0,05$) zum Zeitpunkt 15 min an. Hiernach kam es zu einer kontinuierlichen Abnahme des Wertes bis auf $161,16 \pm 71,99$ pg/dl ($p < 0,05$) zum Zeitpunkt 180 min. In der Zeitspanne 90 bis 240 min war der Ghrelinspiegel signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Kurz vor der 2. standardisierten Testmahlzeit, also zum Zeitpunkt 240 min betrug der Ghrelinspiegel $171,31 \pm 23,34$ pg/dl. Diese führte zu einer Erhöhung bis auf $189,61 \pm 87,06$ pg/dl zum Zeitpunkt 255 min (n. s.).

Anschließend fiel der Wert auf ein Minimum von $145,43 \pm 21,74$ pg/dl, welches signifikant supprimiert im Vergleich zum Ausgangswert und zum Zeitpunkt 240 min lag.

Insulin:

Der Insulinspiegel betrug initial $1,14 \pm 0,06$ μ U/ml. Er stieg nach der 1. Mahlzeit auf $1,85 \pm 0,91$ μ U/ml zum Zeitpunkt 15 min (n. s.) und schwankte in den folgenden 225 Minuten mit Tendenz zu höheren Werten.

Infolge der 2. Testmahlzeit stieg das Insulin von $1,75 \pm 0,41$ μ U/ml zum Zeitpunkt 240 min auf $2,79 \pm 0,69$ μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min an ($p < 0,05$ gegenüber 240 min), in den folgenden 15 Minuten dann noch deutlicher auf $10,14 \pm 2,13$ μ U/ml ($p < 0,01$ gegenüber 240 min). Bis zum Ende des Versuches wurde ein Maximum von $17,46 \pm 3,37$ μ U/ml ($p < 0,001$ vs. Ausgangswert) erreicht.

Glukose:

Der initiale Blutzuckerspiegel von $84,54 \pm 2,83$ mg/dl veränderte sich durch die 1. Testmahlzeit nicht signifikant. Unmittelbar vor der 2. Testmahlzeit, also zum

Zeitpunkt 240 min betrug er $94,79 \pm 1,57$ mg/dl. Infolge dieser kam es zu einem Blutzuckeranstieg bis zu einem Maximum von $118,84 \pm 3,53$ mg/dl zum Zeitpunkt 285 min ($p < 0,05$ gegenüber Ausgangswert und 240 min).

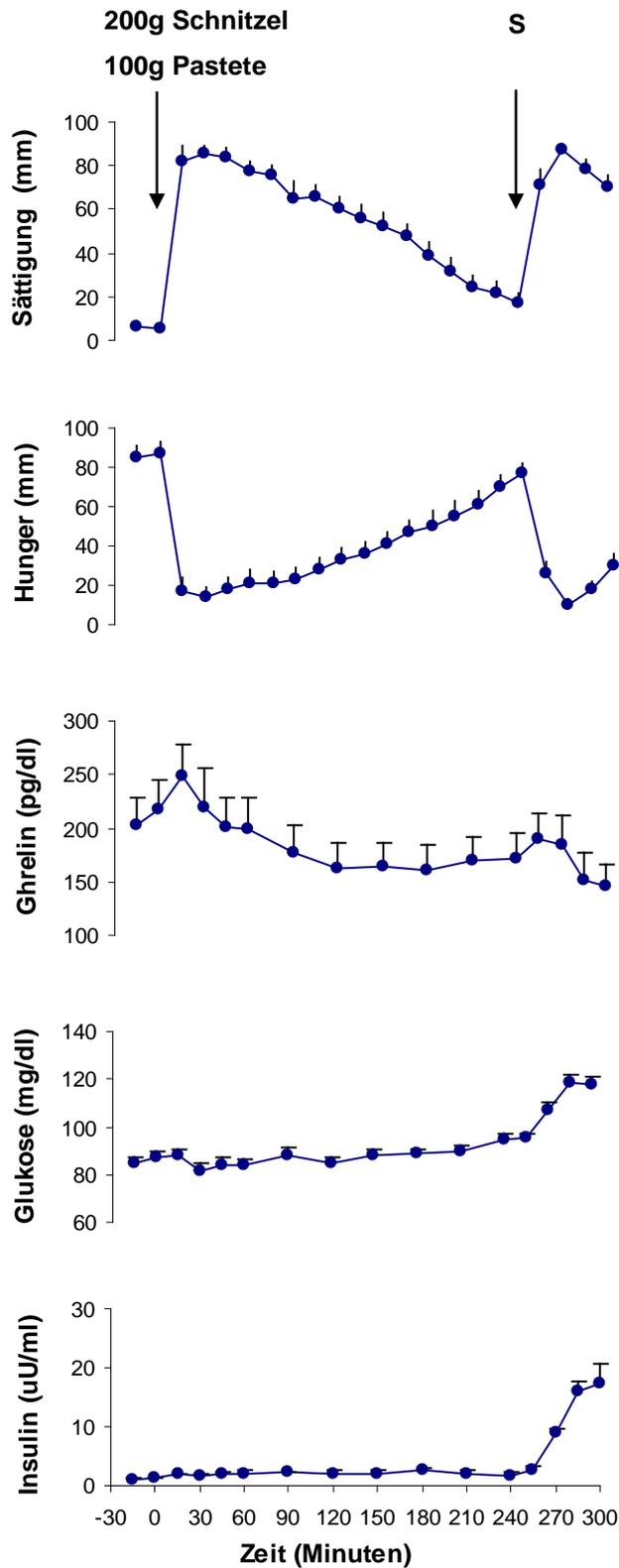


Abbildung 8:

Plasmaspiegel von Insulin, Glukose und Ghrelin, sowie Hunger- und Sättigungsgefühl nach einer standardisierten Testmahlzeit, bestehend aus 200g Schnitzel und 100g Leberpastete, gefolgt von einer zweiten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten

III.2.2 100g Schnitzel mit 50g Leberpastete (Versuch 1)

Kalorien- und Mengenaufnahme:

Die erste Testmahlzeit wurde standardisiert und so bekam jeder Proband 100 g Schnitzel mit 50 g Leberpastete zu essen. Dieses entsprach einem Kaloriengehalt von 280 kcal. 130 kcal betrug der Kalorienanteil des Fleisches, während der Kalorienanteil der Leberpastete 150 kcal betrug.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit wurden in Form von Sandwiches noch einmal 730,14±147,23 kcal aufgenommen, so dass die gesamte Kalorienaufnahme dieses Versuchstages bei 1010,14±147,23 kcal lag.

Sättigung und Hunger:

Das anfänglich geringe Sättigungsgefühl von 5,20±2,24 mm konnte durch die standardisierte Mahlzeit nur auf einen Wert von 57,80±7,71 mm zum Zeitpunkt 15 min angehoben werden. In den folgenden 225 Minuten nahm es kontinuierlich ab, bis auf ein Minimum von 7±3,78 mm, kurz vor Beginn der 2. Testmahlzeit. Das Sättigungsgefühl war bis zum Zeitpunkt 135 min signifikant im Vergleich zum Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

In den auf die 2. Mahlzeit folgenden 30 min stieg das Sättigungsgefühl auf 85,90±3,44 mm ($p < 0,001$).

Das Hungergefühl betrug kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme 84,90±4,51 mm des maximal vorstellbaren Hungergefühls. Es sank 15 Minuten nach dem Essen auf 38,8±6,83 mm, noch einmal 15 Minuten später auf 36,30±6,55 mm, stieg aber gleich anschließend wieder stetig und kontinuierlich bis auf ein Maximum von 90±4,36 mm zum Zeitpunkt 225 min. Nur bis zum Zeitpunkt 105 min lag der Wert signifikant unter dem Ausgangswert.

Die 2. Testmahlzeit stillte das Hungergefühl innerhalb 30 Minuten bis auf 8,70±2,66 mm zum Zeitpunkt 270 min, in den folgenden 30 Minuten nahm es wieder bis auf 18±4,79 mm zu, war aber während der gesamten letzten Stunde gegenüber dem Basalwert signifikant supprimiert.

Ghrelin:

Der initiale Ghrelinwert von $183,09 \pm 24,95$ pg/ml stieg 15 Minuten nach der Testmahlzeit nur leicht auf $209,41 \pm 29,89$ pg/ml (n. s.), sank in den darauf folgenden 105 Minuten auf einen Wert von $170,01 \pm 20,65$ pg/ml zum Zeitpunkt 120 min ab, um dann wieder kontinuierlich bis zum Zeitpunkt 240 min auf $223,06 \pm 31,63$ pg/ml anzusteigen. Während des Versuches konnten zu keinem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert signifikante Veränderungen beobachtet werden. Die standardisierte Testmahlzeit führte zu einem initialen Anstieg bis auf $237,63 \pm 33,73$ pg/ml (n. s.) zum Zeitpunkt 255 min. Zum Ende des Versuches fiel der Wert deutlich auf ein Minimum von $150,13 \pm 18,32$ pg/ml ($p < 0,05$ geg. 240 min).

Insulin:

Der Insulinspiegel betrug initial $1,19 \pm 0,12$ μ U/ml und stieg langsam bis zu einem Wert von $3 \pm 0,84$ μ U/ml zum Zeitpunkt 60 min an, um anschließend wieder zu sinken. Unmittelbar vor Verzehr der 2. standardisierten Testmahlzeit, zum Zeitpunkt 240 min also, lag er bei $1,20 \pm 0$ μ U/ml. Infolge dieser stieg das Insulin erst zögerlich auf $4,51 \pm 1,45$ μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min ($p < 0,05$ gegenüber Ausgangswert und 240 min), in den folgenden 15 Minuten dann deutlich auf $17,24 \pm 4,03$ μ U/ml ($p < 0,01$ gegenüber 240 min) und weiter auf ein Maximum von $23,96 \pm 2,63$ μ U/ml zum Zeitpunkt 300 min.

Glukose:

Der initiale Blutzuckerspiegel von $95,12 \pm 3,19$ mg/dl, schwankte in den folgenden 4 Stunden ohne Signifikanzen um den Basalwert. Erst die 2. Testmahlzeit ließ den Spiegel von $94,14 \pm 2,69$ mg/dl zum Zeitpunkt 240 min auf $132,39 \pm 6,82$ mg/dl ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt 285 min ansteigen.

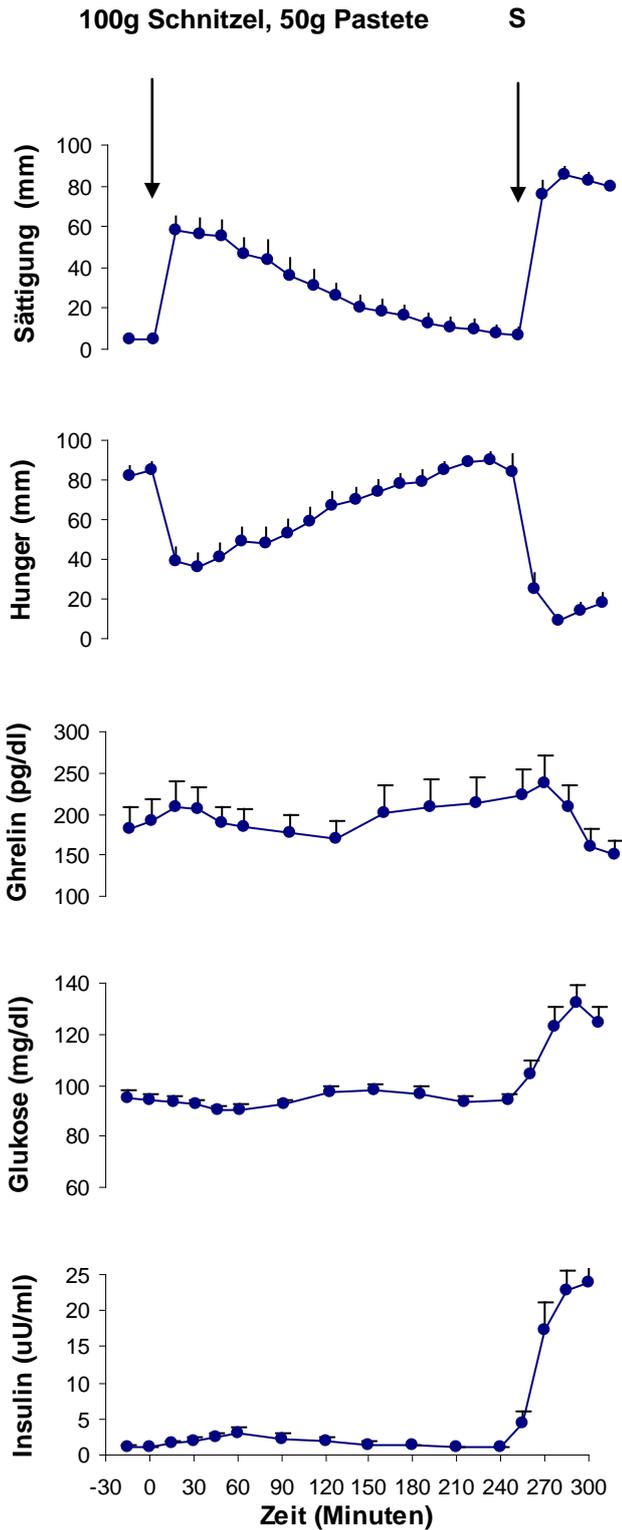


Abbildung 9:

Plasmaspiegel von Insulin, Glukose und Ghrelin, sowie Hunger- und Sättigungsgefühl nach einer standardisierten Testmahlzeit, bestehend aus 100g Schnitzel und 50g Leberpastete, gefolgt von einer zweiten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten.

III.2.3 100g Schnitzel, 50g Leberpastete und Brot (Versuch 3)

Kalorien- und Mengenaufnahme:

Die erste Testmahlzeit wurde standardisiert, jeder Proband aß 100 g Schnitzel mit 50 g Leberpastete und zusätzlich 100 g Brot. Dieses entsprach einem Kaloriengehalt von 532 kcal. 130 kcal betrug der Kalorienanteil des Fleisches, während der Kalorienanteil der Leberpastete 150 kcal und der des Brotes 252 kcal betrug

Im Rahmen der 2. Mahlzeit wurden in Form von Sandwiches noch einmal $772,59 \pm 171,39$ kcal aufgenommen, so dass die gesamte Kalorienaufnahme dieses Versuchstages bei $1304,59 \pm 171,39$ kcal lag.

Sättigung und Hunger:

Das anfänglich geringe Sättigungsgefühl von $3,50 \pm 1,68$ mm stieg nach der standardisierten Mahlzeit innerhalb von 15 Minuten auf ein Maximum von $70,50 \pm 5,85$ mm, welches in der folgenden Zeit nicht weiter anstieg. Bis zum Zeitpunkt 240 min nahm es kontinuierlich ab, auf einen Wert von $13,4 \pm 5,37$ mm. Hierbei lag das Sättigungsgefühl bis zum Zeitpunkt 210 min signifikant über dem Ausgangswert.

Die ad libitum gegessene 2. Testmahlzeit sorgte innerhalb 30 Minuten für ein Sättigungsmaximum von $84 \pm 5,07$ mm.

Das Hungergefühl betrug kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme $79,80 \pm 6,22$ mm des maximal vorstellbaren Hungergefühls und sank 30 Minuten nach dem Essen auf $27,20 \pm 5,26$ mm ab. Anschließend stieg es kontinuierlich an, bis auf ein Maximum von $88,40 \pm 3,9$ mm zum Zeitpunkt 240 min. Bis zum Zeitpunkt 150 min lag es signifikant unter dem Ausgangswert.

Als Folge der 2. Testmahlzeit fiel das Hungergefühl innerhalb 30 Minuten bis auf einen Wert von $17,10 \pm 8,82$ mm.

Ghrelin:

Der initiale Ghrelinwert von $192,02 \pm 27,77$ pg/ml stieg 15 Minuten nach der Testmahlzeit auf $213,49 \pm 99,17$ pg/ml. Dieser Anstieg war nicht signifikant. Ghrelin fiel anschließend bis auf ein Minimum von $131,67 \pm 17,02$ pg/ml zum Zeitpunkt 90 min ab

($p < 0,01$), war vom Zeitpunkt 60 min bis zum Zeitpunkt 150 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Ab dem Zeitpunkt 120 min kam es zu einem Anstieg bis auf $215,77 \pm 28,92$ pg/ml zum Zeitpunkt 240 min.

Die 2. standardisierte Testmahlzeit erhöhte den Ghrelinspiegel auf $248,23 \pm 40,46$ pg/ml zum Zeitpunkt 255 min (n. s. geg. 240 min). Anschließend fiel der Ghrelinspiegel auf einen Wert von $143,75 \pm 21,84$ pg/ml zum Ende des Versuches ($p < 0,05$ gegenüber 240 min)

Insulin:

Der Insulinspiegel betrug initial $1,22 \pm 0,02$ μ U/ml. Er stieg 15 Minuten nach der 1. Mahlzeit auf einen Wert von $4,08 \pm 5,12$ μ U/ml und nochmals 30 Minuten später signifikant bis auf $18,20 \pm 2,67$ μ U/ml ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt 45 min. Folgend kam es zu einem Absinken der Werte bis auf ein, dem Ausgangswert ähnlichem, Niveau von $1,18 \pm 0,08$ μ U/ml kurz vor der 2. Testmahlzeit zum Zeitpunkt 240 min.

Infolge dieser stieg das Insulin erst zögerlich und nicht signifikant auf $1,84 \pm 0,48$ μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min, in den folgenden 15 Minuten dann signifikant auf $11,01 \pm 1,15$ μ U/ml ($p < 0,001$ vs. 240 min) und weiter auf ein Maximum von $20,95 \pm 2,11$ μ U/ml zum Zeitpunkt 300 min.

Glukose:

Der initiale Blutzuckerspiegel betrug $88,99 \pm 1,54$ mg/dl. Nach der 1. Mahlzeit stieg er auf $105,38 \pm 3,45$ mg/dl ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt 30 min an. In den folgenden 225 Minuten blieb der Wert auf diesem Niveau ohne Signifikanzen, mit etwas sinkender Tendenz. Zum Zeitpunkt 240 min, also unmittelbar vor der 2. Testmahlzeit betrug er Blutzuckerspiegel $91,13 \pm 2,50$ mg/dl, infolge dieser stieg der Wert signifikant ($p < 0,001$) auf $122,11 \pm 3,09$ mg/dl zum Zeitpunkt 270 min an und erreichte ein Maximum von $129,97 \pm 5,07$ mg/dl zum Zeitpunkt 300 min.

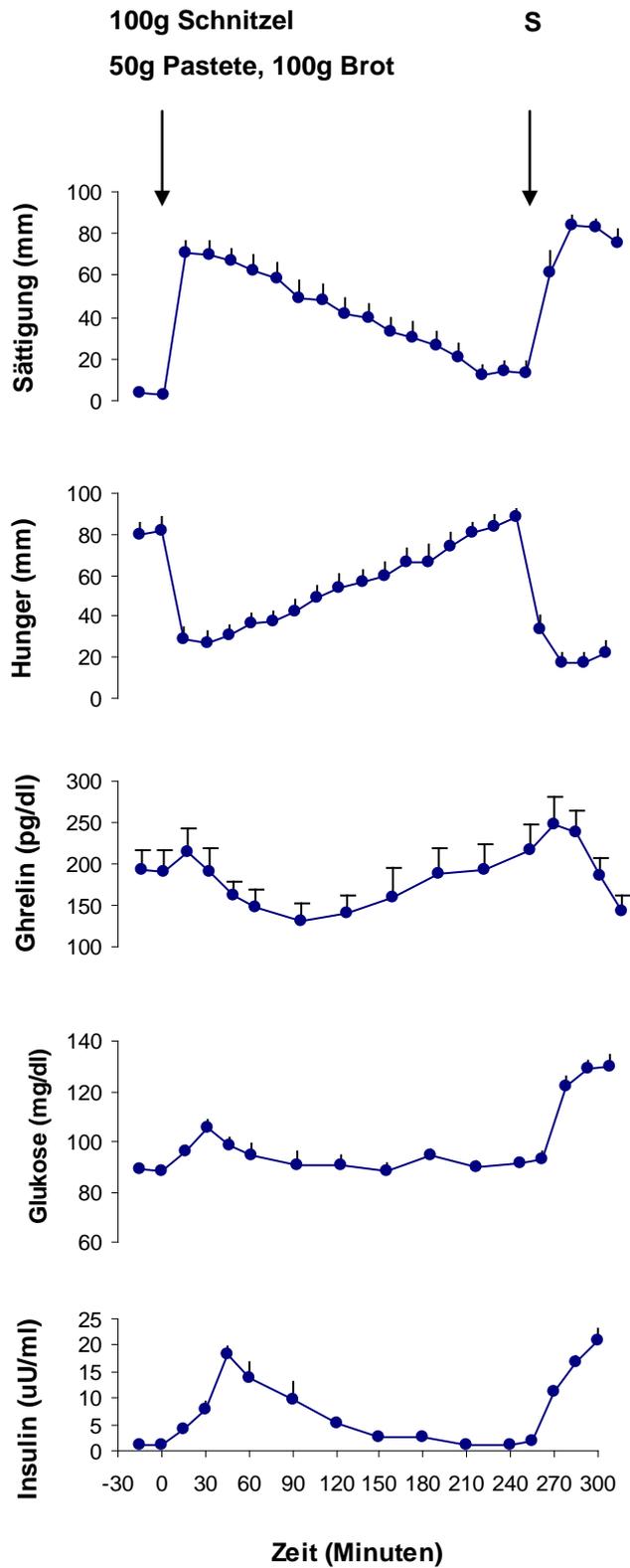


Abbildung 10:

Plasmaspiegel von Insulin, Glukose und Ghrelin, sowie Hunger- und Sättigungsgefühl nach einer standardisierten Testmahlzeit, bestehend aus 100g Schnitzel, 50 g Leberpastete und 100 g Brot, gefolgt von einer zweiten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten

III.2.4 200 g Schnitzel, 100 g Leberpastete und 100 g Brot (Versuch 4)

Kalorien -und Mengenaufnahme:

Die erste Testmahlzeit wurde standardisiert und so bekam jeder Proband 200 g Schnitzel, 100 g Leberpastete und zusätzlich 100g Brot zu essen. Dieses entsprach einem Kaloriengehalt von 812 kcal. 260 kcal betrug der Kalorienanteil des Fleisches, 300 kcal betrug der Kalorienanteil der Leberpastete und 252 kcal der des Brotes.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit wurden in Form von Sandwiches noch einmal $614,11 \pm 123,03$ kcal aufgenommen, so dass die gesamte Kalorienaufnahme dieses Versuchstages bei $1426,11 \pm 123,03$ kcal lag.

Sättigung und Hunger:

Die Ausgangssättigung von $1,80 \pm 0,81$ mm stieg 30 Minuten nach der 1. Mahlzeit auf einen Maximalwert von $89,60 \pm 5,89$ mm an. Bis zum Zeitpunkt 240 min, also kurz vor der 2. Testmahlzeit sank die Sättigung bis auf $28,10 \pm 6,89$ mm, um 30 Minuten nach der 2. Testmahlzeit wieder Werte um $73,90 \pm 9,08$ mm zu erreichen.

Das Sättigungsgefühl war über den gesamten Zeitraum signifikant ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

30 Minuten nach der Mahlzeit fiel das anfängliche Hungergefühl von $81,70 \pm 6,18$ mm auf ein Minimum von $9,50 \pm 4,71$ mm ab. Bis zum Zeitpunkt der 2. Nahrungsaufnahme (240 min) stieg es kontinuierlich bis auf einem Wert von $68 \pm 4,77$ mm an. Es lag dabei bis zum Zeitpunkt 225 min signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$).

30 Minuten nach Verzehr der Sandwiches (Zeitpunkt 270 min) sank das Hungergefühl auf $21,8 \pm 4,50$ mm, zum Ende des Versuches stieg es wieder auf $27,5 \pm 3,80$ mm ($p < 0,05$).

Ghreltin:

Der basale Ghrelinspiegel von $203,91 \pm 23,86$ pg/dl stieg nach der 1. Testmahlzeit auf ein signifikantes Maximum von $240,11 \pm 31,65$ pg/dl zum Zeitpunkt 15 min ($p < 0,05$), sank unmittelbar danach wieder ab, bis auf ein Minimum von $128 \pm 20,02$ pg/dl ($p < 0,05$) zum Zeitpunkt 120 min. Anschließend stieg der Spiegel langsam bis auf einen Wert von

150,36±23,33 pg/dl zum Zeitpunkt 240 min. Während der 2., 3. und 4. Stunde war der Ghrelinspiegel signifikant im Vergleich zum Ausgangswert supprimiert ($p<0,05$).

Als Folge auf die 2. Testmahlzeit stieg Ghrelin dann rasch und signifikant gegenüber dem Zeitpunkt 240 min an, auf 181, 66±28,20 pg/dl ($p<0,001$ vs. 240 min), fiel aber schon 30 Minuten später wieder auf, im Vergleich zum Ausgangswert, signifikant niedrigere Werte von 141, 25±23,31 pg/dl ($p<0,05$).

Insulin:

Der Insulinspiegel betrug initial 1,45±0,17 μ U/ml. Er stieg nach der 1. Mahlzeit auf einen Wert von 2,7±0,77 μ U/ml zum Zeitpunkt 15 min (n. s.), anschließend signifikant bis auf 11,43±2,01 μ U/ml ($p<0,05$) zum Zeitpunkt 45 min. Bis zum Zeitpunkt 240 min sank der Wert wieder auf 2,31±0,51 μ U/ml. Vom Zeitpunkt 30 min bis zum Zeitpunkt 240 min war Insulin signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Infolge der 2. Testmahlzeit stieg das Insulin erst zögerlich und nicht signifikant auf 3,15±1,18 μ U/ml zum Zeitpunkt 255 min, in den folgenden 15 Minuten dann signifikant auf 10,14±2,13 μ U/ml ($p<0,001$ gegenüber 240) und weiter auf ein Maximum von 18,16± 3,15 μ U/ml zum Zeitpunkt 285 min ($p< 0,001$ vs. Ausgangswert).

Glukose:

Der initiale Blutzuckerwert von 88,74±3,4 mg/dl stieg nach der 1.Mahlzeit auf einen Wert von 97,92±3,2 mg/dl ($p<0,05$) zum Zeitpunkt 30 min, sank im Folgenden auf ein Minimum von 85,36± 2,10 mg/dl zum Zeitpunkt 90 min, um anschließend wieder anzusteigen. Zum Zeitpunkt 240 min, also unmittelbar vor der 2. Testmahlzeit, betrug er 98,11± 2,51 mg/dl, infolge dieser stieg er auf ein Maximum von 113,37±4,86 mg/dl ($p<0,001$) zum Zeitpunkt 285 min.

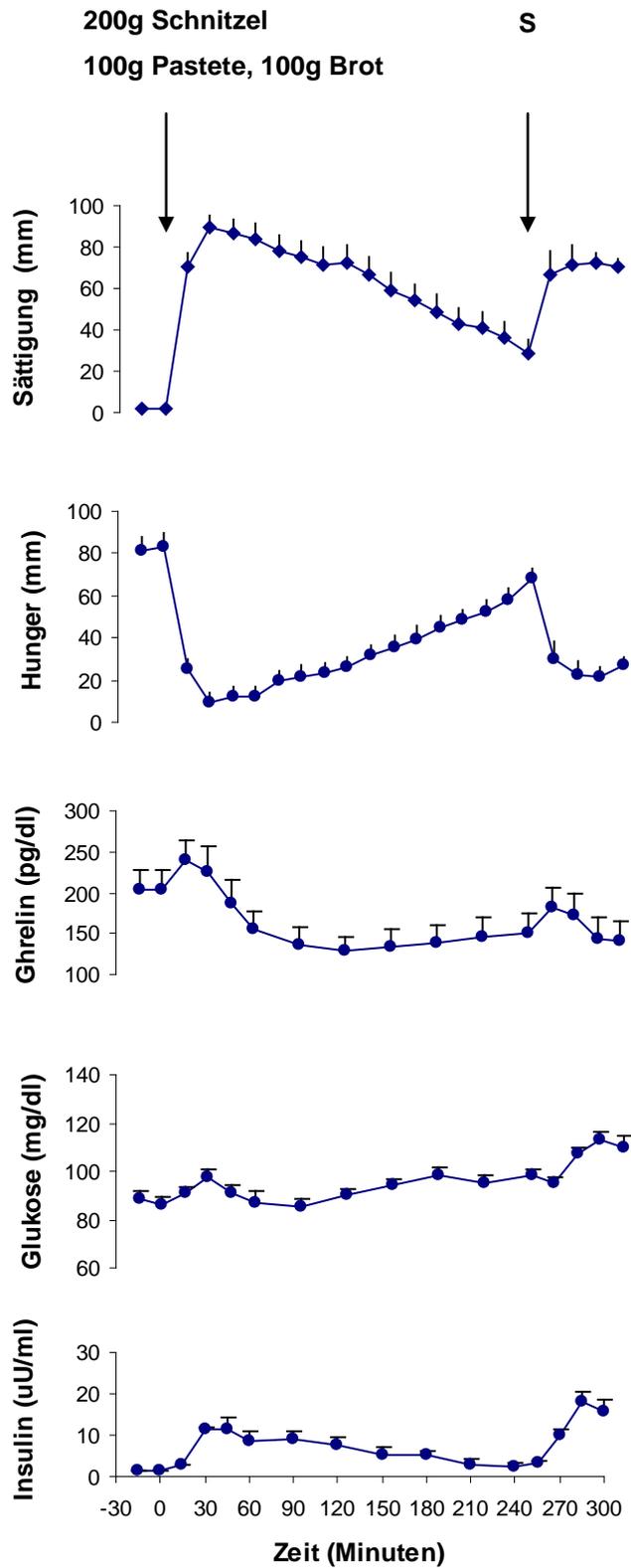


Abbildung 11:

Plasmaspiegel von Insulin, Glukose und Ghrelin, sowie Hunger- und Sättigungsgefühl nach einer standardisierten Testmahlzeit, bestehend aus 200g Schnitzel, 100g Leberpastete und 100g Brot, gefolgt von einer zweiten Sandwichmahlzeit (S) nach 240 Minuten.

III.2.5 Vergleich der standardisierten Mahlzeiten

100 g Schnitzel, 50 g Pastete (1) zu 200 g Schnitzel, 100 g Pastete (2)

Mengen- und Kalorienaufnahme:

Beide Mahlzeiten enthielten die gleichen Bestandteile, Versuch 2 jedoch das Doppelte an Menge und so auch an Kalorien.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit erfolgte nach dem Verzehr der kleineren Menge zwar eine signifikant größere Nahrungsaufnahme an Sandwichen, in der Addition beider Mahlzeiten war jedoch die Mengen -und Kalorienaufnahme nach Versuch 2 signifikant höher.

Hunger:

Der Verlauf des Hungergefühls unterschied sich bei beiden Versuchen signifikant.

Schon unmittelbar nach der 1. Testmahlzeit erreichte das Hungergefühl nach Versuch 2 signifikant niedrigere Werte als nach Versuch 1 ($p < 0,05$).

Die bei Versuch 1 verzehrte Mahlzeit konnte das Hungergefühl nur auf ein Minimum von $36,3 \pm 6,55$ mm senken, auch blieb es im Folgenden nur 105 Minuten signifikant unter seinem Ausgangsniveau.

Nach Versuch 2 hingegen wurde ein Minimum von $13,9 \pm 4,96$ mm erreicht, im Folgenden blieb das Hungergefühl bis zum Zeitpunkt 210 min signifikant unter seinem Ausgangsniveau.

Sättigung:

Der Verlauf des Sättigungsgefühls unterschied sich bei beiden Versuchen signifikant.

Schon unmittelbar nach der 1. Testmahlzeit erreichte das Sättigungsgefühl nach Versuch 2 signifikant höhere Werte als nach Versuch 1 ($p < 0,05$)

Die bei Versuch 1 verzehrte Mahlzeit konnte das Sättigungsgefühl nur auf einen Wert von $57,8 \pm 7,71$ mm erhöhen, auch blieb es im Folgenden nur 135 Minuten signifikant über seinem Ausgangsniveau.

Nach Versuch 2 hingegen wurde ein Maximum von $85,6 \pm 4,01$ mm erreicht, das Sättigungsgefühl blieb in jeder der 4 auf die Testmahlzeit folgenden Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

Bei Betrachtung der 1-Stunden-Integrale zeigte sich bei Versuch 1 eine signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöhte Sättigung nur für die ersten 2 Stunden nach Verzehr der 1. Testmahlzeit, während die doppelte Menge bei Versuch 2 zu einer signifikanten Erhöhung für alle auf die 1. Mahlzeit folgenden 4 Stunden führte.

Ghrelin:

Der Verlauf des Ghrelinspiegels unterschied sich bei beiden Versuchen. Die kleinere Menge (100 g Schnitzel, 50 g Pastete) der 1. Testmahlzeit konnte den Ghrelinspiegel zu keinem Zeitpunkt signifikant gegenüber dem Ausgangswert verändern. Zwar stieg er bei beiden Versuchen 15 Minuten nach der 1. Testmahlzeit an, jedoch nur nach Verzehr von 200 g Schnitzel und 100 g Leberpastete signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Zum Zeitpunkt 90 min erreichten beide dasselbe Niveau, nach Versuch 1 stieg Ghrelin jedoch anschließend bis auf ein Maximum bei 255 min an (ohne Signifikanz), während bei Versuch 2 der Ghrelinspiegel tendenziell sank, bzw. im Zeitraum 120-240 min ein Plateau bildete.

Insulin:

Bei beiden Versuchen erhöhte die 1. Testmahlzeit den Insulinspiegel nur minimal, erst die 2. Testmahlzeit konnte den Spiegel signifikant anheben.

Die Insulinspiegel waren in ihrem Verlauf nahezu identisch und zeigten bei Betrachtung der Einzelwerte keine Signifikanzen untereinander. Lediglich nach der 2. Mahlzeit erfolgte nach Versuch 1 die Erhöhung des Insulinspiegels deutlich steiler, auch war das erreichte Maximum deutlich höher, allerdings ist auch hier keine Signifikanz festzustellen.

100 g Schnitzel, 50 g Pastete, 100 g Brot (3), zu 200 g Schnitzel, 100 g Pastete, 100 g Brot (4)

Mengen- und Kalorienaufnahme:

Beide Mahlzeiten enthielten die gleichen Bestandteile, Versuch 2 jedoch das Doppelte an Menge und so auch an Kalorien.

Im Rahmen der 2. Mahlzeit erfolgte nach dem Verzehr der kleineren Menge zwar eine signifikant größere Nahrungsaufnahme an Sandwichen, in der Addition beider Mahlzeiten war jedoch die Mengen -und Kalorienaufnahme nach Versuch 4 signifikant höher.

Hunger:

Der Verlauf des Hungergefühls unterschied sich bei beiden Versuchen signifikant.

Schon 30 Minuten nach der 1. Testmahlzeit erreichte das Hungergefühl nach Versuch 4 signifikant niedrigere Werte als nach Versuch 3 ($p < 0,05$).

Die bei Versuch 3 verzehrte Mahlzeit konnte das Hungergefühl nur auf ein Minimum von $27,2 \pm 5,26$ mm senken, auch blieb es im Folgenden nur 150 Minuten signifikant unter seinem Ausgangsniveau.

Nach Versuch 4 hingegen wurde ein Minimum von $9,5 \pm 5,26$ mm erreicht, im Folgenden blieb das Hungergefühl bis zum Zeitpunkt 225 min signifikant unter seinem Ausgangsniveau.

Sättigung:

Der Verlauf des Sättigungsgefühls unterschied sich bei beiden Versuchen signifikant.

Schon unmittelbar nach der 1. Testmahlzeit erreichte das Sättigungsgefühl nach Versuch 4 signifikant höhere Werte als nach Versuch 3 ($p < 0,05$).

Die bei Versuch 3 verzehrte Mahlzeit konnte das Sättigungsgefühl nur auf einen Wert von $70,2 \pm 6,27$ mm erhöhen, auch blieb es im Folgenden nur 210 Minuten signifikant über seinem Ausgangsniveau.

Nach Versuch 4 hingegen wurde ein Maximum von $89,6 \pm 5,89$ mm erreicht, das Sättigungsgefühl blieb in jeder der 5 auf die Testmahlzeit folgenden Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

Unter Zuhilfenahme der 1-Stunden-Integrale kann bei beiden Versuchen eine signifikante Erhöhung des Sättigungsgefühls in allen auf die 1. Testmahlzeit folgenden 4 Stunden gezeigt werden.

Ghrelin:

Der Verlauf des Ghrelinspiegels unterschied sich bei beiden Versuchen. Nur die größere Menge vermag den Ghrelinspiegel initial zum Zeitpunkt 15 min signifikant zu erhöhen. Zum Zeitpunkt 90 min erreichten beide dasselbe Niveau, anschließend stiegen die Ghrelinwerte nach Versuch 3 jedoch deutlich bis auf ein Maximum bei 255 min an, während der Ghrelinspiegel bei Versuch 4 tendenziell sank, bzw. im Zeitraum 120-240 min ein Plateau bildete. In diesem Zeitraum war der Spiegel von Versuch 4 signifikant gegenüber dem von Versuch 3 erniedrigt. Die größere Menge supprimierte den Ghrelinspiegel vom Zeitpunkt 60 min bis zum Zeitpunkt 240 signifikant gegenüber dem Ausgangswert, während die kleinere Menge dies nur im Zeitraum 60 min bis 150 min vermochte.

Insulin:

Nach beiden Versuchen zeigten die Insulinspiegel einen ähnlichen Verlauf. Das zusätzlich verzehrte Brot erhöhte die Insulinspiegel nach Verzehr der 1. Testmahlzeit, beide erreichten signifikante Maximalwerte nach 30 Minuten. Zum Zeitpunkt 240 min wurde ein ähnliches Niveau erreicht, nach Verzehr der Sandwichmahlzeit stieg der Spiegel wieder deutlich an, bei Versuch 3 kontinuierlich bis auf ein Maximum zum Ende des Versuches, bei Versuch 4 wurde das Maximum schon zum Zeitpunkt 285 min erreicht, bis zum Ende kam es wieder zu einem Abfall. Bei der kleineren Menge konnte man eine, gegenüber dem Ausgangswert signifikante, Erhöhung des Insulinspiegels vom Zeitpunkt 30 min bis zum Zeitpunkt 120 min beobachten, während die größere Menge eine Erhöhung im Zeitraum 30 min bis 240 min bewirkte.

Zusammenfassung:

Bei ad libitum Versuch 2, bei dem Schnitzel und Leberpastete im Verhältnis 70/30 gegessen wurde, handelte es sich, sowohl in der Menge, wie auch im Energiegehalt um eine vergleichbare Größenordnung wie bei dem standardisierten Versuch, bei dem 200 g Schnitzel mit 100 g Leberpastete verzehrt wurden.

Hier zeigten sich keine Unterschiede. Beide Mahlzeiten führten zu vergleichbaren Veränderungen des Hunger- und Sättigungsgefühls, sowie der Ghrelin- und Insulinspiegel.

Die Hälfte dieser standardisierten Mahlzeit führte zu einem wesentlich kürzeren und geringeren Sättigungsgefühl, auffallend ist auch, dass 100 g Schnitzel und 50 g Leberpastete zu keinem Zeitpunkt zu signifikanten Veränderungen des Ghrelinspiegels führten.

Vergleicht man die Testmahlzeit 100 g Schnitzel, 50 g Pastete, 100 g Brot mit einer sich in Essensmenge und Energiegehalt annähernd gleichender Testmahlzeit, die jedoch keine Kohlenhydratkomponente beinhaltet, so führte der Zusatz von Kohlenhydraten zu einer schnelleren Suppression von Ghrelin, gleiche Kalorien in Form von Protein und Fett führten allerdings zu einer längeren Suppression

Auch fehlte nach zusätzlichem Kohlenhydratverzehr der signifikante initiale Anstieg zum Zeitpunkt 15 min.

Der Zusatz von Kohlenhydraten bewirkte auch bei der größeren Menge einen schnelleren Abfall der Ghrelinspiegel. Der initiale Anstieg 15 Minuten nach der 1. Testmahlzeit war hier signifikant.

Das Deltamaximum der Ghrelinsuppression wird durch Kohlenhydratzusatz nicht verstärkt.

Der zusätzliche Kohlenhydratanteil und die dadurch hervorgerufenen unterschiedlichen Ghrelinspiegel hatten weder Einfluss auf die Hunger- und Sättigungskurve, noch auf die Menge der 2. Mahlzeit.

Vor der 2. Testmahlzeit waren die Ghrelinspiegel bei der mengenmäßig kleineren Kombination aus Protein/Fett und Kohlenhydraten signifikant höher im Vergleich zur doppelten Menge.

Hier kam es im Folgenden dann auch zu einer signifikant größeren 2. Testmahlzeit, allerdings erfolgte kein Ausgleich der durch die 1.Mahlzeit vorgegebenen Kalorienmenge.

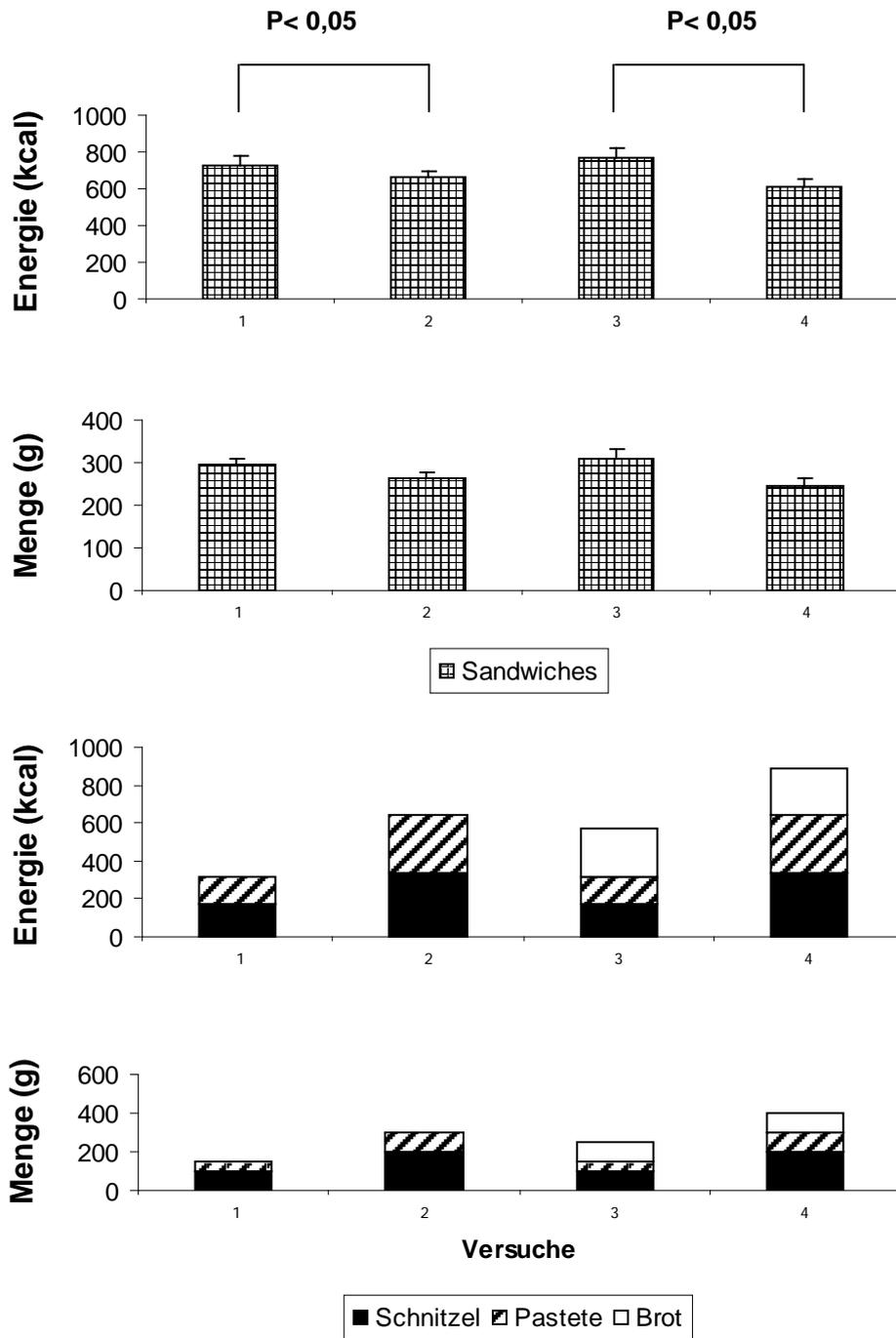


Abbildung 12:

Vergleich von Menge und Energiegehalt der bei den standardisierten Versuchen aufgenommenen Nahrung

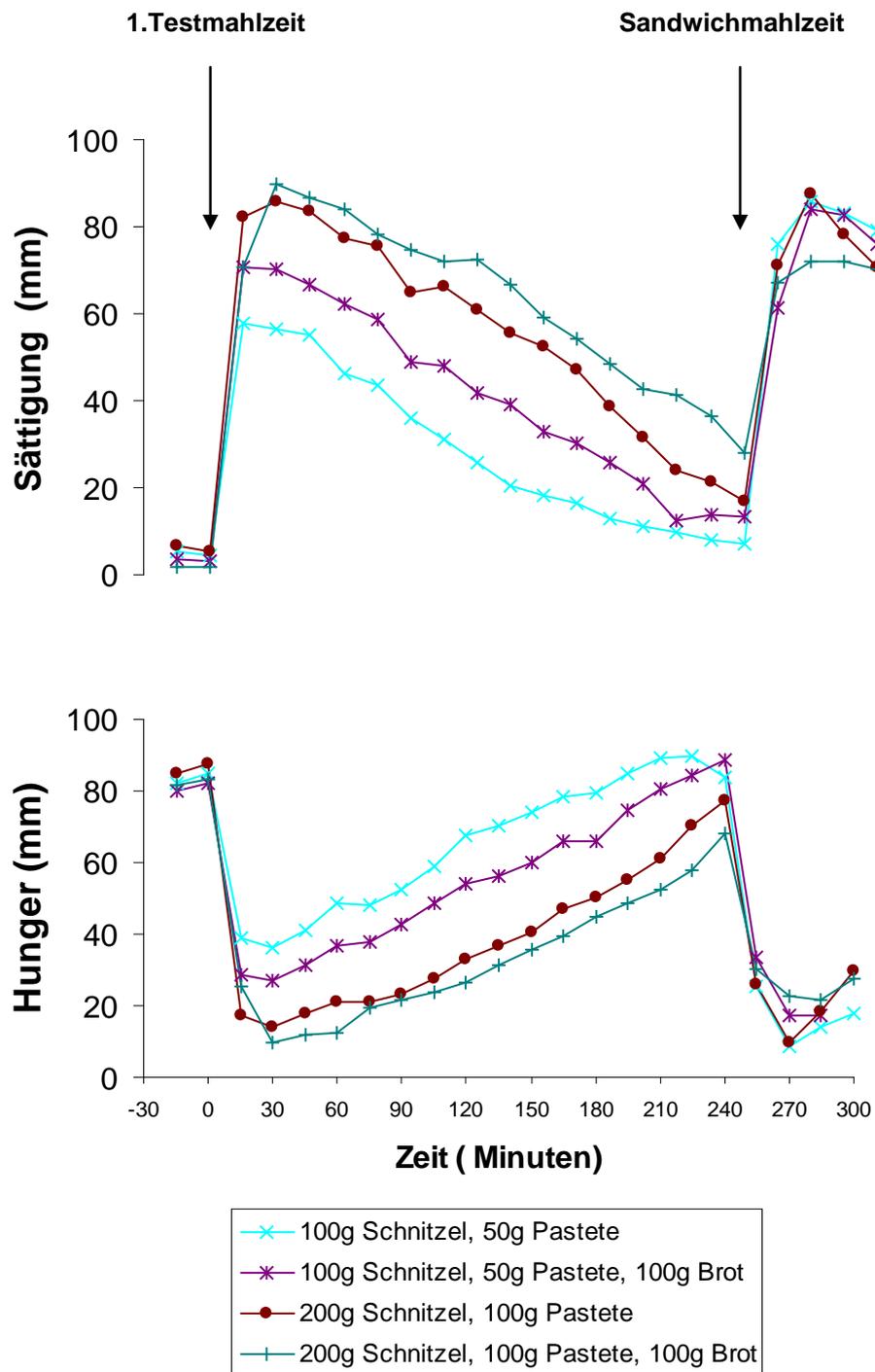


Abbildung 13:

Vergleich der Hunger -und Sättigungsverläufe der standardisierten Versuche

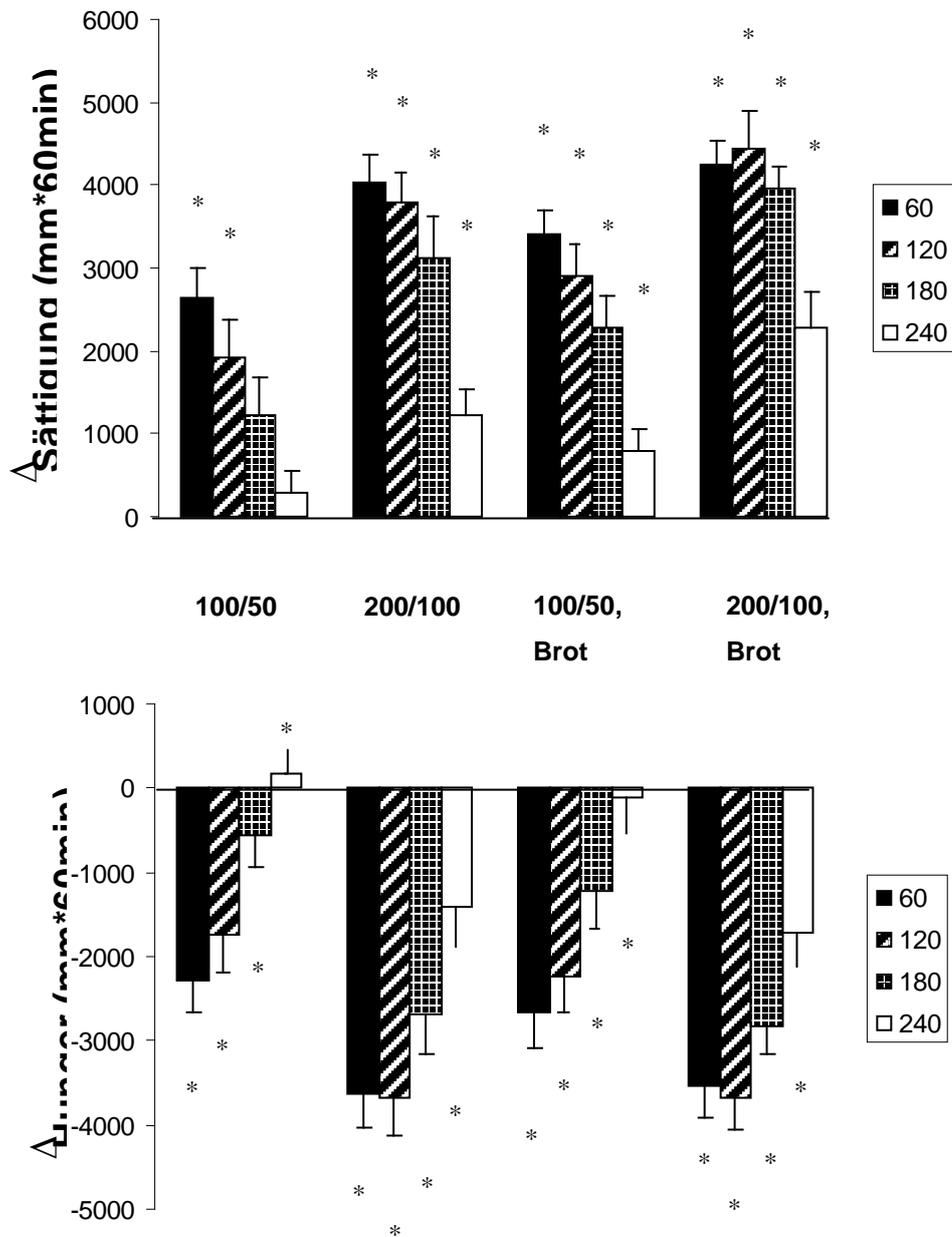


Abbildung 14:

1-Stunden-Integrale von Hunger und Sättigung der standardisierten Versuche (* = $p < 0,05$ oder weniger vs. Basalwert)

IV Diskussion

IV.1 Regulation der Nahrungsaufnahme

Aufgrund der Tatsache, dass viele Diäten mangels Patientencompliance frühzeitig abgebrochen werden, lohnt es sich, die Regulation der Nahrungsaufnahme genauer zu betrachten. Die Sättigung ist die Voraussetzung für eine gute Compliance. Ohne angenehmes Sättigungsgefühl verliert der Patient die Lust und auch die Kraft, die Ernährungsumstellung über einen längeren Zeitraum durchzuführen. Da aber nur eine längerfristige Gewichtsreduktion positive gesundheitliche Effekte bewirkt, sollte man Konzepte erarbeiten, die unter optimal sättigenden Bedingungen eine möglichst geringe Energieaufnahme beinhalten. Hierbei ist es von großer Wichtigkeit, die Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme zu berücksichtigen, um so unter realistischen Bedingungen ein Ernährungskonzept zu erstellen. Im Folgenden ein Überblick über die bislang bekannten und erarbeiteten Mechanismen der Nahrungsaufnahme.

Unser Organismus benötigt kontinuierlich Energie. Der Mensch nimmt jedoch nicht kontinuierlich Nahrung zu sich, trotzdem existiert eine langfristige Verwertung der Nahrung, die es uns ermöglicht, stets auf ein Energiedepot des Körpers zurückzugreifen. Die dazu erforderliche Energiespeicherung erfolgt hauptsächlich im Fettgewebe, welches somit den ständigen, langfristigen Energiehaushalt reguliert.

Notwendig sind aber auch Mechanismen, die akut durch die gerade aufgenommene Nahrung aktiviert werden und besonders auf deren erhebliche Variabilität in Menge und Zusammensetzung reagieren. Außerdem muss eine Verbindung zu zentralen Strukturen existieren, die dem Organismus die subjektiven Gefühle, wie Sättigung oder Hunger vermittelt. Für diese akute Regulation der Nahrungsaufnahme sind mehrere Schlüsselfunktionen, sowohl peripher, als auch zentral von Bedeutung, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

IV.1.2 Neuronale Mechanismen

Sättigungssignale entstehen beim Menschen über den Dehnungsreiz der Magenwand, den die aufgenommene Nahrungsmenge auslöst. Experimente zeigen, dass beim Menschen eine Magendehnung mittels Ballon, bzw. eine in den Magen verabreichte Mannitol-Guar-Lösung die folgende Nahrungsaufnahme verringert. Bei beiden Versuchen zeigte sich das Volumen von 400 ml als diejenige Schwelle, die Sättigung induziert (39, 101, 109).

Das Dehnungssignal des Magens wird über vagale Afferenzen und die aus dem Grenzstrang stammenden Nn. Splanchnici den übergeordneten Regulationszentren im Hypothalamus zugeleitet. Dort werden Neurotransmitter aktiviert, die für die Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung sind.

Gonzalez und Deutsch zeigten, dass die dehnungsinduzierte Sättigung durch Vagotomie unterbunden werden kann, während die Reduktion der Nahrungsaufnahme als Folge eines gefüllten Magens nicht durch Vagotomie beeinflusst wird (42).

Zugeführte Mahlzeiten führen zu einer Aktivierung der Achse Magen-Vagus-Hypothalamus. Durch Füllung des Magens wird die Freisetzung von anorektischen Peptiden von Neuronen des lateralen Hypothalamus stimuliert. Gezeigt werden konnte das u. a. bei Experimenten mit Katzen und Ratten, bei denen Testmahlzeiten zu einer Cholezystokinin (CCK)-Freisetzung aus Neuronen des lateralen Hypothalamus führt (103, 110). Da auch Wasser des gleichen Volumens zu dieser zerebralen Antwort führt, ist die Bedeutung der alleinigen Magendehnung unabhängig des Nährstoffgehaltes hervorzuheben (111).

Der Hypothalamus ist auf zentraler Ebene das integrative Zentrum für die Regulation der Nahrungsaufnahme.

Von besonderer Bedeutung der beteiligten Kerngebiete ist hierbei der an der Basis des Hypothalamus lokalisierte Nucleus arcuatus. Hier fehlt die Blut-Hirn-Schranke, so dass es sich um eine wichtige Schaltstelle zwischen den aus dem Magen-Darm-Trakt kommenden hormonellen Signalen, sowie den Neurotransmittern des ZNS handelt.

Da zwischen allen Kernen untereinander, sowie zu vielen anderen Teilen des ZNS (Nucleus tractus solitarius, Area postrema, Bulbus olfaktorius, Tractus retino-hypothalamicus, limbisches System, Kortex) neuronale Verbindungen bestehen (48, 84,

93), können auch die visuellen, olfaktorischen und gustatorischen Komponenten integriert werden.

Es gibt sowohl Neurotransmitter, welche die Nahrungsaufnahme stimulieren (orexigen) sowie solche, die diese hemmen (anorexigen).

Tabelle 2: Orexigene und anorexigene Neurotransmitter mit physiologischer Wirkung

Orexigen	Anorexigen
Neuropeptide Y (20, 118, 120)	Noradrenalin (69, 70)
Endogene Opiode (44, 54, 81, 119)	Serotonin (7)
Melanin-Concentrating Hormone (30, 76, 92)	Dopamin (70)
Ghrelin (2, 83, 143)	Cholezystokinin (102, 106)
Gamma-Aminobuttersäure (44, 57)	Glukagon-like-Peptide (67, 109, 112)
Galanin (104, 126)	α -Melanocyte-Stimulating-Hormon (89, 132)
Agouti-related Protein (30, 76, 86)	Cocaine-and Amphetamine-Regulated-Transcript (64, 66)

Die Magenfüllung nach Nahrungsaufnahme führt zu einem Gefühl der Sättigung durch die Aktivierung von anorexigenen Neuropeptiden.

Im Verlauf der Zeit nimmt das Sättigungsgefühl jedoch wieder ab, das Hungergefühl hingegen zu. In dieser Phase kommt es zur Aktivierung orexigener, also appetitanregender Neuropeptide im Hypothalamus, die den Antrieb zur erneuten Nahrungsaufnahme stimulieren.

Die Stimulation der Nahrungsaufnahme kann auf verschiedene Weise geschehen. Es gibt orexigene Hormone, die direkt zur Nahrungsaufnahme anregen, wie z.B. Ghrelin und Galanin. Andere, wie z.B. Neuropeptid Y (NPY), wirken eher indirekt, indem sie die Sättigung unterdrücken. Erstere, so genannte „Fressaktivierer“ sind also verantwortlich für den Beginn oder Antrieb zur Nahrungsaufnahme und das Wiederkehren von Hunger und Appetit nach der Verdauungsphase. Zweitere, so genannte „Sättigungsunterdrücker“ bestimmen eher die Dauer der Nahrungsaufnahme,

überspielen das eingetretene Sättigungsgefühl und vergrößern dementsprechend die Menge des Essens (113).

Allerdings ist keines dieser Neuropeptide per se unverzichtbar. So zeigen Versuche mit alleiniger Überstimulierung bzw. Antagonisierung eher bescheidene Effekte.

Kombiniert man aber z.B. die NPY-Applizierung, mit einem GLP-1-Antagonisten, so kann man einen viel größeren Effekt auf die Steigerung der Nahrungsaufnahme beobachten, als bei alleiniger NPY- Verabreichung (133). Auch chronisches Fehlen eines Faktors führt im Folgenden zu keinen bemerkenswerten Veränderungen des Körpergewichtes. So zeigen sich in Mäuseversuchen mit Knock-out-Modellen, z. B. nach selektiver Ausschaltung von GLP-1-Rezeptor (114) oder NPY -Rezeptor (50) keine Effekte. Dies bedeutet, dass es nach langfristiger und definitiver Ausschaltung eines Faktors zu kompensatorischen und gegenregulatorischen Mechanismen kommt.

Hervorgehoben werden muss die Rolle von oben genannten Neurotransmittern als akute Regulatoren, da chronisches Fehlen beteiligter Peptide, sowie chronische Überexpression zu entsprechenden gegensätzlichen Mechanismen führen. Das akute Wechselspiel und die gegenseitige Beeinflussung sind also entscheidend.

In diesem Sinne bescheinigt Kojima auch Ghrelin eine wichtige Rolle als Appetitanreger, nämlich durch seine Regulierungspotenz von NPY, AgRP und Orexin (60).

IV.1.2 Hormonelle Mechanismen

Hinweise für eine Beteiligung von Hormonen an der Regulation der Nahrungsaufnahme sind seit vielen Jahrzehnten bekannt.

So zeigen „cross-perfusions“-Experimente mit Ratten, bei denen Blut von gefütterten Tieren, nach Injektion in fastende Tiere auch deren Nahrungsaufnahme hemmt (21, 22). Außerdem stellte man anhand anderer tierexperimenteller Versuche mit Ratten fest, dass die Verabreichung von Nahrung, sowohl in den normalen Rattenmagen, als auch in einen transplantierten Zweitmagen, der folglich keine nervale Verbindung zum ZNS hat, die weitere Nahrungsaufnahme im selben Maß verringert (62). Auch über 10 Wochen beobachtete Ratten, bei denen im Vorfeld eine beidseitige Vagotomie durchgeführt wurde, zeigten keine Veränderungen in ihrem Fressverhalten, das Körpergewicht blieb ebenfalls unbeeinflusst (105). Der Verlust der nerval vermittelten

Sättigung kann also durch hormonelle Faktoren kompensiert werden, die zur akuten Regulation der Nahrungsaufnahme beitragen.

Betrachtet man die Frage nach dem Ursprung von Sättigungssignalen, so muss man die Unterschiede zwischen Mensch und Tier berücksichtigen.

Außerdem muss bei allen Versuchen kritisch beäugt werden, ob es sich bei der exogenen Nahrungszufuhr um physiologische oder, wie so oft, pharmakologische Dosen handelt.

Beim Menschen entstehen die Sättigungssignale im Magen. Es konnte beobachtet werden, dass Fettinfusionen ins Jejunum und Ileum die anschließende Nahrungsaufnahme zwar verkleinern (136, 137), jedoch handelt es sich hier um extrem hohe Verabreichungen, die auf physiologischem Wege nie den Darm erreichen würden. Das Wiederaufgreifen dieser Versuche unter physiologischeren Bedingungen, demonstrierte deutlich die Wichtigkeit des Magens und nicht des Darmes für die Erzeugung von Sättigungssignalen. So zeigt eine neuere Studie, dass sogar eine hochkalorische Fettinfusion (3 kcal/min) keinerlei Effekt auf die nachfolgende Nahrungsaufnahme hat, wenn die Verabreichung ins Duodenum erfolgt (85). Eine Nährstoffapplikation in den Magen hingegen führt im Folgenden zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme (101, 108). Auch mehrere experimentelle Tierstudien haben gezeigt, dass der Magen einen großen Einfluss auf die Regulation der Nahrungsaufnahme hat und nicht, wie oft angenommen, der Darm. So erzeugen physiologische Infusionen in den Dünndarm von Ratten keine Sättigungssignale (61). Andere Versuche zeigen, dass nur die Verabreichung einer überphysiologischen Menge in den Dünndarm von Ratten und Hunden intestinale Signale erzeugt (55, 80). Bei Affen hingegen zeigten Studien, dass Magen und Darm einen gleich wichtigen Einfluss auf die Freisetzung von Sättigungssignalen haben (40). Beim Menschen wird die Bedeutung des Magens als Ursprungsort von Sättigungssignalen durch die klinische Beobachtung unterstützt, dass gastrektomierte Patienten weder Hunger-, noch Sättigungsgefühl zeigen und lernen müssen, nach der Uhr zu essen. Dies schließt darauf, dass der Verlust der gastralen Regulationsmechanismen nicht von intestinalen Mechanismen kompensiert werden kann. Trotzdem wurde lange Zeit das im Dünndarm gebildete Cholezystokinin als wichtiges Hormon betrachtet, ein Beweis dafür, dass CCK als physiologischer Sättigungsfaktor agiert, existiert jedoch weder in normalgewichtigen, noch in übergewichtigen Menschen (106, 107). Die exogene

Verabreichung von GLP-1 führte zu einer Reduzierung der Nahrungsaufnahme durch Förderung der Sättigung (34, 46), umgekehrt zeigte die Blockade von GLP-1 mit Extendin im Folgenden eine Steigerung der Nahrungszufuhr (112). Auch andere hemmende intestinale Hormone, wie z.B. Oxyntomodulin und Peptid YY werden als potentielle Regulatoren gehandelt, jedoch kann die Reduktion der Nahrungsaufnahme nur nach Verabreichung extrem hoher Dosen beobachtet werden, wohingegen physiologische Dosen keinen Effekt zeigen (4, 15, 46, 75, 127). Unklar ist bis heute, wie groß der Beitrag dieser intestinalen Hormone innerhalb ihrer physiologischen Schwankungen ist. Überdies entscheidet letztlich das Verhältnis der Peptide zueinander, welche Empfindung signalisiert wird, da parallel zu den hemmend wirksamen, auch Transmitter aktiviert werden, die die Nahrungsaufnahme stimulieren.

Seitdem der Magen als Ursprungsort von Sättigungssignalen betrachtet wird, gerieten die gastralen Hormone Gastrin und Somatostatin wieder in die Diskussion. Auch hier konnte in Versuchen mit physiologischen Infusionen kein Effekt gezeigt werden (105).

1999 gelang es jedoch, ein neues Peptid namens Ghrelin, aus dem Magen von Ratte und Mensch zu isolieren. Hierbei handelt es sich um den ersten orexigenen Faktor, der Einfluss von Ghrelin auf die Nahrungsaufnahme und seine Interaktion mit anderen gastrointestinalen Hormonen ist noch näher zu untersuchen.

Die Regulation der tonischen Kontrolle, also der dauerhaften Energiespeicherung ist hingegen eindeutiger geklärt. Die größte Bedeutung hierfür hat das 1994 entdeckte, im weißen Fettgewebe produzierte Proteohormon, Leptin. Die Leptinkonzentration verhält sich proportional zur Fettmasse, was auf einen Beitrag des Leptins zur Energiespeicherung hinweist. Gewichtsabnahme führt zum Absinken des Leptinspiegels und kompensatorisch im Folgenden zu einer Appetitssteigerung und Förderung der Nahrungsaufnahme. Leptin kann die Hunger-/Sättigungsregulation über drei Mechanismen beeinflussen. Erstens hat es Einfluss auf die vom Magen ausgehenden afferenten Vagussignale (128, 135). Zweitens ist ebenfalls der Hypothalamus Angriffsort von Leptin. So wirkt es über zentrale Mechanismen durch Aktivierung anorexigener (16, 25), sowie Inhibierung orexigener (25, 92, 121) Peptide appetithemmend. Drittens hemmt Leptin die Freisetzung von Ghrelin, so dass auch die peripher hormonale Aktivierung der Nahrungsaufnahme abgeschwächt werden kann (72).

IV.1.3 Einfluss der verschiedenen Makronährstoffe auf Nahrungsaufnahme, Hunger und Sättigungsgefühle

Entscheidend ist, welche Nahrungszusammensetzung möglichst langfristig sättigt und die darauf folgenden Mahlzeiten merklich reduziert, so dass die gesamte Energieaufnahme verringert wird. Hinsichtlich ihres Einflusses auf Energieaufnahme, Ausmaß und Dauer des Hunger-/Sättigungsgefühls, sowie Menge nachfolgender Mahlzeiten sind die Makronährstoffe Fett, Eiweiß und Kohlenhydrate in zahlreichen Untersuchungen verglichen worden.

In mehreren Langzeitstudien ergab der Vergleich von Fett und Kohlenhydraten eine identische Nahrungsaufnahme (74, 122, 124). In Übereinstimmung stehen diese Ergebnisse mit Untersuchungen der akuten Nahrungsaufnahme, bei denen weder die Menge der verzehrten Nahrung, noch das Hunger-/Sättigungsgefühl unterschiedlich waren. Dies konnte sowohl im Vergleich von fett- und kohlenhydratreichen als auch von eiweiß- und kohlenhydratreichen Mahlzeiten gezeigt werden (29, 91)

Anstelle des Verzehrs von Testmahlzeiten bis zum Erreichen der maximalen Sättigung lässt sich der Einfluss bestimmter Nahrungsmittel auf das Hunger-/Sättigungsgefühl vergleichen, indem man zunächst eine definierte Testmahlzeit (preload) verzehren lässt und nach einem bestimmten Zeitraster die nachfolgende Nahrungsaufnahme registriert. Sind diese preloads isokalorisch, ergibt sich aufgrund der unterschiedlichen Energiedichte der verschiedenen Nahrungsmittel automatisch ein erheblicher Unterschied in der Menge des Verzehrs (51).

Bei diesen Versuchen überrascht nicht, dass kohlenhydratreiche Nahrungsmittel einen größeren sättigenden Effekt aufzeigen als fettreiche. Berücksichtigt man allerdings die Energiedichte und hält so auch das verzehrte Volumen der preloads in vergleichbarer Größe, ergeben sich keine Unterschiede zwischen Kohlenhydraten und Fetten (12, 24, 43, 97, 98, 134). In einigen Versuchen ließ sich ein stärkerer Sättigungsfaktor für Proteine als für Kohlenhydrate aufzeigen (68), der sich in Form einer größeren Nahrungsaufnahme bei der folgenden 2. Mahlzeit nach kohlenhydratreicher 1. Mahlzeit zeigte.

Auch andere Arbeiten demonstrieren einen größeren Sättigungseffekt einer eiweißreichen Mahlzeit (49, 90, 91), wo hingegen wieder andere keine entsprechenden Unterschiede hinsichtlich der Sättigung aufzeigen (29, 38, 43, 134). In einigen Studien

wird berichtet, dass es nach proteinreicher Mahlzeit subjektiv zu einer Verzögerung oder Abschwächung des Hungergefühls kommt, dies objektiv aber ohne Einfluss auf die nachfolgende Nahrungs- und Energieaufnahme ist (49, 78, 124).

Von Interesse ist, ob die Energiedichte und so der Kaloriengehalt der Nahrung zur Sättigung beitragen. Versuche von Stubbs, die verschiedene Nahrung mit variierenden Fettanteilen verglichen, zeigten, dass die Kalorienaufnahme proportional mit der Energiedichte zunimmt und nicht durch geringere Nahrungsaufnahme kompensiert wird (123). Auch Lissner konnte in einer Studie zeigen, dass mit steigendem Fettanteil der Nahrung das Körpergewicht signifikant anstieg (74). Der Verzehr von Lebensmitteln mit einem höheren Fettanteil führte zu einer größeren Energieaufnahme pro Mahlzeit, ohne jedoch das Sättigungsgefühl nachhaltig zu beeinflussen. Energieaufnahme und Energiedichte der jeweiligen Nahrung stehen in enger Beziehung zueinander. Die Energiedichte ist hierbei jedoch nicht die entscheidende Sättigungsdeterminante. Der Nährstoffgehalt der Nahrung unterstützt die Sättigung zwar, Studien zeigen jedoch, dass die aufgenommene Menge eher die entscheidende Sättigungsdeterminante darstellt (38, 39, 95, 96, 105).

Brot und Leberwurst in unterschiedlichen Mengenverhältnissen sollte von Probanden bis zum Erreichen der Sättigung gegessen werden. Bei alleinigem Verzehr von Brot wurde die Sättigung mit einer Menge von 220 ± 30 g und damit korrespondierenden 520 ± 70 kcal erreicht. Beim stufenweise Erhöhen des Leberwurstanteils, erhöht sich kontinuierlich die aufgenommene Energiemenge, bei einem Verhältnis von 1:1 liegt sie bei 920 ± 98 kcal bei einer verzehrten Menge von 290 ± 30 g. Besonders energiedichte Lebensmittel sorgen also bei gleichem Sättigungsverhalten für eine erhöhte Kalorienzufuhr und begünstigen so das Entstehen von Übergewicht.(27)

Ein anderer Ansatz verglich energiedichte und energiearme Lebensmittel bezüglich ihrer sättigenden Wirkung. Durch alle Testmahlzeiten wurde eine signifikante Erhöhung der Sättigung erreicht. Der Verzehr von Schnitzel führte hierbei zu einer Kalorienaufnahme von 551 ± 81 kcal bei einer Menge von 460 ± 68 g, von einer Auswahl an Gemüse hingegen wurden 743 ± 57 g verzehrt, bei einer Kalorienaufnahme von 140 ± 11 kcal, also weniger als ein Drittel im Vergleich zu Schnitzeln (29).

Um dies genauer zu überprüfen, befassen sich eigene Untersuchungen mit standardisierten Mahlzeiten, die sich in der Menge, jedoch nicht in der Zusammensetzung unterscheiden.

Außerdem wird bei ad libitum Versuchen die Nährstoffkombination Eiweiß mit jeweils steigendem Fettanteil näher untersucht.

Eigene Versuche zeigten, dass nach dem Verzehr der puren Eiweißmahlzeit die Sättigung nach 15 Minuten zwar vorerst auf signifikant niedrigere Werte steigt als bei den Versuchen mit Leberpastete, sich im weiteren Verlauf aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Testvarianten ergeben. Es zeigt sich ein identischer Verlauf der Sättigung, die bei allen 3 Versuchen bis zum Zeitpunkt 210 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist. (bei Schnitzel pur und 70/30 sogar bis 225 min). Auch das Hungergefühl verläuft bei allen 3 Versuchen nahezu gleich, bis zum Zeitpunkt 195 min ist es bei allen ad libitum Varianten gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Ein größerer Sättigungseffekt durch eine eiweißreiche Mahlzeit kann also nicht festgestellt werden. Die subjektiven Hunger- und Sättigungsverläufe scheinen auch unabhängig von dem Fettanteil der Nahrung zu sein. Zwar ist die Sättigung beim Versuch mit höherem Fettanteil tendenziell größer, bzw. der Hunger tendenziell geringer, jedoch zeigen sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

Auch objektiv sind keine signifikanten Unterschiede zu analysieren. Die nach 4 Stunden folgende standardisierte Testmahlzeit unterscheidet sich bei allen 3 Testvarianten weder in Menge, noch in Energiegehalt.

Bei den eigenen Versuchen führte die Erhöhung des Energiegehaltes der 1. Mahlzeit durch Erhöhung des Pastetenanteils von 30% auf 50% Gewichtsbasis zu einem höheren Kaloriengehalt, der nicht durch geringere Nahrungsaufnahme kompensiert wurde. Somit kann Lissners These unterstützt werden, dass mit steigendem Fettanteil die Energieaufnahme bedingt durch die höhere Energiedichte steigt, ohne das subjektive Sättigungsgefühl nachhaltig zu beeinflussen.

Der Einfluss von Kohlenhydraten lässt sich anhand des zweimalig verzehrten zusätzlichen Brotes in den standardisierten Versuchen analysieren. Werden zu 100 g Schnitzel, 50 g Leberpastete noch 100 g Brot verzehrt, so liegt die Sättigung mit zusätzlicher Kohlenhydratbeilage zwischen dem Zeitpunkt 105-210 min signifikant über der nach Verzehr derselben Menge ohne Brot. Die subjektive bewertete größere Sättigung hat allerdings objektiv keinen Einfluss auf die 2. Nahrungsaufnahme-im

Gegenteil, 4 Stunden nach der zusätzlichen Kohlenhydratzufuhr wird eine signifikant größere Menge an Sandwichen gegessen.

Bei Betrachtung der doppelten Menge jeweils mit und ohne zusätzliche Kohlenhydratbeilage sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sättigungsverläufe mehr zu beobachten, der Zusatz von Kohlenhydraten beeinflusst die Sättigung also nicht merklich.

Deutlich wird, dass die Nahrungsmenge das subjektive Hunger- und Sättigungsgefühl entscheidend beeinflusst.

Schon unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme erreichen die doppelten Mengen signifikant höhere Sättigungswerte, sowie signifikant niedrigere Hungerwerte als die Hälfte dieser Testmahlzeiten.

Auch das Ausmaß und die Dauer der Sättigung zeigen erhebliche Unterschiede.

Während die mengenmäßig größeren Mahlzeiten in allen folgenden 4 Stunden für gegenüber den Basalwert signifikante Veränderungen bezüglich des Hunger- und Sättigungsgefühl sorgen, wurde nach Verzehr von 100 g Schnitzel, 50 g Pastete das Hungergefühl nur bis 105 Minuten nach der 1. Mahlzeit signifikant supprimiert, die Sättigung bis zum Zeitpunkt 135 Minuten signifikant erhöht, bei zusätzlichem Brot, das Hungergefühl bis zum Zeitpunkt 150 Minuten signifikant supprimiert, die Sättigung bis zum Zeitpunkt 210 Minuten signifikant erhöht.

Die Versuche mit standardisierten Mahlzeiten können die Auswirkungen der 1. Testmahlzeit auf die Menge der 2. Nahrungsaufnahme objektivieren.

Bei den mengenmäßig größeren 1. Mahlzeiten kommt es in der 4 Stunden später erfolgenden 2. Nahrungsaufnahme zu einer signifikant reduzierten Energieaufnahme, allerdings nicht in dem Maße, dass sich die Summe der aufgenommenen Nahrungsmenge sowie Energiegehaltes beider Mahlzeiten angleicht, so dass nicht von einer wirklichen Kompensation zu sprechen ist.

Eigene Beobachtungen stützen also die Theorie, dass der Sättigungseffekt einer Mahlzeit nur geringfügig von dem Energiegehalt der Nahrung abhängt und die drei Makronährstoffe keinen nährstoffspezifischen Einfluss auf die Sättigung ausüben. Außerdem zeigt sich, dass eine Steigerung der Kalorienaufnahme durch eine höhere

Energiedichte des Nahrungsmittels nicht im Rahmen der nachfolgenden Mahlzeit kompensiert wird.

IV.2 Ghrelin

IV.2.1 Allgemein

Lange wurde nach einem gastralen Hormon mit Schlüsselfunktion für die Nahrungsregulation gesucht, bis es 1999 Kojima et al gelang, Ghrelin, ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, erstmalig aus dem Magen von Mensch und Ratte zu isolieren (58).

Der Rezeptor hingegen, für welchen Ghrelin den Liganden darstellt, wurde schon 1996 entdeckt, es handelt sich hierbei um den GHS-Rezeptor Typ 1a (Growth Hormone Secretagogues) der durch Bindung mit dem entsprechenden Hormon, eine Ausschüttung von Wachstumshormon bewirkt (52). Diese Reaktion erfolgt über die Aktivierung der Phospholipase C und darauf folgende Ca^{2+} Freisetzung aus intrazellulären Speichern (52). Außerdem kommt es durch Hemmung von Kaliumkanälen zu einem Ca^{2+} Einstrom aus spannungsabhängigen L-Kanälen (13). Es existiert noch ein anderer Subtyp des Rezeptor, der 5-TM-Domänen aufweisende Rezeptor Typ 1b, dessen Reaktionsweise allerdings noch nicht geklärt ist (41, 52). Die biochemische Besonderheit des Ghrelins besteht aus der Koppelung mit einer kurzkettigen Fettsäure an der Seringruppe in Position 3, ohne diese keine Bindung an den Rezeptor erfolgt (58, 59).

80% des im Plasma zirkulierenden Hormons wird beim Menschen in X/A-ähnlichen endokrinen Zellen der Magenmukosa gebildet, in denen weder Somatostatin noch Serotonin produziert wird (19, 71). Ghrelinbildene Zellen finden sich auch in der Hypophyse, dem Hypothalamus, dem Darm, dem Pankreas, den Nieren, der Lunge, den Hoden, der Plazenta und in Bereichen des Immunsystems- allerdings hier in viel geringerem Maße (41, 63). Ghrelinrezeptoren finden sich in fast allen Organen und Geweben, in hoher Konzentration jedoch in Hypophyse und Hypothalamus (41, 45, 52). Auch auf der Oberfläche der vagalen Neurone im Ganglion nodosum der Ratte lassen sich Ghrelinrezeptoren nachweisen. So zeigten Versuche von Date et al. dass auch die gastralen, vagalen Afferenzen von großer Bedeutung für die Weiterleitung des Ghrelinsignals sind (20).

Bei exogener Applikation zeigt sich Ghrelin als erster orexigener Faktor. Es steigert nach zentraler, in den 3. Ventrikel injizierter, Gabe bei Nagetieren die Nahrungsaufnahme (129), in einem Maße, der der Wirkung von NPY entspricht (143). Peripher verabreichtes Ghrelin zeigte hingegen nur eine kurzfristige und weniger starke Wirkung (129).

Versuche von Wren et al. hingegen zeigten, dass auch intravenöse Ghrelinapplikation die Nahrungsaufnahme steigert, und zwar signifikant gegenüber intravenösen Applikationen mit Elektrolytlösung (144).

Für eine physiologische Bedeutung des Ghrelins spricht, dass die Gabe von speziellen Rezeptorantagonisten die Nahrungsaufnahme vermindert und somit das Gewicht verringert, wie Versuche mit Mäusen zeigten (3).

Der Hauptwirkungsort von Ghrelin befindet sich im hypothalamischen Nucleus arcuatus (52, 138). Es handelt sich hier um die so genannte Schaltstelle zwischen ankommenden Signalen aus der Peripherie, deren ZNS Verschaltung und deren Weiterleitung zu efferenten neurokrinen Axen (117). Diese Zone ist auch gleichzeitig Wirkungsort vom dem anorexigenen Leptin, sowie der orexigenen Neuropeptide NPY und AgRP (33, 82). Leptin hemmt die appetitanregende Wirkung dieser beiden Peptide.

Der orexigene Effekt von Ghrelin wird durch seine Interaktionen mit NPY und AgRP erklärt. Die intracerebroventrikuläre Ghrelinapplikation führt zu einer verstärkten Geninduktion dieser beiden Neurotransmitter (83). Die Entfernung sowohl von NPY als auch von AgRP führt zu einer Aufhebung der Ghrelinwirkung, während die Zerstörung nur eines Liganden keine Folgen zeigt (14). Frühere Ergebnisse zeigen, dass Ghrelin einerseits über Neurone mit NPY als Transmitter (37, 56), andererseits über Melanokortinrezeptoren und ihre Agonisten (αMSH) bzw. Antagonisten (AgRP) (77), Einfluss auf den Energiehaushalt nimmt.

Auch wird in Rattenversuchen mit Antikörpern gegen NPY und AgRP die Ghrelinwirkung blockiert, was nahe legt, dass eine gegenseitige Beeinflussung und Kompensation zwischen den erwähnten Neurotransmittern stattfindet.

Hervorgehoben werden muss aber die Rolle Ghrelins als Teil des hormonellen Systems der akuten Regulation der Nahrungsaufnahme. Wird im Knock-out-Modell die Ghrelinwirkung langfristig und definitiv ausgeschaltet, unterscheidet sich die Nahrungsaufnahme und Gewichtsentwicklung der Versuchstiere kaum (125, 140, 141). Dies bedeutet, dass es nach chronischer Ausschaltung Ghrelins zu kompensatorischen

und gegenregulatorischen Mechanismen kommt, wie es auch bei vielen anderen Knock-out-Modellen zu beobachten ist.

Ghrelin ist Teil der neuroendokrinen gastrohypothalamischen Achse und ein potentieller Regulator für den Energiehaushalt und Metabolismus des Körpers. Der respiratorische Quotient nimmt nach exogener Ghrelingabe zu (129), was zur Hypothese veranlasst, dass eine Umstellung von Fettverbrennung auf die Oxidation von Kohlenhydraten stattfindet (36). Durch die so reduzierte zelluläre Fettverbrennung kommt es zu einem Anstieg der Fettmasse.

Langfristige Messungen bei Menschen zeigten eine Abhängigkeit des basalen Ghrelinspiegels vom jeweiligen Ernährungszustand. Nüchtern korreliert der Ghrelinspiegel negativ mit dem Body-Mass-Index (115) und dem prozentualen Körperfettanteil (130). Allgemein gilt, dass er bei Adipösen am niedrigsten, bei niedrigem Körpergewicht wie z.B. bei Anorexie oder Tumorkachexie am höchsten ist (40, 143), wobei Normalisierung des Körpergewichts auch eine Normalisierung des Ghrelinspiegels mit sich führt (18, 87).

IV.2.2 Ghrelinsekretion in Abhängigkeit von Makronährstoffen

Bereits Pavlov zeigte, dass der Anblick und der Geruch einer Speise physiologische Reaktionen mit Veränderungen der endokrinen und exokrinen Sekretion auslösen kann (88). Diese Mechanismen werden über das autonome Nervensystem, hauptsächlich efferente Bahnen des Nervus vagus, aktiviert. Um festzustellen, ob die Ghrelinsekretion durch diese kognitiven Mechanismen beeinflussbar ist, führte man so genannte Scheinfütterungen durch. Grundprinzip dieser Methode ist, dass alle Komponenten der cephalen Phase des Essens (Betrachtung, Geruch, Kauen, Schlucken) durchgeführt werden, die Nahrung im Endeffekt jedoch nicht in den Magen gelangt. Tierexperimentell wird dies durch eine Anlage einer distalen Ösophagusfistel erreicht. Diese Methode wird beim Menschen so angewandt, dass die Versuchsperson die Nahrung zwar schmeckt und kaut, anschließend aber wieder ausspuckt, gastrale Reize also verhindert werden. Scheinfütterungsexperimente von Erdmann et al. zeigten keine Veränderungen der Ghrelinspiegel (28).

Andere Versuche hingegen führten zu einem Absinken der Ghrelinspiegel (53), während die Arbeitsgruppe von Simonian nach Scheinfütterung sogar eine erhöhte Ghrelinfreisetzung beobachtet (116). Ein Beitrag von Ghrelin für die cephale Phase der Nahrungsaufnahme ist beim Menschen also weder auszuschließen, noch zu bestätigen.

Als gesichert anzusehen ist jedoch die Abhängigkeit der Ghrelinsekretion von der Makronährstoffzusammensetzung der aufgenommenen Nahrung.

So zeigen Versuche sowohl von Cummings et al., wie auch von Tschop et al., dass der Ghrelinspiegel nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit abfällt, nach 60-90 Minuten ein Minimum erreicht und anschließend wieder auf Ausgangswerte steigt (17, 131). Diese Erkenntnisse konnten in Beilagenversuchen von Erdmann et al. bestätigt werden, die zeigten, dass Nudeln, Reis und Brot eine vergleichbare Suppression von Ghrelin bewirken. Kartoffeln führten allerdings zu keiner signifikanten Ghrelinabnahme, sondern zu einem Anstieg, der sich aber nicht in einer unterschiedlichen Nahrungsaufnahme widerspiegelt (27). Weitere Versuche dieser Arbeitsgruppe beschäftigten sich mit fettreichen Mahlzeiten.

So führt eine Mahlzeit aus Schlagsahne zu einer deutlich langsameren Abnahme des Ghrelinspiegels, der nach 180 Minuten noch immer signifikant gegenüber dem

Ausgangswert erniedrigt ist. Hier könnten aber auch kombinierte Effekte aus Fetten und Kohlenhydraten eine Rolle spielen, da flüssige Sahne einen Anteil von 6 Energieprozent Kohlenhydrat enthält.

Kohlenhydratfreier Fleischkäse hingegen führt im Folgenden zu einem signifikanten Anstieg der Ghrelinspiegel. Betrachtet man die beiden Fettmahlzeiten, könnte der Kohlenhydratanteil also verantwortlich sein für den unterschiedlichen Verlauf des Ghrelins. Bestätigt werden kann diese Aussage auch durch Ergebnisse von Versuchen, bei denen Fett- und Kohlenhydratanteile im Verlauf der Versuchsreihe in verschiedenen Verhältnissen zueinander angeboten wurden. Bei einem Gewichtsverhältnis von jeweils 50% wird die Ghrelinsekretion gehemmt. Überwiegt hingegen der Fettanteil gegenüber den Kohlenhydraten, so nimmt die Hemmung der Ghrelinsekretion wieder ab (27).

Bei Kombination von fett- und eiweißreicher Fleischmahlzeit kommt es zu einer deutlichen Stimulation der Ghrelinspiegel, was darauf hindeuten könnte, dass der Fettanteil für den Anstieg der Ghrelinsekretion von untergeordneter Bedeutung ist und der postprandiale Anstieg hauptsächlich durch den Proteinanteil des Essens bedingt ist (27)

Eine reine, nur aus Putenfleisch bestehende Proteintestmahlzeit zeigte unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme einen signifikanten Ghrelinanstieg, der, bei Betrachtung der 1-Stunden-Integrale, in allen 3 auf die Mahlzeit folgenden Stunden gegenüber dem Basalwert erhöht war (28). Auch Al Awar et al. führten Versuche mit proteinreichen Testmahlzeiten durch, bei denen es allerdings zu einer Abnahme des Ghrelinspiegels kam (1). Allerdings muss hier erwähnt werden, dass die aufgenommen proteinreiche Fleischmahlzeit einen Kohlenhydratanteil von 45% aufwies.

Wie die Stimulation bzw. Suppression von Ghrelin vermittelt wird, ist noch nicht eindeutig geklärt. Auffallend jedoch ist, dass Ghrelinspiegel nach kohlenhydratreicher Nahrung stets invers zu den Insulinspiegeln verlaufen (5, 32, 79, 99). Der durch die Kohlenhydrate induzierte Insulinstieg könnte also die Ghrelinsekretion aus der Magenschleimhaut entscheidend beeinflussen. So konnte Flanagan durch intravenöse Insulininjektion eine signifikante Suppression des Ghrelinspiegels erreichen, die weder durch Eu- noch durch Hypoglykämie zu beeinflussen war, durch Hyperglykämie jedoch signifikant verstärkt wurde (32). Allerdings gibt es auch Autoren, die diese Beobachtung nicht bestätigen können (9, 100). Versuche der Arbeitsgruppe von Broglio

konnten zeigen, dass die intravenöse Gabe von Ghrelin zu einer Hyperglykämie bei gleichzeitig verminderter Insulinsekretion führt. (8).

Eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Hormone ist also anzunehmen. Eine Interaktion mit anderen gastrointestinalen Hormonen ist ebenfalls wahrscheinlich. So konnte in tierexperimentellen Versuchen gezeigt werden, dass neben Insulin, auch GLP-1, Somatostatin und Gastrin die Ghrelinsekretion hemmen, während GIP diese stimuliert (73). Auch hier wird eine Abhängigkeit der Hormonsekretion von den jeweiligen Makronährstoffen diskutiert.

Kohlenhydratkonsum führt zu GLP-1 Stimulation (31). Djurhuus et al. konnte ein inverses Verhältnis, sowohl zwischen Insulin und Ghrelin, wie auch zwischen Ghrelin und GLP-1 nach Verzehr von Kohlenhydraten feststellen (23). Allerdings bewirkt orale Glucose auch eine Stimulation von GIP (11), welches wie oben erwähnt die Ghrelinsekretion fördert. Der eigentlich ghrelinstimulierende Einfluss von GIP könnte hier unterdrückt werden von dem dominierenden Effekt von Insulin und GLP-1. GIP könnte so verantwortlich sein für den Ghrelinanstieg nach kohlenhydratfreier Proteinkost. Allerdings zeigen frühere Studien keine signifikante GIP-Erhöhung nach Verzehr verschiedener Proteintestmahlzeiten (26). Für Eiweißmahlzeiten ist der Mechanismus des Ghrelinanstiegs bisher ungeklärt.

In eigenen Versuchen führten alle Testmahlzeiten zu einem Ghrelinanstieg mit einem jeweiligen Maximum 15 Minuten nach der Nahrungsaufnahme. Dieser Anstieg ist bei 5 Versuchen gegenüber dem Basalwert signifikant. Ausnahmen bilden die beiden Versuche, die sowohl quantitativ wie auch energetisch am geringsten sind. Es bedarf offensichtlich einer Mindestmenge an Nahrung (Protein und Fett), um eine Veränderung des Ghrelinspiegels zu bewirken. Diese muss hinsichtlich der Makronährstoffe weiter untersucht werden.

Nur das Proteinmodell führt in der 1. auf die Testmahlzeit folgenden Stunde zu einer (bei Betrachtung der 1-Stunden-Integrale) signifikanten Erhöhung des Ghrelinspiegels, auch dauert der initiale Anstieg länger, die nachfolgende Suppression setzt später ein. Diesbezüglich bestätigt sich die ghrelinstimulierende Wirkung von Protein (28), die hier anscheinend über die ghrelinsupprimierende Wirkung von Fett und Kohlenhydrate dominiert. Der ghrelinsenkende Einfluss von Kohlenhydraten (17, 27, 131) kann insofern bestätigt werden, da nach Kohlenhydratzusatz der nachfolgende Ghrelinabfall

beschleunigt wird. Auch durch Zugabe von Fett zu Protein kommt es zu einer schnelleren Suppression von Ghrelin. Die gegenüber dem Ausgangswert signifikante Ghrelinsuppression erfolgt also nach Kohlenhydraten am raschesten, gefolgt von Fett und zuletzt Eiweiß.

Der von Cummings et al und Tschöp et al erfasste Abfall des Ghrelinspiegels nach kohlenhydratreicher Kost bis auf ein Minimum nach 60-90 Minuten kann insofern bestätigt werden, dass es bei den Testmahlzeiten mit zusätzlichen Kohlenhydraten trotz vorherigen Anstieg zu einem Minimum nach 90-120 Minuten kommt, dass so deutlich bei keinem Versuch beobachtet wird.

Durch den Zusatz von Kohlenhydraten kommt es zu einem, gegenüber den anderen Versuchen, beschleunigten Insulinsanstieg, er könnte eventuell die ebenfalls beschleunigte Ghrelinsuppression bedingen.

Bei den kohlenhydratfreien Mahlzeiten ist allerdings die durch den hohen Fettanteil stärkere Ghrelinsuppression unabhängig vom Insulinspiegel, da dieser bei allen 3 Versuchen nicht unterschiedlich ist.

Es sollten deswegen noch anderen Mechanismen und beteiligte Hormone in Betracht gezogen werden, die eine vermeintliche Rolle in der Ghrelinregulation besitzen.

V Zusammenfassung

Dem 1999 entdeckten gastralen Hormon Ghrelin wird eine Bedeutung für die Regulation der Nahrungsaufnahme zugesprochen, da die exogene Applikation von Ghrelin im Tierversuch und beim Menschen die Nahrungsaufnahme stimuliert.

Die Makronährstoffe Kohlenhydrat, Fett und Protein führen zu einer differentiellen Regulation der Ghrelinsekretion, wobei Kohlenhydrate die Ghrelinspiegel senken, Fett und Eiweiß jedoch zu einer Erhöhung führen könnten.

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Wechselwirkung der Makronährstoffe in komplexen Testmahlzeiten weiter untersucht werden

10 gesunde männliche Probanden nahmen an 7 verschiedenen Versuchstagen jeweils in Kaloriengehalt und Makronährstoffzusammensetzung variierende Testmahlzeiten zu sich. In regelmäßigen Abständen wurde Ghrelin, Insulin und Glukose im Blut der Probanden bestimmt, sowie deren subjektives Hunger –und Sättigungsgefühl registriert.

Eine kohlenhydratfreie Testmahlzeit aus 100 g Schnitzel und 50 g Leberpastete führte zu keiner signifikanten Änderung der Plasmaghrelinspiegel. Wurde die Menge der Testmahlzeit verdoppelt, fiel der Ghrelinspiegel nach 90 Minuten signifikant ab und blieb für die Zeitdauer von 240 min signifikant unter dem Ausgangsniveau.

Durch den Kohlenhydratzusatz zu Fett und Eiweiß wurde der Abfall des Ghrelinspiegels beschleunigt und war bereits nach 60 Minuten signifikant nachweisbar, parallel zum Anstieg des Insulin. Die Dauer des Ghrelinabfalls wird durch Kohlenhydrate nicht beeinflusst. Die unterschiedlichen Makronährstoffzusammensetzungen und die dadurch hervorgerufenen differentiellen Ghrelinspiegel haben weder Einfluss auf die Hunger- und Sättigungskurve, noch auf die Menge einer nachfolgenden 2. Mahlzeit.

Nach den vorliegenden Ergebnissen hat der Kaloriengehalt einer Mahlzeit per se keine entscheidende Bedeutung für die Regulation der Ghrelinfreisetzung. Von wesentlich größerer Bedeutung ist die Makronährstoffzusammensetzung und die damit verbundene Veränderung anderer Hormone wie Insulin.

VI Literaturverzeichnis

1. **Al Awar R, Obeid OA, Hwalla N, Azar S** Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci*, 2005.
2. **Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katssuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M** Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 52: 947-952, 2003.
3. **Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niijima A, Fujimo MA, Kasuga M** Ghrelin is a appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 120: 337-345, 2001.
4. **Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le RC, Withers DJ, Frost GS, Ghattei MA, Bloom SR** Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 349: 941-948, 2003.
5. **Blom W, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks H** Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr* 81 (2): 367-375, 2005.
6. **Blundell J, Rogers P, Hill A** Evaluating the satiating power of foods: Implications for acceptance and consumption In: Solms J (ed). *Chemical composition and sensory properties of food and their influence on nutrition*. London: Academic Press, pp. 205-219, 1988.
7. **Blundell JE** Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 23: 1537-1552, 1984.
8. **Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Van Der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E** Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *Clin Endocrinol Metab* 86: 5083-5086, 2001.
9. **Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferre B** Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1902-1906, 2002.
10. **Callahan HS, Cummings D, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS** Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load

- but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1319-1324, 2004.
11. **Cataland S, Crockett SE, Brown JC, Mazzaferri EL** Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulation by oral glucose in man. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 223-228, 1974.
 12. **Cecil JE, Castiglione K, French S, Francis J, Read NW** Effects of intragastric infusions of fat and carbohydrate on appetit ratings and food intake from a test meal. *Appetite* 30: 65-77, 1998.
 13. **Chen C, Wu D, Clarke IJ** Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J Endocrinol* 148: 381-386, 1996.
 14. **Chen HY, Trumbauer M, 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** Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145 (6): 2604-2606, 2004.
 15. **Cohen MA, Ellis SM, Le RC, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR** Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4696-4701, 2003.
 16. **Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Cone RD, Low MJ** Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411: 480-484, 2001.
 17. **Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS.** A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714-171, 2001.
 18. **Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ** Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J med* 346: 1623-1630, 2002.
 19. **Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M** 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, 2000.
 20. **Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M** The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123: 1120-1128, 2002.

21. **Davis JD, Gallagher RJ, Ladove RF, Turausky AJ** Inhibition of food intake by a humoral factor. *J Comp Physiol Psychol* 67: 407-414, 1969.
22. **Davis JD, Gallagher RJ, Ladove RF** Food intake controlled by a blood factor. *Science* 157: 1247-1248, 1967.
23. **Djurhuus CB, Hansen TK, Gravholt C, Orskov L, Hosoda H, Kangawa K** Circulating levels of ghrelin and GLP-1 are inversely related during glucose ingestion. *Horm Metab Res* 34: 411-413, 2002.
24. **Driver CJ** The effect of a high-protein or high carbohydrate meal on subjective motivation to eat and food preferences. *Nutr Behaviour* 3: 133-144, 1988.
25. **Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ashima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK** Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*, 23: 775-786, 1999.
26. **Elliott RM, Morgan ML, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V** Glucagon-like peptide-1(7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 138: 159-166, 1993.
27. **Erdmann J** Die Bedeutung von Ghrelin für die Regulation der Nahrungsaufnahme. Habilitationsschrift, 2006.
28. **Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V** Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regular Pept* 116 (1-3): 101-107, 2003.
29. **Erdmann J, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V** 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, 2004.
30. **Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD** Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385: 165-168, 1997.
31. **Fehmann HC, Goke R, Goke B** Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose dependent insulin releasing polypeptide *Endocr Rev* 16: 390-410, 1995.
32. **Flanagan DE, Evans ML** The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E313-E316, 2003.
33. **Flier JS** Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116: 337-350, 2004.

34. **Flint A, Raven A, Astrup A, Holst JJ** Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 101: 515-520, 1999.
35. **Flint A, Raven A, Blundell J, Astrup A** 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, 2000.
36. **Friedman MI** Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 67: 513s-518s, 1998.
37. **Gehlert DR** Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 33: 329-338, 1999.
38. **Geliebter A** Effects of equicaloric loads of protein, fat and carbohydrate on food intake in the rat and man. *Physiol Behav* 22: 267-273, 1979.
39. **Geliebter A** Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 44: 665-668, 1988.
40. **Gibbs J, Maddison SP, Rolls ET** Satiety role of the small intestine examined in sham-feeding rhesus monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 95: 1003-1015, 1981.
41. **Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M** The tissue distribution of the mRNA of Ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2988-2991, 2002.
42. **Gonzalez MF, Deutsch JA** Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distension. *Science*: 165-167, 1978.
43. **de Graaf C, Hulshof T, Weststrate JA, Jas P** Short-term effects of different amounts of protein, fats and carbohydrates on satiety. *Am J Clin Nutr* 55: 33-38, 1992.
44. **Grandison L, Guidotti A** Stimulation of food intake by muscimol and beta endorphin. *Neuropharmacology* 16: 533-536, 1977.
45. **Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD** Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol* 48: 23-29, 1997.
46. **Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C** Glucagon-like peptide 1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 44: 81-86, 1999.

47. **Hauer H** Komorbiditäten und Komplikationen der Adipositas. In: Uni Med (ed). Adipositas -Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem. London, Boston: International Medical Publishers: 30-36, 2003.
48. **Hendrickson AE, Wagoner N, Cowan WM** An autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Zellforsch Mikrosk Anat* 135: 1-26, 1972.
49. **Hill AJ, Blundell JE** 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, 1986.
50. **Hollopeter G, Erickson JC, Seeley RJ, Marsh DJ, Palmiter RD** Response of neuropeptide Y-deficient mice to feeding effectors. *Regul Pept* 75-76: 383-389, 1998.
51. **Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E** A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr* 49: 675-690, 1995.
52. **Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin DL, et al** A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273: 974-977, 1996.
53. **Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, Kangawa K, Kimura H** Elevated plasma ghrelin level in underweight patients. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 879-882, 2004.
54. **Jackson HC, Sewell RD** Are delta-opioid receptors involved in the regulation of food and water intake? *Neuropharmacology* 24: 885-888, 1985.
55. **Janowitz HD, Grossmann M** Some factors affecting food intake of normal dogs and dogs with esophagostomy and gastric fistulas. *Am J Physiol* 159: 143-148, 1948.
56. **Kamegai J, Tamura H, Shimizu S, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I** Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 50: 2438-2443, 2001.
57. **Kelly J, Alheid GF, Newberg A, Grossmann SP** GABA stimulation and blockade in the hypothalamus and midbrain: effects on feeding and locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 7: 537-541, 1977.
58. **Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999.
59. **Kojima M, Kangawa K** Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. *Curr Opin Pharmacol* 2: 665-668, 2002.

60. **Kojima M, Kangawa K** Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 85:495-522. Ghrelin-structure and function. *Physiol Rev* 85: 495-522, 2005.
61. **Koopmans HS** Jejunal signs in hunger satiety. *Behav Biol* 14: 309-324, 1975.
62. **Koopmans HS** A stomach hormone that inhibits food intake. *J Auton Nerv System* 9: 157-171, 1983.
63. **Korbonits M Kojima M, Kangawa K, Grossman AB** Presence of ghrelin in normal and adenomateous human pituitary. *Endocrine* 14: 101-104, 2001.
64. **Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribl U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S** Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393: 72-76, 1998.
65. **Kurscheid T, Lauterbach K** The cost implications of obesity for health care and society. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22 (Suppl.1): S3-S5, 1998.
66. **Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vecchia SE, Smith Y, Kuhar MJ** CART peptides in the central role of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 29: 293-298, 1998.
67. **Lambert PD, Wilding JPH, Ghatei MA, Bloom SR** A role for GLP-1(7-36)NH₂ in the central control of feeding behavior. *Digestion* 54: 360-361, 1993.
68. **Latner JD, Schwartz M** The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. *Appetite* 33: 119-128, 1999.
69. **Leibowitz SF** Brain monoamines and peptides: role in the control of eating behavior. *Fed Proc* 45: 1396-1402, 1986.
70. **Leibowitz SF, Brown O, Tretter RJ** Peripheral and hypothalamic injections of a adrenergic and dopaminergic receptor drugs have specific effects on nutrient selection in rats. *Proc East Psychol Assoc* 53: 136, 1982.
71. **Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Perrotta N, Bacci V, Basso MS, Basso N, Di MU** Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4227-4231, 2003.
72. **Lippl F, Erdmann J, Atmatzidis S, Schusdziarra V** Direct effect of leptin on gastric ghrelin secretion. *Horm Metab Res* 37: 123-125, 2005.
73. **Lippl F, Kircher F, Erdmann J, Allescher HD, Schusdziarra V** Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regular Pept* 119: 93-98, 2004.

74. **Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ, Kalkwarf HJ, Roe DA** Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr* 46: 886-892, 1987.
75. **Long SJ, Sutton JA, Amae WB, Giouvanoudi A, Spyrou NM, Rogers PJ, Morgan LM** No effect of glucagons-like-peptide-1 on short-term satiety and energy intake in man. *Br J Nutr* 81: 273-279, 1999.
76. **Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, Luther M, Chen W, Woychik RP, Wilkinson WO** Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 371: 799-802, 1994.
77. **Marks DL, Cone RD** Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease. *Recent Prog Horm Res* 56: 359-375, 2001.
78. **Marmonier C, Chapelot D, Fantino M, Louis-Sylvestre J** Snacks consumed in a nonhungry state have poor satiating efficiency: influence of snack composition on substrate utilization and hunger. *Am J Clin Nutr* 76: 518-528, 2002.
79. **Mohlig M, Spranger J, Otto B, Ristrow M, Tschop M, Pi-Sunyer F** Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 25: RC36-RC38, 2002.
80. **Mook D** Oral and postingestional determinants of the intake of various solutions in rats with esophageal fistulas. *J Comp Physiol Psychol* 56: 645-659, 1963.
81. **Morley JE, Levine AS** Dynorphin(1-13) induces spontaneous feeding in rats. *Life Sci* 29: 1901-1903, 1983.
82. **Morton GJ, Schwartz MW** The NPY/AgRP neuron and energy homoestasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: S56-S62, 2001.
83. **Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S** A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409: 194-198, 2001.
84. **Norgren R, Leonard CM** Ascending central gustatory pathways. *J Comp Neurol* 150: 217-237, 1973.
85. **Oesch S, Degen L, Beglinger C** Effect of a protein preload on food intake and satiety feelings in response to duodenal fat perfusions in healthy male subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R1042-R1047, 2005.
86. **Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS** Antagonism of central melanocotin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278: 135-138, 1997.

87. **Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M** Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 145: 669-673, 2001.
88. **Pavlov IP** The work of digestive glands. In: Griffin C (ed). London, 1902.
89. **Poggioli R, Vergoni AV, Bertolini A** ACTH-(1-24) and alpha-MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate agonists. *Peptides* 7: 1006-1035, 1986.
90. **Poppit SD, McCormack D, Buffenstein R** Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean woman. *Physiol Behav* 64: 279-285, 1998.
91. **Porrini M, Crovetto R, Testolin G, Silva S** Evaluation of satiety sensations and food intake after different preloads. *Appetite* 25: 17-30, 1995.
92. **Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E** A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380: 243-247, 1996.
93. **Ricardo JA, Koh ET** 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, 1978.
94. **Risannen AM** The economic and psychosocial consequences of obesity. *Ciba Found Symp* 201: 194-201, 1996.
95. **Rolls BJ, Bell EA** Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 53 (Suppl.1): S166-S173, 1999.
96. **Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC, Kilara A, Panyam D, Pelkman CL, Smith GP, Thorwart ML** Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr* 67: 1170-1177, 1998.
97. **Rolls BJ, Hetherington M, Burley VJ** The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav* 43: 145-153, 1988.
98. **Rolls BJ, Kim S, McNelis AL, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH** Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 260 (R 756-R763): 756-763, 1991.

99. **Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinaguoda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R** Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3997-4000, 2002.
100. **Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A** Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes* 52: 16-20, 2003.
101. **Schick RR, Erdmann J, Schusdziarra V** Appetit-und Sättigungsregulation. In: "Adipositas, Ursachen und Therapie" Wechsler JG (Hrsg), Blackwell Verlag, 2. Auflage 131-143, 2003.
102. **Schick RR, Harty JG, Yaksh TL, Go VLW** Sites in the brain at which cholecystokinin octapeptide (CCK-8) acts to suppress feeding in rats: a mapping study. *Neuropharmacology* 29: 109-118, 1990.
103. **Schick RR, Reilly W, Yaksh TL, Roddy DR, Go VLW** Neuronal cholecystokinin-like immunoreactivity is postprandially released from primate hypothalamus. *Brain Res* 418: 20-26, 1987.
104. **Schick RR, Samsami S, Zimmermann JP, Eberl T, Endres C, Schusdziarra V, Classen M** Effect of galanin on food intake in rats: involvement of lateral and ventromedial hypothalamic sites. *Am J Physiol* 264: R355-R361, 1993.
105. **Schick RR, Schusdziarra V** Regulation of food intake. In: Ditschuneit H Gries F, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (Hrsg.). *Obesity in Europe*. John Libbey, London 335-348, 1993.
106. **Schick RR, Schusdziarra V, Endres C, Eberl T, Classen M** Putative sleep factors and satiety in rats: role of cholecystokinin (CCK) and delta sleep inducing factor (DSIP). *Neuropeptides (Life Sci Adv)* 10: 41-48, 1991.
107. **Schick RR, Schusdziarra V, Mössner J, Neuberger J, Schröder B, Segmüller R, Maier V, Classen M** Effect of CCK on food intake in man: physiological or pharmacological effect? *Z Gastroenterol* 20: 53-58, 1991.
108. **Schick RR, Schusdziarra V, Schröder B, Classen M** Effect of intraduodenal or intragastric nutrient infusions on food intake in humans. *Z Gastroenterol* 29: 637-641, 1991.
109. **Schick RR, vom Walde T, Zimmermann JP, Schusdziarra V, Classen M** Glucagon-like peptide 1- a novel brain peptide involved in feeding regulation. In:

- Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG, ed. Obesity in Europe. John Libbey, London 363-367, 1993.
110. **Schick RR, Yaksh T, Go VLW** An intragastric meal releases the putative satiety factor cholecystokinin from hypothalamic neurons in cats. *Brain Res* 370: 349-353, 1986.
 111. **Schick RR, Yaksh T, Roddy DR, Go VLW** Release of hypothalamic cholecystokinin in cats: effects of nutrient and volume loading. *Am J Physiol* 256: R248-R254, 1989.
 112. **Schick RR, Zimmermann JP, Schusdziarra V, Classen M** Role of endogenous GLP-1-(7-36)-amide in hypothalamic regulation of satiety in rats. *Gut* 37: [Suppl.2] A 118, 1997.
 113. **Schusdziarra V, Erdmann J** Kohlenhydrate in der Regulation von Hunger und Sättigung. *Aktuelle Ernähr Med* 31: Suppl 1: 17-27, 2006.
 114. **Scrocchi LA, Hill ME, Saleh J, Perkins B, Drucker DJ** Elimination of glucagon-like-peptide 1R signaling does not modify weight gain and islet adaption in mice with combined disruption of leptin and GLP-1 action. *Diabetes* 49: 1552-1560, 2000.
 115. **Shiyya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S** Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion *J Clin Endocrinol Metab* 87: 240-244, 2002.
 116. **Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP** Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferent stimulation mediating ghrelin release. *Neurogastroenterol Motil* 17: 348-354, 2005.
 117. **Spiegelman BM, Flier** Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104: 531-543, 2001.
 118. **Stanley BG, Daniel DR, Chin AS, Leibowitz SF** Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 6: 1205-1211, 1985.
 119. **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. Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opioid agonists: a cannula-mapping study. *Pharma Biochem Behav* 31: 825-832, 1989.
 120. **Stanley BG, Leibowitz S** Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci* 35: 2635-2642, 1984.

121. **Stephens TW, Basinsky M, Bristow PK, Bue-Vallesky JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, et al** The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377: 530-531, 1995.
122. **van Stratum P, Lussenburg RN, van Wezel LA, Vergroessen AJ, Cremer HD** The effect of dietary carbohydrate: fat ratio on energy intake by adult women. *Am J Clin Nutr* 31: 206-212, 1978.
123. **Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatroyd PR, Prentice AM** 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, 1995.
124. **Stubbs RJ, van Wyk, Johnstone AM, Harbron CG** Breakfast high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Eur J Clin Nutr* 50: 409-417, 1996.
125. **Sun Y, Ahmed S, Smith RG** Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 23: 7973-7981, 2003.
126. **Tempel DL, Leibowitz SF, Leibowitz KJ** Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides* 9: 309-314, 1988.
127. **Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ** Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22: 1137-1143, 1999.
128. **Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV** Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(suppl 1.): 22-28, 1999.
129. **Tschop M, Smiley DL, Heiman ML** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908-913, 2000.
130. **Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML** Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50: 707-709, 2001.
131. **Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C** Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 24: RC19-RC21, 2001.
132. **Tsuji S, Bray GA** Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin. *Brain Res Bull* 23: 165-169, 1989.
133. **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** A role for glucagon-like-peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379: 69-72, 1996.
134. **Voizzo R, Wittert G, Cocchiario C, Tan WC, Mudge J, Fraser R, Chapman I** Similar effects of foods high in protein, carbohydrate and fat on subsequent spontaneous food intake in healthy individuals. *Appetite* 40: 101-107, 2003.
135. **Wang HY, Tache Y, Sheibel AB, Go VLW, Wei JY** Two types of leptin-responsive gastric vagal afferent terminals: an in vitro single-unit study in rats. *Am J Physiol* 273 (R833-R837): 833-837, 1997.
136. **Welch I, Saunders K, Read NW** Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology* 89: 1293-1297, 1985.
137. **Welch IM, Sepple CP, Read NW** Comparisons of the effect on satiety and eating behaviour of infusion of lipid into the different regions of the small intestine. *Gut* 29: 306-311, 1988.
138. **Willesen MG, Kristensen P, Romer J** Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 70: 306-316, 1999.
139. **Wolf AM, Colditz GA** Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obesity Res* 6: 97-106, 1998.
140. **Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, Moncrieffe M, Thabet K, Cox HJ, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Sleeman MW** Deletion of ghrelin reveals no effect on food intake, but a primary role in energy balance. *Obes Res* 12: 170, 2004.
141. **Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, Moncrieffe M, Thabet K, Cox HJ, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Sleeman MW** Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influence metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 8227-8232, 2004.
142. **Wren AM, Small JC, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR** Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50: 2540-2547, 2001.
143. **Wren AM, Small JC, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR** The novel hypothalamic peptide

ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 141: 4325-4328, 2000.

144. **Wren AM, Seal LJ, Cohen JA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatgei MA, Bloom SR** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5992-5995, 2001.

VII Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Volker Schusdziarra danke ich für die Vergabe des Themas und für die wertvolle Betreuung. Des Weiteren danke ich ihm für sein großes Interesse und seine stete Bereitschaft zur Diskussion.

Für die große Mithilfe und freundliche Unterstützung möchte ich mich ganz besonders bei Dr. Erdmann, Frau Hausmann und Frau Tholl bedanken.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank den Probanden für ihre mir entgegengebrachte Zeit und Geduld, sowie meiner Familie und meinen Freunden für den ständigen Beistand.