

Das Körpergewicht wird durch das Verhältnis von Energieaufnahme und -abgabe reguliert. Hauptursache für Übergewicht und Adipositas ist eine positive Energiebilanz. Zum Essen verführen in unserer Überflussgesellschaft viele externe Faktoren, die es früher in dieser Form nicht gab. Die physiologischen Sättigungsmechanismen sind häufig zu „schwach“, um dem zu widerstehen. Dadurch pendelt sich das Energiegleichgewicht oft bei einem erhöhten Körpergewicht ein. Im Folgenden werden die Mechanismen dargestellt, die den Verzehr steuern und damit auch das Körpergewicht weitgehend bestimmen.

Hunger und Sättigung



Prof. Dr. Wolfgang Langhans
Institut für Lebensmittelwissenschaft, Ernährung und Gesundheit
ETH Zürich
Schorenstr. 16
CH-8603
Schwerzenbach
E-Mail: wolfgang-langhans@ethz.ch

Interessenkonflikt
Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Annahmen und Fakten

Gemäß WHO waren im Jahr 2005 weltweit etwa 1,6 Milliarden Menschen übergewichtig und etwa 400 Millionen adipös. Die Ursachen sind bekannt: Wir essen zu viel und bewegen uns dafür zu wenig. Reduzierte Bewegung kann aber nicht an der Adipositasendemie schuld sein, weil die durchschnittliche physische Aktivität der Bevölkerung in Nordamerika und Europa über die letzten 30 Jahre nicht abnahm [1]. Zudem zeigt ein Vergleich der Körpergewichtsentwicklung von Kindern und Erwachsenen mit der Energieaufnahme in den USA zwischen 1970 und 2000, dass dort – und vermutlich auch in Europa – die Zunahme der Energieaufnahme über diese Zeit allein ausreichend ist, um den beobachteten Gewichtsanstieg zu erklären [2]. Generell scheint Übergewicht somit primär durch eine Zunahme der Energieaufnahme bedingt zu sein.

Das Körpergewicht wird langfristig erstaunlich konstant gehalten: Eine 70 kg schwere Person verzehrt bis zum Alter von 60 Jahren etwa 230 Millionen kJ. Läge die tägliche Energieaufnahme kontinuierlich nur 2 % über oder unter dem Bedarf (eine eher geringe Abweichung für einen physiologischen Parameter), müsste die Person entweder dreimal so viel wiegen oder schon lange tot sein. In der Realität wären die Auswirkungen na-

türlich weniger dramatisch, weil aufgenommene Energie nicht zu 100 % in Fett umgewandelt wird und mit zunehmendem Gewicht auch der Energieverbrauch steigt. Für eine effiziente Regulation spricht jedoch auch, dass experimentell induzierte Zu- oder Abnahmen des Körpergewichts durch Veränderungen von Energieaufnahme und -abgabe erstaunlich exakt kompensiert werden [3, 4]. Allerdings wird das Körpergewicht nicht um einen fixen Sollwert („set point“) reguliert, sondern variiert in Abhängigkeit von Umweltfaktoren und Alter innerhalb einer durch den Genotyp vorgegebenen Bandbreite („settling point“)(◆Abbildung 1) [3].

Heute wie früher gibt es eine untere Grenze des Körpergewichts, unterhalb derer die Fortpflanzung stoppt. Früher begrenzte die Evolution das Gewicht auch nach oben. Unsere Ahnen waren häufige Beute von Raubtieren, womit übergewichtige, langsame Individuen nicht lange überlebten [5]. Diese „obere Begrenzung“ fehlt heute. Übergewicht bietet aber auch keinen Selektionsvorteil, was die heutige Gewichtsverteilung der Bevölkerung in den Industrienationen erklärt [5]. Die Evolution erklärt auch, warum wir besser vor Unterernährung als vor Überernährung geschützt sind. Für unsere Vorfahren war es überlebenswichtig, mit verfügbarer Nahrungsenergie effizient umgehen und im



Hunger und Sättigung werden durch ein komplexes System physiologischer Abläufe ausgelöst, aber auch stark durch soziale und psychologische Faktoren beeinflusst

Körper viel Energie speichern zu können, um für Mangelzeiten gerüstet zu sein. Auch dass wir so richtig „zuschlagen“ können, wenn das Essen appetitlich aussieht und gut schmeckt [6], war früher nützlich. Diese Fähigkeit ließ unsere Ahnen nämlich eine nachfolgende Mangelzeit ebenfalls besser überleben. Heute treten erzwungene Fastenzeiten in den Industrienationen nicht mehr auf, sondern wir sind mit einem Überfluss von gut schmeckender und oft energiedichterer Nahrung konfrontiert. So eine Situation führt bei Versuchstieren unweigerlich zu Fettsucht [7].

gegen ernährungsphysiologisches oder medizinisches Wissen. WESTENHÖFER und PUDEL [9] befragten Personen, worauf sie bei der *Ernährung* bzw. beim *Essen* besonders Wert legen. Während die erste Frage ernährungsphysiologisches Wissen aufdeckte, belegten die Antworten auf die Frage nach dem Essen, dass die von CABANAC [10] als Prinzip der Verhaltenssteuerung postulierte Genussmaximierung auch für das Essen gilt; Freude und Genuss dominierten klar [9]. Im Überfluss des Schlaraffenlandes „essen die meisten Menschen somit anders, als sie sich ernähren sollten“ (Volker PUDEL).

Schmackhaftigkeit und Genuss

Beim Essen genießen wir vor allem den Geschmack der Speisen, der aus der Kombination von chemischen (gustatorischen und olfaktorischen), mechanischen und thermischen Stimuli resultiert. Der Geschmack hilft beim Erkennen der Nahrung, determiniert den Genuss (= Schmackhaftigkeit) und ist wichtig für die Nahrungswahl. Dabei ist die Schmackhaftigkeit keine konstante oder genau definierbare Eigenschaft von Speisen, sondern beschreibt das Ergebnis der Verarbeitung der sensorischen Information im Gehirn. Die Schmackhaf-

Warum wir essen

Grundlagen

Die Regulation der Energiehomöostase über das Essen erfolgt über eine Modulation der Häufigkeit und/oder Größe von Mahlzeiten. Beginn und Ende spontaner Mahlzeiten werden durch periphere Signale bestimmt. Diese resultieren aus der sensorischen Erfassung der Nahrung, aus der Anwesenheit von Nährstoffen und deren Abbauprodukten im Verdauungstrakt sowie aus der Verstoffwechslung resorbierter Nährstoffe [8]. Die Übermittlung der Signale ans Gehirn erfolgt über afferente Nerven und über das Blut.

Hunger oder Streben nach Genuss

Wirklicher Hunger ist heute eher selten. Oft verführt uns vielmehr der erwartete Genuss zum Essen, auch

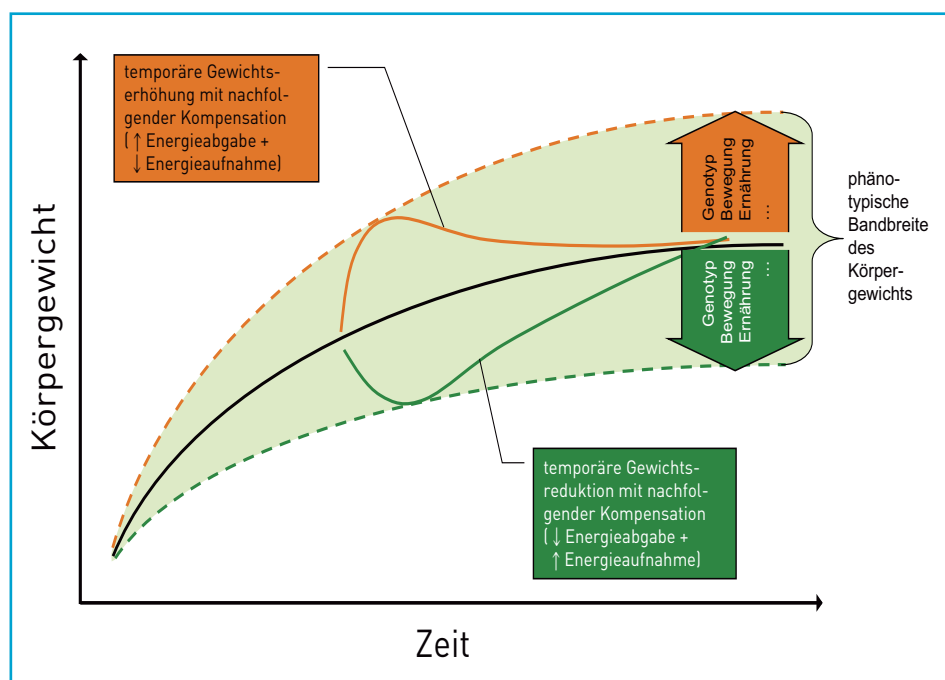


Abb. 1: Regulation des Körpergewichts. Genotyp und permanente äußere Einflüsse bestimmen die Bandbreite, innerhalb der das Körpergewicht durch Veränderungen von Energieaufnahme und -abgabe homöostatisch reguliert wird

tigkeit besitzt zwei Dimensionen, die hedonische Bewertung („liking“) und die Motivation, in den Genuss der betreffenden Speise zu kommen („wanting“) [11]. Ein Maß dafür ist beispielsweise, wie viel jemand zu zahlen bereit ist, um eine Speise zu bekommen.

Schmackhaftigkeit und Mahlzeitgröße

Die Schmackhaftigkeit beeinflusst, wie schnell und wie viel man isst [6]. Sie nimmt beim Essen ab, d. h. die subjektive Bewertung des Geschmacks verändert sich. Dieser Effekt ist spezifisch für den Geschmack der jeweiligen Speise, deren Verzehr dadurch gehemmt wird (= sensorisch-spezifische Sättigung) [12]. Etwas anderes wird jedoch oft noch gerne gegessen. Bei einem mehrgängigen Menü isst man somit mehr als bei einer Mahlzeit, die nur aus einem Gericht besteht.

Angeborene und erlernte Vorlieben und Abneigungen

Einige Präferenzen (süß, leicht salzig, fettig) und Aversionen (bitter und weniger ausgeprägt auch sauer) für

gustatorische Stimuli sind *angeboren* [11]. Unmittelbar nach der Geburt schmeckt Umami in Wasser gelöst offenbar neutral, induziert aber auch zu diesem Zeitpunkt bereits eine positive Reaktion, wenn es in Suppe präsentiert wird [13]. Möglicherweise helfen uns angeborene Vorlieben für und Abneigungen gegen gustatorische Stimuli, lebensnotwendige Nährstoffe (Energie, Salz, Protein) zu finden und potenziell schädliche Inhaltsstoffe (bitter und sauer) zu meiden.

Primär wird die Nahrungswahl jedoch durch *erlernte* Präferenzen und Aversionen gesteuert. Solche Lernprozesse finden bei jedem Essen statt [14]. Die Sättigungswirkung von Speisen und andere positive Effekte generieren dabei einen „Belohnungseffekt“, der mit dem Geschmack assoziiert wird und fortan zur Bevorzugung dieser Speisen führt. Umgekehrt können Störungen des Befindens über solche Assoziationen zu Ablehnung führen. Besonders gut funktioniert dieses Lernen, wenn man etwas probiert, was neu ist oder intensiv schmeckt. Externe Faktoren, etwa die Umgebung oder Erinnerungen, beeinflussen den Lernprozess ebenfalls (◆ Abbildung 2). Zudem gibt es peri-

natale Prägungen, die durch das Essen der Mutter während Schwangerschaft und Stillzeit induziert werden. So bevorzugen Kinder später die Geschmackseindrücke, die sie im Mutterleib oder mit der Muttermilch kennen gelernt haben.

Klassische Konditionierung

Essen kann auch im klassischen Sinn konditioniert werden, etwa durch das Läuten einer Glocke. Solche Signale können auch kurz nach einer Mahlzeit zur Nahrungsaufnahme stimulieren. Bei sattten Ratten ließ sich beispielsweise alleine durch ein akustisches Signal eine Mahlzeit induzieren, deren Größe etwa 20 % der täglichen Energieaufnahme betrug [15]. Auch bei Menschen ist das Essen sehr stark von äußeren Reizen abhängig [16]. Die physiologischen Sättigungsmechanismen sind oft zu „schwach“, um dem zu widerstehen. Dadurch wird das Körpergewicht bei vielen Personen auf einem höheren Niveau reguliert, als dies ohne adipogene Umwelt der Fall wäre.

Das „Hungerhormon“ Ghrelin

Das von endokrinen Zellen der Fundusdrüsen im Magen in die Blutbahn abgegebene Hormon Ghrelin ist das einzige bisher bekannte Gastrointestinalhormon, welches nach parenteraler Applikation den Verzehr steigert [17]. Der Plasmaspiegel von Ghrelin ist unmittelbar vor Mahlzeiten hoch und nimmt mit dem Essen ab. Ghrelin stimuliert den Verzehr vermutlich über eine direkte Wirkung auf Neurone im hypothalamischen Nucleus arcuatus (Arc) (◆ Abbildungen 3, 4) [18]. Ob Ghrelin tatsächlich als Hungerhormon fungiert oder den Organismus nur auf die Ankunft von Nährstoffen vorbereitet, ist noch nicht endgültig geklärt [8]. Die pharmakologische Antagonisierung des Enzyms Ghrelin-O-Acyltransferase (GOAT), welches die Bildung der biologisch aktiven, acylierten Form von Ghrelin katalysiert [19], wird aber als Therapieansatz zur Bekämpfung der Adipositas diskutiert.

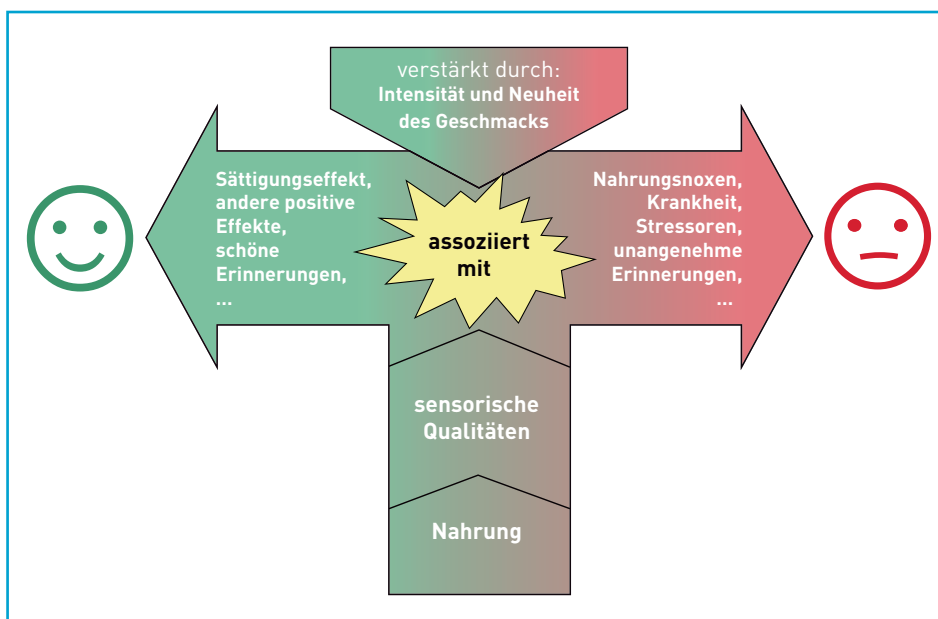


Abb. 2: Schema zur Entstehung von erlernten Präferenzen bzw. Aversionen. Die Assoziation des Geschmacks mit den Konsequenzen und dem Kontext der Aufnahme einer bestimmten Speise determiniert deren künftige Akzeptanz

Glossar:

adipogen/obesogen = Gewichtszunahme fördernd

adipogene Umwelt = eine die Gewichtszunahme fördernde Umwelt

afferente Nerven (Afferenzen) = Nerven, die Informationen ans Gehirn übermitteln

Amygdala = Mandelkern, einer der inneren Kerne des Telencephalons (s. u.), wird zum limbischen System gerechnet. Empfängt Sinnesimpulse und ist an deren emotionaler Bewertung (Angst, Freude etc.) beteiligt. Vermittelt über die Weiterleitung von Signalen an den Hypothalamus auch vegetative Reaktionen auf Sinnesindrücke.

anabol = hier: Steigerung des Verzehrs + Hemmung der Energieabgabe bewirkend (anaboler Stoffwechsel = Körpermasse aufbauender Stoffwechsel)

Antimetabolite = Substanzen, welche die Verstoffwechslung der Nährstoffe hemmen

cephalische Phase = die vorbereitende Phase der Verdauungs- und Stoffwechselvorgänge, die bereits vor (Anblick, Geruch) oder unmittelbar mit dem Beginn (Geschmack) des Essens durch eine Reizung der Sinnesorgane im Kopfbereich ausgelöst wird (cephalische Reflexe)

distal = von der Körpermitte entfernter liegender Abschnitt eines Organs/ Körperteils

endokrin = durch Hormone vermittelt; **endokrine Zellen** = Hormon produzierende Zellen; **enteroendokrine Zellen** = Hormon produzierende Zellen im Darm

GABA = biogenes Amin der Glutaminsäure; der wichtigste inhibitorische (hemmende) Neurotransmitter im Zentralnervensystem

gustatorische Reize = Geschmacksreize im eigentlichen Sinn, d. h. Stimuli, welche auf die Geschmacksrezeptoren in der Mundhöhle wirken

hedonische Bewertung = rein lustbetonte, subjektive Bewertung aufgrund von inneren und äußeren Eigenschaften eines Reizes (hier des Geschmacks)

homöostatisch = im Dienst der Homöostase stehend, das heißt zur Aufrechterhaltung des inneren Milieus (konstante Konzentrationen von essenziellen Nährstoffen etc.) beitragend; hier gebraucht als **homöostatische Signale**, welche die Energiehomöostase und damit die Konstanz des Körpergewichts gewährleisten

intracerebroventrikuläre Applikation = Verabreichung in die Hirnventrikel

Jugularvene (Vena jugularis) = große Vene, die venöses Blut aus dem Kopfbereich aufnimmt und zusammen mit der Karotisarterie seitlich am Hals verläuft

katabol = hier: Hemmung des Verzehrs + Steigerung der Energieabgabe bewirkend (kataboler Stoffwechsel = Körpermasse abbauender Stoffwechsel)

klassische Konditionierung = (nach Pawlow) Verbindung eines wiederkehrenden Reizes mit einer Reaktion durch häufige Wiederholung (z. B. Reiz = Glockenläuten mit Futterabgabe im Tierversuch, nach häufiger Wiederholung löst bereits das Glockenläuten die Futtersuche bzw. die Speichelsekretion aus)

Magen: Fundus = oberster Magenabschnitt, der in der Regel über dem Mageneingang (Cardia) liegt und in dem sich die mit der Nahrung verschluckte Luft ansammelt; **Pylorus** = Magenausgang

Medulla oblongata = „verlängertes Mark“; hinterster Teil des Gehirns, der zum Rückenmark nicht scharf abgrenzbar ist

Nervus vagus = 10. Gehirnnerv, wichtigster Bestandteil des parasympathischen Teils des autonomen (= unwillkürlichen, d. h. nicht willentlich beeinflussbaren Nervensystems). Der

Nervus vagus ist an der Steuerung der Funktion der inneren Organe beteiligt. Er enthält afferente (siehe oben) und efferente (vom Gehirn wegführende) Fasern.

olfaktorische Reize = Geruchsreize

parakrine Wirkung = eine von einer Zelle freigesetzte Substanz wirkt auf andere Zellen in der unmittelbaren Umgebung; hier gebraucht im Sinne der parakrinen Aktivierung von lokalen Nervenendigungen durch intestinale Hormone

proximal = näher zur Körpermitte gelegener Abschnitt eines Organs/ Körperteils

spinale Afferenzen = Afferenzen (zum Beispiel von den Bauchorganen = viszerale Afferenzen), die nicht zum Nervus vagus gehören und deren Zellkörper in Nervenzellknoten innerhalb des Wirbelkanals, also in unmittelbarer Nachbarschaft zum Rückenmark (Spinalganglien) liegen

Stimulus = Reiz, Auslöser

Telencephalon = das Telencephalon (oft auch als Endhirn bezeichnet) besteht aus den beiden halbkugelförmigen Endhirnhälften (Hemisphären) und den darunter liegenden Kernen

Umami = als fünfte Grundgeschmacksqualität identifizierter Geschmackseindruck („herzhaft“), der insbesondere die vier anderen Geschmackseindrücke verstärkt

vagal = zum Nervus vagus (siehe oben) gehörend; als Adjektiv im vorliegenden Text meist im Zusammenhang mit Afferenzen (siehe oben, vagale Afferenzen) gebraucht. Die vagalen Afferenzen übermitteln Informationen von den inneren Organen zum Gehirn.

viszeral = zu den Bauchorganen gehörend; als Adjektiv meist im Zusammenhang mit Afferenzen (siehe oben, viszerale Afferenzen) gebraucht. Viszerale Afferenzen können vagal oder spinal (siehe oben) sein.

Homöostatische Hungersignale

Da die Nahrungsaufnahme Teil der homöostatischen Regulation des Energiegleichgewichts und der Verfügbarkeit von essenziellen Nährstoffen und Metaboliten ist, gibt es auch homöostatische Hungersignale vom Stoffwechsel, beispielsweise wenn die Verfügbarkeit energieliefernder Substrate limitierend wird. Dementsprechend stimulieren Antimetabolite des Glukose- und Fettstoffwechsels den Verzehr [8] (◆Abbildung 3). Meist induzieren jedoch die oben erwähnten nicht homöostatischen Faktoren die Nahrungsaufnahme, bevor es zu einer systemischen Verknappung von energieliefernden Substraten kommt. Möglicherweise fungieren aber auch Darmepithelzellen als Energiesensoren [20], die einen Rückgang des Energieflusses registrieren – etwa beim Übergang von der resorptiven zur postresorptiven Phase nach einer Mahlzeit – und ein über afferente

Nerven ans Gehirn vermitteltes Hungersignal auslösen.

Wie Sättigung entsteht

Allgemeines

Die Anwesenheit der Nahrung im Verdauungstrakt sowie ihre Verdauung und die Resorption der Nährstoffe lösen Sättigungssignale aus, die über vagale und spinale viszerale Afferenzen oder auf dem Blutweg zum Gehirn gelangen. Die Magenfüllung und intestinale Hormone [8] sind dabei besonders wichtig und werden im Folgenden kurz vorgestellt. Auch der beim Essen zu beobachtende Anstieg der Osmolarität des Darminhalts (auf ca. 700 mosmol/l) dürfte zur Sättigung beitragen.

Magendehnung

Die Füllung des Magens beim Essen stimuliert über gastrale Dehnungssensoren ein Sättigungssignal, wel-

ches über afferente Vagusfasern zum Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata gelangt [8] (◆Abbildung 3). Die Sättigungswirkung der Magenfüllung ist von der Energiedichte der Nahrung unabhängig, weshalb durch fettreiche Ernährung mehr Energie aufgenommen wird. Die schnelle Entleerung (kJ/min) von energiereicher Nahrung mit geringer Viskosität kann zudem das von der Magenfüllung ausgehende Sättigungssignal abschwächen und damit ebenfalls die Energieaufnahme steigern.

Cholecystokin (CCK)

Die Anwesenheit von Nährstoffen im Darm (Fettsäuren und einige Aminosäuren) stimuliert die Sekretion von CCK aus endokrinen Zellen im proximalen Dünndarm. CCK steuert die Gallenblasenentleerung und die Enzymsekretion aus dem Pankreas. Die Sättigungswirkung von CCK [8] be-

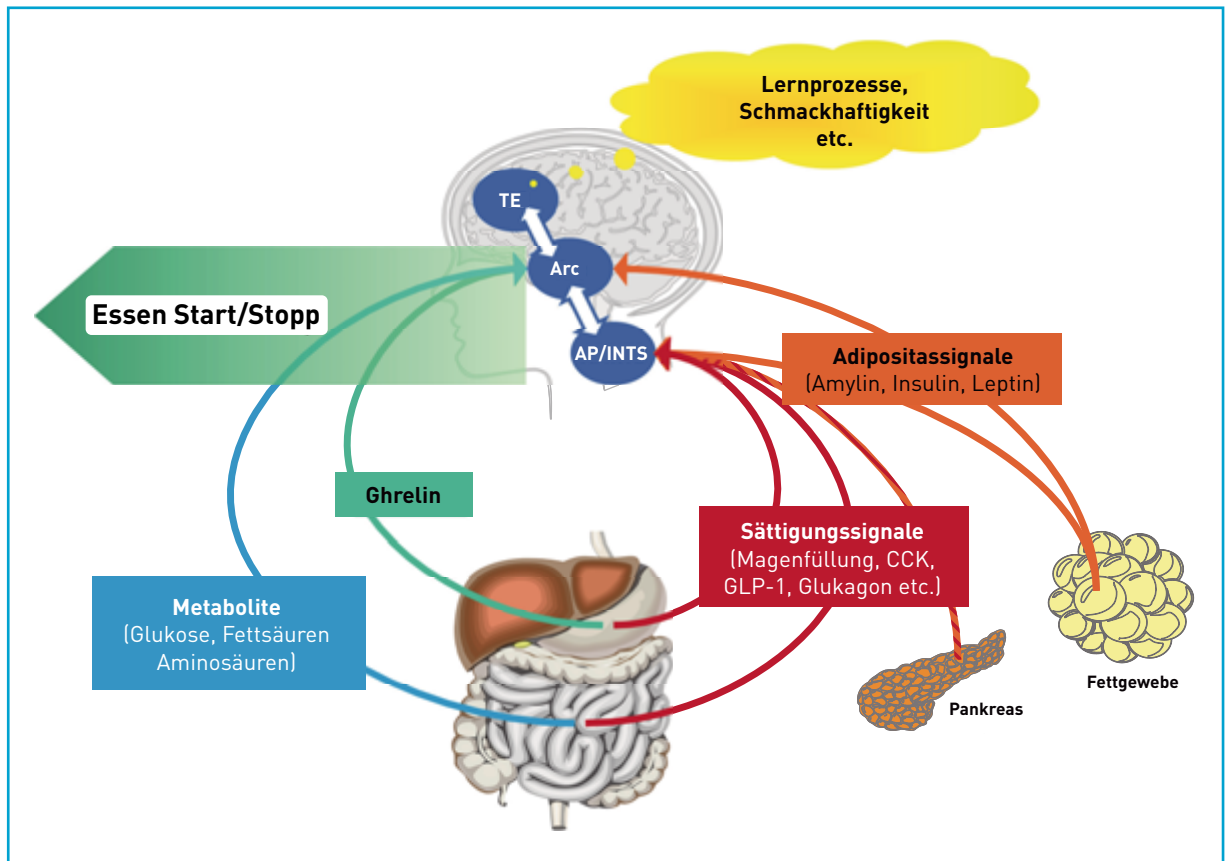


Abb. 3: Schema zur Steuerung der Nahrungsaufnahme. Arc = Nucleus arcuatus, AP/INTS = Area postrema/Nucleus tractus solitarii, TE = Telencephalon

ruht zum Teil auf einer parakrinen Aktivierung vagaler Afferenzen im Bereich des Pylorus. Zusätzlich hat CCK einen endokrinen Effekt auf vagale Afferenzen in der Pfortader. Die nach Applikation von CCK-1-Rezeptorantagonisten auftretende Verzehrssteigerung [21] spricht für die physiologische Relevanz des Sättigungseffekts von CCK.

Glukagon-like peptide-1 (GLP-1)

GLP-1 wird vorwiegend in endokrinen Zellen im distalen Dünndarm und in einigen Neuronen im NTS exprimiert. GLP-1 hemmt die Magenentleerung, wenn Kohlenhydrate und Fette bis ins Ileum gelangen („ileal break mechanism“) und wirkt als Inkretin, d. h. es stimuliert die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas [8]. Auch GLP-1 reduziert die Mahlzeitgröße nach peripherer und zentraler (beim Versuchstier) Applikation [8]. Beim Menschen reichen

für diesen Effekt Infusionen im physiologischen Bereich. GLP-1 scheint den Verzehr teils über einen vagal vermittelten peripheren und teils über einen endokrinen Effekt auf die Area postrema (AP, vgl. [Abbildung 4](#)) zu hemmen [22].

Andere gastrointestinale Substanzen

Weitere gastrointestinale Substanzen, denen ein Sättigungseffekt zugeschrieben wird, sind das von den gleichen Zellen wie GLP-1 sezernierte Peptid YY, Enterostatin – ein aus der pankreatischen Pro-Co-Lipase abgespaltenes Pentapeptid –, das Apolipoprotein A-IV, Oxyntomodulin (ein im Dünndarm gebildetes Peptidhormon), Oleoylethanolamid (ein im Dünndarm gebildetes Lipid) und andere [8]. Die physiologische Relevanz dieser Substanzen ist bisher jedoch nicht belegt.

Pankreashormone

Insulin und Glukagon sind primär wegen ihrer Stoffwechselwirkungen bekannt. Als kataboles Hormon wird Glukagon bei einem Abfall der Blutglukosekonzentration sezerniert. Seine Sekretion wird jedoch auch während einer Mahlzeit durch cephalische Reflexe bzw. durch resorbierte Aminosäuren stimuliert. Die Sekretion von Insulin wird während der Mahlzeit über cephalische und intestinale Reflexe sowie ebenfalls durch resorbierte Nährstoffe (Glukose, Aminosäuren) stimuliert. Insulin (in nicht hypoglykämischen Dosen) und Glukagon reduzieren nach parenteraler Applikation bei Versuchstieren die Mahlzeitgröße, während die Antagonisierung jedes der beiden Hormone durch spezifische Antikörper den gegenteiligen Effekt hat [8, 23]. Während Glukagon über vagale Afferenzen von der Pfortader Sättigung induziert, ist der

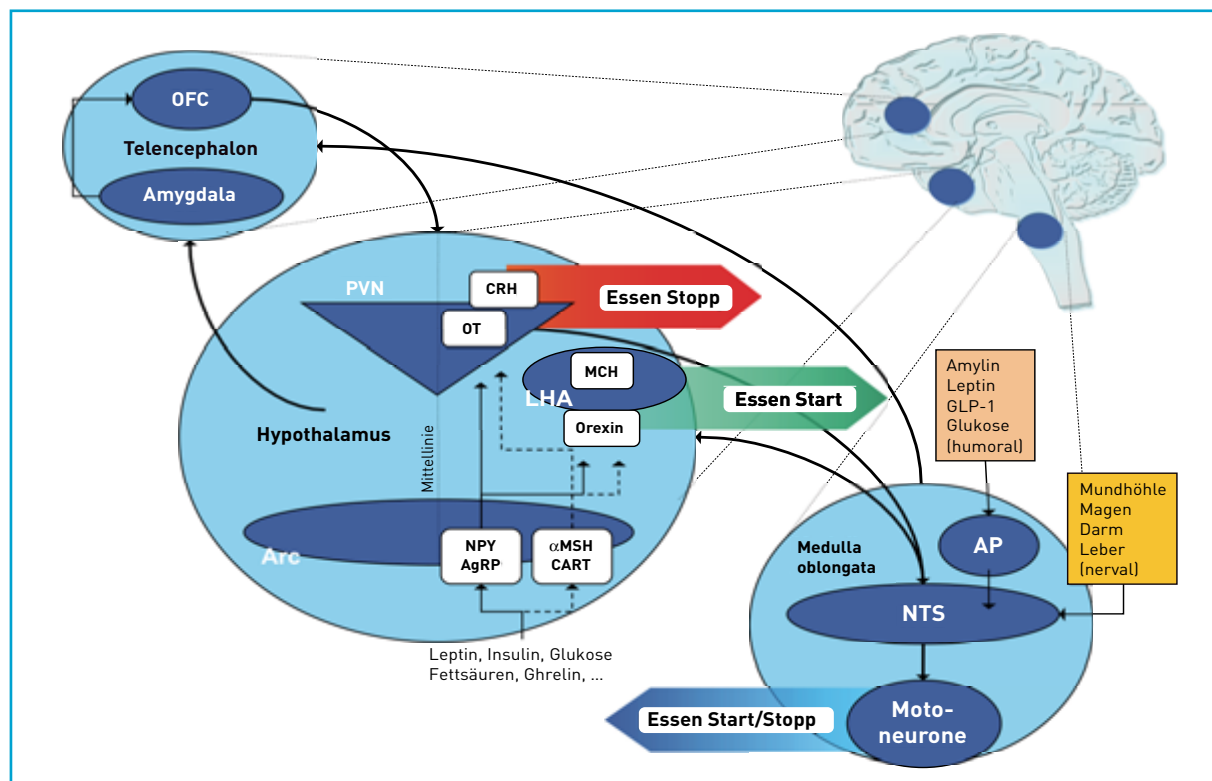


Abb. 4: Schematische Darstellung einiger Gehirnareale und Neuropeptide, die für die Steuerung des Verzehrs wichtig sind. Arc = Nucleus arcuatus, AgRP = Agouti gene-related peptide, AP = Area postrema, CART = Cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CRH = Corticotropin releasing hormone, LHA = lateraler Hypothalamus, MCH = Melanin concentrating hormone, α -MSH = Melanozyten stimulierendes Hormon, NPY = Neuropeptid Y, NTS = Nucleus tractus solitarii, OFC = Orbitofrontaler Cortex, OT = Oxytozin, PVN = Nucleus paraventricularis

Wirkort von Insulin noch unklar. Auch das gemeinsam mit Insulin aus den β -Zellen des Pankreas sezernierte Amylin gilt als Sättigungshormon. Amylin hemmt den Verzehr über eine direkte Wirkung auf Neurone der AP [23].

Metabolische Sättigungssignale

Die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten und Fetten kann Sättigung induzieren. Verzehrte Kohlenhydrate werden rasch metabolisiert und die Glukoseverstoffwechslung steigt während einer Mahlzeit an. Am Sättigungseffekt von Glukose dürften glukosesensitive Neurone im Gehirn (Hypothalamus und NTS) und vagale Afferenzen in der Wand der Pfortader beteiligt sein [8]. Letztere sind von Bedeutung, weil die portale Blutglukosekonzentration beim Essen rascher ansteigt und während der gesamten resorptiven Phase höher bleibt als in anderen Blutgefäßen. Ferner reduzieren Glukoseinfusionen in die Pfortader die Nahrungsaufnahme stärker als entsprechende Infusionen in die Jugularvene.

Von gleichzeitig verzehrtem Fett wird prozentual weniger oxidiert und mehr gespeichert als von Kohlenhydraten. Dies trägt zum adipogenen Effekt fettreicher Ernährung bei. Dennoch hemmt auch die Oxidation von Fettsäuren den Verzehr. Die involvierten Sensoren befinden sich zum Teil direkt im Gehirn [8]. Periphere Sensoren werden im Darm (Enterozyten) und in der Leber vermutet [20].

Der schnell einsetzende, ausgeprägte Sättigungseffekt von Nahrungsprotein scheint eher durch Gastrointestinalhormone als durch die Verstoffwechslung von Aminosäuren vermittelt zu werden. Einzelne im Blut zirkulierende Aminosäuren (z. B. Leucin) wirken auch direkt auf das Gehirn.

Wahrscheinlich beruht die metabolische Steuerung des Verzehrs letztlich auf einem der Verstoffwechslung

aller Substrate gemeinsamen Maß für den Energieumsatz. Veränderungen der Aktivität des Enzyms AMP-Kinase (AMPK), eines ubiquitären intrazellulären Energiesensors, dürften dabei eine Rolle spielen [24]. In hypothalamischen Neuronen steht die AMPK im Wechselspiel mit einer anderen Kinase, dem Mammalian target of rapamycin (mTOR) [25]. AMPK und mTOR reagieren nicht nur auf Veränderungen im zellulären Energiefluss, sondern vermitteln zum Teil auch den Effekt von Hormonen wie Leptin und Ghrelin auf den Verzehr. Damit integrieren sie Informationen über die zelluläre Verfügbarkeit von Energie und den endokrinen Status.

Von einzelnen Mahlzeiten zur Energiehomöostase

Die Steuerung von Hunger und Sättigung durch sensorische, gastrointestinale und metabolische Mechanismen wird durch homöostatische Signale moduliert, welche die Größe der Fettdepots widerspiegeln (= Adipositasignale) (◆ Abbildung 3). Ein Beispiel dafür ist **Leptin** [8], dessen Plasmaspiegel positiv mit der Größe der Fettdepots korreliert ist und dessen Applikation in die Hirnventrikel in peripher unwirksamen Dosen den Verzehr hemmt. Leptin wird rasch über die Blut-Hirn-Schranke transportiert und bindet an Leptinrezeptoren im hypothalamischen Nucleus arcuatus sowie in anderen hypothalamischen Nuclei und im NTS der Medulla oblongata. Ein Anstieg der Leptinkonzentration signalisiert Sättigung und reduziert die Mahlzeitgröße, indem es den Sättigungseffekt von intestinalen Peptiden wie CCK und GLP-1 verstärkt [8]. Eine Abnahme der Leptinkonzentration zeigt hingegen drohenden Energiemangel an und löst Hunger sowie eine Einschränkung des Stoffwechsels aus. Bei normalgewichtigen Ratten führt die chronische intracerebroventrikuläre Applikation eines Leptin-Antagonisten zu einem Anstieg der Futtaufnahme [26]. Übergewichtige haben meist erhöhte Leptinspiegel im Blut,

sind jedoch leptinresistent, d. h. Leptin reduziert den Verzehr nicht mehr. Solche und andere Befunde führten zur Annahme, dass die Abnahme der Leptinkonzentration im Blut bei Nahrungskarenz eine stärkere Signalwirkung (für die Entwicklung von Hunger) besitzt als ein Anstieg der Leptinkonzentration (für die Sättigung).

Auch **Insulin** und **Amylin** werden als Adipositasignale diskutiert (◆ Abbildung 3) [8, 23]. Die Kombination von Amylin und Leptin könnte für die Behandlung der Adipositas interessant sein, weil Amylin die Wirkung von Leptin verstärkt bzw. die Leptinresistenz bei Übergewichtigen teilweise überwindet.

Zentralnervöse Mechanismen

Die zentralnervöse Integration der Hunger- und Sättigungssignale erfolgt über ein weit verzweigtes neuronales Netzwerk mit Knoten in der Medulla oblongata, im Hypothalamus und im Telencephalon [8] (◆ Abbildung 4).

Informationen über Größe und Nährstoffzusammensetzung einer Mahlzeit gelangen vom Verdauungstrakt über vagale und spinale viszerale Afferenzen zum NTS, wo auch die Geschmacksaferenzen umgeschaltet werden. Im Blut zirkulierende Signalmoleküle wie Amylin können über die AP registriert werden, die eine durchlässige Blut-Hirn-Schranke und engen Kontakt zum NTS hat. Die im NTS beginnende Integration der Mahlzeitinformation ist für die Steuerung der Nahrungsaufnahme essenziell. Motoneurone der Medulla oblongata kontrollieren ferner die Kau- und Schluckbewegungen.

Zwei Gruppen von Neuronen sind für die Verarbeitung homöostatischer Signale im Hypothalamus zentral (◆ Abbildung 4). Sie ziehen vom Nucleus arcuatus (Arc) zum Nucleus paraventricularis (PVN) und zum lateralen Hypothalamus (LHA) und ex-

primieren anabol bzw. katabol wirkende Neuropeptide (anabol: Neuropeptid Y [NPY] und Agouti related Peptide [AgRP]; katabol: α -Melanocyten-stimulierendes Hormon [α -MSH], Cocaine- and amphetamine-regulated transcript [CART] [27]). Leptin und Insulin stimulieren die katabolen und hemmen die anabolen Signalwege. Serotonin (5-Hydroxytryptophan, 5HT) wirkt auch auf dieses Netzwerk [28]. 5HT und serotonerge Pharmaka hemmen dementsprechend den Verzehr und bewirken bei chronischer Applikation eine Gewichtsreduktion.

Den beschriebenen Neuronen nachgeschaltet wirken noch andere anabole und katabole Neuropeptide, auf die hier aus Platzgründen nicht weiter eingegangen werden kann. Wichtig sind noch die absteigenden Verbindungen vom PVN zum NTS und zu benachbarten Arealen der Medulla oblongata, welche Neuropeptide wie Oxytozin exprimieren und die homöostatische Modulation gastrointestinaler Sättigungssignale durch Adipositasignale vermitteln [29] (◆ Abbildung 4). Denselben Effekt haben α -MSH-Neurone mit Ursprung im Arc. Demgegenüber scheint der LHA mit seinen Neuropeptiden (Melanin Concentrating Hormone, Orexin) primär an der Initiierung der Nahrungsaufnahme beteiligt zu sein.

Areale des Telencephalons sind vor allem für die Schmackhaftigkeit und damit für den Belohnungseffekt der Nahrung von Bedeutung (siehe oben und [8]). Die daran beteiligten Strukturen wie zum Beispiel der Orbitofrontale Cortex (OFC) und die zentralen Anteile der Amygdala sind eng mit den erwähnten medullären und hypothalamischen Schaltkreisen verbunden. Das erklärt den Einfluss homöostatischer Signale auf die Schmackhaftigkeit („Hunger ist der beste Koch“). Die Belohnungseffekte von Nahrung und anderen natürlichen (Wasser bei Durst, Sex) oder unnatürlichen (Drogen) Stimuli werden weitgehend durch dieselben Schalt-

kreise vermittelt [11]. Als Neurotransmitter sind dabei Dopamin, Opioide, Endocannabinoide, Acetylcholin und GABA von besonderer Bedeutung.

Modulierende Faktoren

Innere und äußere Faktoren wie Geschlecht, Schwangerschaft und Stillzeit, physische Aktivität, Alter und Krankheiten sowie Umgebungstemperatur, Stressoren, Infektionserreger oder die Verfügbarkeit von Wasser beeinflussen die physiologische Steuerung des Verzehrs [8]. Ferner werden die zentralnervösen Mechanismen außer durch Stressoren auch durch andere psychologische Faktoren (Gemütsverfassung etc.) moduliert, auf die hier nicht weiter eingegangen wird.

Da trotz der gleichen adipogenen Umwelt nicht alle Personen Übergewichtig oder adipös sind, muss es schließlich genetische Prädispositionen geben, die das Gewicht beeinflussen. Auch solche Prädispositionen wirken primär über den Appetit. Bisher wurden insbesondere Polymorphismen in zwei Genen mit gestörtem Appetit und Übergewicht assoziiert: im MC4-Rezeptor-Gen [30], also in der hypothalamischen Signalkaskade für Leptin (siehe oben) und beim sogenannten FTO (fat mass and obesity associated)-Gen [31]. Patienten mit den entsprechenden Genotypen wiegen etwa 3 bis 4 kg mehr als Menschen, die diesen Genotyp nicht haben. Den Einfluss der Gene bestätigen schließlich Zwillingsstudien, die zeigen, dass das Körpergewicht ein-eiiger Zwillinge sehr viel besser korreliert als das von zweieiigen Zwillingen. Dies gilt auch oder gerade dann, wenn die Geschwister jeweils in unterschiedlicher Umwelt aufwuchsen.

Fazit: Das Zusammenspiel von Hunger und Sättigung

Die Steuerung von Hunger und Sättigung ist äußerst komplex und basiert auf dem Zusammenspiel von physiologischen und psychologischen Mechanismen. Als physiologisches ho-

möostatisches Hungersignal könnte ein Absinken des Blutglukosespiegels fungieren. Nachdem wirklicher Hunger in unserer Überflussgesellschaft aber eher selten ist, wird Essen im Alltag meist durch das Zusammenspiel von Umwelt- und sensorischen Reizen sowie klassischer Konditionierung, psychosozialen Faktoren wie dem Genussstreben und erlernten Vorlieben ausgelöst. Sättigung beruht demgegenüber eher auf physiologischen Signalen wie einer Zunahme der Magendehnung, der Freisetzung von sättigend wirkenden intestinalen und Pankreashormonen, oder der zunehmenden Verstoffwechslung energieliefernder Substrate. Adipositasignale (z. B. Leptin), welche den Zustand der Energiereserven des Körpers ans Gehirn melden, sind für die Wirkung der kurzfristig wirkenden Hunger- und Sättigungssignale essenziell. An der zentralnervösen Verarbeitung der peripheren Hunger- und Sättigungssignale wie auch der Adipositasignale sind mehrere Hirnareale beteiligt, v. a. der Hypothalamus, die Medulla oblongata und Teile des Telencephalons. Genetische Faktoren können die skizzierte Steuerung maßgebend beeinflussen.

Literatur

1. Westerterp KR, Speakman JR (2008) Physical activity energy expenditure has not declined since the 1980s and matches energy expenditures of wild mammals. *Int J Obes* 32: 1256–1263
2. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E (2009) Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 90: 1453–1456
3. Keesey RE, Hirvonen MD (1997) Body weight set-points: Determination and adjustment. *J Nutr* 127: S1875–S1883
4. Sandoval D, Cota D, Seeley RJ (2008) The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annu Rev Physiol* 70: 513–535
5. Speakman JR (2007) A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the “Predation release” hypothesis. *Cell Metabolism* 6: 5–12
6. de Castro JM, Bellisle F, Dalix A-M, Pearcey SM (2000) Palatability and intake relation-

- ships in free-living humans: characterization and independence of influence in North Americans. *Physiol Behav* 70: 343–350
7. Rolls BJ, Van Duijvenvoorde PM, Rowe EA (1983) Variety in the diet enhances intake in a meal and contributes to the development of obesity in the rat. *Physiol Behav* 31: 21–27
 8. Langhans W, Geary N (2010) Overview of the physiological control of eating. *Forum Nutr* 63: 9–53
 9. Westenhoefer J, Pudel V (1993) Pleasure from food: importance for food choice and consequences of deliberate restriction. *Appetite* 20: 246–249
 10. Cabanac M (1985) Preferring for pleasure. *Am J Clin Nutr* 42: 1151–1155
 11. Berridge KC, Kringelbach ML (2008) Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)* 199: 457–480
 12. Rolls BJ (1986) Sensory-specific satiety. *Nutr Rev* 44: 93–101
 13. Schwartz C, Issanchou S, Nicklaus S (2009) Developmental changes in the acceptance of the five basic tastes in the first year of life. *Br J Nutr* 102: 1375–1385
 14. Gibson EL, Brunstrom JM. Learned influences on appetite, food choice, and intake: Evidence in human beings. In: Kirkham TC, Cooper SC (ed) *Appetite and body weight – integrative systems and the development of anti-obesity drugs*. Burlington (MA): Academic Press/Elsevier, 2007, p. 271–300
 15. Weingarten HP (1983) Conditioned cues elicit feeding in sated rats – a role for learning in meal initiation. *Science* 220: 431–433
 16. Wansink B, Payne CR, Chandon P (2007) Internal and external cues of meal cessation: the French paradox redux? *Obesity* 15: 2920–2924
 17. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M (2005) Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Peptides* 126: 11–19
 18. Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N (2006) Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci* 26: 11052–11060
 19. Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ et al. (2009) GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat Med* 15: 741–745
 20. Langhans W (2010) The enterocyte as an energy flow sensor in the control of eating. *Forum Nutr* 63: 75–83
 21. Moran TH, Kinzig KP (2004) Gastrointestinal satiety signals – II. Cholecystokinin. *Am J Physiol* 286: G183–G188
 22. Rüttimann EB, Arnold M, Hillebrand JJ et al. (2009) Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1 reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms. *Endocrinology* 150: 1174–1181
 23. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W (2006) Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Phil Trans R Soc B* 361: 1219–1235
 24. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428: 569–574
 25. Cota D, Proulx K, Smith KA et al. (2006) Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312: 927–930
 26. Zhang J, Matheny MK, Tümer N et al. (2007) Leptin antagonist reveals that the normalization of caloric intake and the thermic effect of food after high-fat feeding are leptin dependent. *Am J Physiol* 292: R868–R874
 27. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N et al. (2005) Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and Glukose homeostasis. *J Comp Neurol* 493: 63–71
 28. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM et al. (2006) Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 51: 239–249
 29. Schwartz GJ (2010) Brainstem integrative function in the central nervous system control of food intake. *Forum Nutr* 63: 141–151
 30. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH et al. (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New Engl J Med* 348: 1085–1095
 31. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. (2007) A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889–894