

1. EINLEITUNG

Wie zahlreiche Forschungsarbeiten zeigen, stellt die Kontrolle der Nahrungsaufnahme einen äußerst komplexen Vorgang dar, der etliche Regulationsmechanismen des Körpers einbezieht und ein fein abgestimmtes Zusammenspiel unterschiedlicher Neurotransmitter und Hormone erfordert. Trotz des zunehmenden Wissensstandes auf diesem Gebiet sind die interagierenden Mechanismen, die der Regulation von Nahrungsaufnahme und Sättigung zugrunde liegen, immer noch nicht vollständig geklärt.

Die Erforschung dieser Mechanismen ist aus medizinischer Sicht außerordentlich wichtig. Eine der größten Gefahren für die menschliche Gesundheit geht von einer falschen Ernährung aus. Obwohl hochwertige Lebensmittel in den Industrieländern in ausreichender Menge vorhanden sind und das Wissen in der Bevölkerung um die Grundregeln der gesunden Ernährung so groß ist wie nie zuvor, nehmen ernährungsbedingte Störungen wie Adipositas und deren Folgeerkrankungen stetig zu. So wurde im MONICA-Projekt (Silventoinen et al., 2004) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ermittelt, dass in Deutschland jeder zweite Erwachsene übergewichtig ist, bis zu 20% der Bevölkerung sind adipös. Betroffen sind auch in alarmierendem Maße Kinder und Jugendliche. Die WHO spricht inzwischen sogar von einer „Adipositasepidemie“. Weltweit gilt Adipositas aufgrund der damit assoziierten Erkrankungen, wie Diabetes und Bluthochdruck, als das am schnellsten wachsende Gesundheitsrisiko. Setzt sich der derzeitige Trend weiterhin fort, dann wird im Jahr 2040 die Hälfte der erwachsenen Weltbevölkerung übergewichtig sein. Aber nicht nur die mit Fettleibigkeit einhergehenden Essstörungen sind bedeutend. Psychische Erkrankungen, die einen Gewichtsverlust zufolge haben wie Anorexia nervosa (Magersucht) oder Bulimia nervosa (Ess-Brechsucht) manifestieren sich ebenfalls als Störungen der Nahrungsaufnahme.

Obwohl sich die klinische Forschung gegenwärtig vor allem auf die Erforschung der Ursachen von Adipositas konzentriert, ist es für die Entwicklung geeigneter Therapieformen gegen jede Art von Ernährungsstörungen unerlässlich, zunächst die physiologischen Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme zu verstehen. Die Forschung arbeitet intensiv daran, das komplexe Geschehen der Regulation des Körpergewichts bzw. des Essverhaltens zu erfassen. Derzeit sind bei weitem nicht alle beteiligten Strukturen, Signalstoffe und deren Interaktionen bekannt. In den letzten Jahren wurden jedoch eine Vielzahl von molekularen Signalstoffen entdeckt und Gehirngebiete identifiziert, die an der zentralnervösen Kontrolle von Hunger und Sättigung beteiligt sind.

Verschiedene Untersuchungen sprechen dafür, dass Glukose eines der vielen interagierenden metabolischen Substrate mit Signalwirkung für die Initiierung bzw. Beendigung der Nahrungsaufnahme ist (Campfield et al., 1985 -2003; Levin, 2002a,b; Routh, 2002). Ein Ausgangspunkt dieser Hypothese ist die seit langem bekannte Tatsache, dass in verschiedenen Gehirnregionen Neurone existieren, die auf Änderung des Glukosespiegels mit einer Frequenzänderung ihres Aktionspotentials reagieren (Anand et al., 1964; Oomura et al., 1964). Diese glukorezeptiven Neurone finden sich u.a. im Hypothalamus und im Hirnstamm. Obwohl die Fähigkeit dieser Neurone, auf Schwankungen des Glukosespiegels zu reagieren, kürzlich insbesondere im Hinblick auf die Kontrolle des Nahrungsaufnahmeverhaltens diskutiert wurde (Levin, 2002a,b; Routh, 2002), wurden zerebrale Glukosekonzentrationen bisher wenig im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme untersucht. Zwar lässt sich pharmakologisch die Glukosekonzentration im Hypothalamus senken und gleichzeitig die Nahrungsaufnahme auslösen (Voigt et al., 2004; de Vries et al., 2003), es ist aber unbekannt, ob derartige Veränderungen auch unter physiologisch relevanten Bedingungen auftreten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mögliche Änderungen der extrazellulären Glukosekonzentrationen im ventromedialen Hypothalamus (VMH) von Ratten in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme zu untersuchen. Unter physiologischen Bedingungen, d.h. an wachen und sich frei bewegenden Ratten, werden in neurochemischen Untersuchungen mittels zerebraler *in vivo* Mikrodialyse sowohl die Absolutkonzentrationen als auch Änderungen im Konzentrationsverlauf extrazellulärer hypothalamischer Glukose im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme erfasst. Hierfür werden die Messungen in Abhängigkeit von Fütterungsstatus, d.h. an nicht-futterdeprivierten und an futterdeprivierten Ratten, durchgeführt. Zusätzlich werden Änderungen im Konzentrationsverlauf von Laktat untersucht, da dieses Substrat in einem engen Zusammenhang zum Glukosestoffwechsel steht. Der VMH wurde gewählt, da umfangreiche Studien darauf hinweisen, dass diese Gehirnregion eine Rolle als Empfänger und Vermittler unterschiedlicher an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligter Signalmoleküle spielt und durch eine Vielzahl neuronaler Bahnen mit anderen an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligten Kerngebieten in Verbindung steht (Berthoud, 2002; Currie & Coscina, 1997; Kyrkouli et al., 1990; Ohata et al., 2000; Satoh et al., 1997).