

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Mikrodialyseversuche zur Bestimmung der Absolutkonzentration von Glukose im ventromedialen Hypothalamus bei nicht-futterdeprivierten und bei futterdeprivierten Ratten

Die absoluten Glukosekonzentrationen im Extrazellularraum des VMH wurden mittels der ZNF-Mikrodialyse bestimmt. Die Versuche wurden an nicht-futterdeprivierten (n=8) und an futterdeprivierten Ratten (n=8) durchgeführt. Während des Versuches bekamen die Tiere kein Futter angeboten.

Die extrazelluläre Glukosekonzentration im VMH betrug 1,43 mM bei den nicht-futterdeprivierten ($r^2=0,97$) und 0,94 mM bei den futterdeprivierten Ratten ($r^2=0,93$) (Abb. 6).

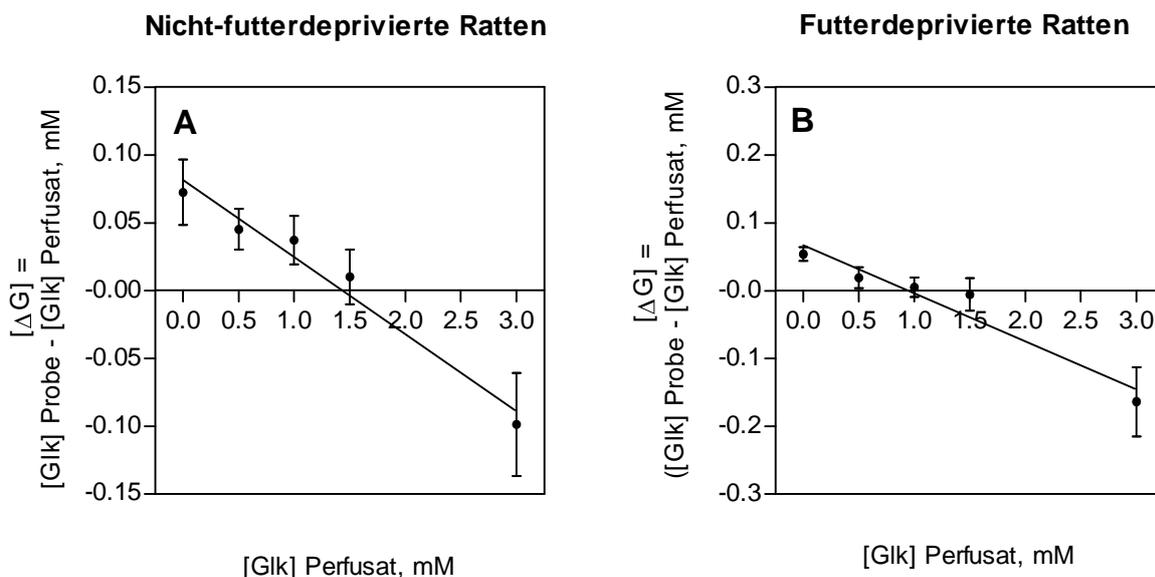


Abbildung 6: Nettofluss von VMH-Glukose ($\Delta [G]$) über die Sondenmembran bei (A) nicht-futterdeprivierten und (B) futterdeprivierten Ratten. Der Nettofluss von Glukose wurde aus der Differenz der gemessenen Glukosekonzentration des Dialysates ($[G]_{\text{Dialysat}}$) und der Glukosekonzentration des Perfusates ($[G]_{\text{Perfusat}}$) berechnet. Aus den Einzelwerten wurde für jede perfundierte Konzentration das arithmetische Mittel aller Tiere angegeben und graphisch gegen die Glukosekonzentration des Perfusates aufgetragen. Mittels linearer Regression wurde der Schnittpunkt mit der x-Achse bestimmt. An diesem Punkt ist der Nettofluss von Glukose gleich null und entspricht der tatsächlichen extrazellulären Glukosekonzentration im VMH. r^2 nicht-futterdeprivierte Ratten = 0,97. r^2 futterdeprivierte Ratten = 0,93. $p < 0,005$.

3.2.2. Mikrodialyseversuche zur Bestimmung der Änderung des Konzentrationsverlaufes von Glukose und Laktat im VMH im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme

3.2.2.1. Glukose

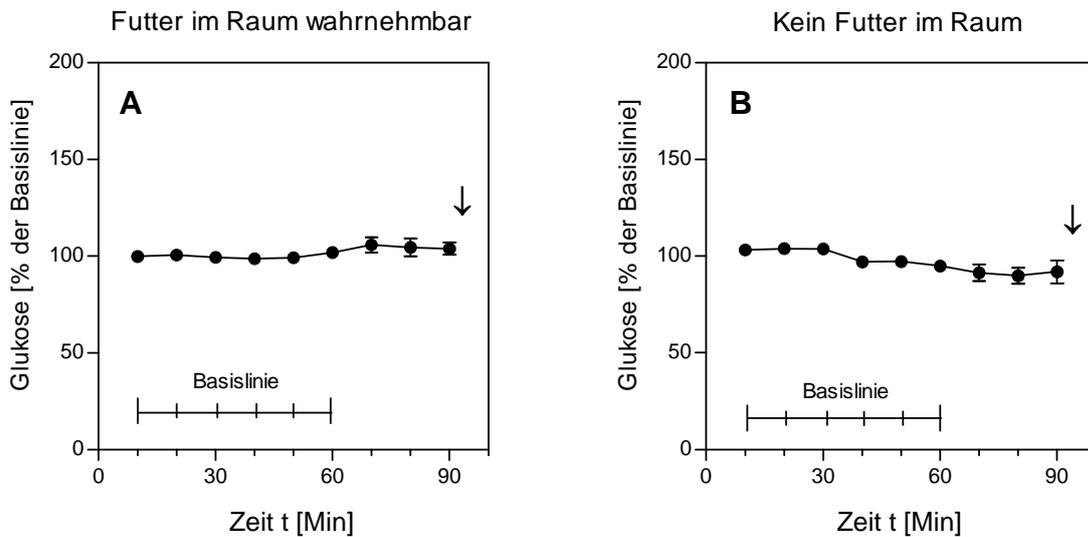
Konzentrationsverlauf von Glukose vor Beginn der Nahrungsaufnahme

Da angenommen wird, dass temporäre Schwankungen bzw. ein spezifisches Verlaufsmuster der Blutglukosekonzentration mit der Initiierung der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang stehen, wurde bei der Auswertung der Ergebnisse besonderes Augenmerk auf den Konzentrationsverlauf von VMH-Glukose in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme gelegt.

Um zu untersuchen, ob es vor Beginn der Nahrungsaufnahme zu Veränderungen der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH kommt, wurde der vor Beginn der Nahrungsaufnahme verlaufende Abschnitt des Versuches zunächst unabhängig vom Rest des Versuches betrachtet. In dieser Phase des Versuches befand sich bereits Futter für die Tiere olfaktorisch wahrnehmbar, aber nicht zugänglich im Versuchsraum.

Vor Beginn der Nahrungsaufnahme zeigte sich im Vergleich zum letzten Wert der Basislinie weder bei den nicht-futterdeprivierten noch bei den futterdeprivierten Ratten eine signifikante Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH (Abb. 7/A und 7/C). Dasselbe Bild zeigte sich auch bei den Tieren, die im weiteren Verlauf des Versuches kein Futter erhielten und die in beiden Versuchsanordnungen (nicht-futterdepriviert und futterdepriviert) als Kontrollgruppe dienten (Abb. 7/B und 7/D). Bei diesen Kontrolltieren befand sich zu keinem Zeitpunkt des Versuches Futter im Versuchsraum (Versuchsanordnung, s. Abb.3).

Nicht-futterdeprivierte Ratten



Futterdeprivierte Ratten

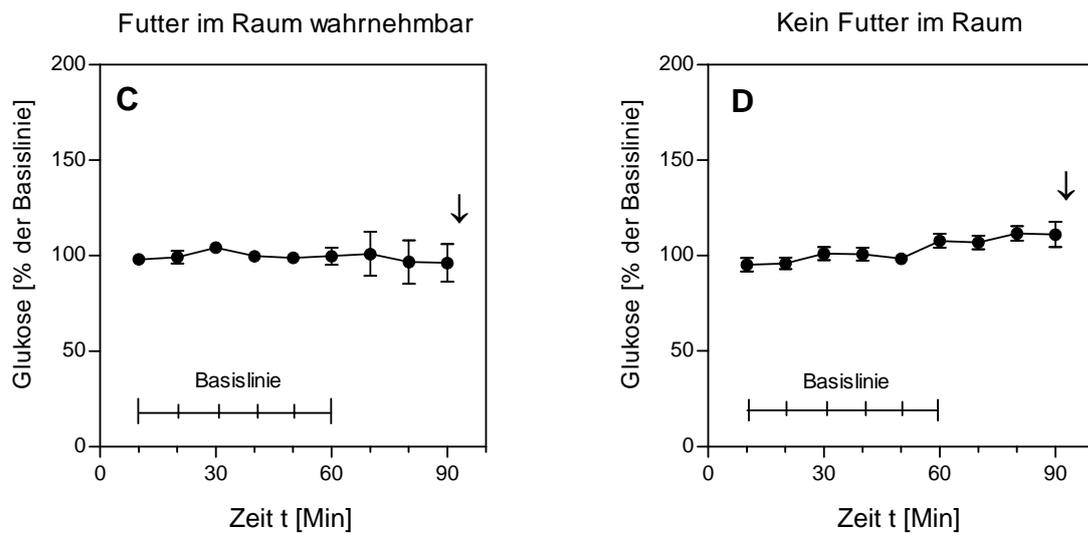


Abbildung 7: Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH vor Beginn der Nahrungsaufnahme bei nicht-futterdeprivierten und futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM).

(A) Nicht-futterdeprivierte Ratten mit Futter im Raum und (B) Kontrolltiere ohne Futter (n=16). (C) Futterdeprivierte Ratten mit Futter im Raum (n=11) und (D) Kontrolltiere ohne Futter (n=12). Ratten mit Futter im Raum erhielten mit Beginn der Dunkelperiode des Versuches Futter (\downarrow), die Kontrollgruppen ohne Futter im Raum hatten in der Dunkelperiode kein Futter zur Verfügung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben; als Vergleichswert diente der letzte Wert der Basislinie. Bei keiner der Versuchsgruppen zeigte sich im Vergleich zur Basislinie eine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH.

Vergleicht man nicht-futterdeprivierte und futterdeprivierte Ratten hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Futterpräsenz im Raum auf die Glukosekonzentration ergibt sich folgendes Bild: Im Bereich der Basislinie verlaufen die Konzentrationskurven noch nahezu deckungsgleich. Die in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme gemessene Änderung der Glukosekonzentration der nicht-futterdeprivierten Tiere, ausgedrückt als Fläche unter der Kurve (AUC), ergab bei Futterpräsenz im Raum (n=16) einen signifikant höheren Wert (*p<0,05, ungepaarter t-Test) als bei Abwesenheit von Futter (n=16) (Abb. 8). Dagegen zeigte sich bei den futterdeprivierten Ratten kein signifikanter Unterschied zwischen den Tieren mit (n=11) und den Kontrolltieren ohne Futter (n=12) im Raum (U-Test) (Abb. 9).

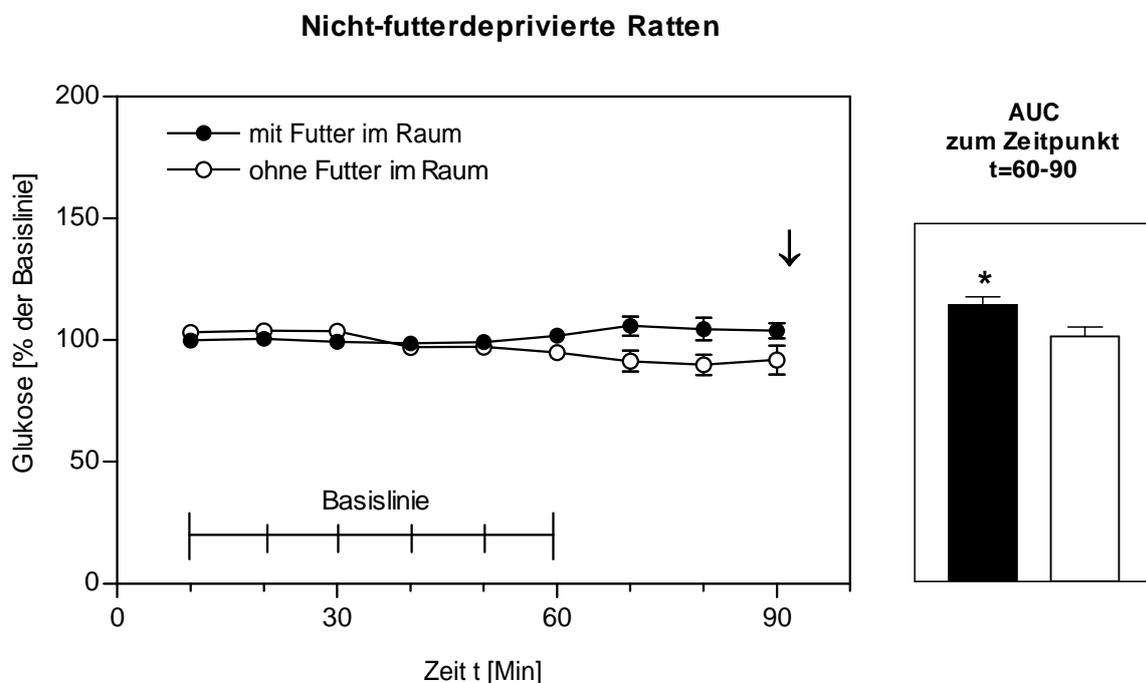


Abbildung 8: Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH vor Beginn der Nahrungsaufnahme bei nicht-futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter im Raum (\bullet ; n=16) erhielten mit Beginn der Dunkelphase des Versuches Futter (\downarrow), die Kontrollgruppe ohne Futter im Raum (\circ ; n=16) hatte in der Dunkelphase kein Futter zur Verfügung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von Zeitpunkt t = 60 bis 90. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ungepaarten t-Test, *p<0,05. In den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme ergab die Änderung der Glukosekonzentration bei Futterpräsenz im Raum einen signifikant höheren Wert, als bei Abwesenheit von Futter.

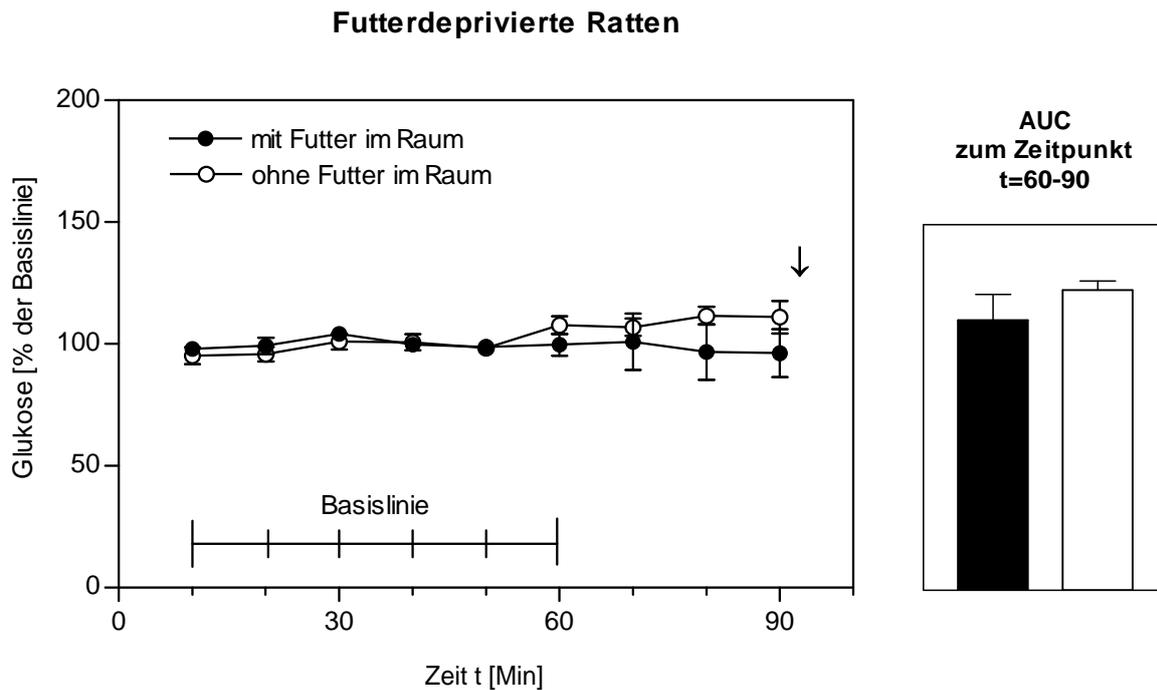


Abbildung 9: Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH vor Beginn der Nahrungsaufnahme bei futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter im Raum (\bullet ; n=11) erhielten mit Beginn der Dunkelphase des Versuches Futter (\downarrow), die Kontrolltiere ohne Futter im Raum (\circ ; n=12) hatten in der Dunkelphase kein Futter zur Verfügung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 60 bis 90. Die statistische Auswertung erfolgte mittels U-Test. In den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Einfluss von Nahrungsaufnahme auf den Konzentrationsverlauf von Glukose

Unter dem Einfluss von Nahrungsaufnahme stellten sich sowohl bei den nicht-futterdeprivierten Ratten, als auch bei den futterdeprivierten Ratten deutliche Veränderungen im Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentrationen dar. Bei den fressenden Tieren zeigte der Verlauf der extrazellulären ventromedialen Glukosekonzentration eine unterschiedliche Dynamik im Vergleich zu den Kontrolltieren ohne Zugang zu Futter.

Bei den nicht-futterdeprivierten Ratten (n=16) zeigte der Konzentrationsverlauf von Glukose 30 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme die erste signifikante Änderung im Vergleich zum letzten Wert der Basislinie. Während bei den Kontrolltieren ohne Futter (n=16), keine signifikante Änderung gegenüber der Basislinie zu erkennen war, ergab die Varianzanalyse für verbundene Stichproben mit anschließendem Test nach Dunnett bei den Ratten mit Futter 30 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme einen Anstieg um ~ 30 % ($p < 0,05$), nach 60 Minuten um ~ 40 % ($p < 0,01$), nach 90 Minuten um ~ 50% ($p < 0,01$) und nach 120 Minuten um ~ 60 % ($p < 0,01$) im Vergleich zum letzten Wert der Basislinie.

Zudem zeigte die nach Beginn der Nahrungsaufnahme über zwei Stunden gemessene Änderung der Glukosekonzentration (AUC) bei den ad libitum fressenden Ratten einen signifikant höheren Wert als bei den Kontrolltieren ohne Zugang zu Futter ($*p < 0,05$; ungepaarter t-Test) (Abb. 10).

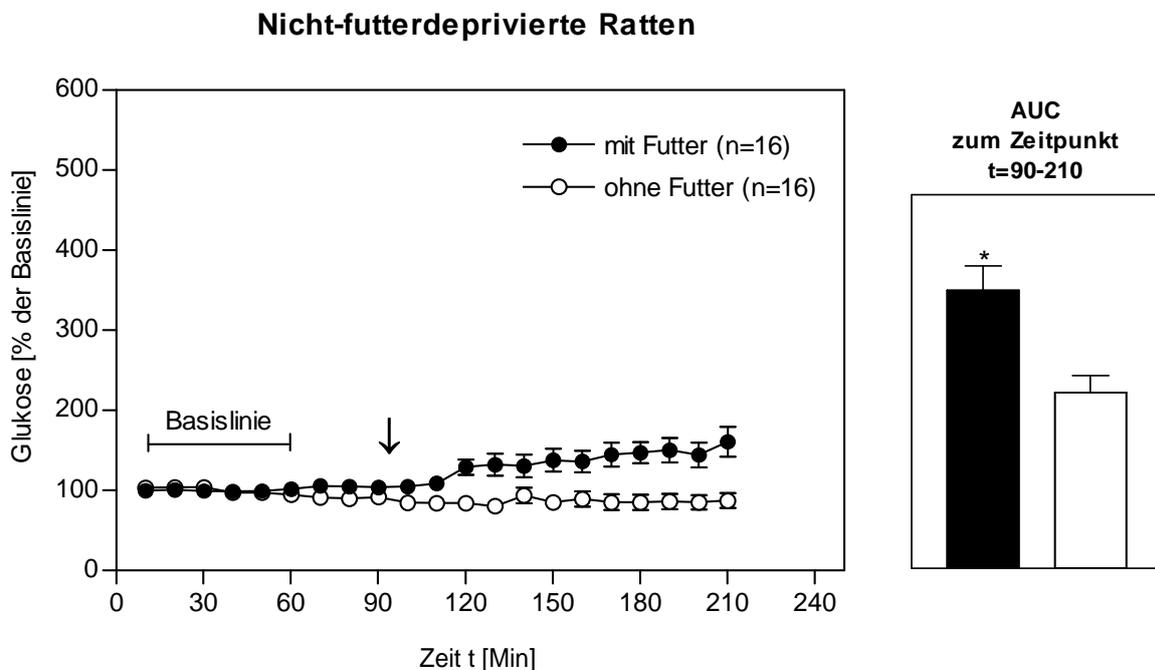


Abbildung 10: Einfluss von Nahrungsaufnahme auf den Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH bei nicht-futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration nach Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter (\bullet , n=16) und Kontrolltiere ohne Futter (\circ , n=16). (†) Beginn der Dunkelphase und Zeitpunkt der Fütterung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100%, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 90 bis 210. Änderungen des Konzentrationsverlaufes im Vergleich zu Basislinie wurden mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben und bei Signifikanz anschließend mittels Test nach Dunnett ausgewertet; als Vergleichswert diente der letzte Wert der Basislinie ($p < 0,01-0,05$). Die statistische Auswertung der AUC erfolgte mittels ungepaartem t-Test, * $p < 0,05$.

Wie bei den nicht-futterdeprivierten Ratten trat bei den *futterdeprivierten Tieren* (n=11) die erste signifikante Änderung im Vergleich zum letzten Wert der Basislinie 30 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme auf. Hier war zu diesem Zeitpunkt bereits ein Anstieg um ~ 150 % (p<0,05), nach 60 Minuten um ~ 250 % (p<0.01) und nach 120 Minuten um ~ 350% (p<0,01) zu beobachten. Wiederum zeigte sich bei der Kontrollgruppe ohne Futter (n=12) keine signifikante Änderung des Konzentrationsverlaufes im Vergleich zur Basislinie.

Auch hier ergab die nach Beginn der Nahrungsaufnahme über zwei Stunden gemessene Änderung der Glukosekonzentration (AUC) bei den fressenden Ratten einen signifikant höheren Wert, als bei den Kontrolltieren ohne Futter (*p<0,05; U-Test) (Abb. 11).

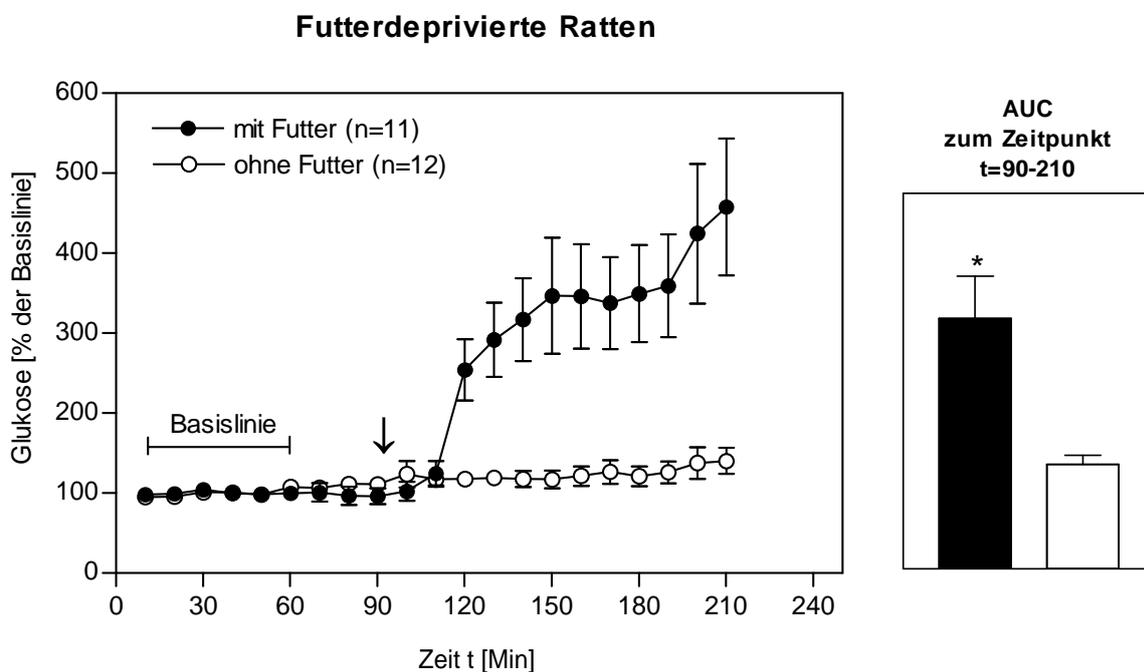


Abbildung 11: Einfluss von Nahrungsaufnahme auf den Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH bei futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte ± SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration nach Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter (●; n=11) und Kontrolltiere ohne Futter (○; n=12). (↓) Beginn der Dunkelphase und Zeitpunkt der Fütterung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100%, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 90 bis 210. Änderungen des Konzentrationsverlaufes im Vergleich zur Basislinie wurden mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben und bei Signifikanz anschließend mittels Test nach Dunnett ausgewertet; als Vergleichswert diente der letzte Wert der Basislinie (p<0,01-0,05). Die statistische Auswertung der AUC erfolgte mittels U-Test, * p<0,05.

Einfluss von Futterdeprivation auf den Konzentrationsverlauf von Glukose

Bei den futterdeprivierten Ratten zeigte sich nach der Nahrungsaufnahme ein deutlich stärkerer Anstieg der extrazellulären ventromedialen Glukosekonzentration, ausgedrückt als AUC, als bei den nicht-futterdeprivierten Ratten ($p < 0,05$, U-Test) (Abb. 12).

Bezogen auf die unter 3.2.1. bestimmten Absolutkonzentrationen extrazellulärer Glukose im VMH entspräche der relative Anstieg im Vergleich zur Basislinie (%) 120 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme bei nicht-futterdeprivierten Ratten einem Absolutwert von 2,2 mM und bei futterdeprivierten Ratten von 4,4 mM.

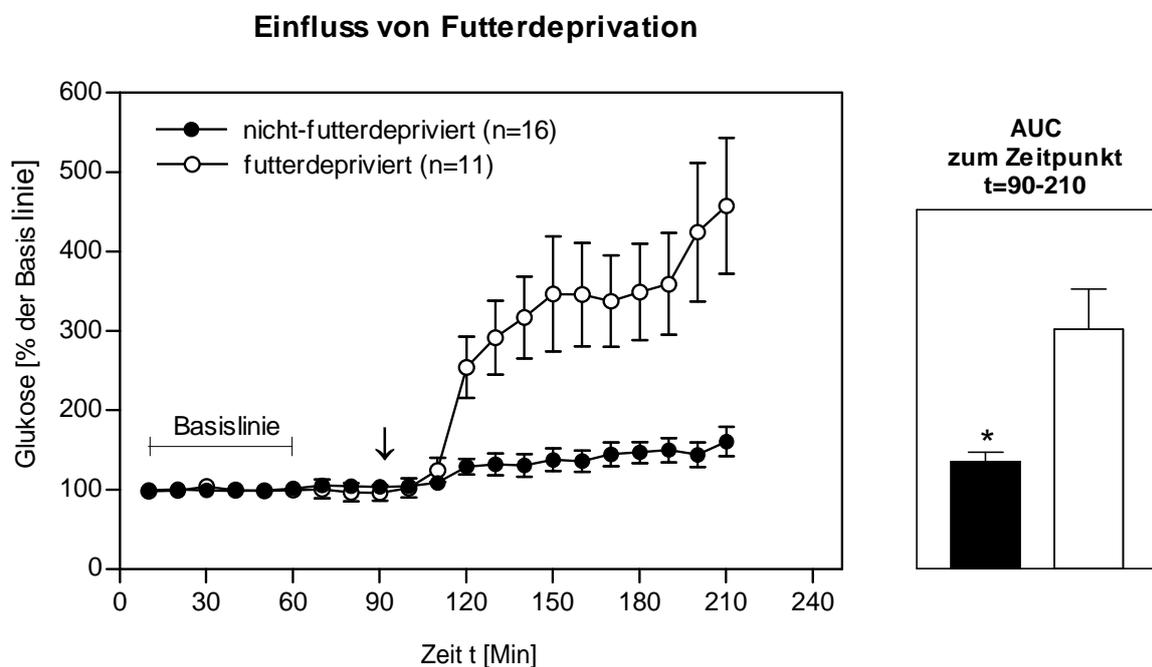


Abbildung 12: Einfluss von Futterdeprivation auf den Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH nach Nahrungsaufnahme (Mittelwerte \pm SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration nach Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Nicht-futterdeprivierte Ratten (\bullet n=16) und futterdeprivierte Ratten (\circ n=11). (\downarrow) Beginn der Dunkelphase und Zeitpunkt der Fütterung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100%, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 90 bis 210. Die statistische Auswertung der AUC erfolgte mittels U-Test, * $p < 0,05$.

Zusammenhang zwischen der Menge des aufgenommenen Futters und der Änderung der ventromedialen Glukosekonzentration

Die futterdeprivierten Ratten (n=11) fraßen innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme signifikant mehr Futter als die nicht-futterdeprivierten Ratten (n=16) (*p<0,05; U-Test). Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtmenge des aufgenommenen Futters zwischen den beiden Versuchsanordnungen (Tab. 3).

<u>Aufgenommene Futtermenge [g]</u>			
Zeit nach Beginn der Nahrungsaufnahme	1. Stunde	2. Stunde	gesamt
Nicht-futterdeprivierte Tiere (n=16)	3,5 ± 0,2	1,2 ± 0,3	4,8 ± 0,3
Futterdeprivierte Tiere (n=11)	4,6 ± 0,5 *	0,8 ± 0,3	5,4 ± 0,6

Tabelle 3: Aufgenommene Futtermenge [g] in den Mikrodialyseexperimenten zur Bestimmung des Konzentrationsverlaufes von Glukose innerhalb der ersten beiden Stunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM. Die statistische Auswertung erfolgte mittels U-Test. Die futterdeprivierten Ratten fraßen innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme signifikant mehr Futter als die nicht-futterdeprivierten Ratten (*p<0,05). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im Gesamtfutterverbrauch zwischen den beiden Versuchsanordnungen.

Eine signifikante Korrelation zwischen aufgenommener Futtermenge und Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH konnte zu keinem Zeitpunkt sowohl bei den nicht-futterdeprivierten ($r=0,16$) als auch bei den futterdeprivierten Ratten ($r=0,09$) festgestellt werden (Korrelationsanalyse nach Pearson) (Abb. 13).

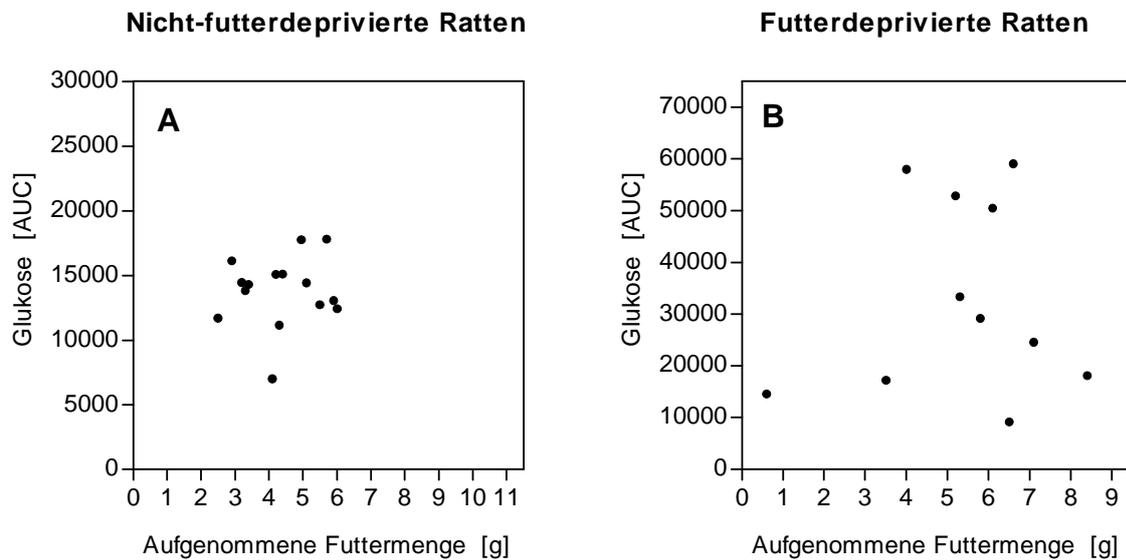


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen aufgenommener Futtermenge und Änderung der ventromedialen extrazellulären Glukosekonzentration bei (A) nicht-futterdeprivierten ($n=16$) und (B) futterdeprivierten Ratten ($n=11$). Jeder Punkt repräsentiert die Daten einer Ratte. Die Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration wurde als AUC ausgedrückt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Korrelationsanalyse nach Pearson (r =Korrelationskoeffizient). In keiner der Versuchsgruppen konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. (A): $r = 0,16$, $p > 0,05$; (B): $r = 0,09$, $p > 0,05$.

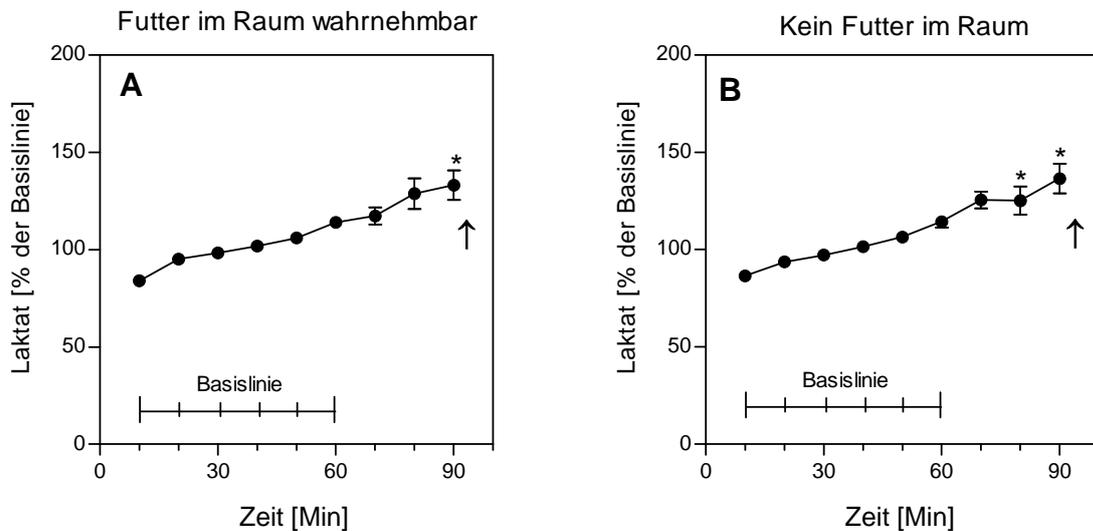
3.2.2.2. Laktat

Konzentrationsverlauf von Laktat vor Beginn der Nahrungsaufnahme

Um zu untersuchen, ob es vor Beginn der Nahrungsaufnahme zu Veränderungen im Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH kommt wurde analog zu Glukose zunächst der vor Beginn der Nahrungsaufnahme verlaufende Abschnitt des Versuches unabhängig vom Rest des Versuches betrachtet. In dieser Phase befand sich bereits Futter für die Tiere wahrnehmbar, aber für diese nicht zugänglich im Versuchsraum. Bei den Kontrolltieren, die im weiteren Versuchsverlauf kein Futter erhielten, befand sich dagegen kein Futter im Versuchsraum.

In dieser Phase des Versuches zeigte der Konzentrationsverlauf von Laktat ausnahmslos bei allen Versuchsgruppen einen stetigen Anstieg, der kurz vor Ende der Lichtphase signifikant wurde. Im Gegensatz zu der konstanten Basislinie von Glukose, zeigte die Basislinie von Laktat einen leicht ansteigenden Verlauf (Abb. 14/A-D). Bei den Gruppen mit Futter im Raum (nicht-depriviert: n=16, depriviert: n=13) betrug dieser Anstieg zehn Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme ~ 17 % im Vergleich zum letzten Wert der Basislinie. Bei den Kontrollgruppen ohne Futter betrug der Anstieg zum selben Zeitpunkt bei den nicht-futterdeprivierten Tieren (n=16) ~ 20 % und bei den futterdeprivierten Tieren (n=13) ~ 30 % ($p < 0,05$; Varianzanalyse für verbundene Stichproben mit anschließendem Test nach Dunnett).

Nicht-futterdeprivierte Ratten



Futterdeprivierte Ratten

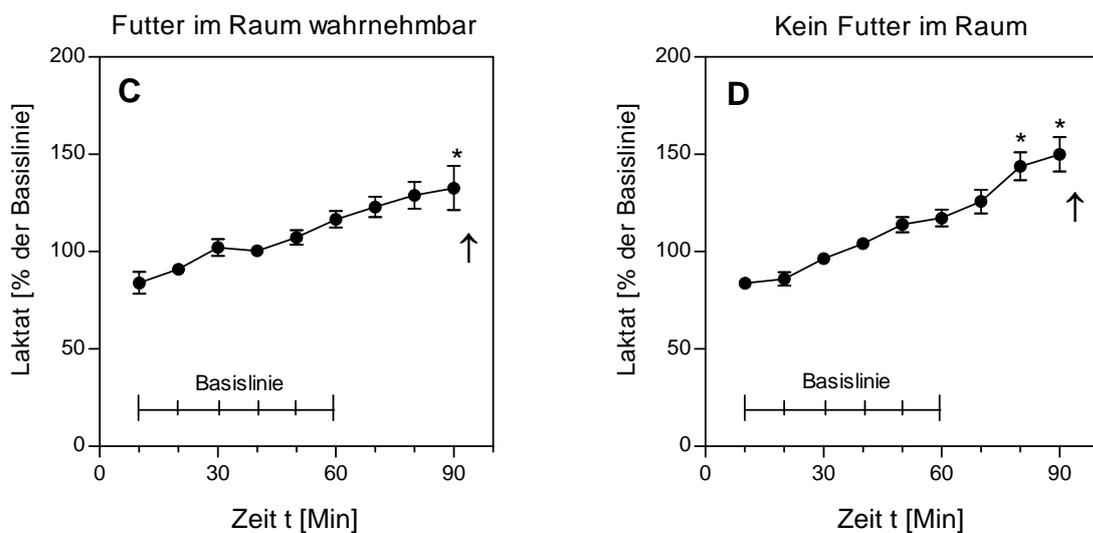


Abbildung 14: Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH vor Beginn der Nahrungsaufnahme (Mittelwerte \pm SEM). (A) Nicht-futterdeprivierte Ratten mit Futter im Raum und (B) Kontrolltiere ohne Futter ($n=16$). (C) Futterdeprivierte Ratten mit Futter im Raum ($n=13$) und (D) Kontrolltiere ohne Futter ($n=13$). Ratten mit Futter im Raum erhielten mit Beginn der Dunkelperiode des Versuches Futter (\uparrow), Ratten ohne Futter im Raum erhielten in der Dunkelperiode kein Futter. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100%, alle Werte wurden darauf bezogen. Änderungen des Konzentrationsverlaufes im Vergleich zur Basislinie wurden mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben und bei Signifikanz anschließend mittels Test nach Dunnett mit dem letzten Wert der Basislinie verglichen. Bei allen Versuchsgruppen zeigte sich ein stetiger Anstieg im Verlauf der Laktatkonzentration im Vergleich zur Basislinie, der kurz vor Beginn der Nahrungsaufnahme signifikant wurde ($*p<0.05$).

Entsprechend zu Glukose wurden die Versuchsgruppen vor Beginn der Nahrungsaufnahme hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Futterpräsenz im Raum auf den Konzentrationsverlauf von Laktat verglichen. Im Gegensatz zu Glukose, zeigten sich hier sowohl bei den nicht-futterdeprivierten (Abb. 15) als auch bei den futterdeprivierten Ratten (Abb. 16) in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration (AUC) zwischen den Tieren mit Futter und den Kontrolltieren ohne Futter im Raum (ungepaarter t-Test).

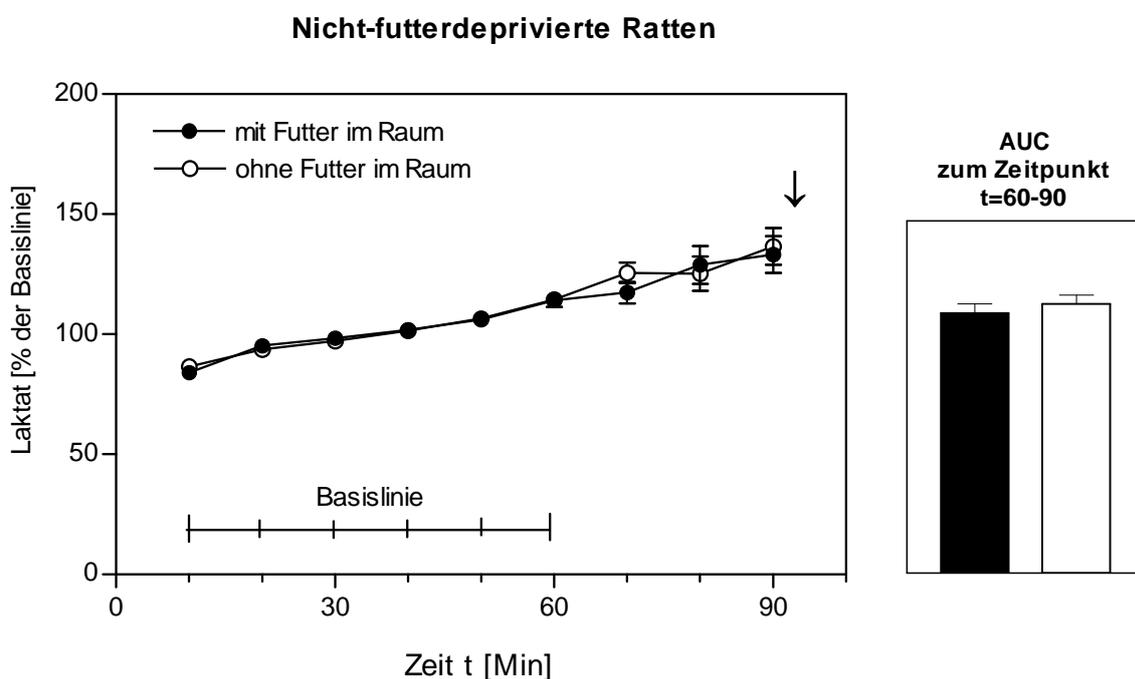


Abbildung 15: Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH vor Beginn der Nahrungsaufnahme bei nicht-futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter im Raum (\bullet ; n=16) erhielten mit Beginn der Dunkelphase des Versuches Futter (\downarrow). Die Kontrolltiere ohne Futter im Raum (\circ ; n=16) hatten in der Dunkelphase kein Futter zur Verfügung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 60 bis 90. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ungepaarten t-Test. In den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme wurden keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe deutlich.

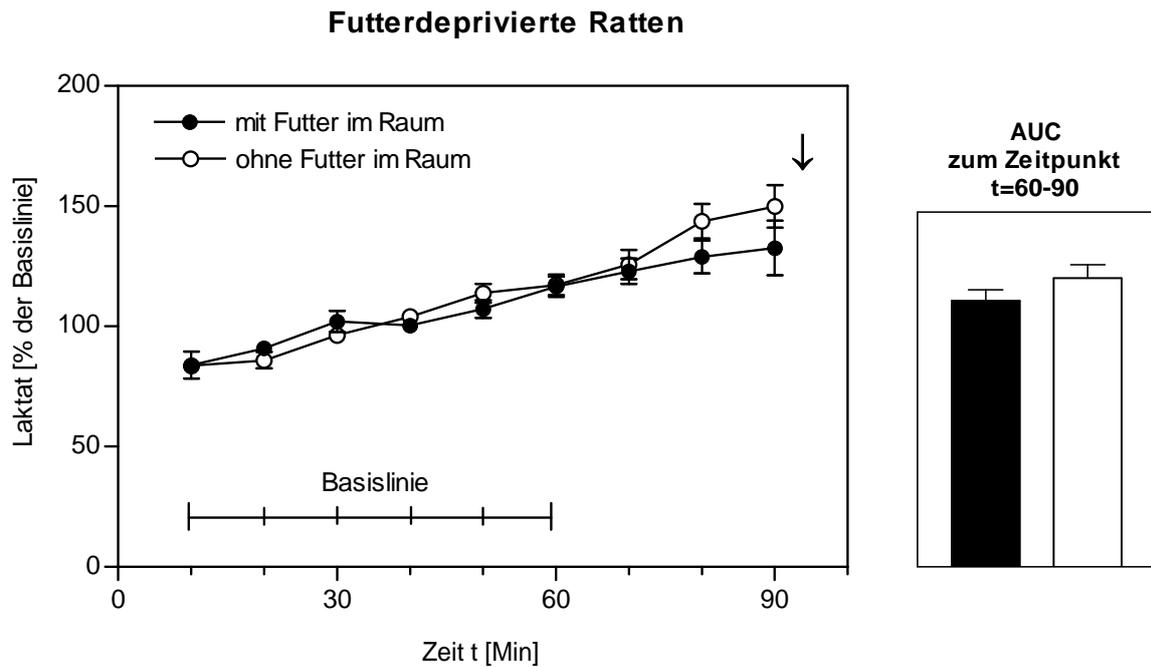


Abbildung 16: Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH vor Beginn der Nahrungsaufnahme bei futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter im Raum (\bullet ; n=13) erhielten mit Beginn der Dunkelphase (\downarrow) des Versuches Futter. Die Kontrolltiere ohne Futter im Raum (\circ ; n=13) hatten in der Dunkelphase kein Futter zur Verfügung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 60 bis 90. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ungepaarten t-Test. In den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe.

Einfluss von Nahrungsaufnahme auf den Konzentrationsverlauf von Laktat

Bei Glukose war in beiden Versuchsanordnungen unter dem Einfluss von Nahrungsaufnahme ein deutlicher Anstieg des Konzentrationsverlaufes gegenüber den Ratten ohne Futter zu beobachten. Dagegen zeigte der schon vor Beginn der Nahrungsaufnahme beobachtete ansteigende Konzentrationsverlauf von Laktat auch in dieser Versuchsphase sowohl bei den fressenden Ratten als auch bei den Kontrolltieren ohne Futter einen stetigen Anstieg im Vergleich zur Basislinie.

Bei den nicht-futterdeprivierten Ratten (n=16) zeigte sich bereits innerhalb der ersten zehn Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme ein Anstieg des Konzentrationsverlaufes von Laktat um ~ 40 % gegenüber dem letzten Wert der Basislinie (p<0,05). Nach 30 Minuten war ein Anstieg um ~ 60% (p<0,01), nach 90 Minuten um ~ 70% (p<0,01) und nach 120 Minuten um ~ 50 % (p<0,01) gegenüber dem letzten Wert der Basislinie zu beobachten (mehrfache Varianzanalyse und Test nach Dunnett). Bei den Kontrolltieren ohne Futter (n=16) wurde der erste signifikante Anstieg (~ 40%) 20 Minuten nach Beginn der Dunkelphase deutlich (p<0,05). Nach 60 und nach 90 Minuten lagen die Werte ~ 50% (p<0,01) und nach 120 Minuten ~ 70% (p<0,01) über dem letzten Wert der Basislinie.

Die nach Beginn der Nahrungsaufnahme gemessene Änderung der Laktatkonzentration (AUC) zeigte im Gegensatz zu Glukose (Abb. 10) keine signifikanten Unterschiede zwischen den fressenden Ratten und den nicht-fressenden Kontrolltieren (U-Test, Abb.17).

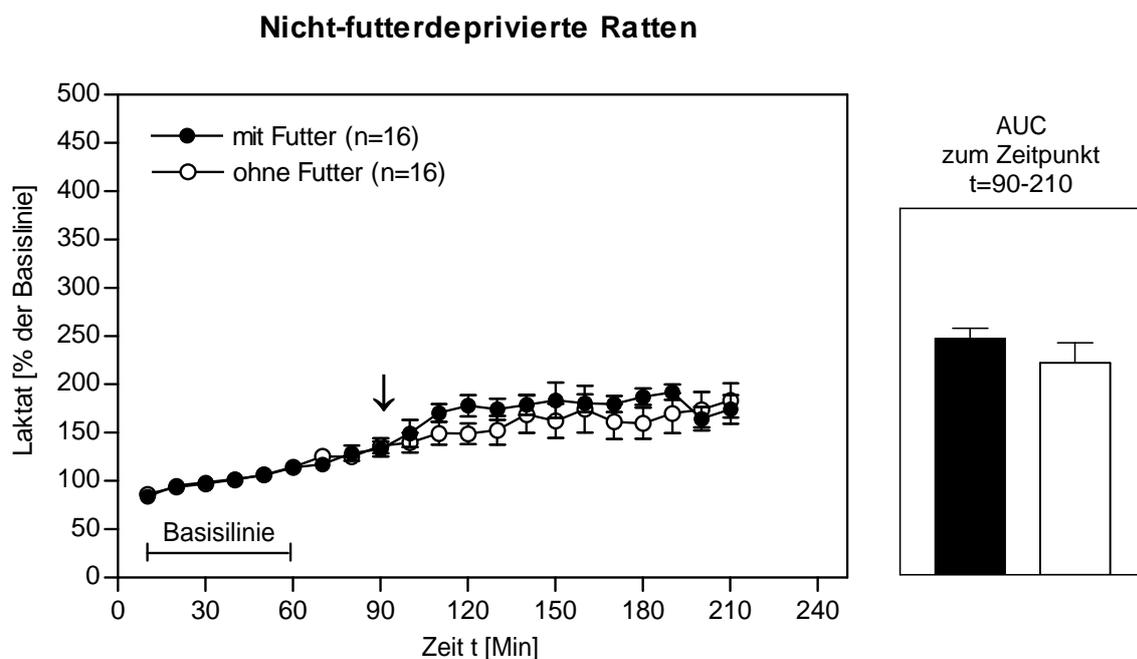


Abbildung 17: Einfluss von Nahrungsaufnahme auf den Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH bei nicht-futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte ± SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration nach Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter (●; n=16) und Kontrolltiere ohne Futter (○; n=16). (↓) Beginn der Dunkelphase und Zeitpunkt der Fütterung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 90 bis 210. Änderungen des Konzentrationsverlaufes im Vergleich zur Basislinie wurden mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben und bei Signifikanz anschließend mittels Test nach Dunnett ausgewertet; als Vergleichswert diente der letzte Wert der Basislinie (p<0,01-0,5). Die statistische Auswertung der AUC erfolgte mittels U-Test.

Bei den *futterdeprivierten Ratten* zeigte der Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration innerhalb der ersten zehn Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme einen Anstieg um ~ 80% gegenüber dem letzten Wert der Basislinie ($p < 0,01$) und lag nach 30 Minuten bereits ~ 120% ($p < 0,01$), nach 60 Minuten ~ 130% ($p < 0,01$) und nach 90 Minuten ~ 160% ($p < 0,01$) über der Basislinie (mehrfache Varianzanalyse und Test nach Dunnett). Der höchste Anstieg war nach 120 Minuten mit ~ 240% ($p < 0,01$) erreicht. Bei den Kontrolltieren ohne Futter lagen die Werte 10 Minuten nach Beginn der Dunkelphase ~ 50% ($p < 0,01$), nach 30 Minuten ~ 80% ($p < 0,01$) und nach 90 Minuten ~ 100% über dem Konzentrationsniveau der Basislinie ($p < 0,01$). Danach zeigte sich keine weitere signifikante Veränderung im Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration. Wie schon bei den nicht-futterdeprivierten Ratten zeigte die in der Dunkelphase des Versuches gemessene Änderung des Konzentrationsverlaufes (AUC) auch bei den futterdeprivierten Tieren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ratten mit Futter und den Kontrolltieren ohne Futter (ungepaarter t-Test) (Abb. 18).

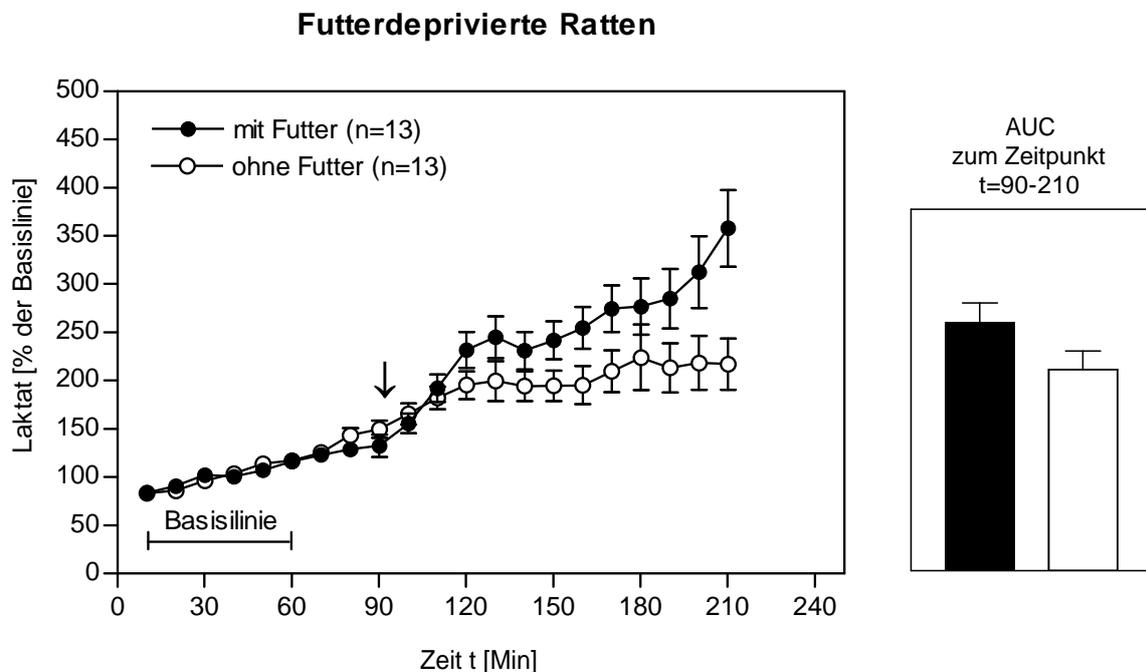


Abbildung 18: Einfluss von Nahrungsaufnahme auf den Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH bei futterdeprivierten Ratten (Mittelwerte \pm SEM). Daneben Darstellung der Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration nach Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Ratten mit Futter (\bullet ; $n=13$) und Kontrolltiere ohne Futter (\circ ; $n=13$). (\downarrow) Beginn der Dunkelphase und Zeitpunkt der Fütterung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100 %, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von $t = 90$ bis 210. Änderungen des Konzentrationsverlaufes im Vergleich zur Basislinie wurden mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben, bei Signifikanz anschließend mittels Test nach Dunnett ausgewertet. Als Vergleichswert diente der letzte Wert der Basislinie ($p < 0,01-0,5$). Die statistische Auswertung der AUC erfolgte mittels ungepaarten t-Test.

Einfluss von Futterdeprivation auf den Konzentrationsverlauf von Laktat

Analog zu Glukose wurde auch bei Laktat untersucht, ob eine dem Versuch vorausgegangene Futterdeprivation eine Auswirkung auf den Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH nach Nahrungsaufnahme hat. Auch hier zeigte sich bei den futterdeprivierten Ratten ein deutlich stärkerer nahrungsbezogener Anstieg des Konzentrationsverlaufes (AUC) als bei den nicht-futterdeprivierten Ratten (*p<0,05, U-Test, Abb.19).

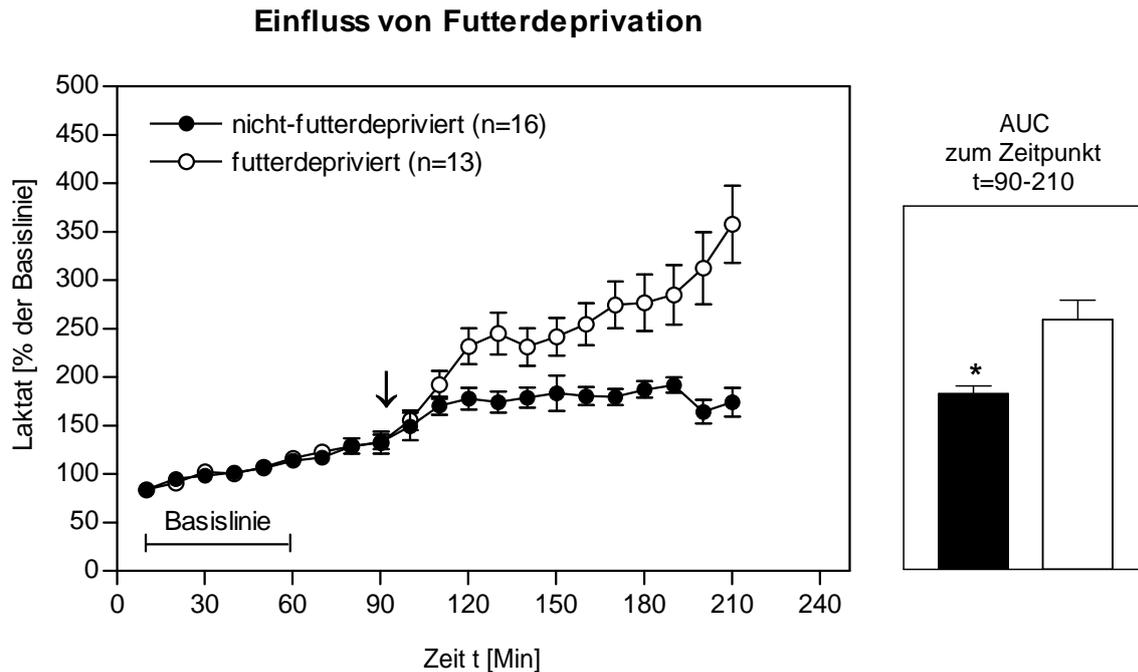


Abbildung 19: Einfluss von Futterdeprivation auf den Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH nach Nahrungsaufnahme (Mittelwerte ± SEM). Daneben die Darstellung der Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration nach Beginn der Nahrungsaufnahme als AUC. Nicht-futterdeprivierte Ratten (● n=16) und futterdeprivierte Ratten (○ n=13). (↓) Beginn der Dunkelperiode des Versuches und Zeitpunkt der Fütterung. Die Werte sind als Prozent der Basislinie angegeben. Der Mittelwert der ersten sechs Proben ergibt 100%, alle Werte wurden darauf bezogen. AUC von t = 90 bis 210. Die statistische Auswertung der AUC erfolgte mittels U-Test, * p<0,05.

Zusammenhang zwischen der Menge des aufgenommenen Futters und der Änderung der ventromedialen Laktatkonzentration

Nicht-futterdeprivierte (n=16) und futterdeprivierte Ratten (n=13) unterschieden sich nicht signifikant in der Menge des aufgenommenen Futters (ungepaarter t-Test, Tab.4).

Aufgenommene Futtermenge [g]			
Zeit nach Beginn der Nahrungsaufnahme	1. Stunde	2. Stunde	gesamt
Nicht-futterdeprivierte Tiere (n=16)	3,5 ± 0,2	1,2 ± 0,3	4,8 ± 0,3
Futterdeprivierte Tiere (n=13)	4,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	5,4 ± 0,6

Tabelle 4: Aufgenommene Futtermenge [g] in den Mikrodialyseexperimenten zur Bestimmung des Konzentrationsverlaufes von Laktat innerhalb der ersten beiden Stunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ungepaarten t-Test. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Futterverbrauch zwischen den beiden Versuchsanordnungen.

Eine signifikante Korrelation zwischen aufgenommener Futtermenge und Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH (AUC) konnte weder bei den nicht-futterdeprivierten ($r=-0,33$) noch bei den futterdeprivierten Ratten ($r=0,47$) festgestellt werden (Korrelationsanalyse nach Pearson) (Abb. 20).

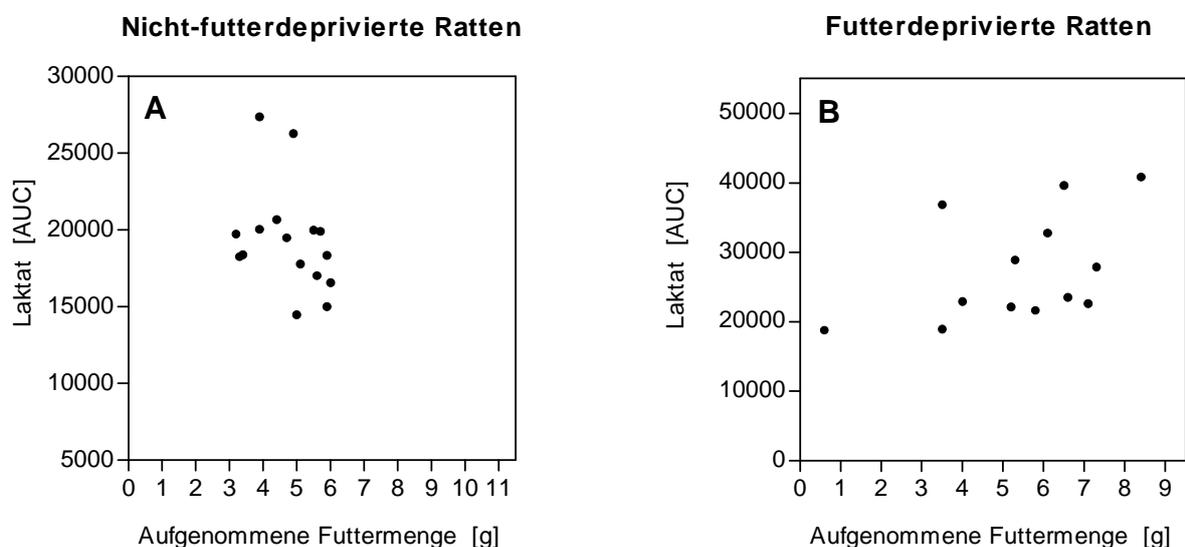


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen aufgenommener Futtermenge und Änderung der ventromedialen extrazellulären Laktatkonzentration bei (A) nicht-futterdeprivierten (n=16) und (B) futterdeprivierten Ratten (n=13). Jeder Punkt repräsentiert die Daten einer Ratte. Die Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration wurde als AUC ausgedrückt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Korrelationsanalyse nach Pearson (r = Korrelationskoeffizient). In keiner der Versuchsgruppen konnte eine signifikante Korrelation zwischen aufgenommener Futtermenge und Änderung der ventromedialen extrazellulären Laktatkonzentration nachgewiesen werden. (A): $r = -0,33$, $p > 0,05$; (B): $r = 0,47$, $p > 0,05$.

3.2.2.3. Bestimmung des Laktat/Pyruvat-Quotienten im ventromedialen Hypothalamus

Um den Zustand des zerebralen oxydativen Stoffwechsels zu beurteilen und Hinweise auf eventuelle Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels während des Mikrodialysevorganges zu bekommen, wurde der Laktat-Pyruvat-Quotient aus den gewonnenen Daten berechnet. Über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet, zeigte sich bei keiner der Versuchsgruppen eine signifikante Änderung des Laktat-Pyruvat-Quotienten im Vergleich zur Basislinie (Varianzanalyse für verbundene Stichproben). Die gemessenen Höchstwerte erreichten annähernd den Wert 20. Der Laktat-Pyruvat-Quotient lag bei den nicht-futterdeprivierten Tieren zwischen 13,0 und 15,5 (n=16) und bei den futterdeprivierten Tieren zwischen 15,5 und 19,8 (n=13). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen nicht-futterdeprivierten und futterdeprivierten Ratten (U-Test, Tab. 5).

<u>Laktat-Pyruvat-Quotient</u>		
	nicht-futterdeprivierte Ratten (n=16)	futterdeprivierte Ratten (n=13)
Basislinie	13,0 ± 0,8	15,5 ± 1,3
30 Min. nach Beginn der Nahrungsaufnahme	13,5 ± 0,5	16,8 ± 1,7
60 Min. nach Beginn der Nahrungsaufnahme	15,4 ± 0,8	18,5 ± 2,8
90 Min. nach Beginn der Nahrungsaufnahme	15,2 ± 0,7	19,8 ± 3,3
120 Min. nach Beginn der Nahrungsaufnahme	15,5 ± 1,0	18,9 ± 3,0

Tabelle 5: Laktat-Pyruvat-Quotient bei nicht-futterdeprivierten (n=16) und futterdeprivierten Ratten (n=13). Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM. Die statistische Auswertung zwischen den Versuchsgruppen erfolgte mittels U-Test. Änderungen des Laktat-Pyruvat-Quotienten gegenüber der Basislinie wurden mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben statistisch ausgewertet, als Vergleichswert diente der letzte Wert der Basislinie. Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede des Laktat-Pyruvat-Quotienten im Vergleich der nicht-futterdeprivierten mit den futterdeprivierten Tieren noch im Vergleich zur Basislinie.

3.2.3 Absolutkonzentration extrazellulärer Glukose im ventromedialen Hypothalamus und im Blut nicht-futterdeprivierter Ratten im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme

Die Messungen der Glukosekonzentrationen in Blut und VMH wurden nicht an denselben Ratten durchgeführt. Die im VMH nicht-futterdeprivierter Ratten berechneten Absolutkonzentrationen extrazellulärer Glukose ergaben sowohl vor als auch nach der Nahrungsaufnahme deutlich geringere Werte, als die Blutglukosekonzentrationen nicht-futterdeprivierter Vergleichstiere (Tab. 6).

Die absolute extrazelluläre Glukosekonzentration im VMH betrug bei nicht-futterdeprivierten Ratten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme $1,43 \pm 0,02$ mM. Zehn Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Glukosekonzentrationen im Vergleich zu den Werten 30 Minuten der Nahrungsaufnahme. Eine Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme lagen die Werte im VMH nicht-futterdeprivierter Ratten mit $1,89 \pm 0,19$ mM signifikant über den Werten vor der Nahrungsaufnahme (n=16).

Die Werte für die einzelnen Messzeitpunkte stammen von verschiedenen Tieren. Die Blutglukosewerte nicht-futterdeprivierter Ratten lagen 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme bei $5,6 \pm 0,4$ mM (n=9). Messungen bei Ratten zehn Minuten vor Nahrungsaufnahme ergaben $5,6 \pm 0,2$ mM (n=9). Die nach einem Fütterungszeitraum von einer Stunde bestimmte Glukosekonzentration im Blut nicht-futterdeprivierter Tiere lag bei $6,3 \pm 0,2$ mM (n=8). Die Werte nach der Nahrungsaufnahme lagen damit ~ 12% über den Blutglukosewerten von Tieren vor der Nahrungsaufnahme.

<u>Extrazelluläre Glukosekonzentrationen [mM] in VMH und Blut nicht-futterdeprivierter Ratten</u>		
	VMH-Glukose (n=16)	Blut-Glukose (n=8-9)
30 Min. vor Beginn der Nahrungsaufnahme	$1,43 \pm 0,02$	$5,64 \pm 0,43$
10 Min. vor Beginn der Nahrungsaufnahme	$1,45 \pm 0,04$	$5,56 \pm 0,25$
60 Min. nach Beginn der Nahrungsaufnahme	$1,89 \pm 0,19$	$6,34 \pm 0,16$

Tabelle 6: Absolute extrazelluläre Glukosekonzentrationen im VMH nicht-futterdeprivierter Ratten und im Blut nicht-futterdeprivierter Vergleichstiere. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM.