

#### 4. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten wurde gezeigt, dass ein Abfall des Glukosespiegels im Blut ein wirksamer Stimulus für die Initiierung der Nahrungsaufnahme ist (Ritter et al., 1978; Luis-Sylvestre & Le Magnen, 1980; Campfield et al., 1985; Cai et al., 2001). Inzwischen ist ebenfalls bekannt, dass die Glukosekonzentrationen im Gehirn nicht konstant und wesentlich weniger stabil sind, als noch bis vor wenigen Jahren angenommen. Im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme wurde nachgewiesen, dass bei futterdeprivierten Ratten der extrazelluläre Glukosespiegel im VMH geringer ist als bei nicht-futterdeprivierten Ratten (de Vries et al., 2003), und dass Glukose im LH bei futterdeprivierten Ratten nach Nahrungsaufnahme ansteigt (Voigt et al., 2004). Obwohl diese Mikrodialysestudien Beweise dafür erbracht haben, dass sich der hypothalamische Glukosespiegel im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ändert, ist diese Thematik bisher experimentell kaum unter physiologischen Voraussetzungen erforscht.

Das Anliegen der hier vorgestellten Arbeit war es, mittels einer zerebralen *in vivo* Mikrodialysestudie, Änderungen der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH von Ratten in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme zu untersuchen. Großer Wert wurde hierbei auf eine unter physiologischen Bedingungen ablaufende Versuchsdurchführung gelegt, d.h. die Versuche wurden zu Beginn der Dunkelphase durchgeführt, da die Nahrungsaufnahme der nachtaktiven Ratte in dieser Phase ihres natürlichen Tag-/Nachtrhythmus wesentlich höher ist als in der Lichtphase.

Da es nicht möglich ist, von den Glukosekonzentrationen in den gesammelten Dialysaten direkt auf die absoluten extrazellulären Glukosekonzentrationen im VMH zu schließen (Benveniste & Huttemeier, 1990), wurden die absoluten Konzentrationen im Extrazellularraum zunächst mit Hilfe einer von Lönnroth et al. (1991) beschriebenen Methode, der ZNF-Mikrodialyse, bestimmt. Anschließend wurden die relativen Änderungen des Konzentrationsverlaufes von Glukose im VMH im Vergleich zu einem Ausgangsniveau (Basislinie) ermittelt. Die Experimente wurden unter verschiedenen Fütterungsbedingungen, d.h. an nicht-futterdeprivierten und an futterdeprivierten Ratten durchgeführt. Ergänzend dazu wurden an Vergleichstieren die Blutglukosekonzentrationen gemessen und mit den mittels der ZNF-Mikrodialyse ermittelten absoluten Glukosekonzentrationen im VMH verglichen.

Die hier gemessenen absoluten extrazellulären Glukosekonzentrationen im VMH sind bei futterdeprivierten Ratten niedriger (0,94 mM), als bei nicht-futterdeprivierten Ratten (1,43 mM). Diese Ergebnisse stimmen annähernd mit kürzlich von de Vries et al. (2003) vorgenommenen Glukosebestimmungen im VMH überein. Dort wurden mit Hilfe der ZNF-Mikrodialyse im VMH Glukosekonzentrationen von 1,42 mM für nicht-futterdeprivierte Ratten und von 0,73 mM für futterdeprivierte Ratten gefunden. Im Rahmen derselben Studie ergab die Berechnung der absoluten extrazellulären Glukosekonzentrationen im VMH unter Bezug der gewonnenen Mikrodialysatkonzentrationen auf die *in vitro* Sondenrecovery für Glukose ähnliche Ergebnisse wie bei der Bestimmung durch die ZNF-Mikrodialyse (1,41 mM und 0,84 mM). Mikrodialyseuntersuchungen von Voigt et al. (2004) ergaben im benachbarten LH bei nicht-futterdeprivierten Ratten Konzentrationen von 1,30 mM und von 0,85 mM bei futterdeprivierten Ratten. Hier wurden die Absolutkonzentrationen ebenfalls unter Bezug der gewonnenen Mikrodialysatkonzentrationen auf die *in vitro* Sondenrecovery für Glukose ermittelt.

Es ist bekannt, dass sowohl bei der Ratte (Campfield et al., 1985; Campfield & Smith, 1986; Luis-Sylvestre & Le Magnen, 1980) als auch beim Menschen (Campfield et al., 1992, 1996; Melanson et al., 1999) wenige Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme im Blut ein vorübergehender Abfall im Konzentrationsverlauf von Glukose auftritt. Aufgrund dieser Beobachtungen wird vermutet, dass kurzzeitige Schwankungen des Blutglukosespiegels mit der Initiierung der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang stehen (Bray, 1996; Campfield & Smith, 2003; Luis-Sylvestre & Le Magnen, 1980).

Um zu untersuchen, ob sich im Gehirn vor Beginn der Nahrungsaufnahme ähnliche Veränderungen im Konzentrationsverlauf von Glukose zeigen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Konzentrationsverlauf extrazellulärer Glukose im VMH in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme zunächst separat analysiert. Innerhalb dieses Zeitraumes fanden die Glukosemessungen in Intervallen von jeweils zehn Minuten statt. Unabhängig vom Fütterungsstatus wurden keine Änderungen im zeitlichen Verlauf der extrazellulären Glukosekonzentrationen im Vergleich zur Basislinie deutlich.

Dieses Ergebnis kann einerseits bedeuten, dass im Gehirn im Zusammenhang mit der Initiierung der Nahrungsaufnahme keine Schwankungen im Konzentrationsverlauf von Glukose auftreten. Möglicherweise spielen aber andere an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligte Gehirnregionen in diesem Zusammenhang eine Rolle, wie z.B. weitere hypothalamische Kerngebiete, Strukturen des Hirnstamms oder des limbischen Systems (Berthoud, 2002). Auch bezüglich des Blutflusses, der Glukosetransporterichte, des Glukosemetabolismus (Duelli & Kuschinsky, 2001) und des Glukosespiegels (Tab. 1) finden sich im Gehirn nachweislich regionale Unterschiede. Unwahrscheinlich ist dagegen,

dass auftretende Schwankungen im Konzentrationsverlauf von Glukose im VMH zu gering sind, um aufgezeichnet werden zu können. Mit der hier angewandten analytischen Methodik können Konzentrationsänderungen von Glukose im Bereich von 0,01 mM registriert werden (CMA/Microdialysis). Unter Umständen war das Messintervall von zehn Minuten zu lang gewählt, um kurzfristigere Veränderungen des VMH-Glukosespiegels zu entdecken. Laut Luis-Sylvestre & Le Magnen (1980) beginnt der Abfall von Glukose im Blut fünf Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme und hält bis drei Minuten danach an. Campfield & Smith (1986) beobachteten, dass der Abfall des Blutglukosespiegels zwölf Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme einsetzt und das Minimum fünf Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme erreicht ist. Andererseits wurde gezeigt, dass diese Senkung im Konzentrationsverlauf bei futterdeprivierten Tieren bereits 22 Minuten vor dem Fressen beginnt und länger anhält (etwa 40 Minuten) als bei nicht-futterdeprivierten Ratten (Smith et al., 1993). Das Zeitintervall von zehn Minuten wurde in dieser Arbeit gewählt, da ein kürzerer Abstand durch ein häufigeres Betreten des Versuchsaumes auch ein höheres Maß an Unruhe für die Tiere im Versuchsablauf nach sich gezogen hätte. Da bekannt ist, dass Stress bei Ratten einen Anstieg des Blutglukosespiegels zur Folge hat (Gärtner et al., 1980; van Zutphen, 1995), sollte durch das gewählte Messintervall eine Beeinflussung des zerebralen Konzentrationsverlaufes von Glukose durch Unruhe und Stress möglichst gering gehalten werden.

Der Konzentrationsverlauf extrazellulärer Glukose zeigte in den letzten 30 Minuten vor Beginn der Nahrungsaufnahme keine signifikante Änderung im Vergleich zur Basislinie. Allerdings unterscheidet sich der Konzentrationsverlauf über diesen Zeitraum, betrachtet als Fläche unter der Kurve, zwischen den untersuchten Versuchsgruppen: Bei den nicht-futterdeprivierten Ratten mit Futter im Raum ergab die AUC einen signifikant höheren Wert als bei den Kontrolltieren ohne Futter im Raum. Offensichtlich spielt es hier eine Rolle, ob die Ratten das Futter im Raum wahrnehmen oder nicht. Da dieser Unterschied zwischen der Versuchsgruppe mit Futter im Raum und der Kontrollgruppe ohne Futter im Raum nicht bei den futterdeprivierten Ratten auftrat, besteht möglicherweise zusätzlich ein Zusammenhang zum Fütterungsstatus der Ratten. Studien von Campfield & Smith (1986, 2003) demonstrieren, dass sich im Blut die kurz vor Beginn des Nahrungssucheverhaltens beschriebenen Schwankungen des Glukosespiegels, weder in Abhängigkeit vom Fütterungsstatus noch in Erwartung oder Abwesenheit von Futter, signifikant voneinander unterscheiden (siehe auch 2.2). Unsere Beobachtungen im VMH müssen jedoch anders gedeutet werden, wenn man davon ausgeht, dass die Glukosekonzentrationen im Gehirn anderen Regulationsmechanismen unterliegen als die des Blutes. Möglicherweise werden aufgrund einer Futterdeprivation Regulationsmechanismen aktiviert, die einer drohenden zerebralen Glukoseunterversorgung gegensteuern. Eine durch die Futterdeprivation bedingte

Hypoglykämie könnte zur Aktivierung von Kompensationsmechanismen führen, die eine Mobilisierung von Glukose aus Glykogenspeichern im VMH zur Folge haben. Dies könnte erklären, wieso der bei den nicht-futterdeprivierten Ratten beobachtete Unterschied im Gruppenvergleich bei den futterdeprivierten Ratten ausbleibt. Aufgrund aktueller Studien wird vermutet, dass das Gehirn unter länger anhaltenden hypoglykämischen Bedingungen auf ein endogenes Glukosereservoir zurückgreift, um diese Unterversorgung abzufangen (Choi et al., 2003). Heute ist bekannt, dass das Gehirn eine geringe, aber nicht unbedeutende Menge an Glukose in Form von Glykogen speichern kann (Gruetter, 2003). Diese Studien weisen darauf hin, dass der zerebrale Glykogengehalt vermutlich sogar unterschätzt wurde (Cruz & Dienel, 2002; Kong et al., 2002). Fillenz et al. (1999) nehmen an, dass gliales Glykogen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung des extrazellulären Glukosespiegels spielt. Darüber hinaus ist denkbar, dass aufgrund einer durch Nahrungsmangel bedingten Hypoglykämie Regulationsmechanismen aktiviert werden, welche die zerebrale Transportkapazität für Glukose beeinflussen, um vorhandene Glukose effektiver zu nutzen. Diese Überlegung wird später noch ausführlicher diskutiert.

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass extrazelluläre Glukose im VMH von Ratten nach Nahrungsaufnahme ansteigt. Zudem ist der Anstieg hypothalamischer Glukose nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Basislinie bei futterdeprivierten Ratten deutlich stärker ausgeprägt (350%) als bei nicht-futterdeprivierten Ratten (60%). Aus den Ergebnissen kann nicht geschlossen werden, wie sich dieser Anstieg bezüglich der absoluten Glukosekonzentrationen im Vergleich zu Basiswerten verhält, da die Daten nur die relativen Änderungen im Vergleich zur Basislinie wiedergeben. Deshalb wurden unter Bezug der Daten auf die Ergebnisse der ZNF-Mikrodialyse die Absolutwerte für den Konzentrationsverlauf von Glukose ermittelt. Die Ergebnisse zeigen, dass die absoluten extrazellulären Glukosekonzentrationen im VMH futterdeprivierter Tiere zwei Stunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme doppelt so hoch liegen (4,30 mM) wie die Werte nicht-futterdeprivierter Tiere (2,20 mM), obwohl die futterdeprivierten Ratten nicht die doppelte Menge an Futter aufgenommen haben.

Über Änderungen im Konzentrationsverlauf zerebraler Glukose, insbesondere im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme, ist bis jetzt nur wenig bekannt. Im Rahmen einer Mikrodialysestudie im Bereich des LH wurde erstmalig der zeitliche Konzentrationsverlauf extrazellulärer hypothalamischer Glukose im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beschrieben (Voigt et al. 2004). Im LH konnte bei futterdeprivierten Ratten nach der Nahrungsaufnahme ein Anstieg extrazellulärer Glukose um etwa 45% nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen im VMH fanden sich die Absolutwerte futterdeprivierter Tiere im LH nach der Futteraufnahme wieder auf dem

Konzentrationsniveau nicht-futterdeprivierter Tiere ein. Der Versuchszeitraum unserer Messungen im VMH schließt sowohl Tag- als auch Nachtphase ein und wird so dem natürlichen Fressverhalten der nachtaktiven Ratten gerecht. Die Messungen im Bereich des LH wurden in der Lichtphase durchgeführt. Da das Fressverhalten von Ratten einem zirkadianem Rhythmus unterliegt und bekannt ist, dass sich eine Futterdeprivation auf das Fressverhalten der Ratten tageszeitlich unterschiedlich auswirkt und auch die Dauer der Futterdeprivation das Nahrungsaufnahmeverhalten beeinflusst (Bare & Cicala, 1960; Bellinger & Mendel, 1975; Larue-Achagiotis & Le Magnen, 1980; Le Magnen, 1981; Le Magnen et al., 1980; Tagliaferro & Lewitsky, 1982), sind die Ergebnisse beider Untersuchungen nur eingeschränkt vergleichbar. Dennoch kann aufgrund der aus beiden Studien gewonnenen Erkenntnisse davon ausgegangen werden, dass der hypothalamische Glukosespiegel im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ansteigt.

Im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme sind Schwankungen des Blutglukosespiegels bisher wesentlich besser untersucht als Veränderungen zerebraler Glukosekonzentrationen. Die im Rahmen dieser Arbeit an Vergleichstieren gemessenen Blutglukosekonzentrationen lagen bei nicht-futterdeprivierten Ratten, sowohl vor als auch nach der Nahrungsaufnahme, über den im VMH bestimmten absoluten Glukosekonzentrationen. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da hinlänglich bekannt ist, dass zerebrale Glukosekonzentrationen deutlich niedriger sind als die Glukosekonzentrationen im Blut (de Vries et al., 2003; Silver & Erecinska, 1994; McNay & Gold, 1999 – 2001).

Es wird daran erinnert, dass die Bestimmung der Blutglukose unter den gleichen Versuchsbedingungen, jedoch an anderen Ratten durchgeführt wurde wie die Messung der Glukose im VMH. Ebenso stammen die Blutglukosewerte der verschiedenen Messzeitpunkte (vor und nach Beginn der Nahrungsaufnahme) von verschiedenen Tieren. Die Entscheidung hierfür wurde getroffen, da bekannt ist, dass Stress, ausgelöst durch Manipulationen wie zum Beispiel Fixation, Blutentnahme oder Injektion, bei Ratten schnell zu einem signifikanten Anstieg des Blutglukosespiegels führt (Bickhardt et al., 1983; Brand, 1998; Gärtner et al., 1980; van Zuphten, 1995). Es sollte verhindert werden, dass während der Durchführung der Mikrodialyse durch eine synchrone Blutentnahme die VMH-Werte beeinflusst werden, und dass bei den Ratten durch wiederholte Blutentnahmen vorzeitig Stressreaktionen auftreten. Eine Erhöhung der Werte durch die einmalige Blutentnahme bei der Punktion der Schwanzspitze kann dagegen nahezu ausgeschlossen werden, da die Ratten kaum fixiert wurden, zuvor über mehrere Tage an das Handling gewöhnt wurden und die Prozedur der Blutentnahme nicht mehr als zehn Sekunden in Anspruch nahm. Nach Untersuchungen von Gärtner et al. (1980) müssen experimentelle Manipulationen oder Probenentnahmen bei Ratten innerhalb von 100 Sekunden nach dem ersten Berühren des Rattenkäfigs

abgeschlossen sein, um eine stressbedingte Beeinflussung der Blutparameter, u.a. von Glukose, auszuschließen. In der Literatur werden für Ratten Normwerte für Blutglukose von 6,9 mmol (125 mg/dl) angegeben. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte bewegen sich zwischen  $5,6 \pm 0,4$  mM und  $6,3 \pm 0,2$  mM.

Die nach einem Fütterungszeitraum von einer Stunde bestimmte Blutglukose zeigte keine signifikant höheren Werte gegenüber den bei Vergleichstieren vor Nahrungsaufnahme gemessenen Blutglukosekonzentrationen. Dieses Ergebnis erklärt sich dadurch, dass der Blutglukosespiegel bei Ratten postprandial langsamer und wesentlich geringer ansteigt als bei Mensch oder Hund (Gärtner, 2001; Kunstyr et al., 1976). Im Gegensatz zum Menschen, bei dem die physiologische postprandiale Hyperglykämie etwa 60-90 Minuten anhält (Scheidegger, 2001), bleibt bei der Ratte der postprandial erhöhte Blutglukosespiegel über einen Zeitraum von zwölf bis zu 16 Stunden bestehen (Brown & Hardisty, 1990; Korec, 1966, 1967, 1991). Demnach ist bei der Ratte eine Stunde nach Beginn des Fressens noch kein signifikanter Anstieg des Blutglukosespiegels zu erwarten.

Dieser für alle Muriden typische postprandiale Verlauf des Blutglukosespiegels steht in direktem Zusammenhang mit der Funktion des als Nahrungsspeicher dienenden Vormagens, durch den der Drüsenmagen und schließlich das Duodenum über mehrere Stunden kontinuierlich und in Abhängigkeit vom aktuellen Energiebedarf mit Nahrungsbrei beliefert wird. (Gärtner, 2001; Kunstyr et al., 1976). Diese Tatsache bietet möglicherweise einen Erklärungsansatz dafür, dass die extrazellulären Glukosekonzentrationen im VMH futterdeprivierter Ratten zwei Stunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme „noch“ doppelt so hoch liegen, wie die Werte nicht-futterdeprivierter Ratten. Denkbar ist, dass der Maximalanstieg zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht erreicht ist, da der postprandiale Glukoseanstieg möglicherweise im VMH ähnlich lange anhält wie im Blut. Weiterführende Mikrodialyseuntersuchungen über einen längeren Zeitraum nach Beginn der Nahrungsaufnahme können Aufschluss darüber geben, ob und wann ein Angleichen der extrazellulären Glukosekonzentrationen futterdeprivierter und nicht-futterdeprivierter Ratten erfolgt.

Andererseits ist zu beachten, dass im Gegensatz zu dem im Blut bei Ratten beschriebenen langsamen und geringen postprandialen Anstieg von Glukose, unsere Messungen im VMH der Ratte einen raschen und deutlichen Konzentrationsanstieg von Glukose nach Nahrungsaufnahme zeigen. Das deutet wiederum darauf hin, dass der Glukosespiegel im Gehirn anderen Regulationsmechanismen unterliegt als der periphere Glukosespiegel. Für diese Entkopplung der zerebralen Regulationsvorgänge von der Peripherie spricht auch die Hypothese vom „*selfish brain*“. Dieser Theorie zufolge, verfolgt das Gehirn zu allererst das

Ziel, seine eigene Energieversorgung konstant zu halten. Dabei verhält es sich durchaus „eigennützig“, indem es mit allen anderen Organen, wie zum Beispiel der Muskulatur und dem Fettgewebe, um Energie konkurriert und dabei stets darauf bedacht ist, zuerst seine eigene Glukoseversorgung sicherzustellen. Nur wenn das Gehirn ausreichend mit Glukose versorgt ist, teilt es auch den anderen Organen Energie zu (Peters et al., 2004). Obwohl sich das Gehirn nach dieser Theorie „selfish“ verhält, muss es, um regulierend auf den Glukosestoffwechsel des Organismus wirken zu können, Informationen über die Glukoseverfügbarkeit erhalten, d. h. es muss Schwankungen der Glukosekonzentrationen registrieren können. Wie groß diese Änderungen der Glukosekonzentrationen sind, unter welchen Umständen und in welchen Gehirnregionen sie auftreten ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Es steht außer Frage, dass der beobachtete Anstieg des Konzentrationsverlaufes von VMH-Glukose im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht, da sich bei den Kontrolltieren ohne Futter keine signifikante Änderung im Vergleich zur Basislinie zeigt. Der Anstieg von Glukose steht aber offensichtlich in keinem linearen Zusammenhang mit der von den Ratten aufgenommenen Futtermenge. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Menge des gefressenen Futters nicht mit der Änderung der extrazellulären Glukosekonzentration im VMH korreliert. Die Menge des aufgenommenen Futters bietet auch keine Erklärung für den derart starken Glukoseanstieg bei den futterdeprivierten Ratten im Vergleich zu den nicht-futterdeprivierten Ratten. Die futterdeprivierten Tiere haben in der ersten Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme signifikant mehr Futter aufgenommen, jedoch nur etwa 1/3 mehr als die nicht-futterdeprivierten Ratten. Betrachtet man den gesamten Zeitraum der Nahrungsaufnahme, zeigen sich bezüglich der aufgenommenen Futtermenge in Abhängigkeit vom Fütterungsstatus keine signifikanten Unterschiede mehr.

Während der Glukoseanstieg im VMH ganz offensichtlich mit der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang steht und die Ergebnisse auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Fütterungsstatus der Ratten und der Änderung der VMH-Glukosekonzentration hindeuten, ist ungeklärt, welche Regulationsmechanismen dieses im einzelnen bewirken. Möglicherweise sind hier adaptive Mechanismen des zerebralen Glukosetransportes an die sich ändernden nutritiven Bedingungen beteiligt. Es ist bekannt, dass Hypoglykämie zu einer erhöhten Aufnahme von Glukose über die BHS führt (McCall et al., 1986; Wahren et al., 1999), und dass der zerebrale Blutfluss bei Hypoglykämie ansteigt (Boyle et al., 1994; Eckert et al., 1998). Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass die Anzahl der GLUT1-Transporter auf der BHS (Boado & Pardridge, 1993; Koranyi et al., 1991) und die Anzahl der GLUT3-Transporter auf Neuronen (Uehara et al., 1997) umgekehrt proportional zur

Blutglukosekonzentration sind. Eine Steigerung der Transportkapazität von GLUT1 kann entweder über eine Erhöhung der Expressionsrate oder schneller durch Translokation von bereits im Cytosol vorliegenden Transportern an die luminale Zellmembran der BHS erzielt werden (Cornford et al., 1993; Farrell & Pardridge, 1991).

Möglicherweise erhöht sich auch - in Abhängigkeit von einer Futterdeprivation und einer dadurch bedingten Hypoglykämie - die zerebrale Transportkapazität für Glukose. So könnte bei Futterdeprivation Restglukose effektiver aufgenommen werden als während einer ausgewogenen Glukoseversorgung. Ergebnisse aus einer Studie von Zhou et al. (2003) zeigen, dass innerhalb von 24 Stunden eine kurzfristige Anpassung der Genexpression zerebraler Glukosetransporter an Änderungen der nutritiven Versorgung möglich ist. Dort konnte demonstriert werden, dass Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Futterrestriktion eine Verminderung der Expression von GLUT2 auf Astrozyten bewirkt.

Für die Transporterhypothese spricht weiterhin, dass eine experimentell durch Insulin induzierte Hypoglykämie eine erhöhte Expressionsrate von GLUT1 (mRNA und Protein) auf der BHS bewirkt (Koranyi et al., 1991; Kumagai et al., 1995; Simpson et al., 1999), wobei jedoch die Expression von GLUT1 auf Astrozyten und von GLUT3 auf Neuronen unverändert bleibt (Simpson et al., 1999). Untersuchungen von Duelli et al. (1999) zeigen, dass eine durch Insulin induzierte Hypoglykämie keine Veränderung der GLUT1-Transporterdichte, aber einen leichten Anstieg der Dichte neuronaler GLUT3-Transporter bewirkt. Diese Untersuchungen betrachten allerdings durchweg Veränderungen zerebraler GLUT-Dichte im Zusammenhang mit einer experimentell induzierten und über einen Zeitraum von mehreren Tagen andauernden, chronischen Hypoglykämie.

Falls ähnliche Änderungen in der zerebralen Transporterdichte auch bei einer durch eine 24-stündige Futterdeprivation bedingten Hypoglykämie auftreten, wäre dies möglicherweise ein Erklärungsansatz für den nach der Nahrungsaufnahme beobachteten deutlich stärkeren Anstieg im Konzentrationsverlauf von Glukose gegenüber der Basislinie unter futterdeprivierten Versuchsbedingungen. Bei wieder uneingeschränkter Nahrungsaufnahme im Anschluss an die Futterdeprivation könnte Glukose bei den futterdeprivierten Ratten durch eine erhöhte Anzahl von Glukosetransportern auf der BHS effektiver über diese transportiert werden, als bei den nicht-futterdeprivierten Tieren. Wenn die Transporterdichte auf Neuronen und Astrozyten jedoch vorerst unverändert bleibt, steigt der extrazelluläre Glukosespiegel bei den futterdeprivierten Ratten stärker an. Es stellt sich allerdings die Frage, wieso sich bei einem erhöhten Glukosebedarf nicht auch die Transporterdichte auf den Neuronen erhöhen sollte, um die intrazelluläre Glukoseversorgung zu gewährleisten.



Möglicherweise wird eine Veränderung in der Anzahl neuronaler und glialer Glukosetransporter mit einer zeitlichen Verzögerung gegenüber den Transportern der BHS reguliert. Denkbar ist auch, dass die Transporter der BHS und die neuronalen Glukosetransporter zeitlich unterschiedlich aktiviert werden.

Die aus den Untersuchungen des zerebralen Glukosetransportes gewonnenen Erkenntnisse demonstrieren, dass Modifizierungen der zerebralen Glukosetransporterichte in Abhängigkeit von Glukoseangebot und Fütterungsstatus möglich sind. Es liegen bisher allerdings wenig Untersuchungen der zerebralen Glukosetransportmechanismen unter physiologischen Versuchsbedingungen oder im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme vor. Aus diesem Grund kann nur vermutet werden, dass solche adaptiven Veränderungen des zerebralen Glukosetransportes ursächlich an den im Rahmen der vorliegenden Arbeit beobachteten Veränderungen im VMH beteiligt sind.

Der zerebrale Glukosetransport und Glukosemetabolismus werden in der Literatur überwiegend als insulinunabhängig eingestuft (Hasselbalch et al., 1999; Hom et al., 1984; McCall et al., 1984; Namba et al., 1987; Seaquist et al., 2001). Andere Untersuchungen an Mensch und Tier sprechen jedoch für eine regionale Wirkung von Insulin auf den zerebralen Glukosetransport, unter anderem im Hypothalamus (Bingham et al., 2002; Grunstein et al., 1985; Lucignani et al., 1987). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass Insulin aufgrund bisher unbekannter zentraler Effekte eine entscheidende Rolle bei der zerebralen Glukoseaufnahme zukommt. Aufgrund dieser Erkenntnisse bietet die Betrachtung der Rolle von zentralem Insulin möglicherweise einen weiteren Erklärungsansatz für unsere Beobachtungen im VMH. Insulin wird zunehmend in Bezug auf seine direkten Funktionen im ZNS untersucht. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass zentrales Insulin eine wesentlich bedeutendere Rolle einnimmt als bisher angenommen (Bruning et al., 2000; Gribble, 2005; Obici et al., 2002a, b; Okamoto et al., 2004; Pocai et al., 2005; Plum et al., 2005; Schwartz et al., 1992). Untersuchungen jüngerer Datums zeigten diesbezüglich, dass Insulin durch Aktivierung ATP-sensitiver  $K^+$ -Kanäle hypothalamischer Neurone die Regulation des Blutglukosespiegels, neben der direkten peripheren Wirkung auch über zentrale Effekte beeinflusst (Pocai et al., 2005). Auch die Modulierung der Entladungsrates glukorezeptiver GR Neurone im Gehirn erfolgt mittels  $K^+$ <sub>ATP</sub>-Kanäle. Es gibt Hinweise dafür, dass die Entladungsrates glukorezeptiver Neurone neben Glukose auch hormonell, z. B. durch Insulin, und durch metabolische Substrate moduliert wird (Minami et al., 1990; Spanswick et al., 1997; Wang et al., 2004; Yang et al., 2004).

Im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ist bedeutend, dass in Tierexperimenten zentral appliziertes Insulin die Nahrungsaufnahme und das Gewicht reduziert (Air et al., 2002; Sipols et al., 1995; Woods et al., 1979). Darüber hinaus sind der Insulingehalt und die Dichte an Insulinrezeptoren im Gehirn besonders in den Gebieten hoch, die an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligt sind (Baskin et al., 1983; Bruning et al., 2000; Gerozissis et al., 1999; Le Roith et al., 1983; Schwartz et al., 1992). Mikrodialyseuntersuchungen in VMH und PVN konnten Schwankungen des Insulingehalts in diesen Gehirnregionen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme und in Abhängigkeit von der Nahrungszusammensetzung nachweisen, die nicht immer analog zu den Konzentrationsschwankungen peripheren Insulins verlaufen. Aufgrund dessen wird angenommen, dass sich extrazelluläre hypothalamische Insulinkonzentrationen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme zumindest teilweise unabhängig von den Blutkonzentrationen ändern (Gerozissis et al., 1997, 1999; Orosco et al., 1995a, b, 2000). Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass zentralem Insulin eine durchaus bedeutende Rolle bei der Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht zukommt.

Analog zu Glukose wurden auch Änderungen im Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentrationen im VMH untersucht, da Laktat in einem engen Zusammenhang zum Glukosestoffwechsel steht. Bereits im Bereich der Basislinie zeigte der Verlauf der extrazellulären Laktatkonzentration bei allen Versuchsgruppen eine leicht ansteigende Tendenz. Diese Änderung setzte sich im weiteren Verlauf fort und wurde wenige Minuten vor Ende der Lichtphase signifikant im Vergleich zur Basislinie. Auch nach Beginn der Dunkelphase war ein signifikanter Anstieg des Konzentrationsverlaufes von Laktat im Vergleich zur Basislinie zu beobachten. Im Gegensatz zu Glukose war diese Änderung jedoch nicht direkt abhängig von der Nahrungsaufnahme, da die Ratten ohne Futter ebenfalls einen Anstieg zeigten. Die Futterdeprivation verstärkte den Anstieg, tat dies aber gleichermaßen bei fressenden und bei nicht-fressenden Ratten.

Analog zu Glukose steht auch der Anstieg von Laktat nach der Nahrungsaufnahme in keinem linearen Zusammenhang mit der aufgenommenen Futtermenge. Auch hier korreliert die Menge des gefressenen Futters nicht mit der Änderung der extrazellulären Laktatkonzentration im VMH.

Bei dem beobachteten Anstieg von Laktat im Bereich der Basislinie könnte es sich um einen Artefakt handeln. Durch das Einsetzen der Mikrodialysesonde erhöht sich zunächst die BHS-Permeabilität. Es wäre möglich, dass der Zeitraum von Einsetzen der Sonde bis zur Gewinnung des ersten Dialysats nicht ausreichend für die Stabilisierung der BHS und für die Equilibrierung der Diffusionsvorgänge ist. Falls die Funktion der BHS nach der

Equilibrierungsphase nicht wieder vollständig hergestellt ist, kann auch aus dem Blut stammendes Laktat für den Anstieg im extrazellulären Raum verantwortlich sein. Ein Equilibrierungszeitraum von zwei Stunden nach Einsetzen der Sonde reicht jedoch in der Regel aus, die physiologischen Verhältnisse im Gewebe im Bereich um die Mikrodialyse-sonde wieder herzustellen und die BHS zu schließen (Benveniste & Huttemeier, 1990; Clapp-Lilly et al., 1999; Hu & Wilson, 1997). Gegen einen Anstieg infolge einer unzureichenden Equilibrierung spricht auch die konstante Basislinie von Glukose.

Aufgrund verschiedener Untersuchungen ist bekannt, dass zerebrale Laktatkonzentrationen durch physiologische Stimulation und bei physischer Anstrengung deutlich ansteigen (de Bruin et al., 1990; Fellows et al., 1993; Prichard et al., 1991; Sappey-Marinier et al., 1992; Shram et al., 2002; Ueki et al., 1988). Stress, ausgelöst durch den Einfluss einfacher Manipulationen wie Handling, Fixation und Injektion, führt bei Ratten auch im Blut zu einer Erhöhung des Laktatspiegels (Brand, 1998; Gärtner et al., 1980). Ein stressbedingter Anstieg kann jedoch nahezu ausgeschlossen werden, da unsere Tiere an Handling und Versuchssituation gewöhnt wurden und während des Versuches keinerlei Manipulationen vorgenommen wurden. Auch die konstante Basislinie von Glukose spricht gegen einen stressbedingten Anstieg von Laktat.

Goucham & Nicolaidis (1999) zeigten anhand einer Mikrodialysestudie, dass der Anstieg extrazellulärer Laktatkonzentrationen in VMH und PVN futterdeprivierter Ratten im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht, da im Cerebellum, einer nicht an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Gehirnregion, Laktat erst in der dem Fressen folgenden Phase erhöhter lokomotorischer Aktivität signifikant ansteigt. Unsere Beobachtungen im VMH können nicht allein in der Nahrungsaufnahme begründet sein, da auch bei den Ratten ohne Futter ein deutlicher Anstieg der Laktatkonzentrationen im Vergleich zur Basislinie sichtbar wurde. In der Arbeit von Goucham & Nicolaidis war 45 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme bei futterdeprivierten Ratten ein Anstieg extrazellulären Laktats in VMH und PVN von etwa 30% gegenüber der Basislinie zu verzeichnen. Unsere Messungen im VMH futterdeprivierter Ratten ergaben in diesem Zeitraum nach Beginn des Fressens einen Anstieg von etwa 120% im Vergleich zur Basislinie. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist möglicherweise der Tageszeitpunkt der Messungen: Während die Messungen von Goucham und Nicolaidis ausschließlich während der Lichtphase stattfanden, berücksichtigen unsere Messungen Hell- und Dunkelphase. Da unser Versuchsdesign so angelegt war, dass das Futter mit dem Beginn der Dunkelphase angeboten wurde, ist denkbar, dass die rein durch Nahrungsaufnahme bedingten Änderungen im Konzentrationsverlauf von Laktat durch

Effekte einer ansteigenden lokomotorischen Aktivität auf die Laktatfreisetzung überlagert wurden. Nach Shram et al. (2002) steigen die Laktatkonzentrationen im Gehirn der Ratte zu Beginn der Dunkelphase, d.h. in einer Phase vermehrter lokomotorischer Aktivität, deutlich gegenüber in der Lichtphase gemessener Konzentrationen an und erreichen etwa drei Stunden nach Beginn der Dunkelphase Maximalwerte. Der von uns bereits in der Lichtphase nachgewiesene Anstieg zeigte erst wenige Minuten vor Beginn der Dunkelphase Signifikanz im Vergleich zur Basislinie. Möglicherweise ist in dieser Phase des Versuches die beginnende Steigerung der lokomotorischen Aktivität der Ratten eine Ursache für den Anstieg von Laktat. Untersuchungen zum Schlaf-Wach-Verhalten von Ratten zeigen, dass in einer zwölf-stündigen Lichtphase bei Ratten ab der 11. und 12. Stunde der Anteil des „Wachseins“ und damit die lokomotorische Aktivität sprunghaft ansteigen (Sorge, 2003). Für einen aktivitätsbedingten Anstieg des Konzentrationsverlaufes von Laktat spricht auch, dass dieser unabhängig von Fütterungsstatus und Futterverfügbarkeit aufgetreten ist. Wäre die Konzentrationsänderung von Laktat primär nahrungsbedingt, wäre bei den Ratten ohne Futter kein Anstieg nachweisbar. So ließe sich auch erklären, wieso die Änderung des Konzentrationsverlaufes während des Fressens bei futterdeprivierten Ratten signifikant stärker ausgeprägt ist als bei nicht-futterdeprivierten Ratten. Es ist bekannt, dass futterdeprivierte Ratten im Vergleich zu nicht-futterdeprivierten Ratten eine höhere lokomotorische Aktivität zeigen (Alderstein & Fehrer, 1955; Armstrong et al., 1980; Campbell et al., 1966; Hughes, 1968).

Betrachtet man nun bei den futterdeprivierten Ratten der vorliegenden Mikrodialysestudie die Differenz des Laktatanstiegs zwischen den fressenden und den nicht-fressenden Tieren, ergibt diese den rein durch die Nahrungsaufnahme bedingten Anstieg von Laktat im Vergleich zur Basislinie. Hier zeigt sich etwa 45 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme bei futterdeprivierten Ratten ein Laktatanstieg um etwa 40% gegenüber der Basislinie. Dieser Wert stimmt annähernd überein mit den Ergebnissen der Mikrodialysestudie von Goucham und Nicolaidis (1999). Dort zeigt sich in der Lichtphase 45 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme bei futterdeprivierten Ratten ein Laktatanstieg von etwa 30% im Vergleich zu den Basiswerten.

Schließlich stellt sich die Frage nach dem Ursprung extrazellulären Laktats im VMH. Eine vermehrte Anlieferung von Laktat peripheren Ursprungs über die BHS kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Obwohl peripher produziertes Laktat die intakte BHS nur schwer überwinden kann (Cremer et al., 1979; Pardridge & Oldendorf, 1977) wird angenommen, dass zumindest ein Teil des extrazellulären Laktats im Gehirn direkt aus dem Blut stammt und zur Energiegewinnung genutzt wird (Hassel & Brathe, 2000; Smith et al., 2003). Dennoch steht eine überwiegend lokale Laktatbildung und -freisetzung durch Astrozyten im

Vordergrund (Harada et al., 1993; Hu & Wilson, 1997; Katayama et al., 1992; Korf, 1996; Kuhr & Korf, 1988; Magistretti, 2003; Pellerin et al., 1998; Schurr et al., 1999).

Der Großteil der von Astrozyten aufgenommenen Glukose wird zur Synthese von Laktat genutzt (McKenna et al., 1993). Zudem enthalten Astrozyten fast ausschließlich Glykogen, eine weitere Glukosequelle zur Synthese von Laktat (Dringen et al., 1993; Selak et al., 1985). Es wird vermutet, dass zerebrale Astrozytenpopulationen während erhöhter neuronaler Aktivität vermehrt Laktat produzieren. Nach der „*astrocyte-neurone-lactate-shuttle*“-Hypothese von Pellerin & Magistretti erhöht neuronale Aktivität die extrazelluläre Konzentration des excitatorischen Neurontransmitters Glutamat. Glutamat stimuliert die Aufnahme von Glukose in Astrozyten, deren Endfortsätze mit GLUT1 Transportern ausgestattet sind (Pellerin et al., 1998; Magistretti, 2003; Pellerin & Magistretti, 1994, 1997, 2003). Glukose wird im Laufe dieses Prozesses über die Glykolyse in Laktat umgewandelt, welches freigesetzt wird und den benachbarten Neuronen als Energiequelle zur Verfügung steht (Bittar et al., 1996; Schurr et al., 1999). Im Gegensatz zu anderen Geweben, in denen Laktat in der Regel unter anaeroben Stoffwechselbedingungen angereichert wird, besagt diese Hypothese, dass die Bildung von Laktat in Gliazellen auch bei ausreichender Sauerstoff- und Glukoseversorgung stattfindet (Magistretti & Pellerin, 1997).

Die „*astrocyte-neurone-lactat-shuttle*“-Hypothese, die überwiegend auf *in vitro* Studien basiert, wird jedoch kontrovers diskutiert (Chih & Roberts, 2003; Hertz, 2004; Fillenz, 2005; Pellerin & Magistretti, 2003). Gliazellen sind nicht ausschließlich glykolytisch und Neurone bevorzugen für die oxidative Energiegewinnung nicht generell Laktat gegenüber Glukose (Lopes-Cardozo et al., 1983; Magistretti & Pellerin, 1996; Tildon et al., 1993; Swanson, 1992). Die ungleichmäßige Verteilung von Glukosetransportern, insbesondere von GLUT3 (Maher et al., 1994; Nagamatsu et al., 1992; Watanabe et al., 1996) und von Hexokinase (Kao-Jen & Wilson, 1980) auf zerebralen Neuronen spricht dafür, dass manche Neurone Glukose direkt und ohne Umwandlung in Laktat verstoffwechseln und in manchen Regionen des ausreichend oxigenierten Gehirns der „Umweg“ über Laktat eine bedeutende Rolle spielt. Bisher ist jedoch unklar welche Neurone im Gehirn Laktat als Energiequelle nutzen und welchen Anteil sie im Gehirn repräsentieren (Ames, 2000).

Synchrone Messungen des Konzentrationsverlaufes von Laktat in Blut und Hypothalamus sprechen ebenfalls für den überwiegend lokalen Ursprung extrazellulären Laktats: Die Mikrodialysestudie von Goucham & Nicolaidis (1999) zeigt, dass Laktat im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme im Blut und im Hypothalamus ansteigt, sich aber das Profil des Konzentrationsverlaufes im Blut von dem im Gehirn unterscheidet. Während die Laktatkonzentrationen im Blut nach Beenden der Nahrungsaufnahme weiter ansteigen,

beginnen die Laktatkonzentrationen im Hypothalamus bereits wieder auf Werte vor Nahrungsaufnahme zu sinken. Für die lokale Laktatproduktion aus Glukose spricht außerdem, dass die lokale Verabreichung des Glukoseantimetaboliten 2-DG durch reverse Mikrodialyse eine deutlichen Abfall der extrazellulären Laktatkonzentrationen bewirkt, während die peripheren Konzentrationen von Laktat und Glukose unbeeinflusst bleiben (Goucham & Nicolaidis, 1999).

Ein Anstieg der Konzentration von Laktat kann auch Ausdruck einer verminderten lokalen Durchblutung im Bereich des durch den Mikrodialysevorgang irritierten Gewebes sein. Laktat gilt als ein zerebraler Ischämie marker, da die Laktatwerte während einer Ischämie als unmittelbarer Ausdruck einer in Gang gesetzten anaeroben Glykolyse ansteigen (Busse, 1982; de Haan et al., 1994; Duffy et al., 1982; MacMillan & Siesjö, 1972). Ein Anstieg extrazellulären Laktats ist jedoch nicht spezifisch und nicht unbedingt mit einer zerebralen Ischämie gleichzusetzen. Ein Anstieg bedeutet vor allem, dass ein Missverhältnis zwischen Glykolyse und Citratzyklus besteht. Extrazelluläres Laktat als Ischämie marker reicht allein zur Erkennung einer schwerwiegenden Ischämie nicht aus. Ein Laktatanstieg kann auch lediglich Ausdruck einer gesteigerten Glykolyse im Zusammenhang mit erhöhter neuronaler Aktivität sein, ohne dass eine Energieerschöpfung vorliegen muss. Aussagekräftiger hierfür ist der Laktat/Pyruvat-Quotient (Lak/Pyr) (Hillered & Persson, 1999; Valtysson et al., 1998). Ein Vorteil des Lak/Pyr im Zusammenhang mit der Mikrodialyse ist, dass er vermutlich nicht durch Änderungen der *in vivo* Sondenrecovery beeinflusst wird (Persson & Hillered, 1992).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei nicht-futterdeprivierten Ratten im Verlauf des Mikrodialysevorgangs ein Lak/Pyr von etwa 13 bis 15 und bei den futterdeprivierten Ratten von 15 bis annähernd 20 erreicht. Diese Ergebnisse liegen etwa im Bereich von in der Literatur angegeben und mittels Mikrodialyse ermittelten Lak/Pyr-Werten im Gehirn der Ratte unter Basisbedingungen. Für verschiedene Gehirnregionen werden dort Werte von etwa zehn bis 20 angegeben (Bentzer et al., 2000; Liu et al., 2004; Ronne-Engstrom et al., 1995; Valtysson et al., 1998). Basiswerte des Lak/Pyr den VMH betreffend sind uns nicht bekannt. In genannten Arbeiten wird außerdem berichtet, dass das zerebrale Laktat/Pyruvat-Verhältnis unter experimentell induzierten ischämischen Bedingungen signifikant im Vergleich zu Basiswerten ansteigt. Da sich jedoch in der vorliegenden Mikrodialysestudie über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet bei keiner der Versuchsgruppen eine signifikante Änderung des Lak/Pyr im Vergleich zur Basislinie abzeichnete, kann eine Störung des oxydativen Stoffwechsels in der untersuchten Gehirnregion während des Mikrodialysevorganges nahezu ausgeschlossen werden.

Bisher gibt es wenige Untersuchungen über Änderungen der Glukosekonzentrationen im Gehirn unter physiologisch relevanten Versuchsbedingungen (McNay et al., 2000, 2001; McNay & Gold, 1999, 2001). Es ist auch nur wenig darüber bekannt, ob sich zerebrale Glukosekonzentrationen unter physiologischen Bedingungen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ändern (de Vries et al., 2003; Voigt et al., 2004). Anhand der vorliegenden Mikrodialysestudie konnte nachgewiesen werden, dass unter physiologischen Bedingungen Änderungen im Konzentrationsverlauf extrazellulärer VMH-Glukose auftreten und die Ergebnisse zeigen, dass Glukose im VMH von Ratten im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ansteigt. Es wird vermutet, dass kurzzeitige Schwankungen des Blutglukosespiegels, genauer ein spezifisches Verlaufsprofil der Blutglukosekonzentrationen, mit der Initiierung der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang stehen (Bray, 1996; Campfield & Smith, 2003; Luis-Sylvestre & Le Magnen, 1980). Durch die vorliegende Arbeit wurde kein direkter funktioneller Zusammenhang zwischen Änderungen des Konzentrationsverlaufes von Glukose im VMH und der Initiierung der Nahrungsaufnahme deutlich. Interessant ist jedoch, dass die beobachteten Veränderungen des Konzentrationsverlaufes von Glukose sowohl vor, als auch nach Beginn der Nahrungsaufnahme offensichtlich im Zusammenhang mit dem Fütterungsstatus der Tiere stehen und der nahrungsbedingte Anstieg von Glukose im VMH unabhängig davon ist, wie viel Futter die Tiere gefressen haben. Vermutlich greifen hier zerebrale Glukosetransportmechanismen an, die weniger einer an das Glukoseangebot adaptierten, als mehr einer bedarfsabhängigen Regulation unterliegen.

Ausgehend von den Befunden dieser Mikrodialysestudie stellt sich die Frage nach deren Bedeutung für die Kontrolle der Nahrungsaufnahme. Es gibt Untersuchungen, die auf einen Zusammenhang zwischen Glukose und der Genexpression orexigener Faktoren in LH und ARC hinweisen (Sergeyev et al., 2000). Möglicherweise beeinflusst Glukose auch im VMH die Genexpression orexigener und anorexigener Faktoren. Denkbar wäre auch, dass der nahrungsbedingte Glukoseanstieg im VMH über Effekte auf die neuronale Aktivität glukorezeptiver Neurone eine Freisetzung anorexigener Faktoren aus diesen Neuronen bewirkt, mit dem Ziel die Nahrungsaufnahme zu beenden. Im LH konnte gezeigt werden, dass Hypoglykämie zur Aktivierung von Orexin-Neuronen und zu einem Anstieg des Orexin-B-Gehalts führt (Cai et al., 2001). Die im Rahmen der vorliegenden Studie beobachteten Änderungen der extrazellulären Glukosekonzentrationen sollten stark genug sein, um neuronale Aktivität zu beeinflussen (Dunn-Meynell et al., 2002; Kang et al., 2004; Levin et al., 2004; Song et al., 2001). Es ist auch bekannt, dass Neurone, die anorexigene Peptide freisetzen, auf Glukose mit einer Änderung ihrer Entladungsrate reagieren (Wang et al., 2004).

Zusammengefasst belegen die Ergebnisse der vorliegenden Mikrodialysestudie erstmals einen Bezug zwischen der Glukosekonzentration im VMH und der Nahrungsaufnahme. Nach Beginn der Nahrungsaufnahme zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Glukosekonzentration, der durch eine vorausgegangene Futterdeprivation noch verstärkt werden konnte. Während zahlreiche vorausgegangene *in vitro* Untersuchungen die Beeinflussbarkeit der Aktivität bestimmter Neuronenpopulationen im VMH durch Änderungen der extrazellulären Konzentrationen zeigen, wird hier mittels intrazerebraler Mikrodialyse demonstriert, dass derartige Konzentrationsänderungen unter *in vivo* Bedingungen tatsächlich auftreten.