

Übersicht

Regulation der Nahrungsaufnahme

W. Langhans und E. Scharer

Institut für Nutztierwissenschaften, ETH Zürich, und Institut für
Veterinär-Physiologie, Universität Zürich

Zusammenfassung: Die Regulation der Nahrungsaufnahme lässt sich als Regelkreis mit negativem Feedback darstellen. Hunger und/oder Appetit veranlassen Mensch oder Tier, Nahrung aufzunehmen. Durch die aufgenommene Nahrung werden prä- oder postabsorptive Mechanismen aktiviert, die zu Sättigung führen. Präabsorptiv ist dabei vor allem die Stimulierung oraler und gastrointestinaler Chemo- und Mechano-rezeptoren von Bedeutung. Auch dem Gastrointestinalhormon Cholecystokinin scheint eine physiologische Sättigungsfunktion zuzukommen. Präabsorpitive Sättigungsmechanismen werden ferner durch die Geschwindigkeit der gastrointestinalen Passage der Digesta beeinflusst. Das pankreatische Inselzellhormon Glucagon, welches im Verlauf der Nahrungsaufnahme vermehrt sezerniert wird, sowie unterschiedliche Metaboliten tragen zur postabsorptiven Regulation der Nahrungsaufnahme bei, indem sie hepatische Chemorezeptoren aktivieren, die vorwiegend über vagale Afferenzen mit dem Gehirn verbunden sind. An der Regulation der Nahrungsaufnahme sind ferner Glucoserezeptoren im Gehirn beteiligt, die Veränderungen der Blutglucosekonzentration bzw. der Glucose-Utilisation registrieren. Die Glucoserezeptoren im Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata sind diesbezüglich offenbar von besonderer Bedeutung. Vom Nucleus tractus solitarii, in dem die Afferenzen von Gastrointestinaltrakt und Leber sowie auch Geschmacksafferenzen umgeschaltet werden, projizieren Nervenfasern zum Hypothalamus und zu anderen Vorderhirnarealen. In diesem neuronalen Netzwerk werden die aus der Peripherie eintreffenden Informationen durch unterschiedliche Neurotransmitter und -peptide integriert. Das Zusammenwirken und die genaue Funktion der daran beteiligten Substanzen sind allerdings noch nicht vollständig geklärt. Das Körperfge wicht bzw. die Fettdepots des Organismus beeinflussen die Nahrungsaufnahme vermutlich über die Modulation eines postabsorptiven Mechanismus.

Summary: Regulation of food intake is commonly treated as a negative feedback-loop. Hunger and/or appetite lead man and animals to ingest food. The subsequent meal-contingent activation of pre- and postabsorptive mechanisms then leads to satiety. The activation of oral and gastrointestinal chemo- and mechanoreceptors is important on the preabsorptive site. The gastrointestinal hormone cholecystokinin may also have a physiological satiety effect. Preabsorptive satiety mechanisms are influenced by the rate of gastrointestinal transit. The pancreatic hormone glucagon, which is released during meal taking, and various metabolites contribute to the postabsorptive regulation of food intake through activation of hepatic chemoreceptors, which are connected to the brain via predominantly vagal afferents. In addition, glucosereceptors in the brain, in particular in the nucleus of the solitary tract, contribute to food intake regulation by monitoring blood glucose concentration or, more specifically, glucose utilization. The nucleus of the solitary tract, which relays

vagal afferents from gut and liver and also gustatory afferents, projects to the hypothalamus and to other forebrain structures. In this neural network the informations from the periphery are integrated by various neurotransmitters and neuropeptides, but the exact role of the substances involved is not fully understood yet. Body weight and, hence, body fat presumably affects feeding through modulation of a postabsorptive mechanism.

Schlüsselwörter: Hunger, Sättigung, Nahrungsaufnahme

Key words: hunger, satiety, food intake

Einleitung

Mensch und Tier befinden sich im Energiegleichgewicht, wenn Nahrungsaufnahme (= Energieaufnahme) und Energieverbrauch bzw. Energieabgabe im Mittel gleich sind. Trotz zum Teil erheblicher Fluktuationen von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch bleibt bei gesunden erwachsenen Individuen unterschiedlicher Spezies das Körpergewicht und damit der verlässlichste Indikator für die Energiebilanz längerfristig erstaunlich konstant. Dies zeigt, daß die Energiebilanz sehr gut reguliert wird. Im Gegensatz zum Tier kann der Mensch die Energiebilanz über eine Steigerung des Energieverbrauchs oder über eine Einschränkung der Energieaufnahme willentlich beeinflussen. Zusätzlich wird die Energiebilanz jedoch auch beim Menschen wie beim Tier durch einen physiologischen Mechanismus unbewußt reguliert. Mehreren Untersuchungen zufolge werden bei normalgewichtigen Erwachsenen nur etwa 20 % von zuviel aufgenommener Energie (Bruttoenergie der Nahrung oder umsetzbare Energie) in Form von Wärme abgegeben (60, 131, 134). Somit wird die Energiebilanz offenbar vorwiegend über Veränderungen der Nahrungsaufnahme reguliert. Diese erfolgt bei Mensch und Tier bekanntlich in Form von Mahlzeiten. Veränderungen der Nahrungsaufnahme manifestieren sich demzufolge in Veränderungen der Größe und/oder der Häufigkeit einzelner Mahlzeiten. Die physiologischen Vorgänge, welche die Größe und Häufigkeit von Mahlzeiten determinieren, sind bei allen höher entwickelten Spezies sehr ähnlich und lassen sich als Regelkreis mit negativem Feedback darstellen (Abb. 1). Hunger (= Nahrungsaufnahmetrieb) und/oder Appetit (= Verlangen nach bestimmter Nahrung) veranlassen Mensch und Tier, Nahrung aufzunehmen. Durch die aufgenommene Nahrung werden prä- und postabsorptive Mechanismen aktiviert, die zu Sättigung führen. Im Verlauf der Passage der Nahrung durch den Verdauungstract werden orale und gastrointestinale Chemo- und Mechanorezeptoren stimuliert. Die Aktivierung der betreffenden Rezeptoren erfolgt größtenteils bereits während der Mahlzeit. Präabsorptive Mechanismen sind deshalb von besonderer Bedeutung für die Beendigung der Mahlzeit und damit für die Regulation der Mahlzeitengröße. Im Rahmen der postabsorptiven Mechanismen können Hormone oder absorbierte Nährstoffe entweder unmittelbar Signalfunktion für das Gehirn besitzen oder über Chemorezeptoren der Leber wirken, die mit dem Gehirn über afferente Nerven verbunden sind. Das Zusammenwirken der prä- und postabsorptiven Mechanismen führt dazu, daß Hunger im Verlauf einer Mahlzeit in Sättigung übergeht und daß die Sättigung nach Beendigung der Mahlzeit

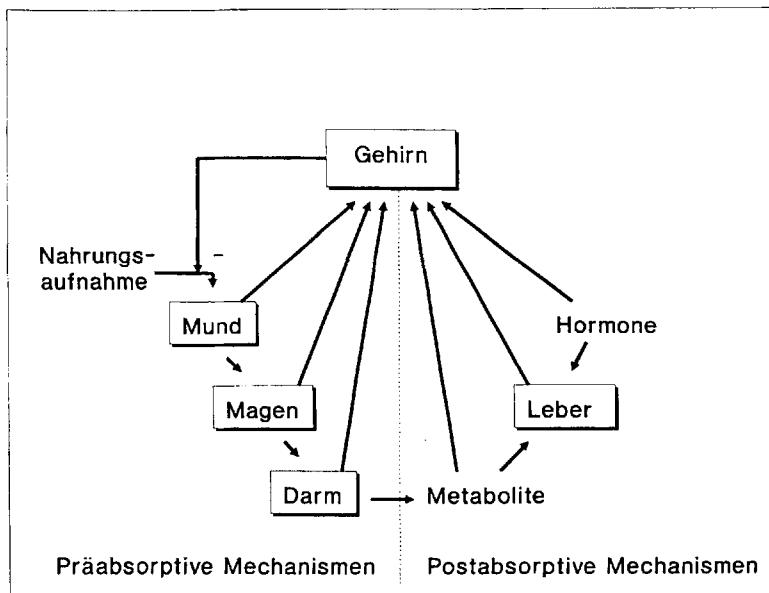


Abb. 1. Diagramm zur Regulation der Nahrungsaufnahme.

für einige Zeit bestehenbleibt. Ein Nachlassen der Aktivierung der betreffenden Mechanismen führt schließlich früher oder später wieder zu Hunger. Im folgenden soll der heutige Kenntnisstand bezüglich der wichtigsten prä- und postabsorptiven Mechanismen der Verzehrsregulation kurz dargestellt werden.

Präabsorptive Mechanismen

Regulation der Nahrungsaufnahme durch den Geschmack

Der Geschmack der Nahrung erlaubt die Beurteilung derselben, noch bevor nennenswerte Mengen davon verzehrt sind. Er spielt somit insbesondere bei der Nahrungswahl eine wichtige Rolle. Die Akzeptanz eines bestimmten Geschmacks wird dabei durch angeborene wie auch erlernte Präferenzen und Aversionen gesteuert. Beispielsweise zeigen die meisten Spezies einschließlich der landwirtschaftlichen Nutztiere eine Präferenz für Süßes (6, 14, 117). Bitterer Geschmack wird hingegen im allgemeinen abgelehnt (62). Dabei dürfte es sich um eine angeborene Präferenz (süß) bzw. Aversion (bitter) handeln, da Neugeborene bereits vor der ersten Milchaufnahme auf Süßes positiv und auf Bitteres negativ reagieren (124). Angeborene Präferenzen oder Aversionen gegenüber bestimmten Geschmacksstimuli sind jedoch nicht unveränderbar. Mensch und Tier können Übelkeit oder Störungen des Wohlbefindens, die durch Nahrungsnoxen oder sonstige Faktoren (Krankheit, Stress etc.) bedingt sind, mit dem Geschmack der Nahrung assoziieren (8, 10, 32, 102). Nahrung mit dem betreffenden Geschmack wird anschließend gemieden. Man spricht

in diesem Fall von einer erlernten Geschmacksaversion. Ein Beispiel dafür ist die bei Verfütterung von Mangeldiäten häufig auftretende Verzehrsdepression (siehe 32, 63). Eine sehr subtile Veränderung der Schmackhaftigkeit ist während der Nahrungsaufnahme zu beobachten. So nimmt die Schmackhaftigkeit von Speisen im Verlauf einer Mahlzeit generell ab (28, 110). Als unmittelbare Folge davon wird die Nahrungsaufnahme gehemmt (110). Da der Effekt spezifisch für den Geschmack der aufgenommenen Nahrung ist, spricht man in diesem Zusammenhang auch von geschmacksspezifischer Sättigung (110). Nahrung mit anderem Geschmack wird demgegenüber meist noch bereitwillig verzehrt (110). Die Nahrungsaufnahme wird dann vor allem durch den Appetit gesteuert. Dementsprechend nimmt die Mahlzeitengröße bei Mensch und Ratte erheblich zu, wenn im Verlauf einer Mahlzeit mehrere unterschiedliche Speisen angeboten werden (110). Dieser sogenannte Dessert-Effekt ist nicht auf einzelne Mahlzeiten beschränkt. Ratten werden nämlich unweigerlich fett, wenn ihnen anstelle einer normalen Labordiät kontinuierlich verschiedene schmackhafte Nahrungsmittel zur Auswahl angeboten werden (118). Die Vermutung liegt nahe, daß ähnliche Faktoren auch bei manchen Formen der Obesitas des Menschen ursächlich beteiligt sein könnten.

Gastrointestinaltrakt und Regulation der Nahrungsaufnahme

Der Magen spielt für das Zustandekommen der Sättigung eine wichtige Rolle. Wiederholt wurde gezeigt, daß intragastrale Infusionen von Nährstoffen die Nahrungsaufnahme, speziell die Mahlzeitengröße, reduzieren (19, 20, 33). Dieser Effekt trat auch dann auf, wenn der Übertritt der Nahrung vom Magen in den Dünndarm durch eine mit Wasser gefüllte Manschette um den Pylorus verhindert wurde (22). Die Drainage von Nahrung aus dem Magen während einer Mahlzeit führte hingegen zu einer kompensatorischen Zunahme der Mahlzeitengröße (20, 22). Die Anwesenheit von Nahrung im Magen wirkt dabei vermutlich auf unterschiedliche Weise sättigend (Abb. 2).

Magendehnung: Durch die Dehnung des Magens werden gastrale Dehnungsrezeptoren stimuliert (99), von denen die Information offenbar über afferente Fasern des Vagus zum Gehirn gelangt (44). Das Fassungsvermögen des Magens scheint insbesondere dann für den Verzehr limitierend zu sein, wenn ein großes Volumen von Nahrung mit geringer energetischer Dichte aufgenommen wird (19). Der Füllungszustand des Magens spielt dementsprechend für das Zustandekommen der Sättigung beim Neugeborenen eine besondere Rolle (49).

Nährstoffpräsenz: Nach einer Hypothese von Deutsch et al. soll neben der Magendehnung der Nährstoffgehalt von gastralen Chemorezeptoren registriert werden, von denen die Information über den Nervus splanchnicus zum Gehirn gelangt (19, 20, 21). Die Bedeutung gastraler Chemorezeptoren für die Regulation der Nahrungsaufnahme wurde kürzlich jedoch in Frage gestellt (5). Mehreren Befunden (55, 106, 128) zufolge sind außer gastralen Mechano- und Chemorezeptoren auch verschiedene intestinale Chemorezeptoren, die auf Glucose, Aminosäuren und Fettsäuren ansprechen (85), sowie intestinale Osmorezeptoren (57) am Zustandekommen der

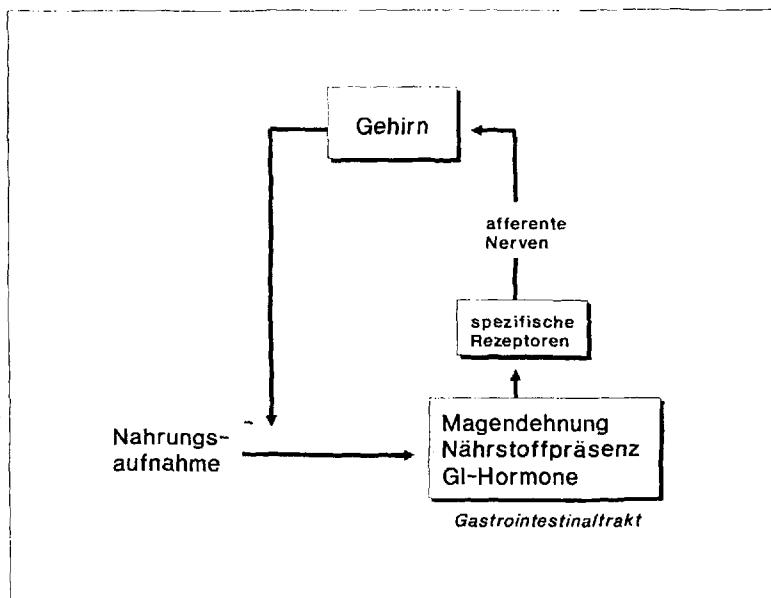


Abb. 2. Gastrointestinaltrakt und Sättigung.

Sättigung beteiligt. Die intestinalen Chemorezeptoren, welche die Anwesenheit von Nährstoffen im Darmlumen registrieren, sind vermutlich über vagale Afferenzen mit dem Gehirn verbunden (85, 106).

Gastrointestinalhormone: Ob auch Gastrointestinalhormone eine physiologische Sättigungsfunktion besitzen, wird seit mehr als 15 Jahren kontrovers diskutiert. Eine Reihe von Peptiden des Gastrointestinaltraktes reduziert nach parenteraler Applikation bei Mensch und Tier die Nahrungsaufnahme, insbesondere die Mahlzeitengröße (41, 42, 88). Das diesbezüglich bekannteste Gastrointestinalhormon ist ohne Zweifel Cholecystokinin (CCK). Der verzehrsreduzierende Effekt von exogenem CCK läßt sich durch subdiaphragmatische Vagotomie oder durch das Neurotoxin Capsaicin, welches selektiv marklose afferente Neurone zerstört, aufheben (107, 122). Dies spricht für einen peripheren Sättigungseffekt von CCK, zumal CCK die Blut-Hirn-Schranke nur schlecht passieren kann (97). Neuere Befunde sprechen dafür, daß CCK die Nahrungsaufnahme über einen lokalen, parakrinen Effekt hemmt (45), möglicherweise über CCK-Rezeptoren am Pylorus (87). Ob dabei, wie ursprünglich vermutet (86), eine Hemmung der Magenentleerung zum verzehrsreduzierenden Effekt von CCK beiträgt, ist ungewiß (90). Ein physiologischer Sättigungseffekt von endogenem CCK erscheint allerdings möglich, nachdem kürzlich gezeigt wurde, daß sehr spezifische CCK-Rezeptor-Antagonisten nach parenteraler Applikation bei Maus (120), Ratte (24, 56) und Schwein (26) den Verzehr zumindest unter bestimmten Bedingungen stimulieren. Ein schlüssiger Beweis dafür, daß eines der anderen in der Magen- oder Darmwand gebildeten Peptide unter physiologischen Bedingungen am

Zustandekommen der Sättigung beteiligt ist, steht hingegen noch aus. Nachdem viele Gastrointestinalhormone eine duale Funktion als Gastrointestinalhormon und als Neurotransmitter besitzen (88), besteht allerdings die Möglichkeit, daß manche von ihnen im Verlauf der Nahrungsaufnahme auch an Synapsen im ZNS ausgeschüttet werden und dort sättigend wirken. Dazu paßt, daß einige Gastrointestinalhormone nach Applikation in die Hirnventrikel oder in bestimmte Hirnareale einen besonders stark ausgeprägten Sättigungseffekt besitzen (41, 88). Zudem wurde kürzlich gezeigt, daß ein selektiver Antagonist der zentralnervösen CCK-Rezeptoren nach subkutaner Injektion bei der Ratte die Futteraufnahme etwa 100mal stärker stimulierte als ein selektiver Antagonist der peripheren CCK-Rezeptoren (24).

Gastrointestinale Passage von Digesta: Nachdem die Anwesenheit von Nährstoffen im Magen oder Darm Sättigung induziert, liegt die Vermutung nahe, daß die Verweildauer von Nahrung im Gastrointestinaltrakt für die Sättigungsdauer von Bedeutung ist (113). Die Verweildauer von Nährstoffen im Verdauungstrakt wird durch die Magenentleerung, durch die Verdauung und durch die Absorption determiniert. Die Magenentleerungsgeschwindigkeit ist dabei abhängig von der Beschaffenheit der Nahrung (77) und wird vorwiegend über vom Dünndarm ausgehende nervale und humorale Feedback-Signale gesteuert (siehe 72). Tatsächlich sind Nahrungsaufnahme und Geschwindigkeit der gastrointestinalen Passage von Digesta häufig positiv miteinander korreliert (25, 46, 113). Eine experimentell induzierte Verzögerung der Magenentleerung geht dementsprechend oft mit einer Verzehrsdepression einher (23, 113).

Besonderheiten beim Wiederkäuer: Analog zu den präabsorptiven Sättigungsmechanismen des Monogastriers trägt beim Wiederkäuer vermutlich die Reizung von retikuloruminalen Mechanorezeptoren zur Sättigung bei (siehe 64). Die Dehnung der Vormagenwand scheint vor allem bei rohfaserreicher Fütterung für die Futteraufnahme limitierend zu sein (7). Ferner wurde vermutet, daß der mit der Futteraufnahme einhergehende Anstieg der Konzentration von flüchtigen Fettsäuren im Pansen über ruminale Chemorezeptoren Sättigung induzieren könnte (4). Von den drei flüchtigen Fettsäuren Acetat, Propionat und Butyrat, die bei der Pansenfermentation entstehen, reduzierte vor allem Acetat die Futteraufnahme nach intraruminaler Infusion (4). Der verzehrsreduzierende Effekt von Acetat scheint dabei durch Chemorezeptoren im dorsalen Pansensack vermittelt zu werden (4), deren Afferenzen im Vagus verlaufen dürften (80). Die physiologische Bedeutung der erwähnten Befunde ist allerdings zweifelhaft, weil anzunehmen ist, daß die relativ hohe Infusionsrate in den betreffenden Experimenten vorübergehend zu unphysiologisch hohen Acetatkonzentrationen und zu einer Stimulierung von Osmorezeptoren führte (17).

Postabsorptive Mechanismen

Metabolische Regulation der Nahrungsaufnahme

Da die parenterale Applikation unterschiedlicher, energieliefernder Nährstoffe bei verschiedenen Spezies einen Rückgang der Nahrungsauf-

nahme bewirkt (57, 65, 82, 92, 96, 111, 127), sind neben den bisher besprochenen präabsorptiven auch postabsorptive, metabolische Mechanismen für die Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung. Ursprünglich konzentrierte sich das Interesse in diesem Zusammenhang vor allem auf Glucose, die wegen ihrer privilegierten Rolle im Stoffwechsel für eine Signalfunktion prädestiniert erscheint. Anfang der 50er Jahre postulierte Mayer, daß Fluktuationen der Glucose-Utilisationsrate von sogenannten Glucoserezeptoren vor allem im Gehirn registriert werden und damit die Nahrungsaufnahme beeinflussen (82). Eine hohe Glucose-Utilisationsrate der betreffenden Rezeptoren soll demnach Sättigung, eine niedrige dagegen Hunger bewirken (= glucostatische Regulation der Nahrungsaufnahme) (82). In Übereinstimmung mit dieser Annahme wurde vielfach gezeigt, daß die parenterale Applikation von Glucoseantimetaboliten, die den intrazellulären Glucoseabbau hemmen, wie zum Beispiel 2-Desoxy-D-Glucose, bei unterschiedlichen Spezies zu einer Verzehrssteigerung führt (z. B. 58, 121). Umgekehrt führte die parenterale Applikation von Glucose häufig zu einer Verzehrsdepression (z. B. 82, 96, 111). Dieser Effekt scheint allerdings von den Versuchsbedingungen abhängig zu sein (1, 38, 116). Schließlich zeigte sich, daß der Blutglucosespiegel von Ratten unmittelbar vor spontanen (13, 78) oder auch langfristig zeitlich fixierten Mahlzeiten (89) absinkt. Bei Verhinderung dieses Blutglucoseabfalls durch entsprechend dosierte Glucoseinfusionen wurde der Mahlzeitbeginn verzögert (13). Diese Befunde sprechen dafür, daß der Mahlzeitbeginn zumindest partiell durch ein glucostatisches Signal ausgelöst wird. Allerdings geht man heute davon aus, daß nicht nur die Verstoffwechselung der Glucose, sondern auch die Oxidation anderer energieliefernder Substrate zur Regulation der Nahrungsaufnahme beiträgt (9, 67, 92). Eine hohe Oxidationsrate scheint dabei insbesondere zur Aufrechterhaltung der Sättigung nach einer Mahlzeit beizutragen (9, 71, 92). Ein Absinken der Oxidationsrate führt dementsprechend zu Hunger. Tatsächlich sind bei ad libitum gefütterten Ratten Beginn und Ende spontaner Mahlzeiten mit einem Abfall bzw. Anstieg der Stoffwechselrate korreliert (91).

Im Hinblick auf die relativ fettreiche Ernährung des Mitteleuropäers sind neuere an Ratten durchgeführte Experimente interessant, in denen die intraperitoneale Injektion von Mercaptoacetat, das die Oxidation von Fettsäuren hemmt, zu einer Verzehrssteigerung führte, wenn die Ratten mit einer relativ fettreichen Diät gefüttert wurden (114). Der verzehrssteigernde Effekt von Mercaptoacetat beruhte dabei auf einer Verkürzung der Mahlzeitenintervalle bei unveränderter Mahlzeitengröße (71). Dies unterstützt die Hypothese, daß eine Abnahme der Oxidation energieliefernder Substrate zu Hunger führt (siehe oben).

Sensorische Funktion der Leber

Die Leber spielt bekanntlich eine Schlüsselrolle im Stoffwechsel. Sie kann praktisch alle Metaboliten oxidieren (119). Außerdem ist sie das erste Organ, das die meisten der im Darm absorbierten Nährstoffe passieren. Schließlich speichert sie Glucose in Form von Glycogen und fungiert damit auch als Kurzzeit-Energiespeicher. Mehrere Befunde sprechen dafür, daß die Leber bei der Regulation der Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle spielt (67, 69, 72, 95, 111). Bei der Ratte steigen im Verlauf

einer kohlenhydratreichen Mahlzeit am Beginn der Dunkelphase die portalen Plasmakonzentrationen von Lactat und Glucose rasch an. Parallel dazu nimmt der Leberglycogengehalt ab, und der Lactatgehalt in der Leber nimmt zu (68, 69, Langhans et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Ferner ist bei der Ratte der Blutfluß im Dünndarmbereich nach einer Mahlzeit um 40–80 % erhöht (54). Die aus den genannten Veränderungen resultierende vermehrte Bereitstellung energieliefernder Substrate in der Leber während und nach einer Mahlzeit könnte zur Sättigung beitragen. So wurde mehrfach gezeigt, daß Glucose bei Infusion in die Pfortader einen stärker ausgeprägten Sättigungseffekt besitzt als bei Infusion in die Vena jugularis (96, 111, 127). Die diesbezüglich ebenfalls beobachteten negativen Ergebnisse scheinen neueren Befunden zufolge durch den Versuchsansatz in den betreffenden Untersuchungen bedingt zu sein (127). Auch Lactat reduzierte nach parenteraler Applikation den Verzehr (65, 66). Mehrere Befunde sprechen dafür, daß der Einfluß von peripher applizierten Metaboliten und Antimetaboliten auf den Verzehr zum Teil durch hepatische Chemorezeptoren vermittelt wird, die mit dem Gehirn über vagale Afferenzen verbunden sind. So führte Glucose sowohl an der perfundierten Leber als auch bei Infusion in die Pfortader zu einer Abnahme der Aktionspotentialfrequenz in afferenten Fasern des hepatischen Vagusastes (93, 94). 2-Desoxy-D-Glucose hatte diesbezüglich einen umgekehrten Effekt (94). Ferner ist neueren Befunden zufolge der verzehrssteigernde Effekt von intraperitoneal injizierter 2-Desoxy-D-Glucose nach selektiver Durchtrennung des hepatischen Vagusastes unter bestimmten Bedingungen vermindert (18). Auch der verzehrsreduzierende Effekt von Lactat und anderen Metaboliten (Pyruvat, Malat, D-3-Hydroxybutyrat, Glycerin) trat nach hepatischer Vagotomie nicht auf (66). Schließlich war der verzehrssteigernde Effekt von Mercaptoacetat, das, wie bereits erwähnt, die Oxidation von Fettsäuren hemmt, nach hepatischer Vagotomie deutlich abgeschwächt (70).

Möglicherweise beeinflußt die intrazelluläre Oxidation energieliefernder Substrate über eine vermehrte Bereitstellung von ATP für die in der Zellmembran lokalisierte Na^+/K^+ -ATPase das Membranpotential der Zellen und bewirkt damit Veränderungen der Aktionspotentialfrequenz in afferenten Vagusfasern (Abb. 3).

Für diese Hypothese spricht unter anderem, daß die intraperitoneale Applikation des die Na^+/K^+ -ATPase hemmenden Herzglycosids Ouabain (G-Strophanthin) zu einer Verzehrssteigerung führte (72) und daß auch dieser Effekt nach hepatischer Vagotomie nicht auftrat (72). Ouabain bewirkt über die Hemmung der Na/K-ATPase eine Abnahme des Membranpotentials von Leberzellen (104). Ferner hyperpolarisieren unterschiedliche energieliefernde Substrate (z.B. Pyruvat, Lactat, Fructose, Palmitat), welche die Nahrungsaufnahme offenbar über einen hepatischen Mechanismus beeinflussen (siehe oben), die Leberzellmembran über einen ouabain-sensitiven Mechanismus (16) und setzen zum Teil auch die Aktionspotentialfrequenz in afferenten Vagusfasern herab (94). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Veränderungen des Membranpotentials von Hepatozyten und Veränderungen in der Aktionspotentialfrequenz in afferenten Nervenfasern wurde bisher zwar noch nicht gezeigt, er erscheint jedoch möglich, nachdem Nervenfasern offenbar

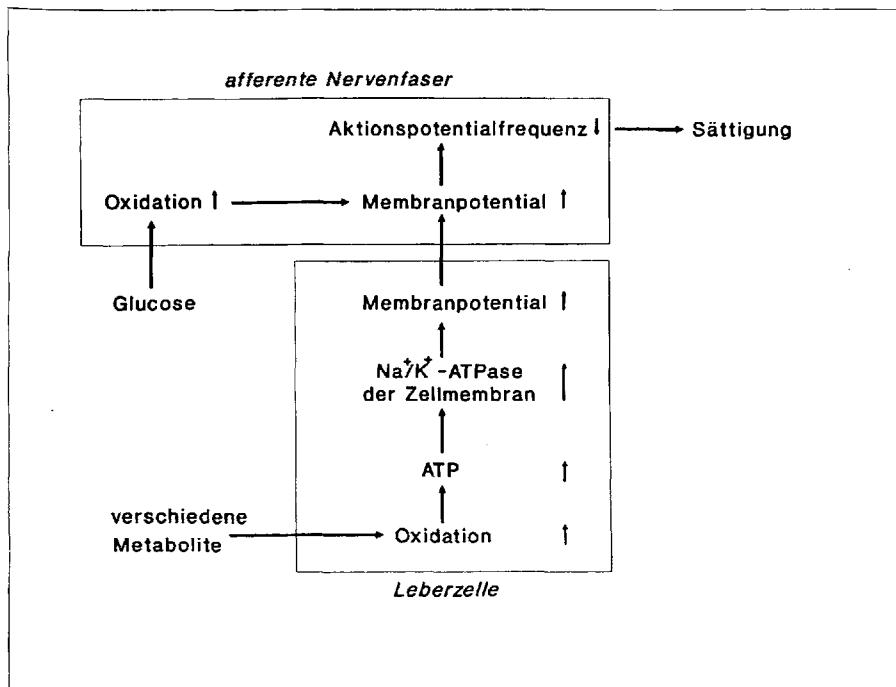


Abb. 3. Hypothese zur sensorischen Funktion der Leber bei der Regulation der Nahrungsaufnahme.

unmittelbaren Kontakt mit Leberzellen haben (112). Erwähnt sei allerdings, daß Ouabain zwar den oben erwähnten Effekt von Glucose auf die Aktionspotentialfrequenz in afferenten Vagusfasern blockierte (94), daß Glucose neuesten Erkenntnissen zufolge die Leberzellmembran jedoch nicht über den intrazellulären Glucoseabbau hyperpolarisiert (Meyer und Scharrer, unveröffentlichte Ergebnisse). Es ist deshalb denkbar, daß Hepatozyten, sofern sie als metabolische Rezeptoren fungieren, Glucose und andere Metaboliten (z. B. Fettsäuren) auf unterschiedliche Weise registrieren. Als hepatische Glucoserezeptoren könnten jedoch auch freie Nervenendigungen afferenter Nervenfasern fungieren (Abb. 3) (18, 94), zumal der Energiebedarf peripherer Nervenfasern vorwiegend durch die Glucoseoxidation gedeckt wird, wohingegen Leberzellen praktisch alle energieliefernden Substrate, insbesondere Fettsäuren, oxidieren können (119).

Beim Wiederkäuer scheint einigen Befunden zufolge Propionat über hepatische Chemorezeptoren die Futteraufnahme zu reduzieren (3, 27). Wie Propionat die betreffenden Rezeptoren stimuliert, ist jedoch unbekannt.

Glucagon als Sättigungshormon

Die Hypothese von einem kausalen Zusammenhang zwischen Veränderungen des hepatzellulären Membranpotentials und Nahrungsaufnahme könnte auch den in vielen Experimenten (z. B. 36, 39, 81, 103) bei Mensch und Tier nachgewiesenen Sättigungseffekt des pankreatischen Inselzells-Hormons Glucagon erklären. Glucagon stimuliert in der Leber einerseits die Gluconeogenese und die Glycogenolyse, andererseits stimuliert es aber auch über Calcium als „second messenger“ den oxidativen Stoffwechsel der Leber (30) und erhöht gleichzeitig das Membranpotential von Leberzellen (104). Im Verlauf einer Mahlzeit steigt die Glucagonkonzentration vor allem in der Pfortader stark an (69). Das während der Mahlzeit vermehrte sezernierte Glucagon bleibt demnach vorwiegend in der Leber und könnte dort auch Sättigung induzieren, nachdem der Sättigungseffekt von exogenem Glucagon nach hepatischer Vagotomie zumindest in einigen Untersuchungen nicht auftrat (40, 79). Der überzeugendste Hinweis auf einen physiologischen Sättigungseffekt von Glucagon ist sicher die vor einigen Jahren erstmals beschriebene Verzehrssteigerung nach intraperitonealer Applikation spezifischer, gegen Glucagon gerichteter Antikörper (73). Inzwischen wurde dieser Effekt von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (37, 84), und kürzlich wurde sogar gezeigt, daß die intraportale Infusion von Glucagonantikörpern während spontaner Mahlzeiten ebenfalls zu einer Zunahme der Mahlzeitgröße führt (37). Aufgrund dieser und anderer Befunde ist Glucagon eines der Hormone, deren physiologische Sättigungsfunktion momentan am besten belegt ist.

Fettdepots und Regulation der Nahrungsaufnahme

Das Körpergewicht ist längerfristig der wichtigste Indikator für die Energiebilanz. Bei erwachsenen Individuen wird es vor allem durch die Größe der Fettdepots determiniert (61). Entsprechend dem eingangs erwähnten Regelkreis zwischen Energiegleichgewicht und Nahrungsaufnahme ist anzunehmen, daß die Nahrungsaufnahme auch durch die Größe der Fettdepots beeinflußt wird (= lipostatische Regulation der Nahrungsaufnahme) (61). Wird die Größe der Fettdepots beim Versuchstier experimentell verändert, so resultieren daraus kompensatorische Veränderungen in der Nahrungsaufnahme, die zur Normalisierung der Fettdepots bzw. des Körpergewichts beitragen (z. B. 15, 34, 51, 100). Mehreren Befunden zufolge beeinflussen die Fettdepots die Nahrungsaufnahme auf humoralem Weg (51, 101). Die Fettdepots scheinen dabei nicht die präabsorptiven Sättigungsmechanismen zu modulieren, nachdem die gastrointestinale Passage von Nährstoffen durch die Größe der Fettdepots offenbar nicht beeinflußt wird (35). Eher könnten Metaboliten wie freie Fettsäuren und Glycerin, deren Plasmakonzentrationen die Größe der Fettdepots widerspiegeln, Signalfunktion haben (35, 61). Die vermehrte Verstoffwechselung dieser aus den Fettdepots freigesetzten Metaboliten könnte den Verzehr entweder direkt oder indirekt über die Modulation eines glucostatischen Mechanismus (siehe oben) beeinflussen (115). Besonders interessant erscheinen in diesem Zusammenhang die häufig beobachteten Interaktionen zwischen Glucose-Utilisation und Fettsäurenoxidation (105). So hat parenteral applizierte Glucose offenbar dann einen besonders

stark ausgeprägten Sättigungseffekt, wenn die Fettsäurenoxidationsrate hoch ist (38, 115). Ferner wurde ein Synergismus bezüglich der verzehrssteigernden Effekte von Hemmstoffen der Glucose-Utilisation und der Fettsäurenoxidation beobachtet (31, 126).

Einige Autoren schreiben schließlich dem Insulin eine lipostatische Sättigungsfunktion zu (133). Da die Insulinkonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit nach intravenöser Glucose-Infusion ansteigt (123), gelangt Insulin offenbar vom Plasma in die Hirnventrikel. Tatsächlich ist die Plasmakonzentration von Insulin bei Mensch und Tier mit der Größe der Fettdepots korreliert (59), und die intrazerebroventrikuläre (11) oder periphere (129, 130) Applikation von Insulin in niedriger Dosis führte zu einer Verzehrsdepression. Da eine kompensatorische Hypophagie nach experimentell induziertem Übergewicht bei Ratten jedoch auch nach Ausschaltung der β -Zellen des Pankreas mittels Streptozotocin auftrat (129), erscheint eine spezielle lipostatische Sättigungsfunktion von Insulin fraglich. Aufgrund der erwähnten Befunde ist allerdings nicht auszuschließen, daß während der Nahrungsaufnahme vermehrt sezerniertes Insulin generell am Zustandekommen der Sättigung beteiligt ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Insulin auf dem Weg der Transzytose schneller aus dem Plasma ins Gehirn zu gelangen scheint, als ursprünglich vermutet (132).

ZNS und Regulation der Nahrungsaufnahme

Die Rolle des ZNS bei der Regulation der Nahrungsaufnahme, insbesondere das Zusammenspiel unterschiedlicher, an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligter Neurotransmitter und -peptide, wurde kürzlich in dieser Zeitschrift ausführlich abgehandelt (74) und wird deshalb im Rahmen dieser Arbeit nur kurz dargestellt. Vor mehr als 40 Jahren wurde erstmals gezeigt, daß gezielte Läsionen im ventromedialen Hypothalamus bei Versuchstieren Hyperphagie und Fettsucht hervorrufen (55), während Läsionen im ventrolateralen Hypothalamus eine vorübergehende Aphagie und einen Gewichtsverlust zur Folge hatten (2). Aufgrund dieser und anderer Befunde wurde dem hypothalamischen Nucleus ventromedialis lange Zeit die Funktion eines Sättigungszentrums, dem Nucleus ventrolateralis dagegen die Funktion eines Hungerzentrums zugeschrieben (125). Obwohl niemand die übergeordnete integrative Funktion des Hypothalamus für Hunger und Sättigung in Frage stellt, gilt diese einfache Vorstellung inzwischen als widerlegt. Nach heutiger Auffassung sind neben dem ventromedialen und lateralen Hypothalamus insbesondere auch der hypothalamische Nucleus paraventricularis sowie weiter kaudal gelegene Hirnareale für die Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung (47, 76).

Beispielsweise scheinen zentralnervöse Glucoserezeptoren, die für die Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung sind, vor allem im kaudalen Hirnstamm und in der Medulla oblongata zu liegen. Dafür spricht unter anderem, daß die Injektion eines Glucoseantimetaboliten in den lateralen Hirnventrikel die Futteraufnahme nicht stimulierte, wenn der Übertritt der injizierten Lösung vom 3. in den 4. Ventrikel durch eine

Obstruktion des Aquaeductus encephali verhindert wurde (108). Nach Injektion der betreffenden Substanz in den 4. Hirnventrikel war hingegen der Verzehr unter den gleichen Bedingungen stimuliert (108). Mehrere Befunde sprechen dafür, daß die betreffenden Glucoserezzeptoren im Nucleus tractus solitarii und der Area postrema mit den Chemorezeptoren der Leber und mit weiteren Glucoserezzeptoren im lateralen Hypothalamus morphologisch und funktionell eng verknüpft sind (48, 98, 126). So führte etwa die orale Applikation eines Hemmstoffs der Fettsäurenoxidation zu einer Verstärkung des verzehrssteigernden Effekts eines intrazerebroventrikulär injizierten Glucoseantimetaboliten (126). Interessanterweise blockierte Capsaicin, welches, wie bereits erwähnt, sensible afferente Nervenfasern zerstört, zwar den verzehrssteigernden Effekt von Mercaptoacetat nach intraperitonealer Injektion, nicht aber denjenigen von 2-Desoxy-D-Glucose nach intrazerebroventrikulärer Injektion (109). Mercaptoacetat wiederum stimulierte den Verzehr nach intrazerebroventrikulärer Injektion nicht (109). Demnach scheinen Glucose-Utilisation und Fettsäurenoxidation zum Teil durch unterschiedliche Neurone im kaudalen Hirnstamm bzw. in der Peripherie registriert zu werden, ihr Einfluß auf die Nahrungsaufnahme resultiert jedoch offenbar aus der Integration der betreffenden Informationen in den an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten zentralnervösen Schaltkreisen. Generell erfolgt die Informationsübertragung von gastrointestinalen Mechano- und Chemorezeptoren zu einem großen Teil über afferente Fasern des Vagus und damit über den Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata sowie den Nucleus parabrachialis in der Pons (47, 52, 53). Auch Geschmacksafferenzen werden im Nucleus tractus solitarii und im Nucleus parabrachialis umgeschaltet (29, 47). Die im kaudalen Hirnstamm beginnende Konvergenz von viszeralen Afferenzen und Geschmacksafferenzen bildet nach heutiger Auffassung auch die morphologische Grundlage für die unter verschiedenen Bedingungen feststellbare und eingangs erwähnte Modulation der Schmackhaftigkeit (29, 47, 52, 53). Die Abnahme der Schmackhaftigkeit im Verlauf einer Mahlzeit scheint dabei von gastrointestinalen und postabsorptiven Faktoren gesteuert zu werden. So reduzierten beispielsweise intragastrale oder intraduodenale Glucose-Infusionen bei der Ratte die Präferenz für süße Stimuli (28). Ferner scheinen die Schmackhaftigkeit von Glucose beim Menschen (12) sowie die Intensität der Süßempfindung bei der Ratte (43) mit dem Blutglucosespiegel negativ korreliert zu sein.

An der Integration der Informationen aus der Peripherie und an deren Umsetzung in die entsprechenden Verhaltensweisen sind eine ganze Reihe von Neurotransmittern und Neuropeptiden beteiligt. Auf die einzelnen Substanzen und ihr Zusammenwirken soll hier nicht näher eingegangen werden. Erwähnt sei jedoch, daß das oben erwähnte Absinken des Blutglucosespiegels vor dem Beginn einer Mahlzeit mit einem erhöhten Noradrenalinumsatz im hypothalamischen Nucleus paraventricularis einhergeht (75). Dies ist interessant, weil Noradrenalin im Nucleus paraventricularis über α_2 -adrenerge Rezeptoren die Nahrungsaufnahme stimuliert (75). Dieser Effekt von Noradrenalin könnte durch eine Hemmung der Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon vermittelt werden, dem eine Schlüsselrolle als zentrale Sättigungssubstanz zugeschrieben wird.

(88). Mehreren Befunden zufolge sind auch das Neuropeptid Y, Dopamin, Serotonin, Gamma-Amino-Buttersäure und endogene Opiate sowie im Gehirn vorkommende gastrointestinale Peptide an der zentralen Regulation von Hunger und Sättigung beteiligt (siehe oben) (88). Manche der genannten Substanzen haben je nach Applikationsort, applizierter Dosis und Spezies einen stimulierenden oder hemmenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme (88), was die Komplexität der betreffenden Zusammenhänge unterstreicht.

Literatur

1. Adair ER, Miller NE, Booth DA (1968) Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consummatory behavior in the rat. *Comm Behav Biol* A2:25–37
2. Anand BK, Brobeck JR (1951) Hypothalamic control of food intake. *Yale J Biol Med* 24:123–140
3. Anil MH, Forbes JM (1988) The roles of hepatic nerves in the reduction of food intake as a consequence of intraportal sodium propionate administration in sheep. *Quart J Exp Physiol* 73:539–546
4. Baile CA, McLaughlin CL (1970) Feed intake during volatile fatty acid injections into four gastric areas. *J Dairy Sci* 53:1058–1063
5. Baker BJ, Booth DA (1989) Preference conditioning by concurrent diets with delayed proportional reinforcement. *Physiol Behav* 46:585–590
6. Baldwin BA (1976) Quantitative studies on taste preference in pigs. *Proc Nutr Soc* 35:69–73
7. Baumgardt BR (1970) Regulation of feed-intake and energy balance. In: Philipson AT (ed) *Physiology of digestion and metabolism in the ruminant*. Oriel Press, Newcastle upon Tyne, pp 235–253
8. Bernstein IL, Sigmundi RA (1980) Tumor anorexia: a learned food aversion? *Science* 209:416–418
9. Booth DA (1972) Postabsorptively induced suppression of appetite and the energostatic control of feeding. *Physiol Behav* 9:199–202
10. Braveman NS (1977) What studies on preexposure to pharmacological agents tell us about the nature of the aversion-inducing agent. In: Barker LM, Best MR, Domjan M (eds) *Learning mechanisms in food selection*. Baylor University Press, Waco, pp 511–530
11. Brief DJ, Davis JD (1984) Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res Bull* 12:571–575
12. Cabanac M (1971) Physiological role of pleasure. *Science* 173:1103–1107
13. Campfield LA, Smith FJ, Brandon P (1985) On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free-feeding rats: the role of glucose in meal initiation. *Brain Res Bull* 14:606–616
14. Church DC (1979) Appetite: taste and palatability. In: Church DC (ed) *Digestive physiology and nutrition of ruminants*. Books, Corvalis, pp 281–290
15. Cohn C, Joseph D (1962) Influence of body weight and body fat on appetite of "normal" lean and obese rats. *Yale J Biol Med* 34:598–607
16. Dambach G, Friedmann N (1974) Substrate-induced membrane potential changes in the perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 367:366–370
17. DeJong A (1986) The role of metabolites and hormones as feedbacks in the control of food intake in ruminants. In: Milligan LP, Grovum WL, Dobson A (eds) *Control of digestion and metabolism in ruminants*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, pp 459–478

18. Delprete E, Scharrer E (1990) Hepatic branch vagotomy attenuates the feeding response to 2-deoxy-D-glucose in rats. *Exp Physiol* 75:259–261
19. Deutsch JA (1985) The role of the stomach in eating. *Am J Clin Nutr* 42:1040–1043
20. Deutsch JA, Gonzales MF (1980) Gastric nutrient content signals satiety. *Behav Neural Biol* 30:113–116
21. Deutsch JA, Jang Ahn S (1986) The splanchnic nerve and food intake regulation. *Behav Neural Biol* 45:43–47
22. Deutsch JA, Young WG, Kalogeris TJ (1978) The stomach signals satiety. *Science* 201:165–167
23. DiLorenzo C, Williams CM, Hajnal F, Valenzuela JE (1988) Pectin delays gastric emptying and increases satiety in obese subjects. *Gastroenterology* 95:1211–1215
24. Dourish CT, Rycroft W, Iversen SD (1989) Postponement of satiety by blockade of brain cholecystokinin (CCK-B) receptors. *Science* 245:1509–1511
25. Duggan JP, Booth DA (1986) Obesity, overeating, and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Science* 231:609–611
26. Ebenezer IS, DeLaRiva C, Baldwin BA (1990) Effects of the CCK receptor antagonist MK-329 on food intake in pigs. *Physiol Behav* 47:145–148
27. Elliot JM, Symonds HW, Pike B (1985) Effect on feed intake of infusing sodium propionate or sodium acetate into a mesenteric vein of cattle. *J Dairy Sci* 68:1165–1170
28. Fantino M (1984) Role of sensory input in the control of food intake. *J Auton Nerv Syst* 10:347–358
29. Finger TE (1987) Gustatory nuclei and pathways in the central nervous system. In: Finger TE, Silver WL (eds) *Neurobiology of taste and smell*. Wiley, New York, pp 331–353
30. Foster DW (1984) From glycogen to ketones – and back. *Diabetes* 33:1188–1199
31. Friedman MI, Tordoff MG (1986) Fatty acid oxidation and glucose utilization interact to control food intake in rats. *Am J Physiol* 251:R840–R845
32. Garcia J, Hankins WG, Rusiniak KW (1974) Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science* 185:824–831
33. Geary N (1979) Food intake and behavioral caloric compensation after protein repletion. *Physiol Behav* 23:1089–1098
34. Geary N, Grötschel H, Petry H, Scharrer E (1981) Meal patterns and body-weight changes during insulin hyperphagia and postinsulin hypophagia. *Behav Neural Biol* 31:435–442
35. Geary N, Grötschel H, Scharrer E (1982) Blood metabolites and feeding during post-insulin hypophagia. *Am J Physiol* 243:R304–R311
36. Geary N, Langhans W, Scharrer E (1981) Metabolic concomitants of glucagon-induced suppression of feeding in rats. *Am J Physiol* 241:R330–R335
37. Geary N, LeSauter J (1989) Vortrag, Xth International Congress on the Physiology of Food and Fluid Intake, Paris
38. Geary N, Scharrer E, Freudlsperger R, Raab W (1979) Adaptation to high fat diet and carbohydrate-induced satiety in the rat. *Am J Physiol* 237:R139–R146
39. Geary N, Smith GP (1982) Pancreatic glucagon and postprandial satiety in the rat. *Physiol Behav* 28:313–322
40. Geary N, Smith GP (1983) Selective hepatic vagotomy blocks pancreatic glucagon's satiety effect. *Physiol Behav* 31:391–394
41. Gibbs J (1985) Effect of bombesin on feeding behavior. *Life Sci* 37:147–153
42. Gibbs J, Smith GP (1986) Satiety: the role of peptides from the stomach and the intestine. *Federation Proc* 45:1391–1395
43. Giza BK, Scott TR (1987) Blood glucose level affects perceived sweetness intensity in rats. *Physiol Behav* 41:459–464

44. Gonzales MF, Deutsch JA (1981) Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distension. *Science* 212:1283–1284
45. Greenberg D, Smith GP (1988) Hepatic-portal infusion reduces the satiating potency of CCK-8. *Physiol Behav* 44:535–538
46. Gregory PC, Miller SJ, Brewer AC (1985) The relation between food intake and abomasal emptying and small intestinal transit time in sheep. *Br J Nutr* 53:373–380
47. Grill HJ (1986) Caudal brainstem integration of taste and internal state factors in behavioral and autonomic responses. In: Kare MR, Brand JG (eds) *Interaction of the chemical senses with nutrition*. Academic Press, Orlando, pp 347–371
48. Grossman SP (1986) The role of glucose, insulin and glucagon in the regulation of food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 10:295–315
49. Hall WG (1985) What we know and don't know about the development of independent ingestion in rats. *Appetite* 6:333–356
50. Harris RBS, Hervey E, Hervey GR, Tobin G (1987) Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obesity* 11:275–283
51. Harris RBS, Kasser TR, Martin RJ (1986) Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats. *J Nutr* 116:2536–2546
52. Hermann GE, Kohlermann NJ, Rogers RC (1983) Hepatic-vagal and gustatory afferent interactions in the brainstem of the rat. *J Auton Nerv System* 9:477–495
53. Hermann GE, Rogers RC (1985) Convergence of vagal and gustatory afferent input within the parabrachial nucleus of the rat. *J Auton Nerv System* 13:1–17
54. Hernandez LA, Kvietyas PR, Granger DN (1986) Postprandial hemodynamics in the conscious rat. *Am J Physiol* 251:G117–G123
55. Hetherington AW, Ranson SW (1940) Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 78:149–172
56. Hewson G, Leighton GE, Hill RG, Hughes J (1988) The cholecystokinin receptor antagonist L 264, 718 increases food intake in the rat by attenuation of the action of endogenous cholecystokinin. *Br J Pharmacol* 93:79–84
57. Houpt TR (1984) Controls of feeding in pigs. *J Anim Sci* 59:1345–1353
58. Houpt TR, Hance HE (1971) Stimulation of food intake in the rabbit and rat by inhibition of glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose. *J Comp Physiol Psychol* 76:395–400
59. Jeanrenaud B (1979) Insulin and obesity. *Diabetologia* 17:133–138
60. Katzeff HL, Danforth Jr E (1989) Decreased thermic effect of a mixed meal during overnutrition in human obesity. *Am J Clin Nutr* 50:915–921
61. Kennedy GC (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc 140B*:578–592
62. Kratz CM, Levitsky DA (1980) The role of a noxious taste in determining food intake in the rat. *Physiol Behav* 24:1027–1030
63. Langhans W (1986) Pathophysiologie der Inappetenz. 2. Inappetenz als Folge erlernter Geschmacksaversionen. *J Vet Med A*33:414–421
64. Langhans W (1989) Die Regulation der Futteraufnahme beim Wiederkäuer. *Schweiz Arch Tierheilk* 131:117–126
65. Langhans W, Damaske U, Scharrer E (1985) Different metabolites might reduce food intake by the mitochondrial generation of reducing equivalents. *Appetite* 6:143–152
66. Langhans W, Egli G, Scharrer E (1985) Selective hepatic vagotomy eliminates the hypophagic effect of different metabolites. *J Auton Nerv System* 13:255–262
67. Langhans W, Egli G, Scharrer E (1985) Regulation of food intake by hepatic oxidative metabolism. *Brain Res Bull* 15:425–428

68. Langhans W, Geary N, Scharrer E (1981) Liver glycogen content decreases during meals in rats. *Am J Physiol* 243:R450–R453
69. Langhans W, Pantel K, Müller-Schell W, Eggenberger E, Scharrer E (1984) Hepatic handling of pancreatic glucagon and glucose during meals in rats. *Am J Physiol* 247:R827–R832
70. Langhans W, Scharrer E (1987) Role of fatty acid oxidation in control of meal pattern. *Behav Neural Biol* 47:7–16
71. Langhans W, Scharrer E (1987) Evidence for a vagally-mediated satiety signal derived from hepatic fatty acid oxidation. *J Auton Nerv System* 18:13–18
72. Langhans W, Scharrer E (1987) Evidence for a role of the sodium pump of hepatocytes in the control of food intake. *J Auton Nerv System* 20:199–205
73. Langhans W, Zieger U, Scharrer E, Geary N (1982) Stimulation of feeding in rats by intraperitoneal injection of antibodies to glucagon. *Science* 218:894–896
74. Lehnert H, Schrezenmeir J, Beyer J (1990) Zentralnervöse Appetitregulation: Mechanismen und Bedeutung für die Entstehung der Adipositas. *Z Ernährungswiss* 29:2–12
75. Leibowitz SF (1988) Hypothalamic paraventricular nucleus: interaction between α_2 -noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 12:101–104
76. Leibowitz SF, Stanley GB (1986) Neurochemical controls of appetite. In: Ritter RC, Ritter S, Barnes CD (eds) *Feeding behavior, neural and humoral controls*. Academic Press, Orlando, pp 191–234
77. Leitzmann C, Roth G (1987) Einfluß von Nahrungsbestandteilen und Magenentleerung auf die Hunger- und Sättigungsregulation. In: Baerlocher K, Wachtel U (Hrsg) *Hunger- und Sättigungsregulation im Kindesalter*. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 18–28
78. Louis-Sylvestre J, LeMagnen J (1980) A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neurosci Biobehav Rev* 4:13–15
79. MacIsaac L, Geary N (1985) Partial liver denervations dissociate the inhibitory effects of pancreatic glucagon and epinephrine on feeding. *Physiol Behav* 35:233–237
80. Martin FH, Baile CA (1972) Feed intake of goats and sheep following acetate or propionate injections into rumen, ruminal pouches and abomasum as affected by local anesthetics. *J Dairy Sci* 55:606–613
81. Martin JR, Novin D (1977) Decreased feeding in rats following hepatic-portal infusion of glucagon. *Physiol Behav* 19:461–466
82. Mayer J (1953) Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *New Engl J Med* 249:13–16
83. McHugh PR, Moran TH (1985) The stomach: a conception of its dynamic role in satiety. *Prog Psychobiol Physiol Psychol* 11:197–232
84. McLaughlin CL, Gingerich RL, Baile CA (1986) Role of glucagon in the control of food intake in Zucker obese and lean rats. *Brain Res Bull* 17:419–426
85. Mei N (1985) Intestinal chemosensitivity. *Physiol Rev* 65:211–237
86. Moran TH, McHugh PR (1982) Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying. *Am J Physiol* 242:R491–R497
87. Moran TH, Shnayder L, Hostetler AM, McHugh PR (1988) Pylorectomy reduces the satiety action of cholecystokinin. *Am J Physiol* 255:R1059–R1063
88. Morley JE (1987) Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocrine Rev* 8:256–287
89. Müller K, Scharrer E, Zucker H (1967) Aufhebung eines durch die Mahlzeitenfolge gesetzten 12-Std-Rhythmus der Blutglucosekonzentration durch Änderung der Nahrungszusammensetzung. *Naturwissenschaften* 54:201–202
90. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer X (1988) Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav* 44:645–649

91. Nicolaïdis S (1981) Lateral hypothalamic control of metabolic factors related to feeding. *Diabetologia* 20:426–434
92. Nicolaïdis S, Rowland N (1976) Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance. *Am J Physiol* 231:661–668
93. Niijima A (1969) Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann NY Acad Sci* 157:690–700
94. Niijima A (1983) Glucose-sensitive afferent nerve fibers in the liver and their role in food intake and blood glucose regulation. *J Auton Nerv System* 9:207–220
95. Novin D, Robinson K, Culbreth LA, Tordoff MG (1985) Is there a role for the liver in control of food intake? *Am J Clin Nutr* 42:1050–1062
96. Novin D, Sanderson JO, VanderWeele DA (1974) The effect of isotonic glucose on eating as a function of feeding condition and infusion site. *Physiol Behav* 13:3–7
97. Oldendorf WH (1981) Blood-barrier permeability to peptides: pitfalls in measurement. *Peptides* 2, Suppl 2:109–111
98. Oomura Y, Yoshimatsu H (1984) Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv System* 10:359–372
99. Paintal AS (1973) Vagal sensory receptors and their reflex effect. *Physiol Rev* 53:159–227
100. Panksepp J, Pollack A, Krost K, Meeker R, Tirrer M (1975) Feeding in response to repeated protamine zinc insulin injection. *Physiol Behav* 14:487–493
101. Parameswaran SV, Steffens AB, Hervey GR, DeRuiter L (1977) Involvement of a humoral factor in regulation of body weight in parabiotic rats. *Am J Physiol* 232:R150–R157
102. Pelchat ML, Rozin P (1982) The special role of nausea in the acquisition of food dislikes by humans. *Appetite* 3:341–351
103. Penick SB, Hinkle Jr LE (1961) Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon. *New Engl J Med* 264:893–897
104. Petersen OH (1974) The effect of glucagon on the liver cell membrane potential. *J Physiol* 239:647–656
105. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA (1963) The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* I:785–789
106. Rezek M, Novin D (1976) Duodenal nutrient infusion: effects on feeding in intact and vagotomized rabbits. *J Nutr* 106:812–820
107. Ritter RC, Ladenheim EE (1985) Capsaicin pretreatment attenuates suppression of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 248:R501–R504
108. Ritter RC, Slusser PG, Stone S (1981) Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: location in the hindbrain. *Science* 213:451–453
109. Ritter S, Taylor JS (1989) Capsaicin abolishes lipoprivic but not glucopriovic feeding in rats. *Am J Physiol* 256:R1232–R1239
110. Rolls BJ (1985) Experimental analyses of the effects of variety in a meal on human feeding. *Am J Clin Nutr* 42:932–939
111. Russek M (1970) Demonstration of the influence of an hepatic glucose-sensitive mechanism on food intake. *Physiol Behav* 5:1207–1209
112. Sawchenko PE, Friedman MI (1979) Sensory functions of the liver – a review. *Am J Physiol* 236:R5–R20
113. Scharrer E, Geary N (1977) Regulation der Futteraufnahme bei Monogastriden. *Übers Tierernährg* 5:103–122
114. Scharrer E, Langhans W (1986) The control of food intake by fatty acid oxidation. *Am J Physiol* 250:R1003–R1006
115. Scharrer E, Langhans W (1990) Mechanisms for the effect of body fat on food intake. In: Forbes JM, Hervey GR (eds) *The control of body fat content*. Smith Gordon and Company Ltd., London, pp 63–86

116. Scharrer E, Thomas DW, Mayer J (1974) Absence of effect of intraaortal glucose infusion upon spontaneous meals of rats. *Pflügers Arch* 351:315–322
117. Sclafani A (1987) Carbohydrate taste, appetite, and obesity: an overview. *Neurosci Biobehav Rev* 11:131–153
118. Sclafani A, Springer D (1976) Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiol Behav* 17:461–471
119. Seifter S, England S (1988) Energy metabolism. In: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schachter D, Shafritz DA (eds) *The liver: biology and pathobiology*. Raven Press, New York, pp 279–315
120. Silver AJ, Flood JF, Song AM, Morley JE (1989) Evidence for a physiological role for CCK in the regulation of food intake in mice. *Am J Physiol* 256:R646–R652
121. Smith GP, Epstein AN (1969) Increased feeding in response to decreased glucose utilization in rat and monkey. *Am J Physiol* 217:1083–1087
122. Smith GP, Jerome C, Cushin BJ, Eterno R, Simansky KJ (1981) Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science* 213:1036–1037
123. Steffens AB, Scheurink AJW, Porte Jr D, Woods SC (1989) Penetration of peripheral glucose and insulin into cerebrospinal fluid in rats. *Am J Physiol* 255:R200–R204
124. Steiner JE (1973) The gusto-facial response: observation on normal and anencephalic newborn infants. In: Bosmas JF (ed) 4th symposium on oral sensation and perception. US Government Printing Office, Washington
125. Stellar E (1954) The physiology of motivation. *Psychol Rev* 61:5–22
126. Tordoff MG, Flynn FW, Grill HJ, Friedman MI (1988) Contribution of fat metabolism to glucoprivive feeding produced by fourth ventricular 5-thio-D-glucose. *Brain Res* 445:216–221
127. Tordoff MG, Friedman MI (1986) Hepatic portal glucose infusions decrease food intake and increase food preference. *Am J Physiol* 251:R192–R196
128. Welch I, Saunders K, Read NW (1985) Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology* 89:1293–1297
129. Vanderweele DA, Harackiewicz E, VanItallie TB (1982) Elevated insulin and satiety in obese and normal weight rats. *Appetite* 3:99–109
130. Vanderweele DA, Pi-Sunyer FX, Novin D, Bush MJ (1980) Chronic insulin infusion suppresses food ingestion and body weight gain in rats. *Brain Res Bull* 5:7–11
131. VanEs AJH, Vogt JE, Niessen C, Veth J, Rodenburg L, Teeuwse V, Dhuyvetter J (1984) Human energy metabolism below, near and above energy equilibrium. *Br J Nutr* 52:429–442
132. Woods SC (1988) New perspectives on the role of insulin as an adiposity signal to the brain. Vortrag, 3rd Benjamin Franklin/Lafayette Seminar, La Napoule
133. Woods SC, Porte Jr D, Strubbe JH, Steffens AB (1986) The relationships among body fat, feeding, and insulin. In: Ritter RC, Ritter S, Barnes CD (eds) *Feeding behavior neural and humoral controls*. Academic Press, Orlando, pp 315–327
134. Yamashita J, Hayashi S (1989) Changes in the basal metabolic rate of a normal woman induced by short-term and long-term alterations of energy intake. *J Nutr Sci Vitaminol* 35:371–381

Eingegangen 17. März 1990

Für die Verfasser:

Prof. Dr. W. Langhans, Institut für Nutztierwissenschaften, Gruppe Physiologie und Tierhaltung, ETH-Zentrum, 8092 Zürich, Schweiz