

*Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen*

Die Wirkung von Ghrelin auf die schlafassoziierte Regulation metabolischer Abläufe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Rist, Sarah Maren

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. L. Danielyan

Tag der Disputation: 02.10.2020

Meinen Eltern und meinem Mann

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Verzeichnis der Abbildungen	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Hormonelle/zentralnervöse Steuerung von Essverhalten und Körpergewicht unter besonderer Berücksichtigung von Ghrelin	1
1.1.1 Regulation der Nahrungsaufnahme durch orexigene und anorexigene Hormone	1
1.1.2 Das Hormon Ghrelin	3
1.1.3 Die Wirkung von Ghrelin auf die zentralnervöse Steuerung der homöostatischen und hedonischen Nahrungsaufnahme	6
1.1.4 Die Wirkung von Ghrelin auf das Körpergewicht	9
1.1.5 Regulierende Funktionen von Ghrelin auf den Glucose-, Glukokortikoid-, und Wachstumshormonstoffwechsel	12
1.2 Schlaf und Metabolismus	15
1.2.1 Polysomnographie	15
1.2.2 Metabolische Abläufe während des Schlafes unter besonderer Berücksichtigung von Ghrelin.....	19
2 Fragestellung	21
3 Material und Methoden	22
3.1 Probanden	22
3.2 Studiendesign und Versuchsablauf	22
3.3 Untersuchungsmethoden	26
3.3.1 Ghrelinverabreichung.....	26
3.3.2 Bestimmung der Blutparameter.....	26
3.3.3 Deklaratives Gedächtnis für Nahrungsaufnahme (Fingerfood-Bufferet).....	27
3.3.4 Nahrungsaufnahme und hedonischer Hunger.....	28
3.3.5 Befindlichkeit und Kontrollmaße.....	30
3.3.6 Schlaf	30
3.4 Statistische Auswertung	31
4 Ergebnisse	32
4.1 Probanden	32
4.2 Blutparameter.....	33

4.2.1	Acyliertes / desacyliertes Ghrelin	33
4.2.2	Cortisol	35
4.2.3	Somatotropin	36
4.2.4	Insulin	37
4.2.5	C-Peptid	38
4.2.6	Glucose	39
4.2.7	Laktat	40
4.3	Deklaratives Gedächtnis der Nahrungsaufnahme (Fingerfood-Buffer)	41
4.4	Quantifizierung der Nahrungsaufnahme	42
4.5	Hedonischer Hunger (PFS-Fragebogen)	42
4.6	Subjektives Hungergefühl und Wohlbefinden (VAS-Fragebogen).....	43
4.7	Subjektive Befindlichkeit (MDBF-Fragebogen)	44
4.8	Subjektive Beurteilung der Schläfrigkeit (SSS-Fragebogen).....	45
4.9	Subjektive Schlafqualität (SF-A/R-Fragebogen)	46
4.10	Polysomnographie.....	47
5	Diskussion.....	48
5.1	Ghrelin, Cortisol und Somatotropin.....	48
5.2	Glucosestoffwechsel	49
5.3	Essverhalten und Gedächtnis für Nahrungs-aufnahme	50
5.4	Schlaf	52
5.5	Limitationen und Ausblick.....	53
6	Zusammenfassung	55
7	Literaturverzeichnis.....	57
8	Anhang	68
	Erklärung zum Eigenanteil.....	71
	Danksagung.....	72

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Die strukturelle Zusammensetzung des menschlichen desacylierten und acylierten Ghrelin (modifiziert nach Castañeda, 2010)	4
Abbildung 2: Intrazelluläre Mechanismen der durch Ghrelin induzierten Hemmung der Insulinfreisetzung (modifiziert nach Yada, 2014)	13
Abbildung 3: Idealisiertes Hypnogramm eines gesunden Erwachsenen. (Erhebung der Arbeitsgruppe)	18
Abbildung 4: Acylierte Ghrelinkonzentrationen während der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.....	33
Abbildung 5: Desacylierte Ghrelinkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.....	34
Abbildung 6: Cortisolkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo	35
Abbildung 7: Somatotropinkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.....	36
Abbildung 8: Insulinkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.....	37
Abbildung 9: C-Peptidkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.....	38
Abbildung 10: Glucosekonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.....	39
Abbildung 11: Laktatkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin und Placebo.	40
Abbildung 12: Resultate der Testung des deklarativen Gedächtnisses der Nahrungsaufnahme (Zuordnung, Reihenfolge, Konfidenz) unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo	41
Abbildung 13: Kaloriengehalt der Makronährstoffe und der Gesamtkaloriengehalt beim Frühstücksbuffet unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo.....	42

_Toc30177600

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über wichtige hormonelle Regulatoren der Nahrungsaufnahme	2
Tabelle 2: Neuronale und hormonelle Komponenten der Regulation der Nahrungsaufnahme im Hypothalamus.....	8
Tabelle 3: Übersicht über die hormonellen Veränderungen, die durch Übergewicht hervorgerufen werden	10
Tabelle 4: Übersicht des Versuchsablaufs	24
Tabelle 5: Übersicht der Zusammensetzung des Testfrühstücks	27
Tabelle 6: Probandencharakteristika.....	32
Tabelle 7: Resultate des PFS unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo	43
Tabelle 8: Resultate des VAS unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo	43
Tabelle 9: Resultate des MDBF unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo	45
Tabelle 10: Resultate des SSS unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo.....	45
Tabelle 11: Resultate des SF-A/R unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo.....	46
Tabelle 12: Darstellung der prozentualen Anteile der unterschiedlichen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer, Schlaflatenz, Tiefschlaf latenz und REM-Latenz unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon
AgRP	Agouti-related-protein
AMP	Adenosinmonophosphat
Amy	Amygdala
ARC	Nucleus arcuatus
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BRAC	Basic rest activity cycle
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCK	Cholecystokinin
CRH	Corticoliberin
DMH	Nucleus dorsomedialis hypothalami
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
Ghrelin _a	Acyliertes Ghrelin
Ghrelin _{desa}	Desacyliertes Ghrelin
GHRH	Somatoliberin
GHSR	Growth-hormone-secretagogue-receptor
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glukagon-like-peptide-1
GOAT	Ghrelin-O-Acyltransferase
g-protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GRP	Gastrin-releasing-peptid
Hcrt	Hypocretin
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IGF	Insulin-like-growth-factor
IgG	Immunglobulin G
kDa	Kilodalton
LH	Lateraler Hypothalamus
MA	Movement arousal
MBOAT	Membrane-Bound-O-Acyltransferase
MCH-Neurone	Melanin-concentrating-hormone Neurone
MC4-R	Melanocortin-4-Rezeptor
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
ME	Mediane Eminenz
MT	Movement time
NAc	Nucleus accumbens
NPY	Neuropeptid Y
NREM-Schlaf	Non-rapid-eye-movement-Schlaf

ObR	Obese-Rezeptor
PFC	Prefrontaler Cortex
PFS	Power of Food Scale-Fragebogen
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
POMC	Pro-opiomelanocortin
PP	Pankreatisches Peptid
PVN	Nucleus paraventricularis
PYY	Peptid YY
REM-Schlaf	Rapid-eye-movement-Schlaf
RHT	Retinohypothalamischer Trakt
RQ	Respiratorischer Quotient
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SF-A/R	Schlaffragebogen A
SSS	Standford-Schläfrigkeits-Skala
STH	Somatotropin
SWS	Slow wave sleep, Tiefschlaf
TRH	Thyreoliberin
VAS	Visuelle Analogskala
VMN	Nucleus ventromedialis hypothalami
VTA	Ventrales tegmentales Areal
W	Wachzustand
ZNS	Zentralnervensystem
α-MSH	α-Melanozyten-stimulierendes-Hormon
β-MSH	β-Melanozyten-stimulierendes-Hormon

1 Einleitung

Die Regulation des Metabolismus unterliegt komplexen hormonellen Regelkreisen. Übergeordnetes Ziel dieser Prozesse ist, den Energieverbrauch und die Nahrungszufuhr aufeinander abzustimmen. Die Kommunikation zwischen Gastrointestinaltrakt und dem Zentralnervensystem (ZNS) über hormonelle Signalmoleküle ist dabei unerlässlich. Die antagonistisch wirkenden orexigenen und anorexigenen Hormone modulieren dabei das Hunger- und Sättigungsgefühl. Das orexigene Hormon Ghrelin hat neben dem appetitstimulierenden Effekt auch regulierende Funktionen im Glucose-, Glukokortikoid- und Wachstumshormonstoffwechsel. Der Schlaf stellt für den Metabolismus eine lange Fastenperiode dar, so dass eine Interaktion zwischen dem Ghrelinsystem und der Energiehomöostase während des Schlafes zu vermuten ist.

Durch Kenntnis hormoneller Mechanismen der homöostatischen und hedonischen Nahrungszufuhr können ernährungsbedingte Erkrankungen besser verstanden werden. Denn ohne die physiologischen Prozesse des Metabolismus zu begreifen, kann keine Ätiologie pathologischer Abläufe erklärt werden.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der peripheren und zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme. Dabei liegt der Schwerpunkt auf dem orexigenen Hormon Ghrelin. Im Speziellen werden von Ghrelin regulierte metabolische Abläufe während des Schlafes in der Nacht sowie die Wirkung von nächtlicher Ghrelingabe auf das Essverhalten am nächsten Morgen sowie das Gedächtnis für Nahrungsaufnahme untersucht.

1.1 Hormonelle/zentralnervöse Steuerung von Essverhalten und Körpergewicht unter besonderer Berücksichtigung von Ghrelin

1.1.1 Regulation der Nahrungsaufnahme durch orexigene und anorexigene Hormone

Peripher ausgeschüttete Hormone kommunizieren mit dem ZNS, um Informationen über den aktuellen Ernährungszustand zu liefern. Die Regulation der Energiereserven betrifft vor allem die Langzeitregulation der Energiehomöostase. Die Kurzzeitregulation, gesteuert durch Hunger- und Sättigungsgefühl, dient der Steuerung der Nahrungsaufnahme.

Es sind eine Vielzahl an Hormonen und Neuropeptiden an der Kurz- und Langzeitregulation der Energiehomöostase beteiligt. Es wird generell zwischen appetitsteigernden, orexigenen und appetithemmenden, anorexigenen Hormonen

unterschieden. Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die orexigenen und anorexigenen Hormone und Neuropeptide.

Tabelle 1: Übersicht über wichtige hormonelle Regulatoren der Nahrungsaufnahme

Organ	Orexigene Wirkung	Anorexigene Wirkung
Pankreas		Pankreatisches Peptid (PP), Insulin
Magen	Ghrelin	Gastrin-releasing-peptid (GRP)
Darm	Galanin	Cholzystokinin (CCK) Peptid YY (PYY) Glukagon-like-peptide-1 (GLP-1)
Fettgewebe		Leptin
Gehirn	Neuropeptid Y (NPY) Agouti-related-protein (AgRP) Orexin Somatoliberin (GHRH)	α -Melanozyten-stimulierendes-Hormon (α -MSH) Corticoliberin (CRH) Serotonin Thyreoliberin (TRH)

Die anorexigenen Hormone werden bei einer katabolen Stoffwechsellage ausgeschüttet. Bei einer anabolen Stoffwechsellage dienen die orexigenen Hormone dem Aufbau von Energiereserven und der Zunahme des Nahrungskonsums.

Die Regulation der Nahrungsaufnahme wird durch präresorptive und resorptive Signale gesteuert. Präresorptiv werden über Mechano- und Chemorezeptoren des Magen-Darm-Trakts Informationen über den Nährstoffgehalt an den Hypothalamus gesendet und lösen ein Sättigungsgefühl aus.

An der resorptiven Sättigung sind gastrointestinale Hormone beteiligt. Bei Nahrungsaufnahme werden Sättigungshormone, wie Cholezystokinin (CCK) aus dem Duodenum und Jejunum, sezerniert. Im Hypothalamus führt es bei Aktivierung der CCK-Rezeptoren zu einem Sättigungsgefühl und beendet die Nahrungsaufnahme. Das vor allem im Ileum sezernierte Peptid Y (PYY) hemmt ebenfalls die Nahrungsaufnahme. Das Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) wird vom Darm freigesetzt und spielt im Glukosestoffwechsel eine regulierende Rolle. Weiterhin hemmt es das Hunger- und Durstgefühl. Das pankreatische Peptid (PP) aus der Bauchspeicheldrüse wird vor allem bei proteinreicher Nahrung freigesetzt und hemmt ebenfalls die Nahrungsaufnahme.

Die größte Energiereserve des Körpers stellt das Fettgewebe dar. Fettgewebssignale wie Leptin tragen in erster Linie zur Langzeitregulation der Nahrungszufuhr dar. Das anorexigene Hormon Leptin stellt einen Gegenspieler zu Ghrelin dar. Leptin wird von den Adipozyten ausgeschüttet. Die Konzentration von Leptin korreliert mit der Menge an Fettgewebe (Schmidt et al., 2011).

1.1.2 Das Hormon Ghrelin

Ghrelin wurde erstmals 1999 von Kojima et al. beim Menschen und bei Ratten aus dem Magen isoliert (Kojima et al., 1999). Ghrelin wird zu einem großen Anteil von den Belegzellen des Magenfundus gebildet (Sakata et al., 2002). Weiterhin konnten auch hohe Konzentrationen im Pankreas, Hypothalamus, Hirnstamm, Hippocampus, Dünndarm, Lunge oder Niere gemessen werden (Kojima et al., 1999; Gnanapavan et al., 2002).

Ghrelin ist das einzige im Kreislauf zirkulierende Hormon, das auf zentraler Ebene die Energiebilanz steuert, indem es die Gewichtszunahme fördert. Bei ernährungsbedingtem Energiedefizit induziert Ghrelin ein Hungergefühl und erhöht die Nahrungsaufnahme (Druce et al., 2006). Besonders an der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme ist Ghrelin beteiligt (Akamizu et al., 2004). Ghrelin beeinflusst den Glucose- und Glukokortikoidstoffwechsel und die Freisetzung von Somatotropin (Weikel et al., 2003; Peino et al., 2000; Broglio et al., 2003a). Außerdem wurden Auswirkungen auf den Schlaf und die Gedächtniskonsolidierung beobachtet (Weikel et al., 2003; Carlini et al., 2002).

Strukturelle Zusammensetzung

Ghrelin ist ein Peptidhormon, das aus 28 Aminosäuren besteht: Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg. Es entsteht durch posttranslationale Abspaltung von Obestatin aus Preproghrelin. Im Organismus gibt es zwei Isoformen von Ghrelin: desacyliertes Ghrelin (Ghrelin_{desa}) und acyliertes Ghrelin (Ghrelin_a). Sie unterscheiden sich durch die Veresterung von Octansäure mit Serin, der dritten Aminosäure des Ghrelins. Die Acylierung erfolgt durch die Ghrelin-O-Acyltransferase (GOAT), die der Membrane-Bound-O-Acyltransferase (MBOAT) Familie angehört (Abbildung 1) (Castañeda et al., 2010). Das Ghrelin_{desa} kommt im Vergleich zu Ghrelin_a in einer weitaus höheren Konzentration im Kreislauf vor. Eine 24-Stunden-Messung ergab eine akkumulative Blutkonzentration von 1027-+108 pg/ml (Spiegel et al., 2010). Die strukturelle Zusammensetzung von menschlichem Ghrelin und Ghrelin von Ratten oder Mäusen unterscheidet sich nur durch zwei Aminosäuren: Arg 11-Val 12 wird durch Lys 11-Ala 12 ersetzt (Abbildung 1).

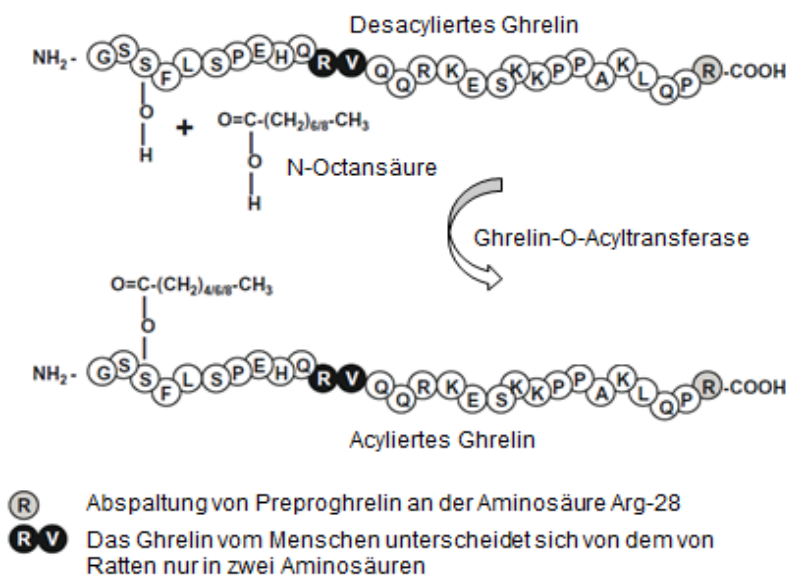


Abbildung 1: Die strukturelle Zusammensetzung des menschlichen desacylierten und acylierten Ghrelin (modifiziert nach Castañeda et al. 2010).

Molekulare Wirkmechanismen

Die genauen physiologischen Wirkungen von Ghrelin_{desa} und die entsprechenden molekularen Mechanismen sind bisher noch unklar. Es wurde ein kardioprotektiver Effekt angenommen (Baldanzi et al., 2002; Li et al., 2006). Ghrelin_a stellt die aktive Form des Ghrelin dar. Voraussetzung für die hormonelle Wirksamkeit im Metabolismus ist die Veresterung mit Octansäure (Kojima & Kangawa 2005). Es wurde angenommen, dass 20 % des zirkulierenden Ghrelin acyliert ist. Bei einer 24-Stunden-Messung wurde ein akkumulativer Wert von 80±4 pg/ml im Blut gemessen (Espelud et al., 2003; Spiegel et al., 2010). Es vermittelt seine physiologischen Wirkungen als endogener Ligand des growth-hormone-secretagogue-receptor (GHSR). Es werden zwei Transkript-varianten des Rezeptors unterschieden: der GHSR-1a und GHSR-1b. Ghrelin_a kann aufgrund seiner Modifikation an den GHSR-1a binden (Kojima et al., 1999). Der GHSR-1a ist ein g-protein gekoppelter Rezeptor. Das Liganden-Rezeptor-Verhältnis wird durch Untersuchungen mit dem Rezeptor-Antagonist BIM-28163 bestätigt (Halem et al., 2005).

Regulation der Ghrelinsekretion

Der Plasmaghrelinspiegel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Die Plasmaghrelinkonzentration korreliert negativ mit dem Body-Mass-Index (BMI) (Shiyya et al., 2002). Die Ghrelinsekretion wird entsprechend der Energiebilanz reguliert. Eine gesteigerte Ghrelinsekretion in Hungerphasen bzw. negativer Energiebilanz und eine verminderte Sekretion bei gesättigtem Zustand bzw. positiver Energiebilanz deuten

auf einen Mechanismus der negativen Rückkopplung hin. Das Sekretionsmuster des Ghrelin_a zeigt einen präprandialen Anstieg und einen postprandialen Abfall (Shiia et al., 2002).

Dies lässt auf einen Zusammenhang zwischen Plasmaghrelinkonzentrationen und individuellen Essbedürfnissen schließen. Lui et al. zeigte, dass sich die Konzentrationen von Ghrelin_{desa} im Vergleich zu Ghrelin_a postprandial nicht veränderten (Lui et al., 2008). Der postprandiale Abfall von Ghrelin_a war dabei nicht durch die Magendehnung bedingt, sondern wurde erst bei Resorption der Nährstoffe ausgelöst. Eine durch Wasser hervorgerufene Magendehnung bei Mäusen löste keine Veränderung der Ghrelinkonzentration aus. Die Ghrelinkonzentration sank 60 Minuten nach oraler Glucoseaufnahme bis auf 66 % herab (Shiia et al., 2002). Der Ghrelin_a-Spiegel sank proportional der Kalorienaufnahme stetig innerhalb zwei Stunden ab und stieg dann wieder entsprechend des Hungergefühls an (Spiegel et al., 2010; Cummings et al., 2004; Callahan et al., 2004). Die Ghrelin-plasmakonzentration korreliert positiv mit dem subjektiven Hungergefühl (Cummings et al., 2004). Die erhöhte präprandiale Sekretion dient als induzierendes Signal der Nahrungsaufnahme. Neben dem Energiedefizit scheinen kognitive Faktoren am präprandialen Anstieg beteiligt zu sein (Natalucci et al., 2005). Die prä- und postprandialen Konzentrationsschwankungen sind unabhängig von der Tageszeit für Frühstück, Mittagessen und Abendessen gleich stark (Shiia et al., 2002). Exogene Einflussfaktoren wie zum Beispiel Vorfremde auf das Essen oder Schlaf können die Stärke der postprandialen Hemmung modulieren. Die Kenntnisnahme über eine Mahlzeit verstärkt bei Probanden die postprandiale Hemmung (Ott et al., 2012).

Da sich die Sekretion des pankreatischen Peptids (PP) nicht erhöht, scheint der Faktor unabhängig vom vegetativen Nervensystem zu sein. Die Vorfremde hat jedoch keinen Effekt auf den präprandialen Anstieg (Ott et al., 2012). Schlaf inhibiert den wieder auftretenden Anstieg nach dem postprandialen Abfall des Abendessens (Shiia et al., 2002). Auf diese Weise wird vermutlich in der Nacht der orexigene Effekt von Ghrelin unterdrückt. Die genauen molekularen Signalwege zur Steuerung der Ghrelinsekretion sind noch unzureichend erforscht.

Die Plasmaghrelinkonzentrationen weisen geschlechterspezifische Unterschiede auf. Das Ghrelinlevel bei Frauen ist signifikant höher als das bei Männern (Barkan et al., 2003). Es wurde angenommen, dass die Gonadotropinschwankungen des Menstruationszykluses diese Unterschiede in der Ghrelinkonzentration hervorrufen (Kasa-Vuba et al., 2007). Die positive Korrelation zwischen Ghrelin und dem weiblichen Zyklus könnten die subjektiv empfundenen Schwankungen des Hungergefühls während des Zyklus erklären.

1.1.3 Die Wirkung von Ghrelin auf die zentralnervöse Steuerung der homöostatischen und hedonischen Nahrungsaufnahme

Es wird die homöostatische von der hedonischen Nahrungsaufnahme unterschieden. Die homöostatische Nahrungsaufnahme wird durch einen hormonellen Regelkreis mit dem Hypothalamus als entscheidenden Regulator gesteuert (Saper et al., 2002). Sie dient dazu, ernährungsbedingte Kaloriendefizite durch induzierte Nahrungszufuhr auszugleichen. Im Gegensatz hierzu hat das Essverhalten auch eine hedonische Komponente. An der Regulation des hedonischen Hungers ist das corticomesolimbische System beteiligt. Die Nahrungszufuhr wird dabei vom Belohnungswert der Nahrung gesteuert, der durch olfaktorische oder visuelle Reize angekündigt werden kann. Dabei liegt meist kein Energiedefizit vor (Malik et al., 2008).

Über einen hormonellen Regelkreis erhält das ZNS durch periphere Signale Informationen über den Ist-Zustand der Energieaufnahme und -speicherung sowie zum Energieverbrauch. Die Regulation des Essverhaltens stellt eine Interaktion von peripheren Hormonen, wie Ghrelin oder Leptin und zentraler Neuropeptide, wie Neuropeptid Y oder Agouti-related Protein (AgRP) dar.

Ghrelin spielt als einziges zirkulierendes orexigenes Hormon eine wichtige Rolle. Das im Magen gebildete Ghrelin gelangt über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn. In geringen Mengen wird das Hormon auch direkt vom Hypothalamus (DMH, VMH, PVN, ARC) gebildet und in den zentralen Kreislauf freigesetzt (Cowley et al., 2003). Der genaue Mechanismus wie Ghrelin die Blut-Hirn-Schranke überwindet, um ihre Zielstrukturen zu erreichen, ist noch unzureichend untersucht. Mit Hilfe eines in-vivo multiphoton Mikroskopes konnte bei Mäusen nachgewiesen werden, dass fluoreszierendes Ghrelin die mediane Eminenz diffundiert. Moleküle bis 70 kDa konnten die gefensterten Moleküle der medianen Eminenz durchdringen. Anhand der gemessenen Transferrate von Ghrelin wurde eine passive Diffusion vermutet. Ein rezeptorvermittelter Transport in den Nucleus arcuatus konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden (Schäffer et al., 2013).

Um die genauen Zielstrukturen von Ghrelin im Gehirn zu untersuchen, wurde nach einer zentralen Injektion von Ghrelin bei Mäusen die neuronale Aktivität getestet. Als indirekter Marker der neuronalen Aktivität wurde die c-fos Expression gemessen. Erhöhte Werte wurden vor allem in Hirnregionen gefunden, die an der Steuerung des Essverhaltens beteiligt sind sowie im Hippocampus (Nakazato et al., 2001).

Ghrelin und der anorexigene Gegenspieler Leptin haben im Hypothalamus einige gleiche Zielstrukturen, was auch den antagonistischen Effekt der beiden Hormone bestätigt. Dabei induziert Leptin eine Reduktion der Nahrungsaufnahme durch Hemmung der NPY Freisetzung (Stephens et al., 1995). Ghrelin hingegen kann den hemmenden Effekt von Leptin ebenso aufheben. So konnte bei Leptin-vorbehandelten Mäusen das Fasten durch eine Gabe von Ghrelin gestoppt werden (Nakazato et al., 2001).

Hypothalamus

Der Hypothalamus ist an der Aufrechterhaltung der Energiehomöostase beteiligt. Die Regulierung der Nahrungsaufnahme durch Ghrelin erfolgt vor allem in den agouti-related protein/Neuropeptid Y exprimierenden Neuronen und den hypothalamischen pro-opiomelanocortin (POMC) Neuronen im Nucleus arcuatus (ARC) (Tabelle 1) (Kohno et al., 2003; Oswal & Yeo, 2007).

Der ARC hat eine Funktion bei der Kurzzeitregulierung des Essverhaltens. Bei intra-ARC Injektion von Anti-Ghrelin IgG wurde eine verminderte Nahrungsaufnahme in den nächsten sechs Stunden festgestellt, wobei eine intracerebrale Injektion den gleichen Effekt für 24 Stunden hatte (Bagnasco et al., 2003).

Die anabole Stoffwechsellage wird zentral vor allem durch Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related-Protein (AgRP) moduliert. Die NPY und AgRP exprimierenden Neurone im Nucleus arcuatus des Hypothalamus werden durch periphere Signale wie Ghrelin stimuliert und durch Leptin gehemmt (Grasse & Lisberger, 1992). Die Wirkung von Ghrelin wird durch den GHSR-1a vermittelt, wobei Leptin an den ObR bindet (Tartaglia et al., 1995). Der Ob-Rezeptor wird von POMC- und NPY-Neuronen exprimiert. Ghrelin kann mittels GHSR nur an NPY-Neuronen binden (Mercer et al., 1996; Broberg et al., 1998; Schwartz et al., 1997). Ob nun die Wirkung von Ghrelin oder Leptin auf die NPY-Neuronen überwiegt, wird vom aktuellen Ernährungszustand bestimmt. In Hungerphasen steigt die Anzahl ghrelin-positiver NPY-Neuronen und somit der appetitanregende Effekt (Schäffer et al., 2013). Die entscheidende Rolle des ARC wird durch Untersuchungen von Luquet et al. beschrieben. Bei postnataler Ablation von NPY- und AgRP-Neuronen bei Mäusen wurde die durch Ghrelin ausgelöste Hyperphagie blockiert (Luquet et al., 2007).

Ghrelin löst bei direkter Bindung an den GHSR-1a der NPY-Neurone eine Umwandlung von ATP durch die Adenylatcyclase zu cAMP aus. cAMP aktiviert die Proteinkinase A, wobei es zu einem intrazellulären Calciumeinstrom kommt (Kohno et al., 2003). Das freigesetzte Neuropeptid Y wirkt appetitanregend. Die NPY-/AgRP-Neurone verstärken den Effekt, indem sie mit dem Transmitter GABA die POMC-Neurone hemmen (Cowley et al., 2003).

Leptin verursacht durch Bindung an die POMC-Neuronen eine posttranslationale Spaltung von POMC und somit die Bildung der Derivate α - und β -MSH. Über den MC4-Rezeptor, der auch in einer hohen Dichte im PVN exprimiert wird, senken die Melanotropine das Hungergefühl (Luquet et al., 2007; Oswal & Yeo, 2007; Kishi et al., 2003).

Im lateralen Hypothalamus (LH) dominieren die MCH- und Hypocretin (Hcrt) exprimierenden Neuronen, die ebenso an der Steuerung des Essverhaltens beteiligt sind. Hcrt-Neuronen coexprimieren GHSR und ObR (Qi et al., 2010). Ghrelin induziert eine erhöhte c-fos Aktivität in den Hcrt-Neuronen, jedoch nicht in den MCH-Neuronen (Toshinai et al., 2013). Auch hier existieren neuronale Projektionen zwischen den NPY/AgRP-Neuronen des ARC und den Hcrt-Neuronen des LH (Elias et al., 1999). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten im Hypothalamus exprimierten Gegenspieler, welche die Nahrungsaufnahme regulieren.

Tabelle 1: Neuronale und hormonelle Komponenten der Regulation der Nahrungsaufnahme im Hypothalamus

POMC-Neurone α-MSH	NPY /AgRP-Neurone
<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation durch Leptin und Insulin <p>Bildung von α-MSH</p> <p>→ katabole Wirkung (Reduktion der Nahrungsaufnahme)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation durch Ghrelin • Hemmung durch Leptin, Insulin <p>NPY und AgRP stimulieren die Orexin- und MCH-Bildung im LH</p> <p>→ anabole Wirkung (Steigerung der Nahrungsaufnahme)</p>

Die Beteiligung des PVN und VMN lässt sich auf die direkte Bindung von Ghrelin/Leptin an GHSR/ObR exprimierende Neurone zurückführen oder auf Interaktion mit anderen Kerngebieten, wie dem ARC (Liu et al., 2003; Guan et al., 1997; Elias et al., 2000). Im VMN wird durch Ghrelin die AMP-aktivierte Protein Kinase Signalkaskade aktiviert und führt letztlich zu einer erhöhten β -Oxidation und Nahrungsaufnahme (Lopez et al., 2008). Dennoch spielt der VMN hinsichtlich des orexigenen Effekts im Gegensatz zu anderen Kerngebieten eine untergeordnete Rolle.

Der Hypothalamus induziert über die orexigenen Transmitter ein Hungergefühl und in Folge dessen die Nahrungsaufnahme. Die Regulation über die Größe der Mahlzeit übernimmt der Hirnstamm, welcher orale und gastrointestinale Signale erhält (Grill, 2006). Der ObR und GHSR wurden in einer in-situ Hybridisierung in zahlreichen Regionen des kaudalen Hirnstammes gefunden (Grill et al., 2002; Grill, 2006). Der sättigende Effekt von Leptin wird durch CCK verstärkt. Bei Injektion von Leptin in den vierten Ventrikel erhöhte sich daraufhin die periphere CCK Freisetzung (Williams et al., 2009).

Mesolimbisches System

Das mesolimbische Belohnungssystem umfasst hauptsächlich Neuronen im ventralen tegmentalen Areal (VTA), Nucleus accumbens (NAc), Prefrontaler Cortex (PFC) und Amygdala (Amy). Bei intravenöser Gabe von Ghrelin und Anzeige von Lebensmittelbildern während einer Magnetresonanztomographie wurde eine erhöhte zelluläre Aktivität in Amygdala, orbitofrontalem Cortex, anteriore Insula und Striatum gefunden (Malik et al., 2008).

Die dopaminergen Neurone des VTA exprimieren GHSR und ObR (Zigman et al., 2006). Bei direkter Verabreichung von Ghrelin in das VTA erhöhte sich die Dopaminkonzentration im NAc und es wurde eine starke Nahrungszufuhr induziert (Jerlhag et al., 2007; Naleid et al., 2005). Der NAc und dessen Dopaminrezeptoren werden durch Afferenzen aus dem VTA stimuliert und lösen eine Art Glücksgefühl aus.

Dieses dopaminerge System spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Suchtkrankheiten. Periphere Ghrelingabe fördert die Bildung exzitatorischer Synapsen und hemmt die Bildung inhibitorischer Synapsen der Dopaminperikarya. Dadurch erhöht sich der Dopaminumsatz im ventralen Striatum. Der gleiche Effekt auf die synaptische Plastizität ist im VTA zu beobachten (Di Chiara & Bassareo, 2007; Fowler et al., 2002). Die erhöhte Dopaminfreisetzung steigert die Motivation zu essen (Volkow et al., 2002). Im mesolimbischen System kommt es, bedingt durch ständigen Konsum schmackhafter Lebensmittel, zu anhaltender Beeinflussung auf die synaptische Plastizität. Folge dieses Effekts ist eine erniedrigte Sensibilität der Dopamin-Rezeptoren, was zu einer erhöhten Toleranz gegenüber belohnender Reize, wie delikatem Essen, führt (Davis & Carter, 2009). Dieser Mechanismus könnte zu einem pathologischen Ernährungsverhalten beitragen. Um ein belohnendes Glücksgefühl zu empfinden muss immer mehr und Schmackhafteres gegessen werden.

Hippocampus

Ghrelin ist neben seiner regulierenden Funktion im Energiehaushalt an der Gedächtnisbildung beteiligt. Entwicklungsgeschichtlich stellt ein gutes Gedächtnis und schnelles Lernen wichtige Eigenschaften eines Menschen während der Fastenperioden dar. Es kann in Hungerphasen durch gute Gedächtnisleistung Nahrung gefunden werden und zum Überleben beitragen. Im Hippocampus sind ObR und GHSR exprimiert (Diano et al., 2006; Lathe, 2001). Carlini et al. zeigte erstmalig eine dosisabhängige Verbesserung der Gedächtnisleistungen durch Ghrelin (Carlini et al., 2002). Ghrelin verbessert hippocampale Lernprozesse und die Gedächtnisbildung. Es fördert im Hippocampus die Bildung dendritischer Synapsen und die Langzeitpotenzierung (Diano et al., 2006). Die genaue Rolle des Hippocampus bei der Regulation des Essverhaltens ist noch unzureichend untersucht.

1.1.4 Die Wirkung von Ghrelin auf das Körpergewicht

Gewichtszunahme

Als orexigenes Hormon induziert Ghrelin durch Verstärkung des Hungergefühls die Nahrungsaufnahme (Wren et al., 2000). Trotz fettarmer Kost während des Versuches nahmen Ratten bei täglicher Gabe von Ghrelin über zwei Wochen durchschnittlich 13,9 % an Fettmasse zu. Die Knochen- oder Magermasse nahm nicht zu. So wurde angenommen, dass die Gewichtszunahme nicht nur durch erhöhten Nahrungskonsum, sondern auch verminderten Fettverbrauch bedingt war. (Tschöp et al., 2000).

Bei Ratten wurde ein erhöhter respiratorischer Quotient (RQ) festgestellt, was auf eine verstärkte Glykolyse und verminderte β -Oxidation hinweisen kann und so die durch Ghrelin verursachte Vermehrung von Fettmasse bestätigen würde (Zhang et al., 1994). Beim Menschen steigert Ghrelin das subjektive Hungergefühl und den Nahrungskonsum. Das Verhältnis zwischen Kohlenhydrate/Fett/Eiweiß blieb jedoch unverändert, der Kalorienkonsum stieg um 28 % (Wren et al., 2000). Im Gegensatz zu Ratten wurde beim Menschen kein erhöhter RQ festgestellt (Zhang et al., 1994).

Ghrelin verursacht einen Anstieg der Somatotropinkonzentration im Blut (Kluge et al., 2007b). Somatotropin beeinflusst als Wachstumshormon den Stoffwechsel. Es stellt sich die Frage, ob die gewichtssteigernde Wirkung von Ghrelin auf den Anstieg von Somatotropin zurückzuführen ist. Bei Ratten mit Somatotropinmangel wurde bewiesen, dass die Gewichtszunahme nicht durch den begleiteten Somatotropin-Anstieg bestimmt war (Tschöp et al., 2000).

Ghrelin interagiert im Hypothalamus mit NPY-exprimierenden Neuronen. Neuropeptid Y spielt eine entscheidende Rolle im Fetthaushalt. Um herauszufinden, ob Ghrelin mit Hilfe von NPY die Zunahme der Fettmasse hervorruft, wurden Mäuse mit NPY-Mangel untersucht. Es resultierte die gleiche Gewichtszunahme und erhöhte Nahrungsaufnahme wie in der Kontrollgruppe (Tschöp et al., 2000).

Ghrelin scheint das einzige periphere Hormon zu sein, welches Hunger und Übergewicht verursacht. Dennoch sind Plasmaghrelinkonzentrationen bei adipösen Menschen niedriger als bei Normalgewichtigen. Shiiya et al. beschrieb in seiner Versuchsreihe eine erniedrigte Konzentration von 68 % (Shiiya et al., 2002). Der Abfall könnte sich in einer kompensatorischen Anpassung begründen, um so den Hungerreiz herabzusetzen. Der Körper versucht bei positiver Energiebilanz der Nahrungsaufnahme entgegenzuwirken. Eine andere Art von biologischer Adaption zeigt sich bei einer erworbenen Leptinresistenz bei Adipositas. Die Plasmakonzentrationen bei Adipösen sind für Leptin dementsprechend erhöht (Tabelle 3). Sowohl der nächtliche Anstieg der Ghrelinplasmakonzentration, als auch die Konzentration untertags sind erniedrigt (Yildiz et al., 2004).

Dennoch wurde bei Mäusen bei einer Immunisierung gegen Ghrelin keine Verbesserung der langfristigen Regulation des Körpergewichtes festgestellt (Zorrilla et al., 2006). Die genaue Pathophysiologie und ätiologische Rolle von Ghrelin bei Fettleibigkeit ist bis heute nicht begründet oder erforscht. Aus diesem Grund ist es bisher noch nicht gelungen, eine suffiziente zielgerichtete medikamentöse Therapie zu entwickeln.

Tabelle 3: Übersicht über die hormonellen Veränderungen, die durch Übergewicht hervorgerufen werden.

Ghrelin	Leptin	Insulinsensitivität
↓	↑	↓
Kompensatorische Anpassung	Hoher Fettanteil, Leptinresistenz	Niedriger Adiponektinspiegel

Gewichtsabnahme

Ein durch verminderten Nahrungskonsum bedingter Gewichtsverlust ruft eine Erhöhung der Ghrelinkonzentration hervor. In einer Studie von Cummings et al.

erfolgte bei einer Gewichtsabnahme von 17 % des ursprünglichen Körpergewichts ein Anstieg des Ghrelinlevels um 24 % (Cummings et al., 2002). Das pulsatile und zirkadiane Sekretionsmuster wurde dabei erhalten. Mit der Abnahme von Fettmasse waren weiterhin sinkende Insulin- und Leptinspiegel sowie eine verbesserte Insulinsensitivität assoziiert (Cummings et al., 2002).

Chirurgisch kann Adipositas mit einer Magenbypass-Operation behandelt werden. Die Standardtherapie stellt die Roux-en-Y Operation dar. Der Magen wird dabei teilweise oder komplett reseziert. Auf diese Weise kann aus anatomischen Gründen kein exzessiver Konsum von Lebensmittel in kürzester Zeit erfolgen. Weiterhin sorgt die veränderte Passage durch den Verdauungstrakt für eine Malabsorption. Patienten verspürten postoperativ weniger Hunger, aßen weniger und verloren den Appetit auf kalorienreiches fettes oder kohlenhydratreiches Essen (Halmi et al., 1981). Im Vergleich zur Kontrollgruppe sank in der Studie von Cummings der Ghrelin Spiegel postoperativ bei großem Gewichtsverlust um 77 % ab und der physiologische zirkadiane Rhythmus wurde aufgehoben. Der signifikante Abfall des Ghrelin Spiegels und der Verlust des zirkadianen Rhythmus bestätigen die Annahme, dass die Belegzellen des Magens den Hauptteil des zirkulierenden Ghrelin sezernieren (Sakata et al., 2002). Der postprandiale Insulinanstieg und der diurnale Rhythmus der Leptinsekretion wurden beibehalten (Cummings et al., 2002). Mit Resektion des Magens wird nicht nur die Anatomie des Magen-Darm-Trakts verändert, sondern auch die Sekretion von Ghrelin gehemmt. Der verminderte appetit- und gewichtssteigernde Effekt von Ghrelin könnte zu dem signifikanten postoperativen Gewichtsverlust beitragen (Tschöp et al., 2000; Cummings et al., 2002).

Die Wirkung von Ghrelin auf den Gastrointestinaltrakt

Bereits durch visuelle oder olfaktorische Reize wird in der kephalen Phase der Nahrungsaufnahme die Magensäureproduktion durch vagale Aktivität erhöht. Der präprandiale Anstieg von Ghrelin stellt ein stimulierendes Signal der Nahrungsaufnahme dar (Shiiba et al., 2002). Ghrelin stimuliert aufgrund der bevorstehenden Nahrungszufuhr die Magensäuresekretion und senkt so den Magen-pH (Mori et al., 2006). Physiologische Plasmaghrelinkonzentrationen haben keinen Effekt auf die Magenentleerung. Bei intravenöser hochdosierter Gabe von Ghrelin wurde eine beschleunigte Magenentleerung beim Menschen beobachtet (Levin et al., 2006). Es liegen kontroverse Studienergebnisse vor, ob Ghrelin mithilfe des Nervus vagus oder des enterischen Nervensystems die erhöhte motorische Aktivität des Magens auslöst. Bei einer durch Vagotomy verursachten Gastroparese wurde bei Verabreichung von Ghrelin eine verbesserte Magenentleerung festgestellt (Binn et al., 2006). Andere Studien schlossen eine vagale Beteiligung nicht aus (Fujino et al., 2003). Ebenso bestand die Hypothese, dass Ghrelin, durch GHSR vermittelt, im enterischen Nervensystem den migrierenden motorischen Komplex auslöst und so die Magenmotilität positiv beeinflusste (Dass et al., 2003; Edholm et al., 2004).

1.1.5 Regulierende Funktionen von Ghrelin auf den Glucose-, Glukokortikoid-, und Wachstumshormonstoffwechsel

Glucosestoffwechsel

Der Körper, vor allem aber das Gehirn, ist auf eine stetige Zufuhr von Glucose angewiesen. Die Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels wird im Wesentlichen durch zwei Hormone reguliert: Das in den B-Zellen des Pankreas produzierte Insulin senkt die Plasmaglukosekonzentration, indem es die zelluläre Glukoseaufnahme und Energiespeicherung fördert. Das in den A-Zellen des Pankreas gebildete Glukagon wird bei Hypoglykämie ausgeschüttet und wirkt als Gegenspieler von Insulin. Bei der Mobilisierung von Energiereserven durch Lipolyse oder Glykogenolyse wird die Plasmaglukosekonzentration erhöht. Der Hauptstimulus der biphasischen Insulinausschüttung ist eine erhöhte Glucosekonzentration im Blut. Weiter wird die Insulinausschüttung durch gastrointestinale und pankreatische Hormone bei der Nahrungsaufnahme beeinflusst. Stimulierend auf die Ausschüttung wirken Glukagon-like-peptid 1 (GLP-1), gastric inhibitory peptide (GIP), Gastrin, Cholezystokinin (CCK), ACTH und STH, indem sie die Sensibilität der B-Zellen gegenüber Glukose erhöhen. Gehemmt wird die Insulinausschüttung durch Somatostatin, Cortisol oder vegetativ durch den Sympathikus. Die Hormone und das vegetative Nervensystem haben eine antagonistische Wirkung auf Glukagon.

Ghrelin ist ebenso an der Regulation des Blutzuckerspiegels beteiligt. Es wird zu einem geringen Anteil in den Pankreaszellen produziert. Speziell in α -, β - und ε -Zellen wurde ein hohes Vorkommen gemessen (Volante et al., 2002; Prado et al., 2004). In anästhesierten Mäusen wurde die Produktion von acyliertem Ghrelin im Pankreas nachgewiesen. Die bestimmten Ghrelinkonzentrationen waren in den zuführenden Gefäßen acht Mal höher, als in den abführenden Gefäßen des Pankreas (Dezaki et al., 2006). Bei systemischer Verabreichung von Ghrelin wurde eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels und ein Absinken des Insulinspiegel beim Menschen beobachtet (Broglio et al., 2001).

Die intrapancreatische Freisetzung von Ghrelin_a stellt einen lokalen Regulator der Insulinsekretion dar. Ghrelin hemmt die Glucose-induzierte Insulinfreisetzung und fördert die Glukagonfreisetzung über die α -Zellen. Die Wirkung des acylierten Ghrelins auf die Insulinsekretion wird mittels GHS-Rezeptor der β -Zellen des Pankreas vermittelt. Bei Antagonisierung des Rezeptors durch [D-Lys]-GHRP-6 wurde der hyperglykämische Effekt vollständig blockiert (Kojima et al., 1999).

Wie in Abbildung 1 gezeigt, vermittelt der Rezeptor über den cAMP-Signalweg die hemmende Wirkung auf die Insulinausschüttung. Durch Aktivierung des G α 2 wird die Adenylatcyclase blockiert. Die Aktivierung des Kv2.1 spannungsabhängigen Kalium-Kanals führt durch eine erniedrigte intrazelluläre Kaliumkonzentration zur Depolarisation der Membran. Folge ist eine Deaktivierung des spannungsabhängigen Calcium-Kanals und somit eine supprimierte Insulinsekretion (Dezaki et al., 2007). Dieser Steuerungsmechanismus über die G α 2-cAMP-Kv 2.1 kommt nur im Pankreas vor. Ein Großteil der Zielzellen des Ghrelin-GHSR-Systems werden über G α 11/G α q

aktiviert und über die Phospholipase C wird ein Calciumeinstrom vermittelt (Howard et al., 1996).

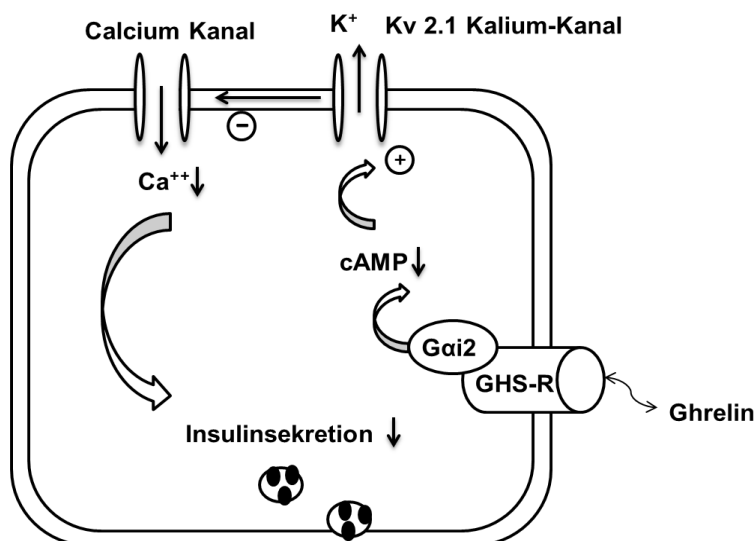


Abbildung 1: Intrazelluläre Mechanismen der durch Ghrelin induzierten Hemmung der Insulinsekretion (modifiziert nach Yada et al., 2014)

Die Insulinsekretion wird auch durch das vegetative Nervensystem reguliert. Dabei wirkt der Sympathikus hemmend und der Parasympathikus stimulierend auf die Insulinsekretion. Über die GHS-Rezeptoren in präganglionären Neuronen des Hirnstammes könnte Ghrelin indirekt auf die Insulinausschüttung wirken (Zigman et al., 2006). Die Verabreichung von Ghrelin_a löst über Erhöhung der Adrenalin-Konzentration im Plasma eine sympathische Reaktion und damit einen insulinsenkenden Effekt aus (Nagaya et al., 2001).

Die Effekte und molekularen Steuerungsmechanismen von Ghrelin_{desa} auf den Glucosestoffwechsel sind bisher unzureichend geklärt. Eine Unabhängigkeit des GHS-Rezeptors ist jedoch bestätigt. Es wird vermutet, dass Ghrelin_{desa} einen antagonistischen Effekt auf die hemmende Insulinausschüttung durch Ghrelin_a hat (Patel et al., 1994).

Eine pathologische hormonelle Regulation des Blutzuckerspiegels tritt bei Diabetes mellitus auf. Dieses Krankheitsbild ist durch einen absoluten bzw. relativen Insulinmangel gekennzeichnet. Bei Diabetes Typ II kann durch down-Regulation der Rezeptoren die Insulinsensibilität erniedrigt sein.

Bei ernährungsbedingtem Übergewicht oder Insulinresistenz könnte an eine pharmakologische Intervention durch Hemmung von Ghrelin gedacht werden. Sun et al zeigte bei übergewichtigen Mäusen mit Leptinmangel, dass eine Hemmung von Ghrelin die Insulinsekretion erhöhte und somit die Hyperglykämie bekämpfte. Die Blockade von Ghrelin könnte die durch Übergewicht begleitete Glucosetoleranz vermindern (Sun et al., 2006).

Glukokortikoidstoffwechsel

Glukokortikoide werden in der Nebennierenrinde gebildet und unterliegen einem zirkadianen Rhythmus. Der Hauptvertreter der Glukokortikoide stellt Cortisol dar. Die Impulsgeber der Produktion und Ausschüttung stellen Liberine des Hypothalamus und glandotrope Hormone der Hypophyse dar. Bei physischer und psychischer Belastung sowie Hypoglykämie wird die Ausschüttung von CRH im Hypothalamus induziert. CRH stimuliert über die POMC-Zellen der Hypophyse die Ausschüttung von ACTH, welches wiederum die Freisetzung der Glukokortikoide in der Nebennierenrinde bewirkt. Stimulierend auf die ACTH-Sekretion wirken unter anderem auch Noradrenalin, ADH, Angiotensin II oder CCK. Gehemmt wird die Ausschüttung mittels Endorphine oder negativer Rückkopplung durch Cortisol.

Die Glukokortikoide haben eine Vielzahl an physiologischen Wirkungen. Neben mineralokortikoiden, kardialen oder antiphlogistischen Wirkungen, beeinflussen sie durch verschiedene Mechanismen den Blutzuckerspiegel. Hauptaufgabe der Glukokortikoide ist, in Stresssituationen ausreichend Energie bereit zu stellen. Cortisol fördert katabole Stoffwechselreaktionen, wie die Lipolyse. Die Erhöhung der Plasmaglukosekonzentration erfolgt durch verstärkte enterale Absorption von Glucose sowie Erhöhung des Glukagonspiegels und Hemmung der Insulinausschüttung.

Ghrelin verursacht eine erhöhte Freisetzung von CRH, ACTH und Cortisol bei Menschen. Wren et al. beschrieb bei Untersuchungen mit Gewebeexplantaten des Hypothalamus einen durch Ghrelin induzierten Anstieg von CRH und ADH (Wren et al., 2002). ADH hat neben seiner antidiuretischen Wirkung auch einen anregenden Effekt auf die ACTH Ausschüttung.

Bei wiederholter Gabe von 50µg Ghrelin in einem Zeitabstand von jeweils einer Stunde in den frühen Morgenstunden wurde ein stimulierender Effekt auf die Plasmacortisolkonzentration beobachtet. Das physiologische Nachtprofil von Cortisol änderte sich dabei nicht. Es wurde ein abendlicher Abfall der Konzentrationen bis ca. 1:00 Uhr beobachtet. Daraufhin stieg in der zweiten Hälfte der Nacht die Plasmakonzentration wieder an, bis in den Morgenstunden das Maximum erreicht wurde (Kluge et al., 2007b).

Das exogene Ghrelin wirkt auf diesen Cortisolanstieg verstärkend und wirkt synergistisch zum endogenen CRH. In der Hypophyse spaltet die Phospholipase C PIP₂ in ihre sekundären Botenstoffe. Diese aktivieren die Proteinkinase C und induzieren einen intrazellulären Calciumeinstrom. Es wird eine erhöhte Cortisolsekretion beobachtet (Chen et al., 1996). Der Mechanismus der negativen Rückkopplung von Cortisol auf CRH lässt die durch Ghrelin stimulierte Cortisolausschüttung in kurzer Zeit wieder auf das Ausgangsniveau sinken.

Wachstumshormonstoffwechsel

Somatotropin (STH) wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und ist an der Regulation von Wachstum und Stoffwechsel beteiligt. Gesteuert wird dessen Ausschüttung im Hypothalamus über GHRH und Somatostatin. Ziel des Somatotropin

ist, eine gute metabolische Voraussetzung für Wachstum zu schaffen. Fördernd auf die STH-Ausschüttung wirken Hypoglykämie, Stress, NREM-Schlaf oder auch Noradrenalin (α -Rezeptoren). Gehemmt wird es durch Hyperglykämie, Cortisol, Adrenalin (β -Rezeptoren), Adipositas und Kälte. STH fördert über IGF 1 und IGF 2 die Osteogenese, Glukoneogenese und Lipolyse.

Neben GHRH regt Ghrelin auch die STH-Sekretion an. Bei mehrfacher Verabreichung von Ghrelin in der zweiten Hälfte der Nacht wurde ein signifikanter Anstieg der STH-Ausschüttung beobachtet. Bei Verabreichung von vier Dosen Ghrelin à 50 μ g im Abstand von jeweils einer Stunde, wurde der STH-Spiegel um das 15-fache angehoben (Kluge et al., 2007b).

1.2 Schlaf und Metabolismus

Bereits die Redewendung „Schlaf ist die beste Medizin“ deutet auf die regenerierende Wirkung von Schlaf auf den Organismus hin. Schlaf ist für die physische und psychische Erholung des Menschen unentbehrlich. Dieser beeinflusst positiv das Immunsystem, den Stoffwechsel, die Energiespeicherung und letztlich auch die Gedächtnisbildung. Bei Verschiebung der zirkadianen Rhythmik, wie zum Beispiel beim Jetlag, führt die langsame Resynchronisation von Körpertemperatur und vegetativen Funktionen zur kurzzeitigen verminderten Leistungsfähigkeit.

Alexander Borbély stellte die Theorie des Zwei-Prozess-Modelles auf. Dabei soll die Schlafregulation sowohl durch homöostatische Faktoren (Prozess S), als auch durch endogene Oszillatoren (Prozess C) erfolgen. Der Prozess S steigt während der Wachphasen an und gibt das Schlafbedürfnis oder die Schlafbereitschaft wieder. Der Prozess C gibt als zirkadiane Komponente den optimalen Zeitraum des Schlafes an. Unser natürliches Verlangen nach Schlaf wird durch den Schlaf-Wach-Zyklus bestimmt, der auf einen 24 Stunden Rhythmus synchronisiert ist. Der zentrale endogene Oszillator ist der Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Diese „innere Uhr“ wird durch externe und interne Zeitgeber beeinflusst. Als stärkster externer Zeitgeber wirkt das Tageslicht, aber auch soziale Interaktion. Photosensitive bipolare Ganglienzellen der Retina schicken Informationen über die Lichtverhältnisse der Umwelt über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) an den SCN (Gillette & Tischkau, 1999). Während der Wachphasen und körperlicher Aktivität reichern sich zunehmend Somnogene (Schlafsubstanzen), wie Adenosin, im Körper an. Diese führen als neuronale Signalmoleküle zu Müdigkeit und stimulieren den homöostatischen Schlaf.

1.2.1 Polysomnographie

Schlafstadien

Schlaf besitzt keine Gleichmäßigkeit und wird in verschiedene Stadien unterteilt. Der NREM-Schlaf (Stadium 1-4) wird vom REM-Schlaf unterschieden. Die Stadien 1 und 2 des NREM-Schlafes werden zum leichten Schlaf, die Stadien 3 und 4 dem tiefen Schlaf (SWS) zugeordnet. Die Schlafstadien können anhand ihrer

polysomnographischen Einteilungskriterien nach Kales und Rechtschaffen (1986) bestimmt werden.

Das Stadium W beschreibt den Wachzustand. Innerhalb einer Epoche wird mehr als 50 % α -Aktivität und ein hohes tonisches EMG registriert. Es kann jedoch auch durch flache Amplituden gemischter Aktivität charakterisiert sein. Die MT („movement time“) beschreibt Körperbewegungen, die durch die Muskelaktivität mehr als 50 % der EEG- oder EOG-Kurven als Bewegungsartefakte überlagert. Das Stadium MT kann nicht eindeutig dem Schlaf- oder Wachzustand zugeordnet werden. Davon muss das Bewegungsarousal abgegrenzt werden, welches nach dieser Einteilung kein eigenes Stadium darstellt. Es wird lediglich begleitend zu einem Stadium registriert. Im EMG wird, im Gegensatz zur MT, nur ein kurzer Anstieg des EMG registriert. Ein weiteres Charakteristikum des MA („movement arousal“) ist eine Musteränderung in einem zusätzlichen Kanal. Ein häufiges Auftreten des MA wird beim Übergang zwischen zwei Stadien beobachtet.

Das Stadium 1 (S1) setzt flache, gemischte EEG-Aktivität (2-7 Sekunden) voraus. Das Stadium 1 stellt ein Übergangsstadium dar, das eine Dauer von 1-7 Minuten hat. Es tritt insbesondere beim Übergang vom Stadium W auf. Im Vergleich zum Wachzustand werden ein abnehmendes tonisches EMG, verminderte α -Aktivität und rollende Augenbewegungen beobachtet.

Für das Stadium 2 (S2) sind K-Komplexe und Schlafspindeln kennzeichnend. Schlafspindeln stellen 12-14 Sekunden Wellen dar. K-Komplexe sind als negative, mit einer darauffolgenden positiven Auslenkung definiert, die eine Dauer von 0,5 Sekunden überschreiten. Es sind weniger als 20 % δ -Wellen sichtbar. Es wird zwar Epoche für Epoche bewertet, jedoch darf die einzelne Epoche nicht isoliert betrachtet werden. Wird innerhalb von sechs aufeinanderfolgenden Epochen kein K-Komplex oder keine Schlafspindel gesichtet und die Kriterien des Stadiums 1 erfüllt, so werden alle sechs Zwischenepochen zum Stadium 1 gezählt. Tritt innerhalb der Zwischenepochen ein Bewegungsarousal oder ein erhöhtes EMG auf, so wird bis zu diesen Ereignissen das Stadium 2 klassifiziert. Darauffolgend wird bis zum nächsten K-Komplex oder bis zur nächsten Schlafspindel das Stadium 1 bestimmt.

Das Stadium 3 (S3) wird bei mindestens 20 % und höchstens 50 % δ -Wellen (Slow-waves) pro Epoche eingeteilt. δ -Wellen sind zwei Sekunden oder langsamer und haben eine Amplitude von mindestens 75 μ V. Stadium 4 (S4) äußert sich durch mindestens 50 % δ -Wellen im EEG innerhalb einer Epoche.

Das REM-Stadium ist durch schnelle Augenbewegungen („rapid eye movement“), die im EOG aufgezeichnet werden, bestimmt. Der REM-Schlaf wird auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da das EEG flache, gemischte Aktivität zeigt und so dem Wachzustand gleicht. Das EMG zeigt im Vergleich zu den anderen Stadien die niedrigste Aktivität. Zeigen die Epochen vor dem kennzeichnenden EOG ein vergleichbares Muster des EEG und EMG, so werden auch diese vorangegangenen Epochen als REM-Stadium klassifiziert. Treten zwei oder mehr Schlafspindeln oder K-Komplexe innerhalb einer Epoche im Abstand von mindestens zehn Sekunden auf, so wird diese Epoche als Stadium 2 bewertet. Ist der Abstand oder die Anzahl der

Spindeln bzw. K-Komplexe vermindert, wird das REM-Stadium bestimmt. Ebenso wird das REM-Stadium gewählt, wenn ein Bewegungsarousal während der REM-Periode auftritt und die EMG-Aktivität daraufhin in kürzester Zeit wieder auf ihren Ausgangsgrad zurückfällt. Bleibt nach dem Bewegungsarousal das EMG in der Epoche kurzzeitig erhöht, wird sich für das Stadium 1 entschieden. Ein weiterer Hinweis für das Stadium 1 können, wie oben schon erwähnt, rollende Augenbewegungen sein. Das Ende des REM-Stadiums wird durch Änderung des EEG-Musters in Form von K-Komplexen, Spindeln oder ein deutlicher Anstieg des EMG eingeleitet.

Schlafprofil

Anhand eines Hypnogrammes (Abbildung 2) kann die Schlafperiodik des Menschen gezeigt werden. Die verschiedenen Schlafstadien folgen in der Nacht einem geordneten Zyklus. Schlaf vertieft sich zunehmend aus S1 und S2 zum Tiefschlaf S3 und S4. Die Weckschwelle erhöht sich entsprechend der Stadien. Bedingt durch die Inhibierung thalamocorticaler Neurone durch GABA wird die Verarbeitung von Reizen aus der Umwelt gehemmt und das Bewusstsein trübt sukzessiv ein (Steriade, 2001). Im Verlauf der Nacht wiederholt sich der Schlafzyklus vier- bis fünfmal. Ein Zyklus, bestehend aus NREM- und REM-Schlaf, wird als „basic rest activity cycle“, kurz BRAC, bezeichnet. In der ersten Hälfte der Nacht überwiegt der NREM-Schlaf, während in der zweiten Hälfte der Nacht der REM-Schlaf dominiert. Die ersten drei Schlafzyklen werden als Kernschlaf bezeichnet. Den Kernschlaf benötigt der Mensch zur Vitalerhaltung. Die darauf folgenden Schlafzyklen werden als Optional- oder Füllschlaf bezeichnet. Bei Deprivation von Optionalschlaf treten kaum schwerwiegende gesundheitliche Folgeschäden auf, jedoch werden negative Auswirkungen auf die Vigilanz und Wahrnehmung beschrieben.

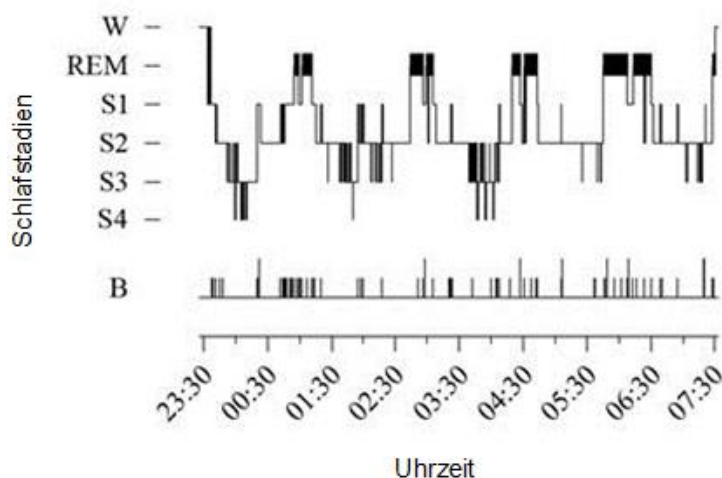


Abbildung 2: Idealisiertes Hypnogramm eines gesunden Erwachsenen. Es werden die verschiedenen Schlafstadien in Abhängigkeit der Zeit (h) gezeigt. (Erhebung der Arbeitsgruppe)

Es wird angenommen, dass die ultradiane Rhythmik des NREM- und REM-Schlafes von aminergen und cholinergen Neuronen des Mesopontins gesteuert wird. Die Aktivierung des cholinergen Systems stimuliert REM-Schlaf, gleichzeitig werden die aminergen Zellen des Nucleus raphé und Locus coeruleus gehemmt. Im NREM-Schlaf lässt die cholinerge Erregung nach. In Wachphasen ist hingegen das noradrenerge und serotonerge System dauerhaft aktiviert (Ralph et al., 1990; King et al., 1997).

NREM- und REM-Schlaf unterscheiden sich im Folgenden: Der SWS hat vor allem regenerative, energiespeichernde Funktionen. Bei starker körperlicher Anstrengung oder Schlafdeprivation wird durch die vermehrte Akkumulation von Adenosin zuerst SWS nachgeholt. Bei der körperlichen und kognitiven Entwicklung spielt dies eine entscheidende Rolle. Tiefschlaf stimuliert die Sekretion von Wachstumshormonen (STH) und hemmt die Ausschüttung von Stresshormonen (Cortisol, ACTH). Die verminderte Stresshormonausschüttung während dem SWS fördert die Bildung immunkompetenter Zellen. Weder NREM- noch REM-Schlaf sind ein inaktiver Prozess. Mentale Aktivität wurde sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf beobachtet. Die neuronale Aktivität korrelierte mit der zerebralen Durchblutung. Kety et al. zeigte bei Katzen, dass während des Schlafes die Durchblutung lediglich um 20 % abnahm. Im NREM-Schlaf werden die Gedanken eher als abstrakt und rational beschrieben. Mit REM-Schlaf wird auch intensiveres und halluzinogenes Träumen in den frühen Morgenstunden verbunden (Fosse et al., 2003). Die Atonie, die während des paradoxen Schlafes auftritt, wird durch eine Paralyse der quergestreiften Muskulatur durch Hemmung der Motoneurone erklärt.

Im Verlauf des Lebens verändert sich das Schlafprofil. Neugeborene weisen einen hohen Anteil an REM-Schlaf (50 %) auf. Mit zunehmendem Alter nimmt nicht nur die Gesamtschlafzeit ab, der Anteil des REM-Schlafes nimmt bis zum jungen

Erwachsenenalter bis zu 25 % ab (Hobson, 1989). Der hohe REM-Anteil bei Säuglingen kann auf eine Rolle des REM-Schlafes in der Entwicklung des ZNS hindeuten. Bei Säuglingen zeigt sich im Vergleich zu Erwachsenen eine verminderte Reizwahrnehmung der Außenwelt. Das Träumen während dem REM-Schlaf stellt einen internen Reiz dar und könnte die verminderten externen Reize der Umwelt ausgleichen.

In der Zwei-Prozess-Hypothese nach Peigneux et al. fördert NREM-Schlaf die deklarative Gedächtnisbildung. Im NREM-Schlaf erfolgt die Informationsspeicherung über einen hippocampalen-neocorticalen Informationsfluss. Dabei erfolgt eine Langzeit-potenzierung im Neocortex (Buzsáki, 1996). REM-Schlaf verbessert speziell das prozedurale Gedächtnis (Stickgold et al., 2001).

1.2.2 Metabolische Abläufe während des Schlafes unter besonderer Berücksichtigung von Ghrelin

Die endogene Rhythmik, die auf eine Periodenlänge von 24 Stunden synchronisiert ist, unterliegt einer Vielzahl von Stoffwechselreaktionen. Durch Projektion des SCN in verschiedene neuronale Strukturen des Hypothalamus, passen sich viele physiologische Prozesse der zirkadianen Rhythmik des SCN an. Nicht nur der Schlaf, sondern auch die Sekretion von Hormonen (Cortisol, STH) oder auch die Körpertemperatur folgt dem zirkadianem Zyklus. Ein regelmäßiger Wach-Schlaf-Rhythmus ist Voraussetzung für einen ausgeglichenen Hormonhaushalt. Bei längeren Wachphasen wurde aufgrund des physiologischen Stresses ein erhöhter Glucosemetabolismus beobachtet (Tononi & Cirelli, 2001).

Ghrelin unterliegt einer ultradianen Rhythmik und zeigt einen nächtlichen Anstieg (Schüssler et al., 2006). Die Wirkung von externer Ghrelingabe auf den Schlaf hängt vom Zeitpunkt der Gabe und vom Geschlecht des Probanden ab. Bei peripherer Ghrelingabe kurz vor dem Schlafbeginn wurde bei jungen Männern eine Stimulation des SWS in der ersten Hälfte der Nacht und eine Hemmung des REM-Schlafes in der zweiten Hälfte der Nacht beobachtet (Weikel et al., 2003). In einer Studie des Max-Planck-Instituts wurde gezeigt, dass Ghrelin diesen tiefschlaffördernden Effekt bei Frauen nicht verursacht (Kluge et al., 2007a).

Unter physiologischen Bedingungen hat Ghrelin keine Auswirkungen auf das Schlafprofil (Schüssler et al., 2006). Hormone der HPA-Achse und des somatotropen Systems sind an der Regulation des Schlafes beteiligt. GHRH, auch ein stimulierender Faktor von STH, zeigt ebenfalls Geschlechterunterschiede. Bei Männern erhöht es den Anteil an NREM-Schlaf, bei Frauen senkt es ihn hingegen (Steiger et al., 1992; Antonijevic et al., 2000). CRH führt zu Schlaflosigkeit und senkt den SWS-Schlaf (Holsboer et al., 1988; Vgontzas et al., 2001). Die genaue Interaktion zwischen Ghrelin, GHRH und CRH in der Schlafregulation ist nicht bekannt.

Ghrelin stimuliert die nächtliche Somatotropinsekretion, um den Glukosestoffwechsel während des Schlafes zu regulieren. STH hat eine anabole Wirkung und ist an der Aufrechterhaltung des Glucosespiegels während Fastenperioden beteiligt (Zhao et al.,

2010). Die regulierende Funktion von STH in Bezug auf den Glucosemetabolismus könnte den nächtlichen Anstieg von Ghrelin erklären.

Auswirkungen von Schlafmangel

Die metabolische Gesundheit hängt nicht nur von Faktoren wie Ernährungsverhalten oder körperlicher Betätigung ab. Schlafmangel oder unregelmäßige Schlafgewohnheiten wurden mit Übergewicht und gestörtem Glucosestoffwechsel in Verbindung gebracht (Hall et al., 2008). Das metabolische Syndrom stellt eine Kombination verschiedener ernährungsbedingter Erkrankungen dar. Dazu zählen Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und abdominale Adipositas. Hall et al. beschrieb, dass sowohl die Schlafdauer, als auch die Schlafqualität eine Rolle spielte. Bei einer Schlafdauer unter sechs Stunden und über acht Stunden steigt das Risiko an dem metabolischen Syndrom zu erkranken deutlich an (Buxton & Marcelli, 2010).

Der physiologische nächtliche Anstieg von Ghrelin wird durch eine reduzierte Schlafdauer vermindert (Dzaja et al., 2004). Spiegel et al. berichtete über erhöhte Ghrelinwerte während des gesamten folgenden Tages, vor allem am Nachmittag (Spiegel et al., 2004). Akuter Schlafmangel korreliert mit erhöhten Ghrelinwerten und chronischer Schlafmangel wird mit sinkenden Leptinwerten in Verbindung gebracht (Taheri et al., 2004). Schlafmangel verursacht einen appetitfördernden Effekt (Killick et al., 2012). Nach verkürzter Schlafdauer führen die erhöhte Energiezufuhr zusammen mit dem vermindertem Bewegungsdrang zu einer Gewichtszunahme (Nogueiras et al., 2008; Castañeda et al., 2010). Des Weiteren führt nicht nur die erhöhte Quantität des Essens zur Gewichtszunahme, sondern auch das bevorzugte Essen von fettreichen, hochkalorischen Lebensmittel nach dem Schlafentzug (Dinges & Chugh, 1997).

2 Fragestellung

Die Regulation des Essverhaltens unterliegt insbesondere beim Menschen sehr komplexen physiologischen und psychischen Abläufen. Dabei spielen hormonelle Faktoren wie Ghrelin eine wichtige Rolle, indem sie die Nahrungsaufnahme stimulieren oder drosseln. Zudem hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass der Schlaf-Wach-Rhythmus Einfluss auf die Energieaufnahme und -abgabe ausübt. Darüber hinaus interagiert er mit der Sekretion und Wirkung von Hormonen. Vor diesem Hintergrund sollten in dieser humanexperimentellen Studie im Messwiederholungs-Design anhand der intravenösen Gabe von Ghrelin während des nächtlichen Tiefschlafs folgende Fragestellungen untersucht werden:

Hat intravenöse Gabe von Ghrelin während des Nachtschlafes einen protrahierten Effekt auf den morgendlichen Hunger und die Nahrungsaufnahme? Mithilfe eines umfangreichen Test-Frühstückbuffets wird die Nahrungsaufnahme gemessen. Die subjektive Beurteilung des Hunger- und Sättigungsgefühls erfolgt durch Fragebögen.

Verbessert die intravenöse Gabe von Ghrelin während des Nachtschlafes das Gedächtnis für die Nahrungsaufnahme, die kurz vor dem Schlaf stattgefunden hat? Diese Frage wird mithilfe eines Fingerfood-Buffets bearbeitet, welches die Probanden vor dem Schlaf essen und dessen Bestandteile sie nach dem Schlaf aufzählen sollen.

Welche Effekte hat Ghrelin auf den Glucose-, Glukokortikoid- und Wachstumshormonstoffwechsel? Im Sinne einer Positivkontrolle soll geprüft werden, ob intravenös appliziertes Ghrelin zu einem akuten Anstieg der Wachstumshormonkonzentration im Serum führt. Durch Messung der nächtlichen Glucose- und Insulinkonzentrationen wird der Einfluss von Ghrelin auf den Glucosestoffwechsel untersucht. Es soll eine in der Literatur bereits beschriebene Erhöhung der Glucosekonzentration und Senkung der Insulinkonzentration durch externe Ghrelingabe bestätigt werden. Des Weiteren wird geprüft, ob die Verabreichung von Ghrelin einen förderlichen Effekt auf die Cortisolausschüttung hat.

Inwiefern beeinflusst intravenös appliziertes Ghrelin das Schlafprofil bei Männern? Vor dem Hintergrund von Vorläuferarbeiten wird mit Hilfe der polysomnographischen Aufzeichnung des Schlafes geprüft, ob die Dauer und Verteilung der Schlafstadien beeinflusst werden.

In der Parallelarbeit von Anita Hartel wird die Wirkung von Ghrelin auf die schlafassoziierte Konsolidierung nicht nahrungsbezogener Gedächtnisinhalte untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Über eine Rundmail des Zentrums für Datenverarbeitung der Universität Tübingen wurden die Versuchspersonen rekrutiert. An der Studie nahmen 16 männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 31 Jahren teil. Um die Homogenität der Versuchsergebnisse zu erhöhen und Varianz durch hormonelle Zykluseinflüsse zu reduzieren, wurden nur Männer eingeschlossen. Der BMI bewegte sich in einem Rahmen von 20 bis 25. Es wurde ein regelmäßiger Schlafrhythmus (keine Schichtarbeit) vorausgesetzt. Anamnestisch wurden chronische Erkrankungen und Nikotin- und Drogenkonsum ausgeschlossen. Um die körperliche Gesundheit sicherzustellen wurden bei einer Voruntersuchung der Blutdruck und der Puls gemessen sowie ein kleines Blutbild angefertigt. Ein diätfokussiertes Essverhalten wurde mit Hilfe des Lebensstilfragebogens ausgeschlossen. Die psychische Gesundheit wurde mit dem SCL-90-R Fragebogen bestätigt.

Die Versuchspersonen wurden im Zuge einer Voruntersuchung mündlich durch den Studienarzt und schriftlich über den Versuchsablauf und die Nebenwirkungen von Ghrelin aufgeklärt. Ebenso sicherten die Probanden schriftlich zu, während des Zeitraumes der Versuchsreihe kein Blut zu spenden und keine Drogen oder Medikamente einzunehmen. Die Versuchsteilnehmer erklärten sich bereit, 24 Stunden vor dem Versuchstag keinen Alkohol zu trinken, keinen Mittagschlaf zu machen und wenige Stunden vor dem Versuch keinen Kaffee oder Essen zu sich zu nehmen. Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät begutachtete die Studie ohne Einwände (AZ 086/2014BO1, Bescheid vom 18.6.2014). Die Probanden erhielten nach Beendigung der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 150 Euro.

3.2 Studiendesign und Versuchsablauf

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie im Cross-over-Design, so dass jeder Proband seine eigene Kontrolle darstellte. Vor den Experimentalnächten fand eine Eingewöhnungsnacht (22:00 bis 8:00 Uhr) statt, die zur Gewöhnung an die Versuchsbedingungen dienen sollte und nicht mit in die Auswertung aufgenommen wurde. Den Probanden wurden eine Venenverweilkanüle und Elektroden für die Polysomnographie und das EKG angelegt.

Der Abstand zwischen der Eingewöhnungsnacht und den Experimentalnächten sollte nicht länger als eine Woche betragen. Die Probanden wurden in jeweils zwei Versuchsnächten (19:00 bis 10:00 Uhr) untersucht, dabei wurde in einer Nacht Ghrelin und in der anderen Nacht ein Placebo verabreicht. Der Zeitraum zwischen den Versuchsnächten betrug mindestens vier Wochen.

Nach Ankunft des Probanden um 19:00 Uhr wurde eine Befragung durchgeführt, in der die Einschlaf- und Aufstehzeit, die Art und Uhrzeit der letzten Mahlzeit, das Vorliegen von Prüfungsstress und das subjektive Wohlbefinden eruiert wurden.

Die regelmäßigen Blutabnahmen erfolgten über eine Venenverweilkanüle, die den Probanden am Versuchsabend gelegt wurde. Sowohl am Abend als auch am darauffolgenden Morgen wurden Fragebögen zur subjektiven Befindlichkeit (VAS, MDBF), momentanen Schläfrigkeit (SSS) und Schlafqualität (SF-A/R) vorgelegt. Die Gedächtnistests (Essensgedächtnis, Fingertapping, Wortpaare und Zahlennachsprechen) wurden am Abend durchgeführt und am nächsten Morgen nochmals abgerufen. Im Anschluss an die kognitiven Tests erfolgte das Fingerfoodbuffet. Dabei verzehrte der Proband in einer zufälligen Reihenfolge 27 Lebensmittelsticks.

Neben dem EKG wurden dem Probanden Elektroden für die Polysomnographie geklebt. Bevor das Licht um 23:00 Uhr ausgemacht wurde, erfolgten Tests zur Ableitung des EOG und EMG. Das EEG wurde die gesamte Schlafdauer aufgezeichnet. Die Schlafgelegenheit betrug in beiden Nächten acht Stunden (23:00 bis 7:00 Uhr). Während der Nacht wurde das Blut vom Nebenzimmer aus entnommen. Im Tiefschlaf wurde das acylierte Ghrelin bzw. das Placebo injiziert. Durch Analyse der Polysomnographie konnte die erste Applikation des Ghrelin im Tiefschlaf zeitlich abgestimmt werden. Mögliche Nebenwirkungen der Hormongabe auf das Herz-Kreislauf-System konnten anhand einer EKG-Aufzeichnung detektiert werden. Der Studienarzt blieb zur Überwachung des Probanden die gesamte Zeitspanne der Ghrelingabe (23:00 bis 01:30 Uhr) anwesend. Das Wecken des Probanden erfolgte nicht in der Tiefschlafphase oder REM-Phase. Dies verursachte abweichende Aufweckzeiten von ca. einer halben Stunde.

Am darauffolgenden Morgen wurden die Lerninhalte des Vorabends überprüft. Am Morgen wurde ein Frühstücksbuffet zur Verfügung gestellt. Ohne vorherige Aufklärung wurden die Lebensmittel vor und nach dem Verzehr gewogen, um so die genaue Differenz der verspeisten Nahrungsmittel zu errechnen. Es wurde vorab nicht erklärt, dass die quantitative Nahrungsaufnahme mit Hilfe des Frühstücksbuffets gemessen wurde. Die Tabelle 4 bietet eine chronologische Übersicht über den Versuchsablauf. Nachdem der Proband beide Versuchsnächte absolviert hatte, erfolgte eine vollständige Aufklärung des Studieninhaltes.

Tabelle 4:Übersicht des Versuchsablaufs

Uhrzeit	Versuchsablauf	
19:00	Ankunft des Probanden im Schlaflabor	
19:10	Anamnese	
19:20	Applikation der Venenverweilkanüle	
19:35	VAS-, MDBF-, PFS-Fragebogen	
20:00	Fingertapping	Blutabnahme
20:15	Wortpaare	
20:30	Zahlennachsprechen	Blutabnahme
20:40	Fingerfood-Buffer	
21:30	VAS-, MDBF-Fragebogen	Blutabnahme
21:35	Applikation der Elektroden	
22:00	VAS-, MDBF-Fragebogen	Blutabnahme
22:20		Blutabnahme
22:30	VAS-, MDBF-, SSS-Fragebogen	
22:35	Start der EEG-Aufzeichnung	
22:40		Blutabnahme
23:00	Licht aus, Proband schläft	Blutabnahme
23:30	Injektion von 50µg Ghrelin/Placebo	Blutabnahme
23:35		Blutabnahme
23:40		Blutabnahme
23:45		Blutabnahme
00:00	Injektion von 50µg Ghrelin/Placebo	Blutabnahme
00:15		Blutabnahme
00:30	Injektion von 50µg Ghrelin/Placebo	Blutabnahme
00:45		Blutabnahme
01:00	Injektion von 50µg Ghrelin/Placebo	Blutabnahme
01:15		Blutabnahme
01:45		Blutabnahme
02:25		Blutabnahme
03:05		Blutabnahme
03:45		Blutabnahme
04:25		Blutabnahme
05:05		Blutabnahme
05:45		Blutabnahme
06:25		Blutabnahme
07:00	Licht an, Proband wird geweckt Ende der EEG- Aufzeichnung	
07:05	Entfernung der Elektroden, VAS-, MDBF-, SSS-, SF-A/R-Fragebogen	Blutabnahme
07:30	Abruf Fingertapping	
07:45	Abruf Wortpaare	
07:55	Abruf Zahlennachsprechen	
08:05	Abruf Fingerfood-Buffer	
08:40	VAS-, MDBF-Fragebogen	
08:45	Frühstück	

09:10		Blutabnahme
09:15	Entfernung der Venenverweilkanüle VAS-, MDBF-Fragebogen	
09:20	Proband schätzt ein, ob er Ghrelin oder Placebo appliziert bekommen hat	
09:30	Nach Abschluss der Studie: vollständige Aufklärung des Probanden	

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 Ghrelinverabreichung

Die Applikation der Substanz (cGMP-Qualität von der Firma Bachem) erfolgte intravenös durch den Studienarzt. Insgesamt wurden 200 µg acyliertes Ghrelin, aufgeteilt auf vier Dosen je 50 µg appliziert. Die erste Gabe erfolgte mit Eintritt des Tiefschlafs (Stadium 3 und 4), die weiteren Dosen wurden entsprechend des Zeitplanes alle 30 Minuten appliziert.

Bei externer Gabe niedriger Dosen Ghrelin bestand ein geringes bis kein Risiko an unerwünschten Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Verabreichung von höheren Dosen waren erhöhte gastrointestinale Aktivität, Müdigkeit, Durstgefühl und Erythembildung (Margaret et al., 2013). Schwerwiegende lokale oder systemische Nebenwirkungen, wie Pneumonie, wurden in vernachlässigender Anzahl in Studien mit vorerkrankten Probanden beobachtet. Die auftretenden Effekte waren nicht eindeutig auf die Gabe von Ghrelin zurückzuführen (Miki et al., 2012).

3.3.2 Bestimmung der Blutparameter

Dem Probanden wurde eine Venenverweilkanüle (Kanüle Verweil Vasofix 18G, Braun Melsungen) am Handrücken oder Unterarm appliziert. An der Braunüle wurden ein Dreiwegehahn (Braun Melsungen) und ein Verlängerungsschlauch (Heidelberger Verlängerung 150 cm, Angiokard) angebracht. So konnte vom Nachbarzimmer aus Blut abgenommen und Ghrelin/Placebo injiziert werden, ohne den Probanden im Schlaf zu stören. Um eine Thrombosierung des Schlauches und der Braunüle zu verhindern, wurde ein Infusionsbeutel mit NaCl 0,9 % (Fresenius) angeschlossen. Bei der Blutentnahme wurden die ersten 4 ml verworfen (Volumen im Verlängerungsschlauch). Die Laborparameter Cortisol, C-Peptid, Insulin, Somatotropin, Glucose und Laktat sowie acyliertes/desacyliertes Ghrelin wurden gemessen.

Zur Bestimmung von Cortisol, C-Peptid, Insulin und Somatotropin wurden 2,7 ml Blut abgenommen (S-Monovette, 2,6 ml, Plasma-Lithium-Heparin, Sarstedt, Nümbrecht). Zur Bestimmung von Laktat und Glucose wurden 2,6 ml entnommen (S-Monovette, Plasma-Fluorid, Sarstedt). Es wurden jeweils 2,7 ml Blut in EDTA-Monovetten (Sarstedt, Inhalt: Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure) zur Bestimmung von Ghrelin

aus dem Plasma eingefüllt. Anschließend erfolgte die Zentrifugation. Es wurden die EDTA-Monovette bei 4°C 15 Minuten lang (1000 x g, 2492 rpm Radius 144 mm), die EDTA-Monovette zur Bestimmung von Ghrelin bei 4°C zehn Minuten lang (2000 x g, 144 mm Radius) und die Serum-Monovetten bei -20 °C zehn Minuten lang (2500 x g, 3980 rpm und 144 mm Radius) zentrifugiert. Daraufhin wurde das Plasma in Eppendorfhütchen abpipettiert. Nach Abpipettieren des Plasmas wurden in die Eppendorfhütchen zur Bestimmung von unacyliertem (totalem) und acyliertem Ghrelin jeweils 50 µl Salzsäure hinzugegeben. Die Proben wurden in Kryo-Boxen bei -20°C stehend eingefroren. Zeitnah erfolgte eine Umlagerung in eine -80°C Truhe.

Die Bestimmung von Cortisol, C-Peptid und Insulin erfolgte mit dem Immunoassay-System (ADVIA Centaur XPT) der Firma Siemens Healthcare Diagnostics. Die Bestimmung von Somatotropin erfolgte mit dem Immunoassay-System (Immulite 2000 XPI Immunoassay-System) der Firma Siemens Healthcare Diagnostics. Die Parameter Glucose und Laktat wurden mit Hilfe des „ADVIA Chemistry XPT“ klinisch-chemischen Analysesystem nach der Hexokinase- und kolorimetrischen Lactatoxidase-Methode der Firma Siemens Healthcare Diagnostics bestimmt. Ghrelin wurde nach dem von Boehringer Ingelheim (Biberach) modifizierten „One-Step Sandwich“-ELISA-Verfahren (SpiBio, Frankreich) bestimmt. Die Bestimmungsgrenze betrug bei acyliertem sowie bei unacyliertem Ghrelin 3,92 pgEq/mL. Der Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug jeweils 40%. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug für acyliertes Ghrelin 21-23%, für unacyliertes Ghrelin 10-15%.“

3.3.3 Deklaratives Gedächtnis für Nahrungsaufnahme (Fingerfood-Buffer)

Das Buffet bestand aus 27 vorgegebenen Lebensmittelsticks, die jeweils aus zwei Bestandteilen im Schema A-B-A angeordnet waren. Es gab für die Versuchsnächte zwei unterschiedliche Versionen, welche in der in Voruntersuchungen getesteten Appetitlichkeit der Nahrungsbestandteile und im Gesamtkaloriengehalt übereinstimmten. Die Sticks wurden dem Probanden nach einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Er hatte jeweils etwa eineinhalb Minuten Zeit, den Stick zu verzehren. Insgesamt durfte der Verzehr von drei Sticks abgelehnt werden, die restlichen 25 Sticks mussten gegessen werden. Bei der Präsentation des Sticks wurde der Proband gefragt, ob er alle Zutaten des Sticks erkenne. Daraufhin folgte die Bewertung des Sticks nach optischem Eindruck, Geruch und Geschmack auf einer Skala von 1 (nicht schmackhaft) bis 10 (sehr schmackhaft). Es wurde darauf hingewiesen, sich die Zutaten und die Anordnung auf dem Stick einzuprägen. Auf diese Weise wurde das nahrungsbezogene deklarative Gedächtnis getestet.

Am nächsten Morgen wurden die Lebensmittelpaare nach dem Prinzip des „cued-recall“ abgefragt. Dabei wurde jeweils eine Zutat des Sticks angegeben und die weitere Zutat musste korrekt ergänzt werden. Weiterhin wurde die Reihenfolge der Bestandteile auf dem Stick abgefragt und die Konfidenz der Aussagen auf einer Skala von 1 („sehr unsicher“) bis 10 („absolut sicher“) überprüft. Zuletzt wurde abgerufen, ob der Stick verzehrt wurde oder nicht.

Weiterhin wurden den Probanden am nächsten Morgen digitale Bilder der verzehrten Lebensmittelsticks nochmals vorgelegt. Nun sollten die Zutaten einzeln und die Kombination der Zutaten auf dem Stick in Bezug auf Schmackhaftigkeit auf einer Skala von 1 (nicht schmackhaft) bis 10 (sehr schmackhaft) bewertet werden.

In der Parallelarbeit von Anita Hartel werden die Aufgaben zur Testung der nicht nahrungsbezogenen Gedächtniskonsolidierung ausführlich beschrieben. Um Effekte auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung zu messen, wurden Wortpaare erlernt und später abgefragt. Die Aufgabe des Fingertapping zielte auf die prozedurale Gedächtnisleistung ab. Das Zahlensprechen ist eine Aufgabe aus dem Hamburg-Wechsler Intelligenz-Inventar.

3.3.4 Nahrungsaufnahme und hedonischer Hunger

Am auf die Versuchsnacht folgenden Morgen bekam der Proband ein Testfrühstück vorgesetzt (Hallschmid et al., 2010), von dem er ohne Zeitbeschränkung ad libitum essen durfte. Dieses Testfrühstück war bei beiden Experimentalnächten dasselbe.

Tabelle 5: Übersicht der Zusammensetzung des Testfrühstücks

Lebensmittel	Gewicht (g)	Energiegehalt (kcal)	Kohlenhydrate (g)	Fett (g)	Protein (g)
Zucker	24	98	24	0	0
Milch 3,5% Fett	750	491	36	26,3	24,8
Erdbeermilch	200	167	18,2	6,8	7,4
Orangensaft	400	173	36	1	4
Brötchen (hell)	240	275	122,4	3,4	6,3
Vollkornbrot	165	360	71	2,3	12
Weißbrot	30g	72	14,6	0,4	2,2
Butter	120	928	0,7	99,8	0,8
Konfitüre	50	147	35,8	0,1	0,1
Nutella	40	218	21,6	12,8	2,8

Honig	40	123	30	0	0
Geflügelwurst	40	74	0,1	4,3	8,3
Schnittkäse 45% Fett i. Tr.	100	374	0,1	29,2	25,5
Philadelphia	33	87	0,6	7,8	3
Kräuterfrischkäse	40	124	1	11,6	3,2
Fruchtquark	125	140	19,3	3,3	7,7
Vanillepudding	125	134	20,8	3,8	3,5
Apfel	195	104	22,2	1,2	0,6
Banane	179	168	38,3	0,4	2
Birne	140	78	17,4	0,4	0,7
Orange	180	72	15	0,4	1,8
Mandarine	80	35	8,2	0	0,5
gesamt	3.330	4.462	553,4	225,5	123,4

Das Frühstück wurde in mehr als ausreichenden Mengen angeboten, um entsprechenden Messspielraum zu erzielen. Um einen genauen Gesamtkaloriengehalt des verzehrten Frühstücks zu erhalten, wurden die Lebensmittel vor und die verbliebenen Nahrungsmittel nach dem Frühstück abgewogen, um die Differenz berechnen zu können. Um die Werte am darauffolgenden Versuchstag nicht zu verfälschen, erfolgte das Abwiegen der Nahrungsmittel in Unwissenheit des Probanden.

„Power of Food Scale“-Fragebogen (PFS-Fragebogen)

Mit Hilfe des PFS-Fragebogens (Lowe et al., 2009) konnte der mit Lust und Freude bedingte, assoziierte Hunger untersucht werden. Es wurden Aussagen zu Genuss, Vorfreude und visuellen/olfaktorischen Reizen in Bezug auf Nahrungsmittel vorgegeben, die der Proband auf einer Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 5 (stimme voll und ganz zu) beurteilen sollte.

Visuelle Analogskala (VAS-Fragebogen)

Der VAS-Fragebogen diente zur Beurteilung des subjektiven Empfindens des Hunger- und Sättigungsgefühls, was auch das momentane Bedürfnis nach süßem oder deftigem Essen einschloss. Ebenso wurden Fragen über das subjektive Wohlbefinden (Angst, Stress und Schläfrigkeit) gestellt. Die Bewertung erfolgte auf unskalierten 10 cm langen Linien, wobei links überhaupt nicht und rechts extrem darstellte. Die Markierung erfolgte durch ein Kreuz oder vertikalen Strich auf der Linie. Bei der Auswertung wurde mit Hilfe eines Lineals die Markierung exakt ausgemessen.

3.3.5 Befindlichkeit und Kontrollmaße

Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF-Fragebogen)

Der MDBF-Fragebogen (Steyer et al., 1997) misst die aktuelle psychische Befindlichkeit des Probanden. Insgesamt wurden 12 Items zu gute/schlechte Stimmung (GS), Wachheit/Müdigkeit (WM) und Ruhe/Unruhe (RU) bewertet. Der Proband sollte Angaben zu folgenden Empfindungen machen: zufrieden, ausgeruht, ruhelos, schlecht, schlapp, gelassen, müde, gut, unruhig, munter, unwohl und entspannt. Die Beurteilung erfolgte auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis zu 5 (sehr). Der Fragebogen wurde in unterschiedlichen Abständen am Abend vier Mal und am darauffolgenden Morgen drei Mal vorgelegt.

3.3.6 Schlaf

Polysomnographie

Für die Applikation der Elektroden wurden die entsprechenden Hautpartien mit einem Desinfektionsmittel (Softasept N, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) entfettet und mit einem Peeling („Everi conductive and abrasive paste“, Spes Medica, Battipaglia, Italien) gereinigt. Die Elektroden wurden mit Elektrodenpaste (EC2 Electrode Cream, Natus Manufacturing Ltd., Galway, Irland) und mit Leukoplast fixiert.

Zur Ableitung der Polysomnographie wurden der unipolare Verstärker „Brain Amp DC“ und der bipolare Verstärker „Brain Amp ExG“ (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) mit der firmeneigenen Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products GmbH, München, Deutschland) verwendet. Zur Auswertung wurde eine Onlinefilterung für EEG und EOG 10 s–80 Hz und für EMG 0,1 s–100 Hz vorgenommen. Die Digitalisierungsrate betrug 250 Hz. Der Offlinefilter betrug bei allen Kanälen 50 Hz, zusätzlich 0,5 s–35 Hz für EEG und EOG, sowie 0,1 s–80 Hz für EMG. Um eine adäquate Bestimmung der Schlafstadien zu gewährleisten, wurden insgesamt neun Elektroden angebracht. Das EEG wurde über einen Kanal abgeleitet. Über die cerebrale Ableitung (C3 und C4) konnten gut K-Komplexe, Schlafspindeln, aber auch der α -Rhythmus registriert werden. Die Elektroden am Mastoid dienten als Referenz. Augenbewegungen wurden über zwei Kanäle registriert. Daher wurden für das EOG jeweils supra- und infraorbital Elektroden geklebt. Eine Referenzelektrode wurde über dem Nasion angebracht. Die Ableitung des EMG erfolgte über die Muskelaktivität des Musculus mentalis.

Zur Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems auf mögliche Nebenwirkungen des applizierten Hormons wurde der Proband mittels EKG überwacht. Die Haut wurde entsprechend des EOG, EMG und EEG vorbehandelt. Es wurde eine Elektrode im vierten Intercostalraum parasternal und im fünften ICR medioclavicular angebracht. Da die Studie doppelblind war, wurde das EKG in beiden Versuchsnächten auf Anomalien, die durch die Ghrelingabe bedingt sein könnte, analysiert.

Standford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) und Schlafragebogen-A (SF-A/R)

Der Stanford-Schläfrigkeits-Skala (Hoddes et al., 1973) wurde am Abend kurz vor dem Einschlafen und am Morgen kurz nach dem Aufwecken vorgelegt. Es wurden sieben Aussagen präsentiert. Der Proband kreuzte diejenige Aussage an, die am besten den Grad seiner momentanen Schläfrigkeit wiedergab.

Der Schlafragebogen-A (Görtelmeyer, 2011) wurde direkt nach dem Aufwachen am Morgen gestellt. Der Proband beantwortete Fragen zur Schlafqualität der letzten Nacht. Diese umfassten Einschlaf- und Durchschlafverhalten, Trauminhalte und Erholbarkeit nach dem Schlaf.

3.4 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) wiedergegeben. Die statistischen Analysen basierten auf Varianzanalysen (ANOVA) mit den Faktoren Behandlung (Ghrelin oder Placebo) und Zeitpunkt sowie gegebenenfalls weiteren parameterspezifischen Faktoren wie Makronährstoff, die ANOVA wurden nach dem Greenhouse-Geisser-Verfahren korrigiert. Die Werte zu einzelnen Zeitpunkten wurden mit Hilfe abhängiger T-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert $< 0,05$.

4 Ergebnisse

Es wurden jeweils die Ergebnisse der beiden Versuchsnächte (Ghrelin vs. Placebo) verglichen. Es wurden bei beiden Experimentalnächten die gleichen Bedingungen bezüglich des Raums und zeitlichen Versuchsablaufs geschaffen. Die Resultate können so auf die Verabreichung von Ghrelin bzw. Placebo zurückgeführt werden.

4.1 Probanden

An der Studie nahmen 16 männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 31 Jahren teil. Der BMI bewegte sich in einem Rahmen von 20 bis 25 (Tabelle 6). Chronische Erkrankungen physischer Art wurden durch eine Anamnese und ein Blutbild ausgeschlossen. Die psychische Gesundheit sowie ein gesundes Ess- und Schlafverhalten wurden durch Fragebögen bestätigt.

Tabelle 6: Probandencharakteristika

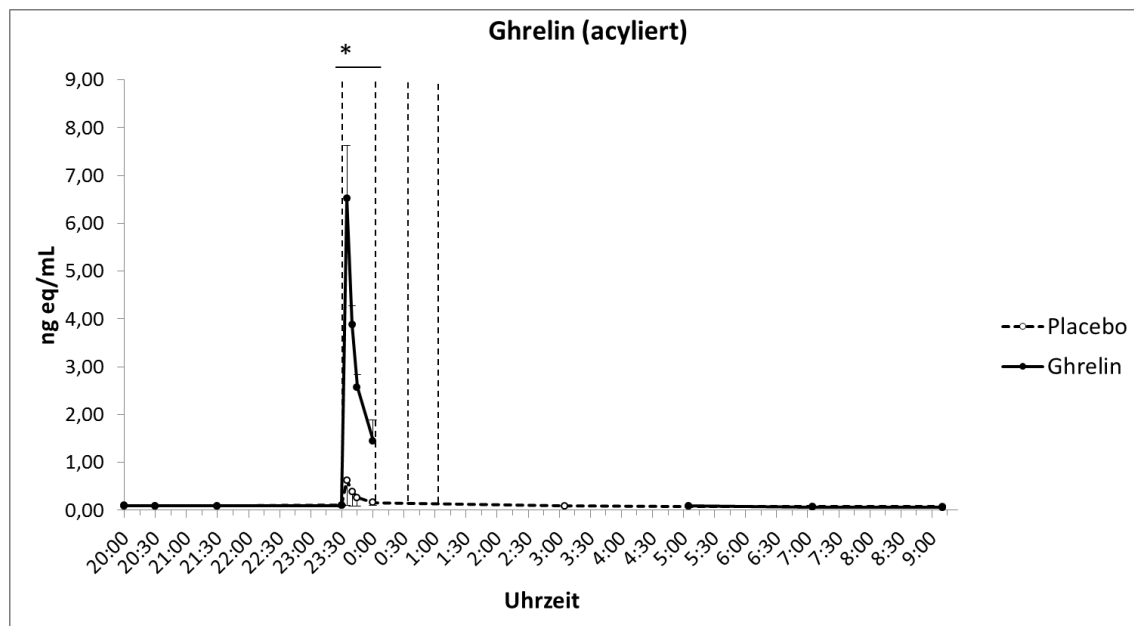
Proband-Nr.	Gewicht (in kg)	Größe (in Meter)	BMI	Alter
1	61,50	1,73	20,55	24
2	81,00	1,82	24,45	23
3	70,00	1,81	21,37	24
4	83,00	1,86	23,99	31
5	72,00	1,87	20,59	21
6	60,00	1,70	20,76	21
7	78,00	1,79	24,34	26
8	67,00	1,83	20,01	18
9	78,00	1,78	24,62	28
10	85,00	1,91	23,30	22
11	84,00	1,88	23,77	25
12	80,00	1,88	22,63	26
13	67,00	1,82	20,23	26
14	83,00	1,82	25,06	23
15	73,00	1,77	23,30	27
16	80,00	1,88	22,63	21
Mittelwert ± SEM	75,16 ± 2,03	1,82 ± 0,01	22,60 ± 0,44	24,13 ± 0,81

4.2 Blutparameter

4.2.1 Acyliertes / desacyliertes Ghrelin

Acyliertes Ghrelin

Es war ein deutlicher Anstieg des acylierten sowie des desacylierten Ghrelins um ca. 23:30 Uhr sichtbar. Dies lässt sich mit der ersten Dosis von 50 µg Ghrelin in der ersten Tiefschlafphase erklären. Die weiteren drei Gaben (jeweils 50 µg) erfolgten in einem Abstand von jeweils 30 Minuten. Da die zwischen 0:00 Uhr und 3:00 Uhr entnommenen Proben nicht auf Ghrelin analysiert wurden, ist keine Aussage über die entsprechenden Verläufe möglich. Dennoch ist es anzunehmen, dass die Folgedosen ähnliche Anstiege verursachten (Abbildung 4).

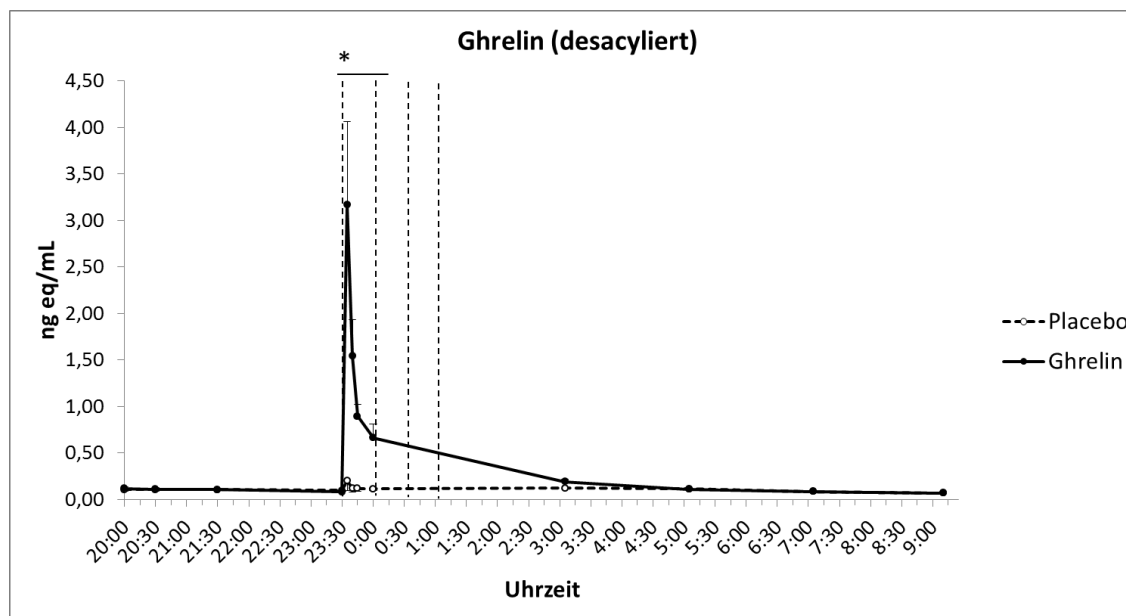


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	59,54	35,40	21,63
p-Wert	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Abbildung 4: Acylierte Ghrelinkonzentrationen während der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an. Für den Zeitraum zwischen 0:00 Uhr und 3:00 Uhr wurden keine Werte erhoben (p < 0,01 für alle Einzelvergleiche in diesem Zeitraum).

Desacyliertes Ghrelin

Die intravenösen Gaben von Ghrelin bewirkten einen starken Anstieg der Plasmakonzentrationen von desacyliertem (totalem) Ghrelin, der dem Anstieg im acylierten Ghrelin entsprach. Da die zwischen 0:00 Uhr und 3:00 Uhr entnommenen Proben wie oben beschrieben nicht auf Ghrelin analysiert wurden, ist auch hier keine Aussage über die entsprechenden Verläufe möglich. Der schnelle Abfall des Ghrelinspiegels um das Vierfache innerhalb von 30 Minuten (23:30 Uhr bis 0:00 Uhr) bestätigte die kurze Halbwertszeit von Ghrelin (Abbildung 5).

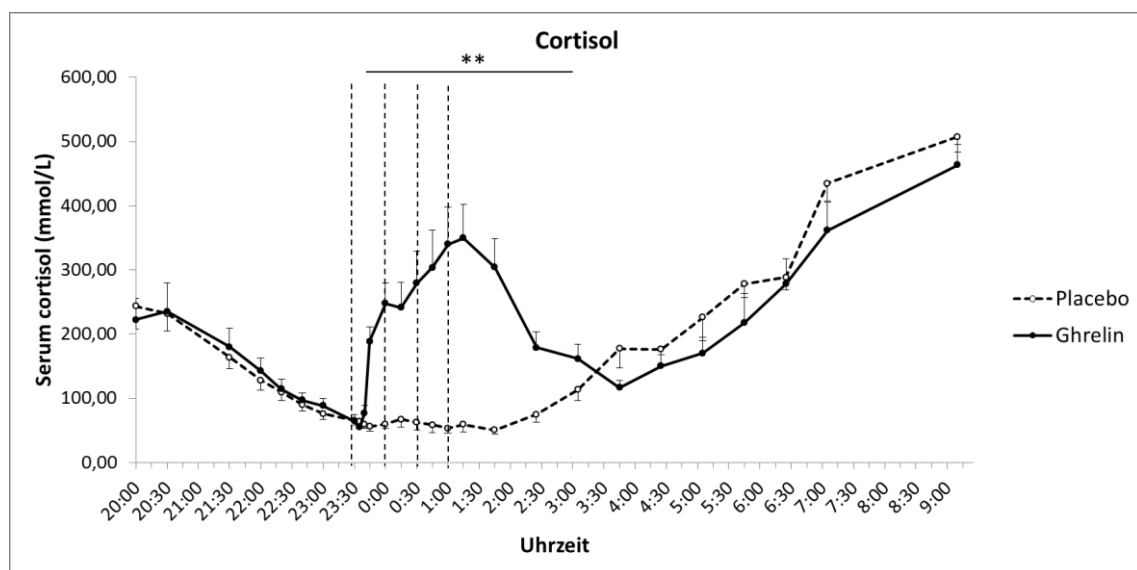


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	16,10	25,38	12,64
p-Wert	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Abbildung 5: Desacylierte Ghrelinkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Gabe von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an. Für den Zeitraum zwischen 0:00 Uhr und 3:00 Uhr wurden keine Werte erhoben ($p < 0,01$ für alle Einzelvergleiche in diesem Zeitraum).

4.2.2 Cortisol

Der Cortisolspiegel entsprach bei der Placebogabe dem physiologischen Nachtprofil. In der ersten Hälfte der Nacht sank der Cortisolspiegel, wobei er in der zweiten Hälfte der Nacht stieg und am Morgen sein Maximum erreichte. Kurz nach der ersten Ghrelininjektion war ein signifikanter Anstieg der Cortisolausschüttung zu vermerken. Dabei stieg das Cortisol mit jeder Ghrelingabe erneut und erreichte nach der letzten Gabe seinen Höhepunkt. Nach zwei Stunden entsprachen die Werte wieder dem physiologischen Verlauf in der Nacht (Abbildung 6).

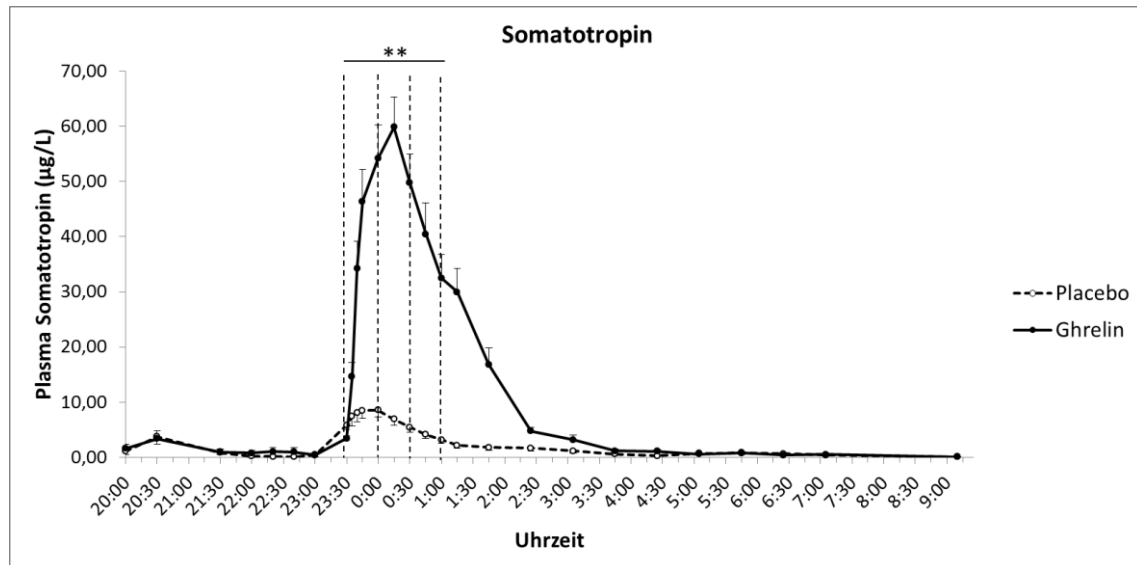


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	11,88	11,01	6,12
p-Wert	0,000	0,002	0,000

Abbildung 6: Cortisolkonzentrationen im Serum im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Es war ein signifikanter Anstieg der Cortisolausschüttung unter Ghrelin zu beobachten. Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an ($p < 0,01$ für alle Einzelvergleiche in diesem Zeitraum).

4.2.3 Somatotropin

Es war ein signifikanter Anstieg von Somatotropin bei intravenöser Gabe von Ghrelin zu beobachten. Die Konzentrationen nahmen nach den ersten beiden Gaben von Ghrelin (23:30 Uhr und 0:00 Uhr) zu und erreichten nach der zweiten Gabe ihren Höhepunkt (0:15 Uhr). Daraufhin fielen sie stetig ab, bis sie nach eineinhalb Stunden nach der letzten Injektion wieder ihren Ausgangswert erreichten (Abbildung 7).

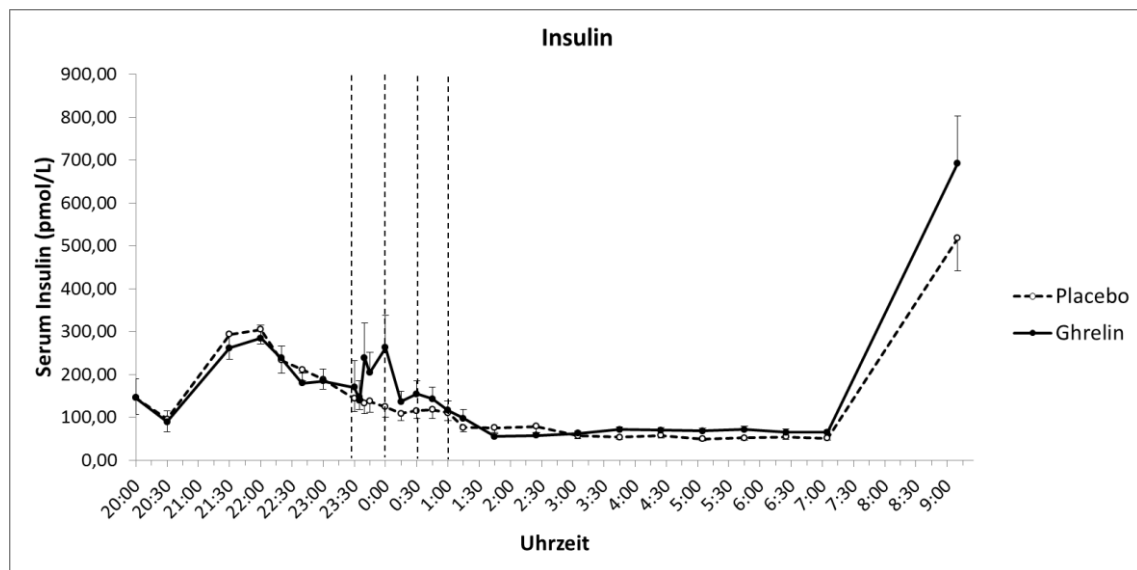


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	11,74	83,67	8,01
p-Wert	0,000	0,000	0,000

Abbildung 7: Somatotropinkonzentrationen im Serum im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Es war ein signifikanter Anstieg der GH-Ausschüttung unter Ghrelin zu beobachten. Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an ($p < 0,01$ für alle Einzelvergleiche in diesem Zeitraum).

4.2.4 Insulin

Von einem niedrigen Ausgangswert ausgehend war am Abend ein leichter Anstieg der Insulinkonzentrationen bis 22:00 Uhr zu beobachten. Danach fielen die Werte stetig ab, wobei sie von 2:00 Uhr bis 7:00 Uhr gleichbleibend niedrig waren. Es erfolgte ein Anstieg der Insulinausschüttung bis zum letzten Messpunkt (9:00 Uhr), wobei dort mahlzeitbedingt die Höchstwerte erreicht wurden. Bei Ghrelingabe war ein geringfügiger, nicht signifikanter Anstieg von Insulin während der Injektionen sichtbar (Abbildung 8).

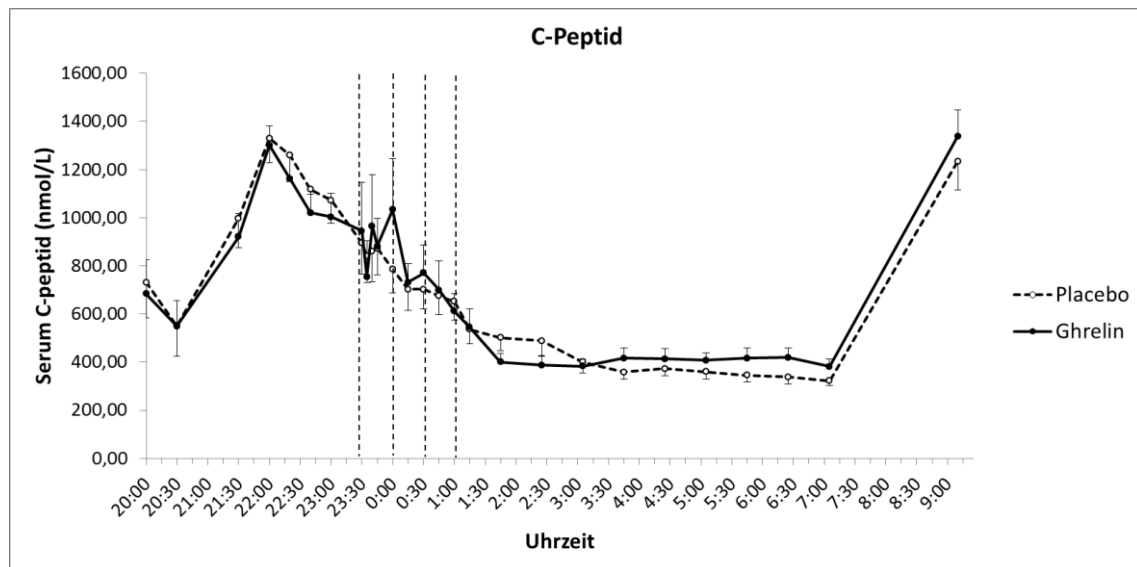


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	103,45	63,63	105,19
p-Wert	0,000	0,676	0,150

Abbildung 8: Insulinkonzentrationen im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar. Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an.

4.2.5 C-Peptid

Als Metabolit des Insulinstoffwechsels korrelierte der physiologische nächtliche Verlauf der C-Peptidkonzentration mit dem Nachtprofil von Insulin (siehe oben). Es war ebenso ein zu vernachlässigender Anstieg von C-Peptid als Folge der Ghrelingabe zu beobachten (Abbildung 9).

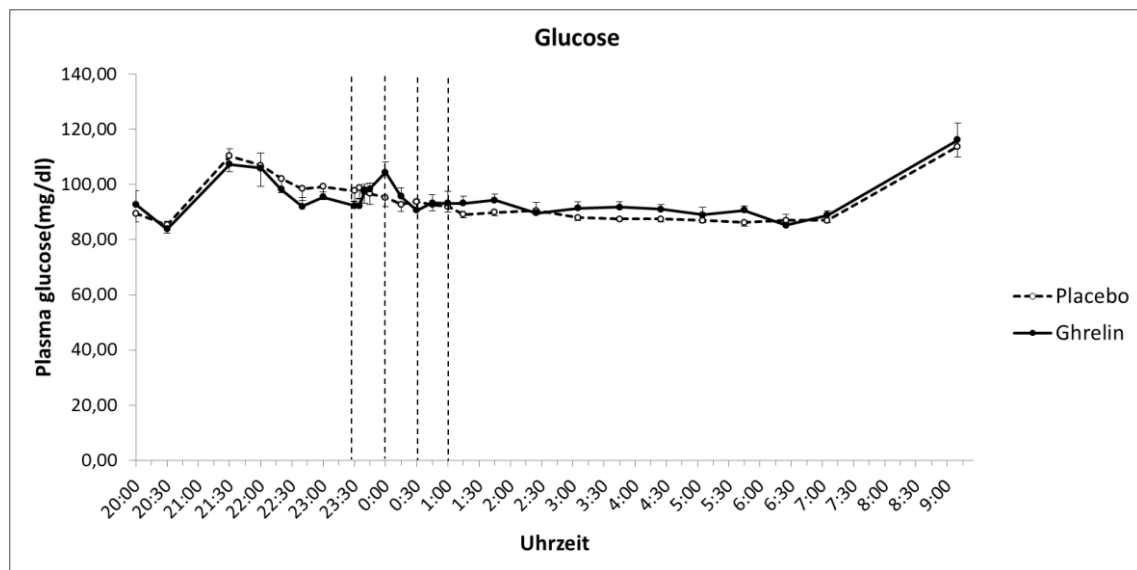


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	13,88	0,32	1,45
p-Wert	0,000	0,576	0,100

Abbildung 9: C-Peptidkonzentrationen im Serum im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar. Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an.

4.2.6 Glucose

Die gemessene Glucosekonzentration blieb bei beiden Versuchsbedingungen während der Nacht relativ konstant. Von einem niedrigen Ausgangswert am Abend (20:00 Uhr) stiegen die Glucosewerte leicht an. Ab 22:00 Uhr wurden nahezu gleichbleibende Konzentrationen bis zum nächsten Morgen gemessen. Ab 7:00 Uhr war mahlzeitbedingt ein leichter, stetiger Anstieg der Glucosewerte zu beobachten. Es war kein signifikanter Unterschied zwischen Ghrelin und Placebo zu vermerken (Abbildung 10).

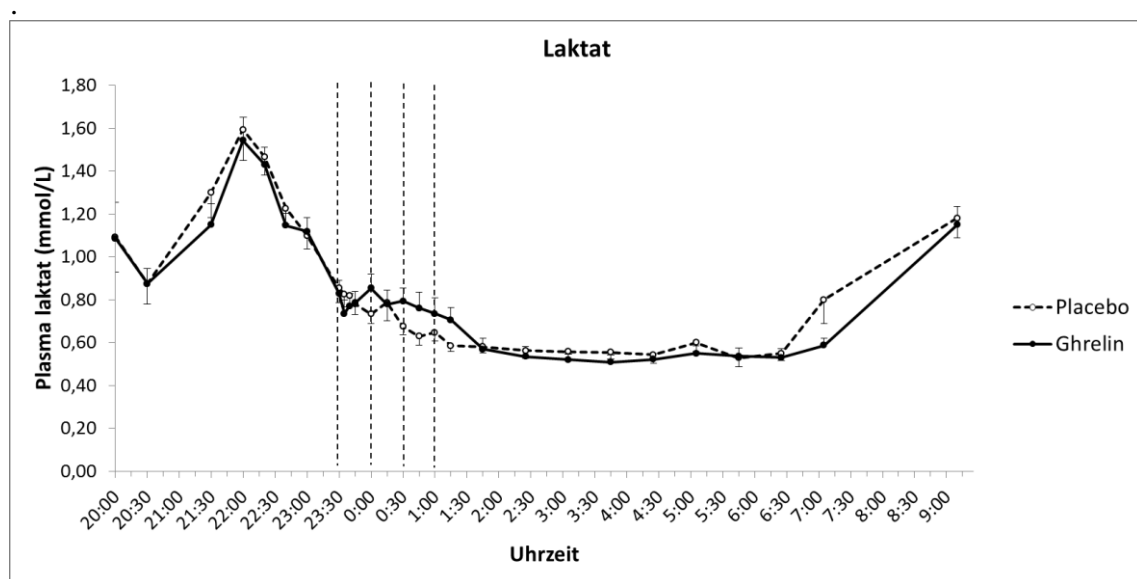


	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	8,26	0,34	1,36
p-Wert	0,000	0,565	0,145

Abbildung 10: Glucosekonzentrationen im Plasma im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar. Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an.

4.2.7 Laktat

Nach einer erhöhten Laktatausschüttung am Abend, wurden um ca. 22:00 Uhr die Maximalwerte erreicht. Einem stetigen Abfall der Konzentration folgte ein gleichbleibender Laktatspiegel von 2:00 Uhr bis 7:00 Uhr, wobei gegen 9:00 Uhr ein Anstieg bis zum letzten Messpunkt erfolgte. Die knapp signifikante Interaktion der Faktoren Zeit und Bedingung deutete auf eine leichte Erhöhung der Laktatkonzentrationen gegen Ende der Ghrelingabe hin, ergab im Einzelvergleich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Experimentalnächten (Ghrelin/Placebo) zu beobachten (Abbildung 11).



	Zeit	Bedingung	Zeit × Bedingung
F (1,25)	18,51	0,00	1,63
p-Wert	0,000	0,961	0,050

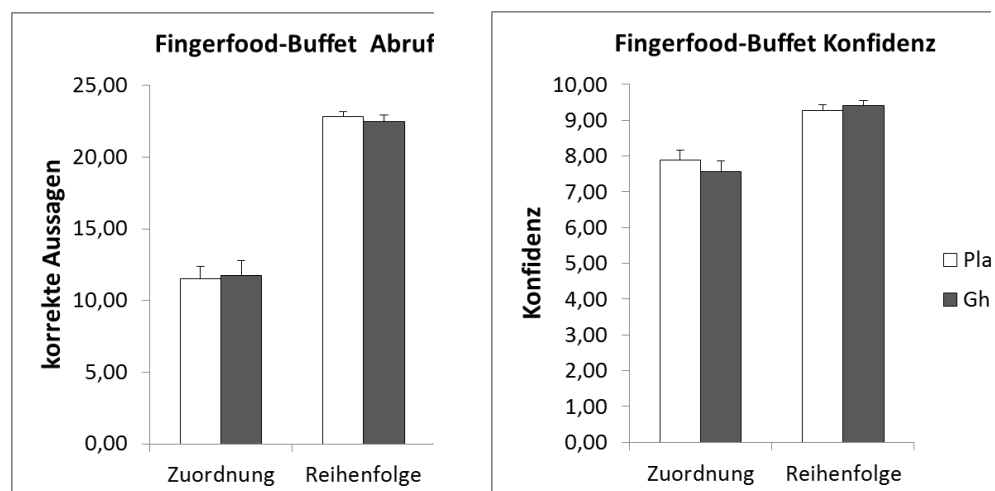
Abbildung 11: Laktatkonzentrationen im Plasma im Verlauf der Nacht (sowie statistische Ergebnisse) bei Verabreichung von Ghrelin (durchgängige Linie) und Placebo (gestrichelte Linie). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar. Die vier vertikalen gepunkteten Linien zeigen die Gabe der vier Ghrelin-Dosen an.

4.3 Deklaratives Gedächtnis der Nahrungsaufnahme (Fingerfood-Buffer)

Die Probanden wurden gebeten sich an die Zutaten der Lebensmittelstücker und deren Reihenfolge auf dem Sticker zu erinnern und die Konfidenz ihrer Aussagen bei einem Cued-Recall anzugeben.

Bei der Zuordnung der fehlenden Zutat des Lebensmittelstücker war zwischen beiden Versuchsbedingungen kein Unterschied zu sehen. Ebenso blieb die Reihenfolge der angeordneten Lebensmittel bei Placebo- oder Ghrelingabe gleich in Erinnerung. Insgesamt wurden bei der Nennung der Reihenfolge der Lebensmittel bessere Ergebnisse erzielt, als bei der Zuordnung der fehlenden Zutat.

Die Konfidenz war ebenso bei der Bestimmung der Reihenfolge höher als bei der Zuordnung der Zutat, unterschied sich jedoch nicht zwischen den Bedingungen. Bei der Testung des nahrungsbezogenen deklarativen Gedächtnisses ergaben sich durch die Ghrelingabe somit keine Veränderungen (Abbildung 12).

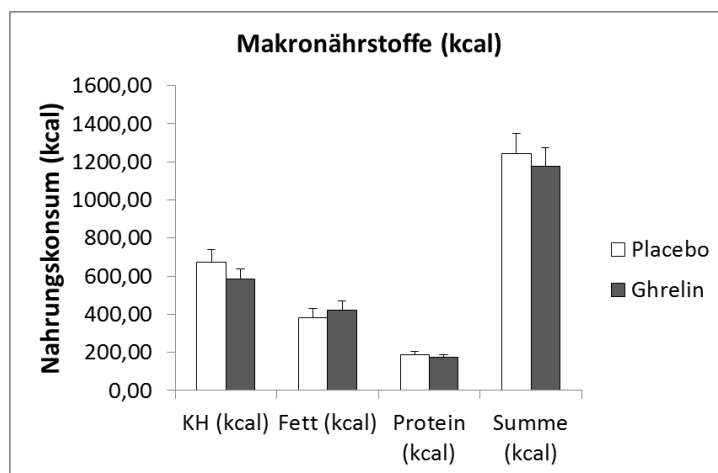


	richtige Zuordnung	richtige Reihenfolge	Konfidenz Zuordnung	Konfidenz Reihenfolge
T-Wert	0,325	0,532	1,049	0,720
p-Wert	0,749	0,603	0,311	0,483

Abbildung 12: Resultate der Testung des deklarativen Gedächtnisses der Nahrungsaufnahme (Zuordnung, Reihenfolge, Konfidenz) unter Verabreichung von Ghrelin (grau) und Placebo (weiß). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar.

4.4 Quantifizierung der Nahrungsaufnahme

Bei dem standardisierten Frühstücksbuffet, von dem sich die Probanden ad libitum bedienen durften, wurden die gegessenen Lebensmittel bezüglich Gesamtkaloriengehalt und Zusammensetzung der Makronährstoffe ausgewertet. Der Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinanteil unterschied sich nicht signifikant. Die Kalorienaufnahme des Frühstücks war bei Ghrelingabe marginal erniedrigt (Abbildung 13).



	Kohlenhydrate	Fett	Protein	Summe
T-Wert	1,306	1,090	0,946	0,636
p-Wert	0,211	0,293	0,359	0,534

Abbildung 13: Kaloriengehalt der Makronährstoffe und der Gesamtkaloriengehalt beim Frühstücksbuffet nach nächtlicher Verabreichung von Ghrelin (grau) und Placebo (weiß). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar.

4.5 Hedonischer Hunger (PFS-Fragebogen)

Der „Power of food-scale“ Fragebogen (PFS) wurde von Lowe und Kolleg/inn/en von der Universität Drexel entwickelt (2009). Er ist eine Skala zur Bewertung des hedonischen Hungers. Es wurden Aussagen zu Genuss, Vorfreude und visuellen/olfaktorischen Reizen in Bezug auf Nahrungsmittel aufgestellt. Die Ergebnisse (Tabelle 7) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Bedingungen (Ghrelin/Placebo).

Tabelle 7: Resultate des PFS unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo. Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin vs. Placebo) sichtbar.

	Ghrelin	Placebo	T-Wert	p-Wert
Gedanken an Essen	1,99±0,17	1,93±0,19	0,607	0,553
Lust auf angebotene Speisen	2,66±0,23	2,84±0,27	1,023	0,323
Genuss bei Nahrungsaufnahme	3,41±0,13	3,25±0,20	1,000	0,333

4.6 Subjektives Hungergefühl und Wohlbefinden (VAS-Fragebogen)

Die Angaben zur Beurteilung des subjektiven Empfindens bezüglich Hunger- und Durstgefühl und Wohlbefinden wurden unter beiden Bedingungen (Ghrelin/Placebo) ausgewertet (Tabelle 8). Das Hungergefühl entwickelte sich analog der vorgegebenen Essenszeiten. Das Fingerfoodbuffet wurde um 20:40 Uhr und das Frühstücksbuffet um 8:45 Uhr vorgelegt.

Tabelle 8: Resultate des VAS unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo. Es war kein signifikanter Unterschied des Hunger- und Durstgefühls zwischen den Versuchsbedingungen zu vermerken. Unter Ghrelin war die Ängstlichkeit geringfügig erhöht. Bei beiden Versuchsbedingungen war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Fröhlichkeit oder Vigilanz festzustellen.

Hunger							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	56,88±7,28	27,06±6,67	28,88±6,51	26,31±6,29	55,69±4,61	67,69±2,01	10,88±2,29
Placebo	59,31±6,88	26,19±5,42	24,94±5,88	24,56±6,48	56,00±5,61	71,00±4,49	11,00±3,51
p-Wert	0,756	0,902	0,580	0,783	0,964	0,468	0,955
T-Test	0,317	0,126	0,565	0,281	0,046	0,744	0,057
Durst							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	51,44±5,74	27,56±5,23	29,69±5,42	29,94±5,36	53,19±5,52	45,56±6,62	26,44±4,34
Placebo	58,88±4,98	32,25±4,38	27,44±4,69	30,69±5,42	59,69±3,82	42,50±5,78	22,63±4,85
p-Wert	0,372	0,240	0,621	0,891	0,254	0,596	0,272
T-Test	0,921	1,223	0,504	0,139	1,185	0,542	1,141

Ängstlichkeit							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	11,00±3,60	8,63±3,66	9,69±3,20	15,25±5,28	6,50±2,10	9,19±4,00	6,81±2,41
Placebo	8,31±3,47	6,69±2,43	7,38±2,34	7,31±2,41	5,56±1,60	5,19±1,19	3,44±1,14
p-Wert	0,412	0,366	0,398	0,091	0,619	0,203	0,052
T-Test	0,845	0,931	0,870	1,807	0,508	1,332	2,107
Fröhlichkeit							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	67,19±4,50	68,75±5,43	62,88±4,07	58,19±4,34	56,31±4,64	65,50±3,45	72,00±3,84
Placebo	72,38±3,50	71,19±4,93	65,31±3,89	61,00±3,85	58,63±4,08	66,38±4,31	76,94±3,20
p-Wert	0,203	0,603	0,647	0,513	0,640	0,821	0,152
T-Test	1,331	0,532	0,467	0,669	0,477	0,231	1,511
Schläfrigkeit							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	44,69±4,59	53,25±4,87	63,69±4,11	70,38±4,24	53,00±6,38	28,06±4,26	24,75±3,71
Placebo	48,19±4,19	56,44±5,11	59,81±4,70	72,38±	49,81±4,38	31,31±4,23	22,69±3,13
p-Wert	0,609	0,622	0,481	0,461	0,516	0,581	0,536
T-Test	0,523	0,503	0,723	0,757	0,665	0,564	0,633
Konzentration							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	62,38±4,12	47,13±4,00	42,56±4,10	30,63±3,85	47,75±4,64	61,63±4,53	62,56±3,34
Placebo	57,31±4,19	44,50±4,41	37,56±4,51	30,38±4,27	45,94±2,62	64,00±3,53	64,31±4,46
p-Wert	0,361	0,503	0,330	0,946	0,650	0,558	0,546
T-Test	0,942	0,687	1,007	0,069	0,462	0,600	0,617

4.7 Subjektive Befindlichkeit (MDBF-Fragebogen)

Es wurden die subjektiven Beurteilungen der psychischen Befindlichkeit während des gesamten Versuchsablaufes der beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin/Placebo) verglichen. Der MDBF-Fragebogen (Steyer et al., 1997) gibt Auskunft über Gute-Schlechte-Stimmung (GS), Wachheit-Müdigkeit (WM) und Ruhe-Unruhe (RU).

Unter Ghrelin war besonders am Morgen nach dem Aufwecken um 7:00 Uhr eine geringfügige, nicht signifikante Verschlechterung der Stimmung zu sehen. Die schlechtere Stimmung trat jedoch auch schon am Abend vor der Gabe von Ghrelin auf. Insgesamt hielt sich die Gute-Schlechte-Stimmung (GS) auf einem relativ konstanten Niveau im Verlaufe des Versuches.

Die Wachheit-Müdigkeit (WM) unterschied sich zwischen den beiden Versuchsbedingungen kaum. Die Wachheit nahm natürlicherweise am Ende des Tages ab und nahm nach acht Stunden Schlaf morgens wieder zu.

Bei Ghrelingabe war die Unruhe geringfügig über die gesamte Versuchsdauer erhöht. Die Ruhe-Unruhe (RU) verhielt sich über den gesamten Verlauf des Versuches relativ konstant (Tabelle 9).

Tabelle 9: Resultate des MDBF unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo. Dabei entspricht ein *niedriger* Zahlenwert bei der GS schlechter Stimmung, bei der WM Müdigkeit und bei der RU Unruhe.

Gute-Schlechte-Stimmung							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	17,63±0,51	17,13±0,76	17,31±0,59	17,56±0,53	15,94±0,63	16,88±0,75	17,81±0,53
Placebo	18,38±0,45	18,00 ±0,45	17,69±0,41	17,50±0,44	17,19±0,29	17,38±0,34	18,44±0,52
p-Wert	0,238	0,189	0,598	0,800	0,101	0,447	0,178
T-Test	1,230	1,377	0,538	0,258	1,745	0,781	1,412
Wachheit-Müdigkeit							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	12,94±0,71	11,75±0,69	11,25±0,64	10,31±0,75	12,94±0,93	15,06±0,64	15,19±0,81
Placebo	12,63±0,67	12,31±0,80	11,00±0,81	9,56±0,74	13,13±0,75	15,00±0,61	16,50±0,48
p-Wert	0,776	0,703	0,579	0,232	0,753	0,784	0,023
T-Test	0,290	0,389	0,567	1,247	0,321	0,279	2,531
Ruhe-Unruhe							
Uhrzeit	19:35	21:30	22:00	22:30	07:05	08:40	09:15
Ghrelin	16,75±0,62	17,31±0,61	17,00±0,68	16,94±0,74	16,25±0,73	17,06±0,81	17,38±0,65
Placebo	16,63±0,60	17,75±0,54	17,63±0,62	17,75±0,40	16,94±0,57	17,31±0,57	18,19±0,48
p-Wert	0,848	0,245	0,155	0,088	0,324	0,921	0,167
Test	0,195	1,210	1,498	1,826		0,101	1,452

4.8 Subjektive Beurteilung der Schläfrigkeit (SSS-Fragebogen)

Die subjektive Beurteilung der Schläfrigkeit wurde am Abend und am Morgen unter Ghrelin- und Placebobedingungen verglichen. Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen zu beobachten (Tabelle 10)

Tabelle 10: Resultate des SSS unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo.

Uhrzeit	23:30	07:05
Ghrelin	4,81±0,29	3,19±0,23
Placebo	4,75±0,21	3,13±0,13
T-Wert	0,235	0,324
p-Wert	0,817	0,751

4.9 Subjektive Schlafqualität (SF-A/R-Fragebogen)

Der Fragebogen gibt Auskunft über die subjektive Schlafqualität der letzten Nacht. Der Fragebogen wurde bei beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin/Placebo) direkt nach dem Aufwachen vorgelegt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Einschlaf- und Durchschlafverhalten oder Erholbarkeit nach dem Schlaf zwischen den beiden Versuchsbedingungen beobachtet (Tabelle 11).

Tabelle 11: Resultate des SF-A/R unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo.

	Ghrelin	Placebo	T-Wert	p-Wert
Konnten Sie direkt nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten gleich einschlafen?	2,25±0,41	2,19±0,39	0,148	0,884
Sind Sie gestern nach dem Einschlafen nachts wieder aufgewacht?	2,44±0,34	2,63±0,27	0,588	0,566
Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?				
<i>Gleichmäßig</i>	1,94±0,27	1,81±0,28	0,522	0,609
<i>Gut</i>	2,31±0,25	2,06±0,28	1,704	0,300
<i>Ungestört</i>	2,63±0,26	2,25±0,25	1,567	0,138
Wie fühlten Sie sich gestern vor dem Schlafengehen?				
<i>Erschöpft</i>	2,25±0,19	2,63±0,18	1,307	0,211
<i>Müde</i>	2,75±0,19	2,88±0,18	0,488	0,633
<i>Entspannt</i>	3,00±0,24	3,06±0,19	0,293	0,774
Wie fühlen Sie sich heute Morgen?				
<i>Ausgeglichen</i>	2,56±0,18	2,67±0,21	0,323	0,751
<i>Tatkräftig</i>	1,88±0,20	1,80±0,22	0,694	0,499
<i>Ausgeschlafen</i>	2,06±0,21	2,13±0,27	0,000	1,000

4.10 Polysomnographie

Bei der Aufzeichnung des EEG wurde kein Einfluss von Ghrelin auf den Schlaf gemessen. Sowohl der NREM-Schlaf, als auch der REM-Schlaf zeigten keine signifikanten Veränderungen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Darstellung der prozentualen Anteile der unterschiedlichen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer, Schlaflatenz, Tiefschlaf latenz und REM-Latenz unter Verabreichung von Ghrelin und Placebo.

Schlafparameter	Ghrelin	Placebo	p-Wert	T-Test
%NEM	72,42±2,98	76,42±2,30	0,174	1,432
%S1	10,55±1,00	11,07±1,31	0,730	0,352
%S2	40,24±5,77	41,68±5,29	0,449	0,779
%SWS	21,64±4,65	23,68±4,94	0,442	0,791
%S3	12,65±2,20	13,47±2,35	0,525	0,652
%S4	8,98±2,63	10,21±2,82	0,468	0,746
%REM	16,79±1,37	16,11±1,40	0,664	0,444
%Wach	9,37±2,86	6,53±2,07	0,308	1,508
%Bewegung	1,41±0,39	0,95±0,33	0,221	1,281
Schlaf latenz	17,57±4,69	23,10±8,00	0,532	0,641
SWS-Latenz	35,87±8,08	42,37±12,52	0,678	0,432
REM-Latenz	133,27±26,22	137,53±29,52	0,842	0,203

5 Diskussion

In der Arbeit wurde die Wirkung von Ghrelin auf die metabolischen Abläufe während des Schlafes genauer betrachtet. Dazu erfolgten Hormonbestimmungen durch regelmäßige Blutabnahmen, um den Einfluss von Ghrelin auf den Glukokortikoid-, Wachstumshormon- und Glucosestoffwechsel beurteilen zu können. Die orexigene Eigenschaft von Ghrelin sollte mittels subjektiver Beurteilung des Hungers sowie Quantifizierung des Nahrungskonsums getestet werden. Zudem sollte der Effekt auf das Gedächtnis für die Nahrungsaufnahme untersucht werden. Das EEG diente zur Bestimmung der Schlafstadien, um den schlaffördernden Effekt von Ghrelin nachzuweisen. Die zu prüfenden Hypothesen konnten nur teilweise bestätigt werden. Die nun vorliegenden Ergebnisse werden im Folgenden mit aktuellen Studien verglichen und diskutiert.

5.1 Ghrelin, Cortisol und Somatotropin

Nach der ersten intravenösen Verabreichung von Ghrelin um ca. 23:30 Uhr wurde ein starker Anstieg des acylierten und desacylierten Ghrelins vermerkt. Die Intervention war erfolgreich, so dass die folgenden Ergebnisse auf die erhöhte Ghrelinkonzentration im Blut zurückzuführen sind.

Es wurde nach Gabe von Ghrelin im Vergleich zu Placebo ein Anstieg der Cortisolkonzentration im Blut beobachtet. Der in Vorläuferstudien beschriebene stimulierende Effekt von Ghrelin auf die Cortisolkonzentration (Kluge et al., 2007b; Weikel et al., 2003) wurde in dieser Arbeit bestätigt.

Kluge und Mitarbeiter (Kluge et al., 2007b) beschrieben in ihrer Studie einen signifikanten Anstieg des Cortisols nach wiederholter Gabe von Ghrelin in den frühen Morgenstunden. Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit rief bei Kluge et al. die erste Gabe von Ghrelin den stärksten Effekt auf die Cortisolsekretion hervor. In diesem Experiment hingegen stieg die Cortisolkonzentration mit jeder Applikation von Ghrelin stetig an und erreichte nach der letzten von vier Gaben ihr Maximum. In den frühen Morgenstunden (03:00 Uhr) sank der Cortisolspiegel ab und stieg danach stetig, entsprechend des natürlichen zirkadianen Sekretionsmusters, wieder an. Physiologisch sinkt in der ersten Hälfte der Nacht der Cortisolspiegel, wobei er in der zweiten Hälfte der Nacht steigt und am Morgen sein Maximum erreicht.

In einer Studie von Weikel et al. (2003) verursachte die letzte, vierte Gabe von Ghrelin den höchsten Anstieg. Eine Erklärung hierfür könnte die synergistische Wirkung von Ghrelin und CRH auf die Cortisolausschüttung sein. Wren et al. zeigte einen durch Ghrelin induzierten Anstieg des CRH im Hypothalamus (Wren et al., 2002). Das exogene Ghrelin und die erhöhten CRH-Konzentrationen stimulierten eine vermehrte Ausschüttung von Cortisol. Bei Mäusen wurde ebenso nach Verabreichung von

Ghrelin eine Zunahme der CRH-mRNA im Hypothalamus festgestellt (Asakawa et al., 2001).

Es wurde nach Gabe von Ghrelin im Vergleich zu Placebo ein Anstieg der Somatotropinkonzentration im Blut beobachtet. Dies bestätigte den bereits in aktuellen Studien (Kluge et al., 2007b) beschriebenen stimulierenden Effekt von Ghrelin auf Somatotropin.

Die Somatotropinkonzentration erfuhr durch die Applikation von Ghrelin eine starke Beeinflussung. Nach der zweiten Gabe erreichten die STH-Werte ihr Maximum. Im Vergleich zur Placebobedingung wurde eine bis zu sechsmal höhere Konzentration gemessen. Die stimulierende Wirkung von Ghrelin auf STH wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben. In einer Studie von Kluge et al. wurden ebenso 50 µg Ghrelin à vier Dosen appliziert. Die Gaben erfolgten in der zweiten Hälfte der Nacht und in einem Zeitabstand von jeweils einer Stunde (Kluge et al., 2007b). Der stimulierende Effekt war im Vergleich zur vorliegenden Arbeit noch stärker. Somatotropin zeigte in der vorliegenden Arbeit den stärksten Anstieg nach der zweiten Gabe, während Cortisol nach der letzten Gabe das Konzentrationsmaximum erreichte. Dies ließ vermuten, dass Ghrelin eine Art zirkadiane endokrine Aktivität zeigt. Dies würde bedeuten, dass Ghrelin zu Beginn der Nacht Somatotropin stärker beeinflusst, wobei in den frühen Morgenstunden ein stärkerer Effekt auf die Cortisolausschüttung zu beobachten ist.

Ghrelin kann während der Nacht die Energiebilanz nicht über die Appetitsteigerung steuern. Die stimulierende Wirkung von Ghrelin auf die STH-Sekretion könnte der Regulation des Glucosestoffwechsels im Verlaufe der Nacht dienen, da Somatotropin über Aktivierung der Gluconeogenese den Blutzuckerspiegel steigert.

5.2 Glucosestoffwechsel

Die Blutkonzentrationen von Glucose, Insulin und Laktat erfuhren durch die Gabe von Ghrelin keine signifikante Veränderung. Die Beteiligung an der Regulation des Glucosestoffwechsels wird nicht bestritten, dennoch sind der molekulare Signalweg und dessen Effekt noch nicht eindeutig geklärt. Bestätigt ist jedoch die direkte Beeinflussung des Glukosestoffwechsels ohne Beteiligung von Somatotropin. Bei Mäusen mit STH-Mangel wurde der gleiche Anstieg der Glucosekonzentration beobachtet wie in der Kontrollgruppe (Dezaki et al., 2004).

In der Literatur wird sowohl eine inhibierende (Broglio et al., 2001), als auch eine stimulierende (Gilon & Henquin, 2001) Wirkung von Ghrelin auf die Insulinsekretion beschrieben. Bei Mäusen stieg nach intraperitonealer Injektion von 1 bis 10 nmol/kg Ghrelin bereits nach 30 Minuten der Blutzucker signifikant an (Dezaki et al., 2004). Beim Menschen führten sowohl physiologische, als auch supraphysiologische Applikation von acyliertem Ghrelin in Studien von Tong et al. zu einem Abfall des Insulinspiegels (Tong et al., 2010 und 2013). Die Regulation der Insulinausschüttung durch Ghrelin wird im Pankreas über den GHS-Rezeptor vermittelt. Bei Bindung von

Ghrelin an den Rezeptor wird die $G_{\alpha i2}$ -cAMP-Kv2.1 Signalkaskade aktiviert und führt zu einer verminderten Insulinsekretion (Dezaki et al., 2007).

Gegensätzlich dazu wurde ein stimulierender Effekt von Ghrelin auf die Insulinfreisetzung beschrieben. Die Aktivierung des $G_{\alpha q/11}$ -Signalweges der Pankreaszellen führte zu einer verstärkten Insulinsekretion (Gilon & Henquin, 2001). Neben der direkten Wirkung von Ghrelin auf die pankreatische Insulinsekretion wurde auch eine Beeinflussung über GLP-1 beobachtet. Dabei wurde nach Verabreichung von Ghrelin bei gesunden Probanden eine erhöhte GLP-1-Konzentration getestet (Yada et al., 1993; Falken et al., 2010). GLP-1 stimuliert im Pankreas die Insulinausschüttung.

In Studien von Mori et al. erfuhr hingegen die Insulinkonzentration durch Gabe von Ghrelin keine signifikante Veränderung (Mori et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit blieben die Insulinkonzentrationen bei Applikation von Ghrelin ebenso unverändert.

Desacyliertes Ghrelin zeigte in einer in-vitro Studie unabhängig vom GHS-Rezeptor einen verstärkenden Effekt auf die Insulinsekretion (Gauna et al., 2006). Desacyliertes Ghrelin regelt jedoch nicht alleine die Steuerung der Insulinfreisetzung. Welchen regulatorischen Anteil das acylierte Ghrelin durch den GHS-Rezeptor hat, ist nicht bekannt. Bei einer akuten intravenösen Gabe von desacyliertem Ghrelin beim Menschen wurden keine Veränderungen gesehen (Broglia et al., 2003).

Es scheint, als unterliege die Wirkung von Ghrelin auf den Glucosemetabolismus noch anderen Faktoren. Welche Bedingungen dies sind, beispielsweise der Zeitpunkt der Gabe oder derzeitiger Ernährungszustand, muss noch in weiteren Studien erforscht werden.

5.3 Essverhalten und Gedächtnis für Nahrungsaufnahme

Der appetitsteigernde Effekt von Ghrelin konnte bei der objektiven Quantifizierung der Nahrungsaufnahme nicht bestätigt werden. Gleichmaßen wurde nach Gabe von Ghrelin im Vergleich zu Placebo keine Veränderung der subjektiven Beurteilung des Hungergefühls anhand des VAS-Fragebogens festgestellt.

Die orexigene Eigenschaft von Ghrelin wurde bereits in zahlreichen Studien bestätigt (Wren et al., 2001; Zhang et al., 1994). Bei Ratten wurde bei einer dreimaligen Applikation von Ghrelin innerhalb von 24 Stunden bei jeder Gabe ein erhöhter Nahrungskonsum festgestellt (Wren et al., 2001) sowie eine Präferenz für fettreiche und kohlenhydratreiche Kost (Shimbara et al., 2004). Neben der erhöhten Nahrungszufuhr wurde bei Mäusen und Ratten auch eine reduzierte Fettverbrennung und eine verminderte körperliche Aktivität beobachtet (Tschöp et al., 2000).

Beim Menschen wurde die appetitsteigernde Wirkung von Ghrelin gleichermaßen untersucht. So wurde Probanden nach einer Infusion von Ghrelin (5 pmol/kg/min) über 270 Minuten am Vormittag ein Lunchbuffet präsentiert. Der Energiegehalt der Mahlzeit war nach Verabreichung von Ghrelin im Vergleich zu Placebo um ca. 28 % erhöht. Bei

der Zusammensetzung der Nährstoffe wurde in Sachen Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß keine Veränderung beobachtet. Die Probanden beschrieben in dieser Studie ein verstärktes Hungergefühl (Wren et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit gab es keine Unterschiede der beiden Versuchsbedingungen (Ghrelin/Placebo). Beim Frühstücksbuffet am Morgen konnten sich die Probanden ad libitum bedienen. Es wurde dabei auf identische Versuchsbedingungen geachtet. Die Speisen und der Zeitpunkt des Buffets stimmten überein. Um das Essverhalten der Probanden nicht zu beeinflussen, wurde die Quantifizierung der Lebensmittel nicht offen gelegt. Die verspeisten Lebensmittel unterschieden sich kaum bezüglich Gesamtkalorienanzahl oder Zusammensetzung der Nährstoffe.

Der fehlende orexigene Effekt könnte viele Ursachen haben. Es wurde im Rahmen der Studie ein strikter Zeitplan für Mahlzeiten festgelegt. Der Proband konnte weder Umfeld, noch Uhrzeit oder Lebensmittel beeinflussen. Das Bedürfnis nach Essen wird sehr stark durch Gewohnheiten geprägt. Das Essverhalten wird heutzutage nicht durch ein metabolisches Defizit bestimmt, sondern eher durch zeitlich festgelegte regelmäßige Essgewohnheiten. Dies führt dazu, dass der Proband zu seinen gewohnten Essenszeiten Hunger empfindet. Bei dieser Art biologischer Konditionierung spielt der Hippocampus eine entscheidende Rolle. Im Hippocampus sind GHS-Rezeptoren exprimiert (Diano et al., 2006). Die chemische oder elektrische Stimulation des Hippocampus führt zur Beeinflussung des Ernährungsverhaltens, wie die Verarbeitung von Hunger- und Sättigungssignalen oder des Nahrungskonsums (Tracy et al., 2001).

Die nahrungsbezogene deklarative Gedächtnisleistung wurde mit dem Fingerfood-Buffer untersucht. Die am Vorabend verspeisten Lebensmittel wurden am nächsten Morgen nach dem Prinzip eines Cued-Recalls getestet. Es wurden die Zutaten und dessen Reihenfolge sowie die Konfidenz der Aussagen abgefragt. Das Essensgedächtnis zeigte keine Verbesserung unter Applikation von Ghrelin im Vergleich zu Placebo.

Weiterhin spielt die Hedonik bei Mahlzeiten eine entscheidende Rolle. Reguliert wird die Lust und Vorfriede auf Essen durch das mesolimbische System. Bei Aktivierung der GHS-Rezeptoren der dopaminergen Neurone des VTA werden Glückshormone ausgeschüttet (Zigman et al., 2006). Die erhöhte Dopaminausschüttung führt zu vermehrter Lust auf Essen (Volkow et al., 2002). Die Lust und Vorfriede auf Essen hängen stark mit dem allgemeinen Wohlbefinden zusammen. Der MBDF-Fragebogen bestätigte jedoch, dass die Probanden sich trotz ungewohnter Laboratmosphäre im Schlaflabor nicht unwohl fühlten. Im PFS-Fragebogen wurde der Proband hinsichtlich Vorfriede und Genuss auf bestimmte Lebensmittel befragt. Es konnte keine verstärkte Lust auf hochkalorisches, fettreiches Essen in beiden Versuchsbedingungen festgestellt werden.

5.4 Schlaf

In dieser Studie wurde keine Beeinflussung des Schlafes durch die Verabreichung von Ghrelin gemessen. In der Literatur wurde Ghrelin bei Ratten eine schlafhemmende und bei Männern eine schlaffördernde Wirkung zugeschrieben. Ghrelin zeigte keinen Effekt auf den Schlaf bei Frauen.

Szentirmai et al. (2007) haben gezeigt, dass die Verabreichung von Ghrelin einen schlafhemmenden Effekt bei Ratten hat. Intracerebroventriculare Injektionen von 0,2 bis 5 µg Ghrelin bewirkten verminderten REM- und NREM-Schlaf. Ebenso hemmten wiederholte intravenöse Gaben von 10 µg Ghrelin den NREM-Schlaf (Tolle et al., 2002). Widersprüchlich dazu wurde im Tierversuch auch eine Stimulation des REM-Schlafes gemessen (Obal et al., 2003).

Bei Männern wurde ein stimulierender Effekt auf den Schlaf beobachtet, während bei Frauen keine Beeinflussung gemessen wurde (Kluge et al., 2007a, 2010). Studien von Kluge et al. zeigten sowohl bei jungen, als auch bei älteren Männern eine Zunahme des NREM-Schlafes und eine Abnahme des REM-Schlafes (Kluge et al., 2008, 2010). Bei vier Gaben von jeweils 50 µg Ghrelin in einem stündlichen Abstand wurde bei jungen Männern in den ersten zwei Dritteln der Nacht ein Zuwachs an δ -Wellen und eine Abnahme des REM-Schlafes in den letzten zwei Dritteln der Nacht beobachtet (Weikel et al., 2003). In einer weiteren Studie mit dem gleichen Verabreichungsmuster (jeweils 50 µg Ghrelin um 22:00 Uhr, 23:00 Uhr, 00:00 Uhr und 01:00 Uhr) wie in der Studie von Weikel wurde der NREM-Schlaf gesteigert, jedoch primär durch ein vermehrtes Stadium 2. Die Stadien 3 und 4 zeigten keine Veränderungen (Kluge et al., 2008). Bei stündlicher Verabreichung von Ghrelin in den frühen Morgenstunden von 04:00 Uhr bis 07:00 Uhr wurde der Schlaf nicht beeinflusst (Kluge et al., 2007b). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Effekt von Ghrelin auf den Schlaf vom Geschlecht und Zeitpunkt der Verabreichung abhängt.

Im Vergleich zur Studie von Weikel et al. (2003) oder zur Studie von Kluge et al. (2007b) wurde in dieser Arbeit Ghrelin erst mit Einsetzen des Tiefschlafes (23:30 Uhr bis 0:00 Uhr) verabreicht und nicht eine Stunde vor Schlafbeginn. Dies könnte den fehlenden positiven Effekt auf den NREM-Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht erklären.

Es stellt sich die Frage, ob Ghrelin nicht nur den Schlaf beeinflusst, sondern auch Schlaf das Sekretionsmuster von Ghrelin. Ghrelin unterliegt einer ultradianen Rhythmik und zeigt einen nächtlichen Anstieg (Schüssler et al., 2006). Es wird vermutet, dass der Schlaf selbst und nicht die zirkadiane Rhythmik ursächlich für die erhöhten Ghrelinwerte zu Beginn der Nacht ist. In einer Studie von Dzaja et al. sah der Versuchsablauf eine Nacht mit acht Stunden Schlaf und eine Nacht mit völligem Schlafentzug vor. Die gemessenen nächtlichen Ghrelinkonzentrationen zeigten signifikante Unterschiede. So blieb bei Schlafentzug der physiologische Ghrelinanstieg zu Beginn der Nacht aus. Die Ghrelinkonzentration stieg langsam, aber stetig bis zum Frühstück am nächsten Morgen an (Dzaja et al., 2004).

Die Schlafdauer spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Metabolismus. In einer Langzeitstudie der Wisconsin Universität wurde ein Zusammenhang zwischen Schlafdauer und einem erhöhten Körpergewicht untersucht. Eine verkürzte Schlafdauer ging mit einer erhöhten nächtlichen Ghrelinkonzentration und einem gesteigerten BMI einher. Bei einer Schlafdauer von fünf Stunden waren im Vergleich zu einer Schlafdauer von acht Stunden die nächtlichen Ghrelinwerte um 14,9 % erhöht und die Leptinwerte um 15,5 % erniedrigt (Taheri, 2004). Der BMI korrelierte positiv mit sinkender Schlafdauer. Der niedrigste BMI wurde bei einer Schlafdauer von 7,7 Stunden gemessen (Taheri et al., 2004). Der erhöhte BMI kann einerseits bei Schlafmangel mit zunehmend verfügbarer Zeit zum Essen begründet werden, andererseits kann der durch die erhöhten Ghrelinwerte bedingte appetitsteigernde Effekt für den erhöhten BMI verantwortlich gemacht werden. Bei experimentellem Schlafmangel zeigten sich am darauffolgenden Nachmittag (Spiegel et al., 2004) und Abend (Schüssler et al., 2006) gesteigerte Ghrelinkonzentrationen. Dabei führten die erhöhten Ghrelinwerte am darauffolgenden Tag zu verstärktem Hunger auf hochkalorisches, fettreiches Essen (Dinges et al., 1997).

5.5 Limitationen und Ausblick

Aufgrund der intravenösen Gabe von Ghrelin konnte im Vergleich zu einer oralen Gabe eine unzureichende Aufnahme ausgeschlossen werden. Des Weiteren konnte bei intravenöser Applikation die applizierte Menge nicht durch verminderte Resorption verfälscht sein. Anhand der gemessenen Blutwerte des acylierten und desacylierten Ghrelins sowie den stimulierenden Effekt auf die Somatotropin- und Cortisolkonzentration konnte die Wirksamkeit der Dosis bestätigt werden.

Da an der Studie nur männliche Probanden teilnahmen, konnten keine geschlechterspezifischen Unterschiede dargestellt werden. Im physiologischen Sekretionsmuster von Ghrelin zeigen sich geschlechterspezifische Unterschiede. Im Allgemeinen ist das Ghrelinlevel bei Frauen signifikant höher (Barkan et al., 2003). Schüssler et al. (2006) zeigte einen nächtlichen Anstieg von Ghrelin bei Männern, während bei Frauen die Ghrelinkonzentrationen im Verlaufe der Nacht konstant blieben. Es wird ein Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus vermutet. Es sind weitere Studien nötig, um die geschlechterspezifischen Unterschiede zu erklären. Um hormonelle Zykluseinflüsse bei dieser Studie zu vermeiden, wurden in dieser Studie Frauen ausgeschlossen. Ein interessanter Ansatz weiterer Studien bietet die Beeinflussung des weiblichen Zyklus auf Ghrelin. Die stimulierende Wirkung von Ghrelin auf ACTH, Cortisol und STH wurde auch bei Frauen positiv getestet (Messini et al., 2009; Benso et al., 2003). Weiterhin muss der Frage nachgegangen werden, warum eine Beeinflussung des Schlafes durch Ghrelin nur bei Männern erfolgt.

Der orexigene Effekt des Hormons Ghrelin konnte in der Studie nicht bestätigt werden. Ein entscheidender Faktor dafür könnte der Zeitpunkt der Applikation gewesen sein, so dass die Gabe bei Tiefschlafbeginn keine Auswirkungen auf den Appetit am darauffolgenden Tag hatte. Ghrelin wurde lediglich nach der ersten Gabe um ca. 23:30

Uhr gemessen, um dessen Anwesenheit und somit die erhöhte Ghrelinkonzentration im Blut zu bestätigen. Eine weitere Verlaufskontrolle der drei nächsten Dosen erfolgte nicht. Weiterhin könnte die applizierte Menge zu gering gewesen sein, um einen orexigenen Effekt am Morgen zu erzeugen. Die biologische Halbwertszeit von Ghrelin ist mit 27 bis 31 Minuten angegeben (Akamizu et al., 2004). Die Studie konnte mit einer Dauer über sechs Wochen und lediglich einer Experimentalnacht keine Aussagen über Langzeitfolgen geben. Ein verringerter Fettabbau durch eine gehemmte β -Oxidation und eine Gewichtszunahme konnten nicht getestet werden.

Der ausbleibende tiefschlaffördernde Effekt von Ghrelin könnte durch die ungewohnte Schlafatmosphäre begründet gewesen sein. Die Elektroden und der intravenöse Zugang könnten die Einschlafphase verlängert und negative Auswirkungen auf die Schlaftiefe gehabt haben.

Ein Ansatz weiterer Forschungen wäre der therapeutische Effekt der orexigenen Eigenschaften des Hormons Ghrelin. In der Adipositas therapie ist bisher die konservative und operative Therapie Mittel der Wahl. Bei Übergewichtigen wurde im Vergleich zu Normalgewichtigen ein erniedrigter Ghrelinspiegel getestet (Shiyya et al., 2002). Der Körper kann bei hormoneller Dysregulation mit einer verminderten Sensitivität der Rezeptoren reagieren, so auch bei einer Leptinresistenz bei Adipositas. Im Falle der erniedrigten Ghrelinkonzentrationen wird eine Herabregulation der Sekretion vermutet. Somit scheint eine medikamentöse Hemmung der Ghrelinsekretion bei Adipösen nicht sinnvoll.

Kachexie ist im Gegensatz zu Übergewicht durch eine negative Energiebilanz begleitet. Der Gewichtsverlust kann durch chronische Erkrankungen, den Verlust des Appetits oder beeinträchtigte Absorption hervorgerufen werden. Bei Patienten mit Tumorleiden, endokrinen oder metabolischen Störungen oder Nierenerkrankungen vermindert die Kachexie zusätzlich die Lebensqualität. In einer klinischen Studie wurde der Ghrelin-Agonist RC-1291 getestet. Bei täglicher oraler Einnahme wurden eine Stärkung der Muskulatur und ein erhöhter Appetit festgestellt. Eine Resistenz aufgrund der dauerhaft erhöhten Konzentration des Ghrelinagonisten wurde nicht beobachtet (Garcia & Polvino, 2007). Vorteil einer Hormontherapie im Gegensatz zu synthetischen Pharmaka ist die gute Verträglichkeit. In den bisherigen Studien wurden auch bei Anwendung höherer Dosen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (Margaret et al., 2013).

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, die Wirkung der Gabe des Peptidhormons Ghrelin auf schlafassoziierte metabolische und insbesondere endokrine Abläufe während der Nacht sowie das Essverhalten am nächsten Morgen zu untersuchen. Darüber hinaus wurden das Gedächtnis für die Nahrungsaufnahme sowie der Schlaf selbst untersucht. Ghrelin wird zu einem großen Anteil im Magen gebildet und ist endogener Ligand des growth-hormone-secretagogue-receptor (GHSR). Durch seine Effekte auf zentralnervöser Ebene stimuliert es die Nahrungsaufnahme und fördert die Gewichtszunahme. Ghrelin hat neben dem appetitstimulierenden Effekt auch Funktionen in der Glucose-, Glukokortikoid- und Wachstumshormonregulation während des Schlafes und kann auch den Schlaf selbst beeinflussen. Darüber hinaus werden ihm förderliche Effekte auf hippocampusabhängige Gedächtnisfunktionen zugeschrieben. Allerdings war bislang unklar, ob eine Steigerung der schlafassoziierten Ghrelinkonzentrationen das Gedächtnis für das am Vortag stattgefundene Essverhalten verbessert und sich auch auf die Nahrungsaufnahme am nächsten Morgen auswirkt.

In der vorliegenden doppelblind durchgeführten Crossover-Studie wurden 16 männliche Probanden im Alter zwischen 18 bis 31 Jahren mit einem BMI von 20 bis 25 kg/m² in zwei Experimentalnächten im Abstand von mindestens vier Wochen untersucht. Die Polysomnographie erfolgte in beiden Nächten von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr. In einer Experimentalnacht erfolgte die Gabe von Placebo. In der anderen Experimentalnacht wurde jeweils 50 µg acyliertes Ghrelin nach Beginn des Tiefschlafes um ca. 23:30 Uhr, 00:00 Uhr, 00:30 Uhr und 01:00 Uhr verabreicht. Bei den regelmäßigen nächtlichen Blutabnahmen wurden die Laborparameter Ghrelin, Cortisol, Somatotropin, Insulin, C-Peptid, Glucose und Laktat gemessen. Das EEG diente zur Bestimmung der Schlafstadien, um einen möglichen schlaffördernden Effekt von Ghrelin nachzuweisen. Das Gedächtnis für Nahrungsaufnahme wurde mit Hilfe eines Fingerfood-Buffets getestet, das am Abend verzehrt wurde und dessen Bestandteile und Struktur am nächsten Morgen abgerufen wurden. Die vermutete orexigene Wirkung von Ghrelin wurde mittels subjektiver Beurteilung des Hungers und Quantifizierung des Nahrungskonsums bei einem Testfrühstück untersucht. Darüber hinaus beurteilten Probanden mit Hilfe von Fragebögen ihre subjektive Befindlichkeit und Schlafqualität.

Die Verabreichung von Ghrelin im Vergleich zu Placebo löste einen signifikanten Anstieg der Cortisol- und Somatotropinkonzentrationen aus. Mit jeder Ghrelingabe stieg die Konzentration von Cortisol an, bis sie mit der letzten Gabe den Höhepunkt erreichte. Somatotropin erreichte die Maximalkonzentration nach der zweiten Gabe von Ghrelin. Die Konzentrationen von Insulin, C-Peptid, Glukose und Laktat wurden durch die Ghrelingabe nicht beeinflusst. Das polysomnographische Schlafprofil sowie die subjektive beurteilte Schlafqualität waren unter beiden Versuchsbedingungen vergleichbar.

Während der stimulierende Effekt von Ghrelin auf Somatotropin und Cortisol bestätigt wurde, reagierten Schlaf und Hungerregulation nicht auf die Gabe des Hormons. Auch das Gedächtnis für am Vortag erfolgte Nahrungsaufnahme wurde durch Ghrelin nicht verbessert, was den in Vorläuferarbeiten berichteten förderlichen Effekten auf das Gedächtnis widerspricht. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich eine Erhöhung der Konzentrationen des schlafassoziierten „Hungerhormons“ nicht auf das Gedächtnis für die Nahrungsaufnahme am Vortag auswirkt und das Essverhalten am folgenden Morgen nicht beeinflusst. Auch wenn Dosierung und Zeitpunkt der Gabe hierbei eine Rolle gespielt haben mögen und in Folgestudien systematisch manipuliert werden sollten, deutet dieses Resultat darauf hin, dass die morgendliche Nahrungsaufnahme bei gesunden jungen Männern unabhängig von schlafassoziierten Fluktuationen der Ghrelinkonzentrationen reguliert wird und das Hormon auf die Bildung von Gedächtnis für vorgegangenen Episoden der Nahrungsaufnahme keinen Einfluss nimmt.

7 Literaturverzeichnis

Akamizu T, Takaya K, Irako T, et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2004, 150: 447-455

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Barthelmes J, Steiger A. Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patient with depression and normal controls – Part I: The sleep EEG. *Sleep Res. Online* 2000, 3: 5-13

Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, Katsuura G, Makino S, Fujino MA, Kasuga M. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology* 2001, 74: 143-147

Bagnasco M, Tulipano G, Melis MR, Argiolas A, Cocchi D, Muller EE. Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regul. Pept.* 2003, 111: 161-167

Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK $\frac{1}{2}$ and PI 3-kinase/AKT. *J. Cell Biol.* 2002, 159: 1029-1037

Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 2180-2184

Benso A, Broglio F, Castiglioni C et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 1537-1542

Binn M, Albert C, Gougeon A, Maerki H, Coulie B, Lemoyne M, Rabasa R, Lhoret C, Tomasetto P, Poitras P. Ghrelin gastrokinetic action in patients with neurogenic gastroparesis. *Peptides* 2006, 27: 1603-1606

Borbély A. A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982, 1: 195-204

Broberg C. et al. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, 95: 15043-15048

Broglio F, Arvat E, Benso A et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5083-5086

-
- Broglio F, Gottero C, Benso A, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic response to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88: 4268-4272
- Buzsáki G. the hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb.Cortex* 1996, 6: 81-92
- Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 2010, 71: 1027-1036
- Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1319-1324
- Carlini VP, Monzon ME, Varas MM, Cragolini AB, Schioth HB, Scimonelli TN, De Barioglio SR. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, 299: 739-743
- Castañeda TR, Tong J, Datta R, Culler M, Tschöp MH. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2010, 31: 44-60
- Chen C, Wu D, Clarke IJ. Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J. Endocrinol.* 1996, 148: 381-386
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronuchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003, 37: 649-661
- Cummings DE, Weigle DS, Frayso RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346: 1623-1630
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating melas voluntarily without time-and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 287: E297-E304
- Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, Morgan M, Sanger GJ. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience* 2003, 120: 443-453
- Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. 2009, 53: 1-8
- Dezaki K, Hosoda H, Kakei M et al. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in β -cells: Implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes* 2004, 53: 3142-3151
- Dezaki K, Sone H, Koizumi M et al. Blockade of pancreatic islets-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat-diet induced glucose intolerance. *Diabetes* 2006, 55: 3486-3493

-
- Dezaki K, Kakei M, Yada T. Ghrelin employs Gai2 and activates Kv channel to attenuate glucose-induced-Ca²⁺ signaling and insulin release in islet β -cells: novel signal transduction of ghrelin. *Diabetes* 2007, 56: 2319-2327
- Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Jorvath B, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci.* 2006, 9: 381-388
- Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol.* 2007, 7: 233-3
- Dinges D, Chugh DK. Physiologic correlates of sleep deprivation. In: Kinney JM, Tucker HN, editors. *Physiology, stress and malnutrition: Functional correlates, nutritional intervention.* New York: Lippincott-Raven. 1997, Pp. 1-27
- Druce MR, Neary NM, Small CJ, et al. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int J Obes (Long)* 2006, 30: 293-296
- Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 286: E963-E967
- Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron.* 1999, 23: 775-786
- Elias CF, Kelly JF, Lee CE, Ahima RS, Drucker DJ, Saper CB, et al. Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. *J Comp Neurol.* 2000, 423: 261-281
- Espelud U, Hansen TK, Orskov H, Frystyk J. Assessment of ghrelin, *APMIS Suppl.* 2003, 140-145
- Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul. Pept.* 2004, 121: 25-30
- Falken Y, Hellstrom PM, Sanger GJ, Dewit O, Dukes G, Gryback P, Holst JJ, Naslund E. Actions of prolonged ghrelin infusion on gastrointestinal transit and glucose homeostasis in humans. *Neurogastroenterology and Motility* 2010, 22: e192-e200
- Fosse M, Fosse R, Hobson JA, Stickgold R. Dreaming and episodic memory: a functional dissociation? *J.Cog Neurosci.* 2003, 15: 1-9
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol.* 2002, 13: 355-366
- Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J. Physiol.* 2003, 550: 227-240
- Garcia JM, Polvino WJ. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I,

randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers. *Onkologist* 2007, 12: 594-600

Gauna C, Delhanty PJ, van Aken MO, Janssen Ja, Themmen AP, Hofland LJ, Culler M, Broglio F, Chigo E, van der Lely AJ. Unacylated ghrelin is active on the INS-1E rat insulinoma cell line independently of the growth hormone secretagogue receptor type 1a and the corticotropin releasing factor 2 receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006, 251: 103-111

Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: the brain's clock. *Recent Prog. Hom. Res.* 1999, 54: 33-59

Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic β -cell function. *Endocrine Reviews* 2001, 22: 565-604

Görtelmeyer R: Schlafragebogen A und B (SF-A/R und SFB-B/R, revidierte Fassung. Göttingen: Hogrefe, 2011

Grasse, KL, Lisberger SG. Analysis of a naturally occurring asymmetry in vertical smooth pursuit eye movements in a monkey. *J. Neurophysiol.* 1992, 67: 164-179

Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology.* 2002, 143: 239-246

Grill HJ. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity* 2006, 14: 216-221

Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87: 2988

Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJS, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in the brain and peripheral tissues. *Mol Brain Res.* 1997, 48: 23-29

Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, Diano S, Horvath T, Zizzari P, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J, Culler MD. A novel growth hormone secretagogue-1a receptor antagonist that blocks ghrelin-induced growth hormone secretion but induces increased body weight gain. *Neuroendocrinology* 2005, 81: 339-349

Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 2008, 31: 635-643

Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Mölle M, Rasch B, Born J, Schultes B, Kern W. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* 2010, 59 4 :1101-7

Halmi Ka, Mason E, Falk JR, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int J Obes* 1981, 5: 457-464

Hobson JA. *Sleep Scientific American Library*, New York, 1989

-
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R & Dement, W. C. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973, 10(4): 431-436
- Holsboer F, von Bradeleben U, Steiger A. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 1988, 48: 32-38
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996, 273: 974-977
- Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol.* 2007, 12: 6-16
- Kasa-Vuba, Rosenthal, Murdoch, Welch. Impact of Fitness, Fatness and Ethnicity on the relationship of nocturnal ghrelin to 24-hour luteinizing hormone concentrations in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, as doi: 10.1210/jc.2006-2852
- Kety SS, Landau WM, Freygang WH, Rowland LP, Sokoloff L. The local circulation of the living brain; values in the unanesthetized and anesthetized cat. *Trans.Am.Neurol.Assoc.* 1955, 80: 125-129
- Killick R, Banks S, Liu PY. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 3876-3890
- King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 1997, 89: 641-653
- Kishi T, Aschkenasi CJ, Lee CE, Mountjoy KG, Saper CB, Elmquist JK. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 2003, 457: 213-235
- Kluge M, Schüssler P, Zuber V, Kleyer S, Yassouridis A, Dresler M, et al. Ghrelin enhances the nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in young females without influencing sleep. *Psychoneuroendocrinology* 2007a, 32: 1079-1085
- Kluge M, Schüssler P, Zuber V, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin administered in the early morning increases secretion of cortisol and growth hormone without affecting sleep. *Psychoneuroendocrinology* 2007b, 32: 287-292
- Kluge M, Schüssler P, Bleninger P, Kleyer S, Uhr M, Weikel JC, et al. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. *Psychoneuroendocrinology* 2008, 33: 497-506
- Kluge M, Gazea M, Schüssler P, Genzel L, Dresler M, Kleyer S, et al. Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not affect sleep in elderly women. *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35: 297-304
- Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T. Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via

protein kinase A and N-type channel-dependent mechanism and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes* 2003, 52: 948-956

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 402: 656-660

Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 2005, 85: 495-522

Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol.* 2001, 169: 205-231

Levin F, Edholm T, Schmidt PT, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3296-3302

Li L, Zhang LK, Pang YZ, Pan CS, Qi YF, Chen L, Wang X, Tang CS, Zhang J. Cardioprotective effects of ghrelin and des-octanoyl ghrelin on myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Acta Pharmacol.* 2006, 27: 527-535

Liu HY, Kishi T, Roseberry AG, Cai XL, Lee CE, Montez JM, et al. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter. *J Neurosci* 2003, 23: 7143-7154

Lopez M, Lage R, Saha AK, Perez-Tilve D, Vazquez MJ, Varela L, Sangiao-Alvarello S, Tovar S, Raghay K, Rodriguez-Cuenca S, Deoliveira RM, Castaneda T, Datta R, Dong JZ, Culler M, Sleeman MW, Alvarez CV, Gallego R, Lelliott CJ, Carling D, Tschop MH, Dieguez C, Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab* 2008, 7: 389-399

Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, Annunziato RA, Thomas JG, Crerand CE, Ochner CN, Coletta MC, Bellace D, Wallaert M, Halford J. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*, 2009 53: 114-118

Lui J, Prudom CE, Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Johnson ML, Veldhuis P, Gordon DA, Howard AG, Witcher DR, Geysen HM, Gaylenn BD, Thorner MO. Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1971-1979

Luquet S, Phillips CT, Palmiter RS. NPY/AgRP neurons are not essential for feeding responses to glucoprivation. *Peptides* 2007, 28: 214-225

Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cee Metab.* 2008, 7: 400-409

Margaret C, Garin, Carrie M, Burns, Shailja Kaul, Anne R. Cappola. The Human Experience with ghrelin administration. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2013, 98(5): 1826-1837

Mercer JG et al. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J. Neuroendocrinol* 1996, 8: 733-735

Messini CI, Dafopoulos K, Chalvatzas N, Gergoulis P, Messinis IE. Growth hormone and prolactin response to ghrelin during the normal menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 71: 383-387

-
- Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *PLoS One*. 2012, 7: e35708
- Mori M, Suzuki H, Masaoka T, et al. Intravenous ghrelin administration enhances gastric acid secretion – evaluation using wireless pH capsule. *Aliment Pharmacol Ther Sympos Ser*. 2006, 2: 96-103
- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y & Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2001, 280: R1483-R1487
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matusuo MJ, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Letters to nature* 2001, 409: 194-197
- Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur. J. Endocrinol*. 2005, 152: 845-850
- Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 2005, 26: 2274-2279
- Nogueiras R, Tschöp MH, Zigman JM. Central nervous system regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1126: 14-19
- Obal Jr, F, Alt J, Taishi P, Gardi J, Krueger JM. Sleep in mice with nonfunctional growth hormone-releasing hormone receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284: R131-139
- Oswal A, Yeo GSH. Appetite regulatory peptides – the leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obes Rev*. 2007, 8: 293-306
- Ott V, Friedrich M, Zemlin J, Lehnert H, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Meal anticipation potentiates postprandial ghrelin suppression in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2012, 37: 1096-1100
- Patel L, Skinner AM, Price DA, Clayton PE. The influence of body mass index on growth hormone secretion in normal and short statured children. *Growth Regul* 1994, 4: 29-34
- Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport* 2001, 12 A111-A124
- Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kanagawa K, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva F. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur.J. Endocrinol*, 2000, 143: R11-R14

-
- Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. Ghrelin cells replace insulin-producing β - cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2004, 101: 2924-2929
- Qi Y, Henry BA, Oldfield BJ, Clarke IJ. The action of leptin on the appetite-regulation cells in the ovine hypothalamus: demonstration of the direct action in the absence of the arcuate nucleus. *Endocrinology* 2010, 151: 2106-2116
- Ralph MR, Foster RG, Davis FC. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990, 27: 975-978
- Sakatal I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed-and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 2002 23: 531-536
- Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002, 36: 199-211
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie (Springer-Lehrbuch)* 2011, 232-236 203-215
- Schwartz MW et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997, 46: 2119-2123
- Schäffer M, Langlet F, Lafont C, Molino F, Hodson DJ, Roux T, Lamarque L, Verdier P, Bourrier E, Dehouck B, Banères JL, Martinez J, Méry PF, Marie J, Trinquet E, Fehrentz JA, Prévot V, Mollard P. Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. *PNAS* 2013, vol.110 no.4 1512-1517
- Schüssler P, Uhr M, Ising M, Weikel JC, Schmid DA, Held K Mathias S, Steiger A. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31(8): 915-923
- Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe SI, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma Ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 240-244
- Shimbara T, Mondal MS, Kawagoe T, Toshinai K, Koda S, Yamaguchi H, Date Y, Nakazato M. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. *Neurosci. Lett.* 2004, 369: 75-79
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med* 141 2004, 11: 846-850
- Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Scherberg N, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 24 as doi: 10.1210/jc. 2010-1978
- Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K, and Holsboer F. Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 1992, 56: 566-573

-
- Stephens TW et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995, 377: 530-532
- Steriade M. Aktive neocortical processes during quiescent sleep. *Arch.Ital.Biol* 2001, 139: 37-51
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1997) Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung, Hogrefe, Göttingen
- Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep learning and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001, 294: 1052-1057
- Sun Y, Asnicar M, Saha PK, Chan L, Smith RG. Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metab* 2006, 3: 379-386
- Szentirmai E, Kapas L, Krüger JM. Ghrelin micorinjection into forebrain sites induces wakefulness and feeding in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007a, 292: R575-585
- Taheri S, Ling L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduces leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, 2004, vol.1 issue 3, 210-217
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng D, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995, 83: 1263-1271
- Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002, 143: 1353-1361
- Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, Tschop MH, D'Alessio D. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010, 59: 2145-2151
- Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Tschop MH, D'Alessio D. Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013, 98: 2536-2543
- Tononi G, Cirelli C. Modulation of brain gene expression during sleep and wakefulness: a review of recent findings. *Neuropsychopharmacology* 2001, 25: 28-35
- Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2013, 144: 1506-1512
- Tracy AL, Jarrard LE, Davidson TL. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav Brain Res*. 2001, 127: 13-23
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000, 407: 908-913
- Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, Zachman K, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects

of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1489-1495

Volante M, Alina E, Gugliotta P et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 1300-1308

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D, Wong C, Gatley SJ, Gifford AN, Ding YS, Pappas N. "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse* 2002, 44: 175-180

Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA., Uhr M, Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, 284: E407-E415

Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Hindbrain leptin receptor stimulation enhances the anorexic response to cholecystokinin. *Am J Physiol Regul Intergr Comp Physiol.* 2009, 297: 1238-1246

Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology.* 2000; 141: 4325-4328

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2001, 86 (12): 5992-5995

Wren, A.M., Small, C. J., Fribbens, C.V., Neary, N.M., Ward, H.L., Seal, L.J, Ghatei, M.A., Bloom, S.R. The hypothalamic mechanism of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinology* 2002, 76: 316-324

Yada T, Itoh K, Nakata M. Glucagon-like-peptide-1-(7-36)amide and a rise in cyclic adenosine 3'5'-monophosphate increase cytosolic free Ca²⁺ in rat pancreatic β -cells by enhancing Ca²⁺ channel activity. *Endocrinology* 1993, 133: 1685-1692

Yada T, Damdindorj B, Rita RS, Kurashina T, Ando A, Taguchi M, Koizumi M, Sone H, Nakata M, Kakei M, Dezaki K. Ghrelin signaling in β -cells regulates insulin secretion and blood glucose. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014, 16: 111-117

Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *PNAS*, 2004 vol. 101 no. 28 10434-10439

Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedmann JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 1994, 372: 425-432

Zhao TJ, Liang G, Li RL, Xie X, Sleeman MW, Murphy AJ, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107: 7467-7472

Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB & Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *Journal of Comparative Neurology* 2006, 494: 528-548

Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, Meijler MM, Janda KD. Vaccation against weight gain. Proc. Nat. Acad. Sci. 2006, 103: 13226-13231

8 Anhang

Skala zur Macht des Essens (PFS)

Bitte geben Sie an, inwiefern die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Benutzen Sie die folgende Skala von 1 bis 5 für Ihre Antworten.	Stimme überhaupt nicht zu (1)	Stimme ein wenig zu (2)	Stimme einigermaßen zu (3)	Stimme ziemlich zu (4)	Stimme voll und ganz zu. (5)
1. Ich denke ans Essen, auch wenn ich keinen Hunger habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wenn köstliches Essen in der Nähe ist, ich aber darauf warten muss, fällt mir das Warten sehr schwer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen bereitet mir mehr Freude als fast alles andere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Essen ist für mich wie Alkohol für einen Alkoholiker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wenn ich Essen, das ich gerne mag, sehe oder rieche, bekomme ich ein starkes Bedürfnis danach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wenn ich in der Nähe von dick machenden Speisen bin, die ich gerne mag, kann ich nicht widerstehen, sie zumindest zu probieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich denke oft darüber nach, was ich später am Tag essen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Es beängstigt mich, wenn ich darüber nachdenke, welche Macht Essen über mich hat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte geben Sie an, inwiefern die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Benutzen Sie die folgende Skala von 1 bis 5 für Ihre Antworten.	Stimme überhaupt nicht zu (1)	Stimme ein wenig zu (2)	Stimme einigermaßen zu (3)	Stimme ziemlich zu (4)	Stimme voll und ganz zu. (5)
9. Wenn ich eine Lieblingsspeise esse, verspüre ich einen großen Genuss.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Wenn ich weiß, dass köstliches Essen greifbar ist, kann ich nicht aufhören daran zu denken, etwas davon zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich mag den Geschmack mancher Speisen so sehr, dass ich mich nicht bremsen kann sie zu essen, auch wenn sie mir nicht gut tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Wenn ich in einer Werbeanzeige oder in der TV-Werbung etwas Köstliches sehe, bekomme ich Lust zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich habe das Gefühl, dass Essen Kontrolle über mich hat und nicht anders herum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Kurz bevor ich eine meiner Lieblings Speisen probiere, verspüre ich enorme Vorfreude.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Wenn ich etwas Köstliches esse, richte ich viel Aufmerksamkeit darauf, wie gut es schmeckt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Manchmal verspüre ich bei alltäglichen Aktivitäten ganz plötzlich, „aus heiterem Himmel“ (ohne ersichtlichen Grund), ein starkes Verlangen nach Essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich glaube, dass ich Essen viel mehr genieße als die meisten anderen Menschen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte geben Sie an, inwiefern die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Benutzen Sie die folgende Skala von 1 bis 5 für Ihre Antworten.	Stimme überhaupt nicht zu (1)	Stimme ein wenig zu (2)	Stimme einigermaßen zu (3)	Stimme ziemlich zu (4)	Stimme voll und ganz zu. (5)
18. Wenn jemand von einem tollen Essen erzählt, bekomme ich das Bedürfnis, etwas zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Es scheint, dass ich in Gedanken oft mit Essen beschäftigt bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Es ist mir sehr wichtig, dass mein Essen so köstlich wie möglich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Bevor ich eine meiner Lieblings Speisen esse, läuft mir vorher das Wasser im Mund zusammen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© 2006 Drexel University. All Rights Reserved.

No part of this work may be reproduced or used in any form without the prior written permission of the copyright holder or the author, Michael Lowe, Ph.D.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Hallschmid durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Hallschmid (erster Berichterstatter) und Dr. Matthias Thienel-Holzmann (praktischer Ansprechpartner),

Sämtliche Experimente wurden nach Einarbeitung durch Dr. Matthias Thienel-Holzmann von mir in Zusammenarbeit mit Anita Hartel (Doktorandin) durchgeführt.

Die Verarbeitung und Auswertung der Schlafdaten (Scoring) erfolgte nach Einarbeitung durch Dr. Thienel-Holzmann eigenständig durch mich, die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Dr. Matthias Thienel-Holzmann.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ingolstadt, 19.03.2020

Sarah Rist

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hallschmid danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, als auch für seine Herzlichkeit, Geduld und Hilfsbereitschaft sowie konstruktive Kritik während der Betreuung meiner Arbeit.

Ich bedanke mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. rer. nat. Matthias Thienel-Holzmann für die Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden, die Hilfestellung während der abendlichen Versuchsdurchführungen und der statistischen Auswertung.

Frau Anita Hartel danke ich für die gemeinsam durchgeführten Versuchsnächte. Durch gute Zusammenarbeit haben wir anstehende Herausforderungen gemeistert.

Nicht zuletzt den Teilnehmern dieser Studie möchte ich herzlichst danken. Ohne deren Mitwirken hätte diese Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Ehemann und meiner Freundin Katharina Wild, die mir in der Zeit der Versuchsdurchführungen und des Verfassens der Arbeit aufbauend und ermutigend zur Seite standen. Nach geduldigem Korrekturlesen konnte ich diese Arbeit zum Abschluss bringen.