

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
–Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert –

**Modulation von Hunger und Nahrungsaufnahme
durch Glukose und Laktat bei gesunden
Probanden**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der medizinischen Fakultät-

Vorgelegt von

Natalja Rau

aus Kalinin (Russland)

Hamburg 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Schultes
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Schultz

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.02.2012

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Natalja Rau, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel: „Modulation von Hunger und Nahrungsaufnahme durch Glukose und Laktat bei gesunden Probanden“ selbstständig verfasst habe und die Literaturquellen vollständig angegeben sind. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Schrift dienten mir die darin angegebenen Materialien und Geräte.

Natalja Rau

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| ACE | Angiotensin-converting enzyme |
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AgRP | Agouti-related peptide |
| Alpha-MSH | Alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon |
| ANOVA | Varianzanalyse |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BZ | Blutzucker |
| CART | Cocaine and amphetamine regulated transcript |
| CCK | Cholezystokinin |
| C-Peptid | Connecting peptide |
| CRH | Corticotropin releasing hormone |
| GABA | Gamma-Aminobutyrat |
| GLP | Glucagon-like peptide |
| GLUT | Glukose-Transport-Protein |
| GH | Growth hormone |
| KG | Körpergewicht |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MC4-R | Melanocortin-Rezeptor 4 |
| MCH | Melanozyten-konzentrierendes Hormon |
| NADH | Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid |
| NPY | Neuropeptid Y |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| TRH | Thyreotropin releasing hormone |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Eigenständigkeitserklärung | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Einleitung und Fragestellung | 7 |
| 1.1. Die hypothalamische Steuerung der Nahrungsaufnahme | 8 |
| 1.2. Hypoglykämie | 13 |
| 1.3. Grundlagen des Laktatstoffwechsels | 19 |
| 1.4. Alternative Energiequellen des Zentralen Nervensystems | 24 |
| 1.5. Hypothese und Fragestellung | 26 |
| 2 Material und Methoden | 28 |
| 2.1. Experimenteller Aufbau | 28 |
| 2.2. Probanden | 29 |
| 2.3. Procedere | 30 |
| 2.4. Untersuchungs- und Messmethoden | 32 |
| 2.5. Auswertung und statistische Methodik | 33 |
| 3 Ergebnisse | 34 |
| 3.1. Glukose- und Laktatspiegel im Serum | 34 |
| 3.2. Glukoseinfusionsraten | 37 |
| 3.3. Symptome | 38 |
| 3.4. Nahrungsaufnahme | 41 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4 | Diskussion | 44 |
| 4.1. | Einfluss von Laktat auf die Induktion von Hungergefühlen unter Hypoglykämie | 44 |
| 4.2. | Anorektischer Effekt von Laktat | 46 |
| 4.3. | Methodische Einschränkungen | 48 |
| 4.4. | Schlussfolgerung | 49 |
| | | |
| 5 | Zusammenfassung | 50 |
| | | |
| 6 | Literaturverzeichnis | 51 |
| | | |
| 7 | Anhang | 67 |
| | - Abbildungsverzeichnis | |
| | - Tabellenverzeichnis | |
| | - Angaben zum Ethikantrag | |
| | -Tabellarische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler (Hunger, neuroglykopenie und autonome Symptome) | |
| | | |
| 9 | Danksagung | 70 |
| | | |
| 10 | Curriculum vitae | 71 |

1 Einleitung

Glukose gilt als die wichtigste Energiequelle des Zentralen Nervensystems (Lund-Andersen et al., 1979; Robinson et al., 1986; Clarke und Sokoloff, 1999). Durch die Regulation neuroendokriner Funktionen und Nahrungsaufnahme sind zentralnervöse Glukose-Sensoren beziehungsweise Glukose-exzitatorische und –inhibitorische Neurone in die Aufrechterhaltung der Energiehomöostase des menschlichen Organismus ausschlaggebend involviert (Cryer et al., 1994; Nehlig, 1997). Neben Glukose dient Laktat, ein Nebenprodukt des Glukosestoffwechsels, als alternatives Energiesubstrat der zentralen Neurone (Veneman et al., 1994; Maran et al., 1994; King et al., 1998; Smith et al., 2003), wobei sich Hinweise auf eine Interaktion von Laktat mit zentralen Glukose-Sensoren finden (Tsacopoulos und Magistretti, 1996; Levin et al., 2004; Yang et al., 2004). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass durch die intravenöse Infusion von Laktat die neuroendokrine Gegenregulation der Hypoglykämie abgeschwächt wird (Flatt et al., 1974; Stricker et al., 1977; Schurr et al., 1988, 1997; Amiel et al., 1991; Maran et al., 2000). Die Ergebnisse jüngerer Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Effekte von Laktat und Glukose auf die zentralen Glukose-Sensoren nicht immer identisch sind (Song et al., 2001). Beispielsweise wurde in diesem Zusammenhang eine stärkere Stimulation der Glukose-exzitatorischen Neurone im ventromedialen Hypothalamus durch Laktat als durch Glukose selbst beschrieben. Darüberhinaus werden im gleichen Areal des ventromedialen Hypothalamus die inhibitorischen Glukose-Rezeptoren durch Laktat aktiviert, sodass eine gegenteilige Reaktion hervorgerufen wird. Da die Effekte von Glukose und Laktat auf Teile der zentralen regulatorischen Elemente des Glukosestoffwechsels sich nicht entsprechen, wäre denkbar, dass eine Erhöhung des Laktat-Spiegels im Serum einige der zentralen Reaktionen auf eine Hypoglykämie nicht abschwächen, sondern sogar verstärken könnte. Frühere Studien konnten zeigen, dass diese Hypothese auf die neuroendokrinologische Gegenregulation sowie kognitive Reaktionen bei Hypoglykämie nicht zutrifft (Amiel et al., 1991; Veneman et al., 1994; Borg et al.,

1994,1995; Levin et al., 1999). Im Folgenden soll der Einfluss einer simultanen intravenösen Infusion von Laktat bei Hypo- beziehungsweise Euglykämie auf das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme gesunder männlicher Probanden untersucht werden. Ziel der Studie war es, neue Einblicke in die neuroendokrine Regulation des Hungergefühls sowie des Essverhaltens sowie die Interaktion von Glukosestoffwechsel und Gewichtsregulation zu erhalten.

1.1 Die hypothalamische Steuerung der Nahrungsaufnahme

Appetit und Stoffwechsel werden von einem komplexen Netzwerk neuronaler und hormoneller Faktoren beeinflusst (Reife et al., 2005; Goertzen et al., 2007). Eine zentrale Rolle dabei spielen die hypothalamischen Hunger- und Sättigungszentren. Der Hypothalamus gilt als zentrale Schaltstelle für die Kommunikation des Gehirns mit der Körperperipherie (Hetherington und Ranson, 1942; Oomura et al., 1964; Frohmann und Bernardis, 1971; Borg et al., 1994,1995; Levin et al., 1999; Song et al., 2001; Peters et al., 2004), der sämtliche Homöostasesysteme wie zirkadiane Rhythmik, Schlaf, Temperatur oder Wasserhaushalt kontrolliert. Dazu gehört auch die Regulation von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch (Barris und Ingram, 1936), bei der der Hypothalamus als dominanter Sensor für Glukose im zentralen Nervensystem fungiert. Glukosensoren finden sich darüberhinaus in zahlreichen weiteren zerebralen sowie extrazerebralen Strukturen wie dem Hirnstamm und den Portalvenen (Ritter et al., 2000; Hevener et al., 2000; Pardal und Lopez-Barneo, 2002).

Zwei hypothalamische Kerngebiete, die bei der Regulation der Nahrungsaufnahme besonders bedeutsam sind, sind der Nucleus arcuatus und die perifornikale Region im infundibulären Anteil des Hypothalamus. Vor allem hier wird die Nahrungsaufnahme durch die Interaktion einer Vielzahl verschiedener Neuropeptide (Tabelle 1) gesteuert (Woods et al. 1998; Schwartz et al., 2000). Zu

den orexigenen Substanzen gehören dabei unter anderem das Neuropeptid Y (NPY), das „Agouti-related protein“ (AgRP) und die Orexine A und B. Dagegen wirken zentrale Neurotransmitter wie das Melanozyten-stimulierende Hormon Alpha (Alpha-MSH, gebildet aus POMC, dem Proopiomelanocortin-Precursor-Protein), CART (Cocaine- and amphetamine-regulated transcript) oder Oxytocin appetitunterdrückend (Schartl et al., 2009).

Aus der Peripherie erfolgt die humorale Rückkopplung über Peptidhormone wie Leptin, Insulin, Glukagon-like Peptide (GLP-1), Cholezystokinin (CCK) oder Ghrelin. Hierbei induzieren die gastrointestinalen Peptide Ghrelin, Glukagon, Cholezystokinin und Somatostatin über vagale Afferenzen eine verminderte Nahrungsaufnahme (Schwartz et al., 2001; Reife, 2005). Leptin, vorwiegend aus Adipozyten freigesetzt, aktiviert Neurone im Nucleus arcuatus et ventromedialis des Hypothalamus und hemmt so langfristig die Nahrungsaufnahme, indem es das hypothalamische Neuropeptid Y supprimiert sowie die Expression von Alpha-MSH erhöht („Langzeitsättigungssignal“, „Adipositas-Signal“). Dabei steigt die Konzentration von Leptin im Serum parallel zur vorhandenen Fettmasse des Organismus (Flier und Maratos-Flier, 2005). Ähnliche anorektische Eigenschaften besitzt Insulin (Schwartz et al., 1992; Lingenfelser et al., 1996), das dem ZNS ebenfalls langfristig das Vorhandensein von Energiereserven signalisiert. Das von neuroendokrinen Zellen der Magenmucosa produzierte Peptidhormon Ghrelin dagegen stimuliert als einziges derzeit bekanntes peripheres Hormon die Nahrungsaufnahme (Schartl et al., 2009).

Die Regulation der Nahrungsaufnahme erfolgt im Nucleus arcuatus des Hypothalamus durch zwei gegensätzliche Neuronensysteme im Sinne einer orexigenen und einer anorexigenen Gruppe. Diese beiden Zellsysteme hemmen sich gegenseitig. Die anorexigene Zellgruppe ist Glukose-sensitiv (Oomura et al., 1969) und damit bei normalem Glukosespiegel aktiv. Sie hemmt das orexigene System, sodass kein Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme entsteht.

Sinkt der Glukosespiegel ab, wird eine weitere Neuronengruppe im perifornikalen Hypothalamus durch das NPY- /AgRP-System über den MC4-Rezeptor (Alpha-MSH-Rezeptor Typ 4) aktiviert. Diese Zellen exprimieren MCH und Orexin, von

Ihnen gehen absteigende Projektionen insbesondere zum Nucleus solitarius, dem Zentrum der Nahrungsregulation im Hirnstamm, aus. Die Erregung des dorsalen Vagus-Kerns führt in der Folge zur Aktivierung des Magen-Darm-Trakts. Parallel kommt es zur Hemmung einer weiteren Neuronengruppe im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Die Zellen dieser Neuronengruppe würden ohne diese Inhibierung über CRH und ACTH die Stressachse aktivieren (Slag et al., 1981), den Grundumsatz über TRH und TSH erhöhen und die Nahrungsaufnahme durch die Aktivierung des Sympathikus mit folgender Hemmung der Funktion des Magen-Darm-Traktes einschränken.

Dem Abfall des Blutzuckerspiegels wirkt das System also über die Aktivierung der MCH- / Orexin-Neurone und die parallele Inhibierung der CRH- / TRH-Neurone entgegen. Nach Normalisierung des Blutzuckers werden die Alpha-MSH-Neurone wieder aktiviert und damit das MCH- / Orexin-System gehemmt. Somit werden CRH und TRH im Nucleus paraventricularis ausgeschüttet, was Energieverbrauch und Aktivität des Organismus ermöglicht.

Bei der Rückkopplung des hypothalamischen Regulationssystems aus der Peripherie wird im Rahmen der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme bei ungefülltem Magen Ghrelin aus der Magenwand freigesetzt (Flier, 2005; Reife, 2005), welches direkt im Nucleus arcuatus die NPY- / AgRP-Neurone stimuliert. Mit zunehmender Dehnung der Magenwand im Rahmen der Nahrungsaufnahme wird in der Folge Cholezystokinin (CCK) im Dünndarm freigesetzt. Durch Aktivierung vagaler Neurone wird dann nach neuronaler Verschaltung im Nucleus solitarius und nachfolgender Hemmung der NPY- / AgRP-Neurone im Nucleus arcuatus die Nahrungsaufnahme beendet.

Die langfristige Regulation der Energiebilanz erfolgt über Leptin, dessen Konzentration im Blut bei erhöhtem Körperfettanteil ansteigt und das die Nahrungsaufnahme durch Hemmung der NPY- / AgRP- und Aktivierung der Alpha-MSH-Neurone reduziert. Entsprechend sinkt der Leptin-Spiegel bei Verminderung des Körperfetts, was zu einer Steigerung der Nahrungsaufnahme führt.

Auch Insulin zeigt ähnliche Effekte auf das Essverhalten (Schwartz et al., 1992). Desweiteren tragen zahlreiche weitere Transmitter zur Regulation des Körpergewichts bei, orexigen beispielsweise Serotonin oder Prolaktin, anorexigen etwa „Glukagon-like-Peptide“, Neuromedin U oder Neurotensin.

| | |
|---|--|
| Zentrale orexigene Neurotransmitter: | Neuropeptide Y (NPY) Melanin concentrating hormone (MCH) Agouti related peptide (AgRP) Galanin Orexin A und B β -Endorphin Opioide Noradrenalin (α 2-Rezeptor) Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) |
| Periphere orexigene Peptidhormone: | Ghrelin |
| Zentrale anorexigene Neurotransmitter: | Melanocyte stimulation hormone (α -MSH) Corticotropin releasing factor (CRF) Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) Thyrotropin releasing hormone (TRH) Interleukin β (IL- β) Urocortin Neurotensin Enterostatin Amylin Oxytocin Bombensin Serotonin / Dopamin Histamin Noradrenalin (α 1-Rezeptor, β 1-Rezeptor) |
| Periphere anorexigene Peptidhormone: | Cholecystokinin (CCK) Leptin Glukagon like peptide 1 (GLP-1) |

Tabelle 1: Neurotransmitter und Peptide mit Einfluss auf Appetit und Essverhalten (Aus: Schartl M et al.: Biochemie und Molekularbiologie des Menschen. 1. Aufl. 2009; Abb. 28.15)

Als homöostatischer Trieb dient das Hungergefühl der Versorgung des Organismus mit Nährstoffen. Bei der Entstehung von Hunger gilt die Abnahme der Verfügbarkeit von Glukose (Glukostatische Theorie; Mayer 1952, 1953; Campfield et al., 1985; Schultes et al., 2005) und Fettmetaboliten (Lipostatische Theorie; Woods et al., 1998) als essentiell. Die Schwankungen des Blutzuckers und die Entstehung von Hungergefühlen sind dabei eng zeitlich miteinander verknüpft. Eine allgemeingültige Korrelation zwischen der Höhe des Blutzuckerspiegels und dem Auftreten von Hunger besteht jedoch nicht. Oft tritt Hunger bereits bei milder Hypoglykämie als frühes Symptom auf (Braun und Renz-Polster, 2001). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die an hohe Glukosespiegel adaptiert sind, tritt Hunger sogar bereits bei Senkung des Blutzuckerniveaus auf normale Werte auf (Schultes et al., 2005), was als wichtiger Faktor bei der oft beobachteten Zunahme des Körpergewichts bei dieser Patientengruppe unter antidiabetischer Therapie angesehen wird.

Während die sich unter Hypoglykämie entwickelnden typischen Symptome nach rezidivierenden Hypoglykämien einem gewissen Gewöhnungseffekt unterliegen, stellt das Hungergefühl diesbezüglich eine Ausnahme dar (Frühwald-Schultes et al., 2000). Die Ergebnisse jüngerer Studien weisen darüber hinaus auf einen massgeblichen Einfluss des intraneuralen ATP-Spiegels bei der Entstehung des Hungergefühls hin, der die ausreichende Verfügbarkeit von Energie für die Gehirnzellen sicherstellt (Peters et al., 2004).

Nahrungsaufnahme ist jedoch mehr als nur ein Ausgleich der Energiebilanz (Schartl et al., 2009). Der Hypothalamus erhält neben den erwähnten hormonellen und nervalen Signalen neuronale Projektionen aus höheren Gehirnzentren. Hierdurch werden interne Informationen aus dem Organismus mit externen, beispielsweise optischen, olfaktorischen oder gustatorischen Eindrücken, neuronal verschaltet und integriert. Darüberhinaus bedeutend ist der Einfluss psychosozialer Einflüsse auf das Essverhalten, wodurch weitere Gehirnstrukturen wie der Kortex und das limbische System miteinbezogen werden.

1.2 Hypoglykämie

Die Blutglukosekonzentration wird beim Gesunden innerhalb enger Grenzen konstant gehalten (Brabant et al., 1998). Bei Werten von 3,3 bis 5,6 mmol/l (entsprechend 60 bis 100 mg/dl) liegt Euglykämie vor. Sinkt der Blutzucker unter 2,5 mmol/l bzw. 45 mg/dl ab, spricht man von Hypoglykämie. Die Diagnose einer Hypoglykämie wird jedoch nicht allein durch den Nachweis eines erniedrigten Blutzuckers gestellt, sondern erfordert die Konstellation der sogenannten Whipple Trias (Blutzucker geringer als 2,5 mmol/l, hypoglykämische Symptome und Sistieren derselben unter Gabe von Glukose).

Im Gegensatz zur Situation von Gesunden können bei Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt und an hohe Glukosespiegel adaptiert sind, hypoglykämische Symptome bereits bei normalen Blutzuckerwerten auftreten (Boyle et al., 1988).

Zur Aufrechterhaltung von Integrität und Funktion des Gehirns sind physiologische Blutzuckerspiegel essentiell, da das ZNS bis zu 95% seines Energiebedarfs durch Glukose deckt (Clarke und Sokoloff, 1999). Da das Gehirn weder Glukose selbst synthetisieren noch mehr als einen Vorrat an Glukose für wenige Minuten in Form von in Astrozyten gespeichertem Glykogen aufnehmen kann (Eyre et al., 1991; Brown et al., 2004), hängt seine Funktionsfähigkeit wesentlich von der kontinuierlichen Zufuhr von Glukose ab. Dies erklärt die vor allem zerebrale Symptomatik der akuten Hypoglykämie. Bei Hypoglykämie schränken alle Organe mit Ausnahme des Gehirns ihren Glukoseverbrauch ein (Peters et al., 2004). Die Glykogenspeicher des Organismus, die sich überwiegend in Leber und Skelettmuskelgewebe befinden, stellen beim Gesunden die Versorgung der Organe mit Glukose für ca. 12-24 Stunden sicher (Ghajar et al., 1982). Danach wird unter anderem aus Proteinen, Laktat und Fettmetaboliten überwiegend in Leber (Frizzell et al., 1988; Lecavalier et al., 1989) und Nieren (Benoy und Elliot, 1937; Aber et al., 1966) Glukose synthetisiert.

Als dominanter Sensor für Glukose im ZNS gilt der ventromediale Hypothalamus (Hetherington und Ranson, 1942; Oomura et al., 1964; Frohmann und Bernardis, 1971; Borg et al., 1994; Levin et al., 1999; Song et al., 2001; Peters et al., 2004). Ein Absinken der Glukosekonzentration im Blut unter einen kritischen Wert von etwa 3,7 mmol/l (66 mg/dl) führt zur Aktivierung eines redundant angelegten Systems neuronaler wie humoraler Gegenregulation, bei dessen Steuerung der Hypothalamus eine zentrale Rolle spielt (Schwartz et al., 1987; Mitrakou et al., 1991; Borg et al., 1995). Neuronal wird diese Gegenregulation vorwiegend über sympathische Efferenzen vermittelt. Humoral wird sukzessiv zunächst Glukagon, dann Adrenalin sowie nachgeordnet Somatotropin (Wachstumshormon) und Kortisol freigesetzt, wodurch Glukose rasch aus hepatischen und zu einem kleineren Teil aus renalen Glykogenreserven mobilisiert wird. Lediglich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei denen eine pathologische endokrine Pankreasfunktion vorliegt und dadurch die Glukagonsekretion gestört ist, stellt die Ausschüttung von Katecholaminen den wichtigsten und ersten gegenregulatorischen Mechanismus dar (Braun und Renz-Polster, 2001; Cryer et al., 2003).

Bei chronisch-rezidivierenden Hypoglykämien wird eine verbesserte Extraktion der zirkulierenden Glukose durch Induktion der Expression von Glukosetransportern im ZNS erreicht (Hoffman et al., 1989; Boyle et al., 1995), was eine bei niedrigeren Blutzuckerspiegeln ausreichende Versorgung der Neurone mit Glukose gewährleistet. Zudem wird die zentrale Adaptation an eine Hypoglykämie durch eine Steigerung des zerebralen Blutflusses verstärkt (Krebs et al., 1971; Holland et al., 1986). Der Transport von Glukose über die Blut-Hirn-Schranke in das Zentrale Nervensystem erfolgt unter Normalbedingungen unidirektional, transporterabhängig, spezifisch und Insulin-unabhängig (Lund-Andersen et al., 1979; Robinson und Rapoport, 1986). Es besteht eine feste Relation von Glukose-Transport zu zerebralem Glukose-Verbrauch (Pardridge et al., 1983) von 3 zu 1. Die Limitation des Glukose-Transports bei Hypoglykämie ist also an der Blut-Hirn-Schranke, nicht etwa zwischen Glia- und Nervenzellen, lokalisiert (Lund-Andersen et al., 1979; Gjedde und Diemer, 1983).

Von den bislang identifizierten sieben Glukose-Transport-Proteinen (GLUT 1-7) finden sich GLUT 1 und 3 im ZNS (Pessin und Bell, 1992). Davon bildet GLUT 1 einen Teil der Blut-Hirn-Schranke (Pardridge et al., 1990), während GLUT 3 direkt an den Neuronen lokalisiert ist (Maher et al., 1993; Vannucci et al., 1994). Wie im vorangegangenen erläutert, findet bei milder Hypoglykämie eine vermehrte Expression von GLUT 1 statt, bei stärker ausgeprägter Hypoglykämie wird aber auch GLUT 3 vermehrt exprimiert, was auf die direkte Regulation der Expression der zentralen Glukose-Transporter durch Glukose hinweist.

Die zentrale Glukose-Detektion ist an ATP-abhängige Kalium-Kanäle gebunden (Ashford et al., 1990; Miki et al., 2001). Diese bleiben bei adäquatem Glukose-Spiegel geschlossen (Evans et al., 2004).

Infolge rezidivierender Hypoglykämien kann es allerdings auch zu einer Absenkung der Glukoseschwellenkonzentration kommen, die zu einer Aktivierung gegenregulatorischer Mechanismen und der damit einhergehenden, für den Patienten wahrnehmbaren Symptomen führen kann. Dieses Versagen der Gegenregulation kann sich bereits nach einer einzigen Hypoglykämie einstellen (Frühwald-Schultes et al., 1999, 2000).

Die Symptomatik einer Hypoglykämie (Tabelle 2) wird einerseits durch die klinischen Manifestationen einer Aktivierung des autonomen Nervensystems charakterisiert (autonome Symptome) und beruht andererseits auf den Folgen der Minderversorgung des Gehirns mit Glukose (neuroglykopenie Symptome) (Towler et al., 1993). Letzteres ist insofern entscheidend, da das Gehirn seine Energieversorgung weitestgehend durch die Utilisation von Glukose sicherstellt und die zentrale Verwertung von Glukose unter Hypoglykämie zügig abfällt (Gottstein und Held, 1967; Blomquist et al., 1991). Spezifische Symptome einer Hypoglykämie gibt es nicht. Vom Patienten werden vor allem die autonomen Symptome, insbesondere von Seiten der katecholaminergen Gegenregulation, bemerkt. Bereits bei milden Hypoglykämien können Beschwerden wie Übelkeit, Zittern, Tachykardie, Schwitzen, Hunger und Angst auftreten. Bei weiterem Abfall des Blutzuckers treten Symptome einer Neuroglykopenie hinzu wie Sehstörungen,

Schwindel, Schwäche, Verhaltensänderungen mit Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Cephalgien, Sprachstörungen, Verwirrtheit bis hin zu psychiatrischen Krankheitsbildern (Cox et al., 1993; Cryer et al., 1994). Lang anhaltende, stärker ausgeprägte Hypoglykämien führen zu schweren neurologischen Störungen im Sinne von apoplektiformen Symptomen, dem Auftreten von Krampfanfällen, Koma und schliesslich zum Tode. Dabei kann die Empfindlichkeit bei Patienten mit neurologischen Vorschädigungen deutlich gesteigert sein.

Mitunter berichten Patienten trotz der Vielfalt der möglichen Symptome über ein individuelles Symptommuster, das auch über längere Zeiträume konstant bleiben kann. Meist werden vor den Zeichen der Neuroglykopenie zunächst autonome Symptome bemerkt. Jedoch können insbesondere bei wiederholtem und gehäufterem Auftreten von Hypoglykämien autonome Symptome fehlen, und neuroglykopenische Zeichen treten in den Vordergrund.

Die Einteilung der Hypoglykämie nach der klinischen Verlaufsform unterscheidet die milde, mittelschwere und schwere Hypoglykämie. Die milde Hypoglykämie ist durch das Auftreten von autonomen Symptomen, die vom Patienten noch selbst behandelbar sind, gekennzeichnet. Das Hinzutreten von neuroglykopenischen Symptomen charakterisiert die mittelschwere, sind die Ausfälle so schwerwiegend, dass der Patient auf fremde Hilfe angewiesen ist, schliesslich die schwere Hypoglykämie.

Zentrale Schädigungen treten nach langer schwerer Hypoglykämie vor allem im zerebralen Kortex, Hippocampus und den Basalganglien auf (Nehlig, 1997).

Ursächlich für die Morbidität unter Hypoglykämien spielt der unter erniedrigtem Blutzuckerspiegel reduzierte Kaliumspiegel mit dem konsekutiv erhöhten Risiko kardialer Arrhythmien sowohl beim Gesunden als auch beim Diabetiker (Harris und Heller, 1999) eine wichtige Rolle. Durch die verstärkte Aktivität des Sympathikus wird der proarrhythmogene Effekt bis zum möglichen Auftreten von Torsade-de-pointes-Arrhythmien und Kammerflimmern zusätzlich gesteigert.

Die Ursachen der Hypoglykämie beim Nichtdiabetiker lassen sich einerseits in eine inadäquate Sekretion oder Wirkung von Insulin und Insulin-ähnlichen

Verbindungen (etwa Insulinproduzierende Tumoren des Pankreas, zum Teil im Rahmen Multipler Endokriner Neoplasien oder paraneoplastisch) und andererseits in einen Substratmangel einteilen. Hypoglykämien im Rahmen eines Substratmangels können beispielsweise infolge schwerer Leber- und Nierenerkrankungen, schwerer Malnutrition oder im Rahmen septischer Zustandsbilder auftreten (Cryer et al., 2003). Im Kindesalter kann ein Mangel an mobilisierbarer Glukose in seltenen Fällen Ausdruck einer Glykogenspeicherkrankheit sein. Klinisch bedeutsam sind medikamentös ausgelöste Hypoglykämien, die neben Insulin und oralen Antidiabetika etwa unter Therapie mit Betablockern, Salizylaten, ACE-Hemmern oder Trizyklischen Antidepressiva auftreten können. Darüberhinaus hemmen Noxen wie Alkohol bereits in niedriger Konzentration die Glukoneogenese. In seltenen Fällen können Hypoglykämien in einer gestörten humoralen Gegenregulation, beispielsweise im Rahmen einer Unterfunktion der Nebenniere mit Ausfall der Kortisolsekretion (Morbus Addison) begründet sein. Nach Gastrektomie können postprandiale Hypoglykämien im Rahmen eines Dumping-Syndroms vorkommen.

Bei Diabetikern ist die Häufigkeit von Hypoglykämien von der Intensität der medikamentösen Einstellung des Diabetes abhängig und entsprechend zunehmend mit dessen Intensivierung. Da Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin häufiger auftreten als unter oralen Antidiabetika, kommen sie bei Typ1-häufiger als bei Typ2-Diabetikern vor, worauf geschätzte 2-4 % der Todesfälle unter Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zurückzuführen sind (Cryer et al., 2003). Hypoglykämien unter oralen Antidiabetika, insbesondere unter Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten, sind wegen der oft langen Wirkungsdauer dieser Substanzen nicht weniger gefährlich.

Im Gegensatz zum Gesunden sinkt beim Diabetiker mit exogener Zufuhr von Insulin der Insulin-Spiegel nicht, wenn der Blutzucker abfällt. Die hormonelle Gegenregulation ist abgeschwächt, der kompensatorische Anstieg des Blutzuckerspiegels ist durch die reduzierte Glukagon-Antwort vermindert, desweiteren ist die Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptome gestört. Eine Ausschüttung von Katecholaminen erfolgt beim Patienten mit Diabetes mellitus

erst bei niedrigeren Blutzuckerwerten als beim Gesunden. Insbesondere bei rezidivierenden Hypoglykämien nimmt die Adrenalin-Antwort deutlich ab (Bolli et al., 1983; Amiel et al., 1993).

| Autonome Symptome | Neuroglykopene Symptome |
|----------------------------|--------------------------------|
| Angst | Schwindel |
| Tremor | Müdigkeit |
| Palpitationen, Tachykardie | Cephalgien |
| Schwitzen | Sehstörungen |
| Nausea | Konzentrationsstörungen |
| Hungergefühl | Sprachstörungen |
| | Verwirrtheit |
| | Krampfanfälle |
| | Bewusstseinsstörungen bis Koma |

Tabelle 2: Symptome der Hypoglykämie (Aus: Stöckli R et al.: Erkennen und diagnostisches Vorgehen bei Hypoglykämie. Schweiz Med Forum 2005, 5: 165-170)

1.3 Grundlagen des Laktatstoffwechsels

Laktat, das Anion der Milchsäure, ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse (Embden-Meyerhoff-Weg), bei der chemische Energie in Form von ATP gewonnen wird (Schartl und Gessler, 2009). Anaerobe Glykolyse findet unter Hypoxie im Zytosol aller Körperzellen statt, wobei der Skelettmuskel mit 30-40% der Körpermasse als wichtigster Laktatproduzent des Organismus gilt. Der Abbau von Laktat erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt. In Ruhe, also unter aerober Stoffwechselsituation mit niedriger glykolytischer Stoffwechselrate, wird Glukose zu Pyruvat (Anion der Brenztraubensäure) abgebaut, welches über weitere Reaktionen mit Acetyl-Coenzym A in den Zitratzyklus eingeschleust wird. Durch die enzymatische Übertragung von Hydroniumionen von NADH (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid) durch die Laktatdehydrogenase (LDH) entsteht dabei aus Pyruvat Laktat. Als Kohlenhydrat-Metabolit wird Laktat dann über Zitratzyklus und Atmungskette unter Energiefreisetzung zu Wasser und Kohlendioxid abgebaut oder bei Energieüberschuss wieder zu Glukose beziehungsweise Glykogen umgewandelt (Löffler et al., 1979; Abb. 1).

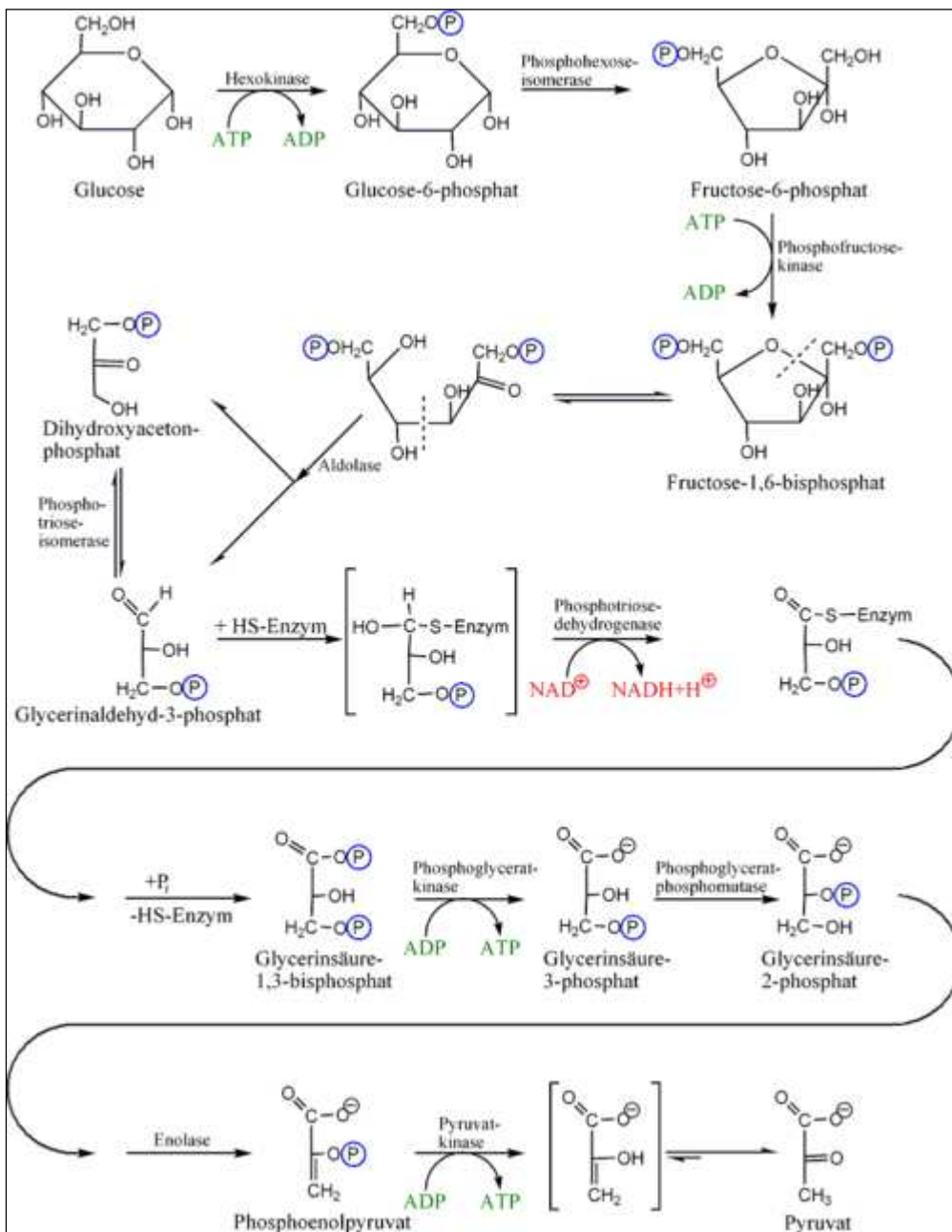


Abb. 1: Reaktionsfolge der anaeroben Glykolyse.

Aus: www.academic.ru/dic.nsf/dewiki/339741

Die Bildung von Laktat erhöht sich, wenn die Pyruvat-Synthese im Zytosol den – abbau in den Mitochondrien übersteigt, was allgemein unter hypoxischen Bedingungen auftritt. Verglichen mit dem aeroben Stoffwechsel ist die Energieausbeute unter anaeroben Bedingungen relativ ineffektiv. In der Leber wird darüberhinaus Laktat zur Glukoneogenese verwendet. Bei Hypoxie bildet die Leber wiederum Laktat zur Deckung des eigenen Energiebedarfs, was zur einer Erhöhung der Hydroniumionenkonzentration mit konsekutiver metabolischer Laktatazidose führt, wenn die Pufferkapazität des Blutes nicht ausreicht. Der Normalwert von Laktat im Blut beträgt 0,5 -1,8 mmol/l, bei Werten zwischen 2,5 und 5 mmol/l spricht man von einer Hyperlaktatämie. Werte höher als 5 mmol/l bei pH < 7,35 (Laktatazidose) gehen mit erheblich gesteigerter Lethalität einher (Larsen, 1994).

Hyperlaktatämien leichter Ausprägung können beispielsweise physiologisch bei körperlicher Tätigkeit, mässig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion oder lokaler Gewebshypoxie auftreten (Dörner et al., 2001). Die Ursachen laktatbedingter Azidosen reichen von Schock, Herzinsuffizienz (allgemein Herz-Kreislaufversagen) über schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, Intoxikationen, Diabetes mellitus mit laktatazidotischem Koma bis zu hereditären Enzymdefekten (Lang, 1983; DuBose, 1999). Die Konzentration von Laktat im Serum gilt als Frühindikator für Gewebshypoxien sowie als Verlaufsparemeter der Sepsis (Braun und Preuss, 2002). Ein schneller und ausgeprägter Laktatanstieg ist dabei prognostisch ungünstig. Als systemische Auswirkungen einer Laktatazidose können Hyperkaliämie mit lebensbedrohlichen kardialen Arrhythmien, Vasodilatation mit Blutdruckabfall und Hirndrucksteigerung, Hyperglykämie durch verminderten Glukose-Abbau im peripheren Gewebe bei Azidose und kompensatorische „Kussmaul-Atmung“ auftreten.

Im Rahmen einer Hypoglykämie steigt der systemische Laktat-Spiegel an. Ursache hierfür ist eine Steigerung der hepatischen Glukoneogenese, wobei als

Substrat unter anderem Laktat verwendet wird (Pagliasotti und Cherrington, 1992). Dafür wird im Skelettmuskel Glykogen über Glukose zu Laktat abgebaut und aus dem Skelettmuskel freigesetzt, das wiederum in der Leber über Pyruvat zu Glukose aufgebaut wird (Cori-Zyklus, Abb. 2). Da die Leber die gebildete Glukose rasch an lebenswichtige Organe wie ZNS, Herz und Nieren weitergibt, liefert die Laktatbildung der Skelettmuskulatur aufgrund des hohen Anteils an der Körpermasse einen wichtigen Beitrag an der Kompensation eines Glukosemangels (Meyer et al., 2005).

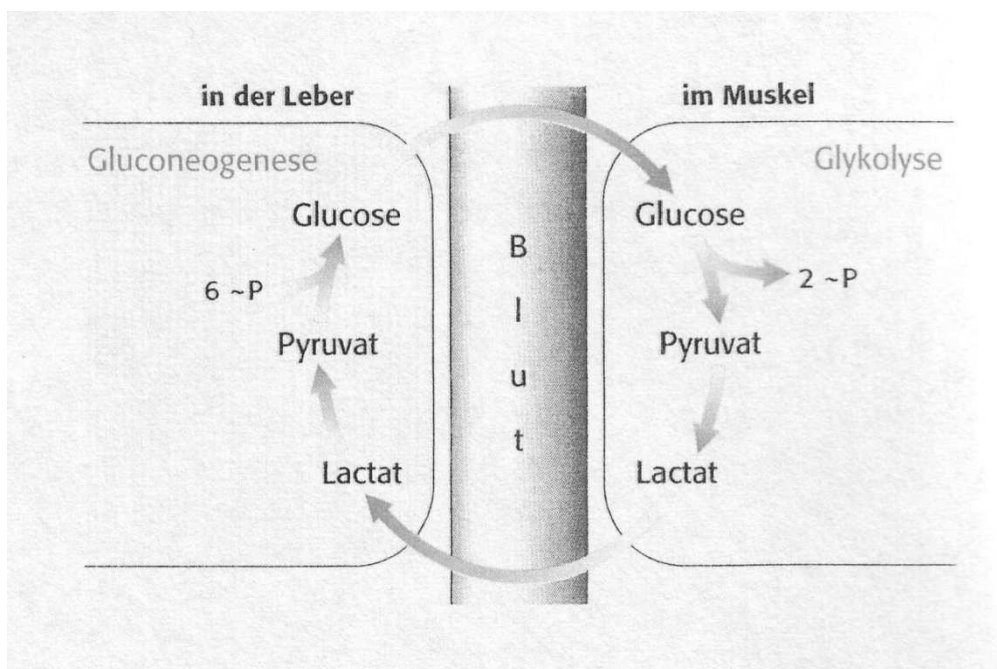


Abb. 2: Cori-Zyklus (Aus: Stryer L et al.: Biochemie. 6. Auflage 2007, 524)

Bezüglich der systemischen Laktat-Blutkonzentration beziehungsweise der Laktat-Toleranzschwellen sind Abhängigkeiten unter anderem von der beteiligten Skelettmuskelmasse, dem Trainingszustand des Organismus und äusseren Faktoren wie der Umgebungstemperatur oder der Höhe über dem Meeresspiegel bekannt.

Das systemische Laktat unterstützt das Gehirn in seiner Funktion, jedoch ist in diesem Zusammenhang das lokal im ZNS synthetisierte Laktat effektiver (Fellows et al, 1992; Pellerin und Magistretti, 1994). Lokale Stimulation bestimmter zerebraler Strukturen bedingen einen Anstieg von Laktat im zerebralen Interstitium auch in Abwesenheit einer systemischen Hyperlaktatämie (Fan et al., 2002). Laktat hat weder Einfluss auf den zerebralen Blutfluss, noch auf den Glukose-Transport über die Blut-Hirn-Schranke oder die zentrale Glukose-Metabolisation (King et al., 1997). Die Konzentration von Laktat beträgt im Extrazellularraum des ZNS das etwa drei- bis fünffache der Plasmakonzentration, während der Glukosespiegel im ZNS mit 30-60% des Blutzuckers niedriger als im Plasma ist (Abi-Saab et al., 2002).

Die anaerobe Bildung von Laktat aus Glukose durch Glykolyse findet in den Astrozyten statt (Magistretti et al., 1999; Smith et al., 2003). Ihre Fortsätze mit den unter Kapitel 1.2 erwähnten Glukose-Transportmolekülen (GLUT-1) umgeben die Blutkapillarwände. Die Glukose-Aufnahme in die Astrozyten wird durch Glutamat gesteigert (Smith et al., 2003), was als wichtigster Mechanismus der zentralen Glukose-Utilisation angesehen wird (Sibson et al., 1998). In den Astrozyten erfolgt dann die Umwandlung von Glukose zu Laktat, das als Energiesubstrat für die Neurone freigesetzt wird (Tsacopoulos und Magistretti, 1996). In den Neuronen wird wiederum Laktat zu Pyruvat umgewandelt, das in den Zitratzyklus eingeschleust wird, in welchem die Gewinnung von ATP erfolgt.

Darüberhinaus existieren Hinweise auf eine direkte Aufnahme von Laktat in die Neurone (Smith et al., 2003). Das Gehirn kann Laktat wiederum nicht zu Glukose umbauen und baut überschüssiges Laktat enzymatisch ab (Maran et al., 1994). In den Astrozyten kann Glukose in Form von Glykogen gespeichert werden (Levin et

al., 2004), was die Versorgung der zentralen Strukturen mit Glukose kurzfristig sicherstellen kann. Vermittelt über ATP-abhängige Kalium-Kanäle, reagieren die neuronalen Sensoren in diesem Zusammenhang neben Glukose auch auf Laktat, Ketone oder freie Fettsäuren (Tsacopoulos und Magistretti, 1996; Levin et al., 2004; Yang et al., 2004), was die Bedeutung alternativer Energiesubstrate für das Zentrale Nervensystem unterstreicht.

1.4 Alternative Energiesubstrate des Zentralen Nervensystems

Wie im vorangegangenen erläutert, stellt das ZNS seine Energieversorgung in erster Linie durch die Utilisation von Glukose sicher (Cryer und Fisher, 1994; Nehlig, 1997; Clarke et al., 1999). Es verfügt allerdings auch über Transportmechanismen und Enzyme zur Metabolisation alternativer Energiequellen wie Laktat, Ketonkörper oder Fettmetaboliten (Page und Williamson, 1971; Pardridge und Mietus, 1980; Alm und Törnquist, 1985; McIlwain und Bachelard, 1985; Knudsen et al., 1992; DelPino et al., 1995). Quantitativ ist unter Normalbedingungen keine bedeutsame Rolle alternativer Energiesubstrate bekannt (Hawkins und Biebuyck, 1979), nur unter besonderen Konditionen wie Hypoglykämie oder Fasten erfolgt ihre zentrale Verstoffwechslung (Hawkins et al., 1971).

Wie beschrieben, ist das ZNS weder in der Lage, Glukose eigenständig zu synthetisieren noch grössere Mengen Glukose zu speichern (Siesjo, 1978), weshalb dem Gehirn kontinuierlich energiereiche Substrate aus der Peripherie zur Aufrechterhaltung seiner funktionellen Integrität zugeführt werden müssen. In früheren Studien wurde die Utilisation alternativer Energiequellen wie Laktat, Ketonkörper oder freie Fettsäuren beschrieben. Unter Hypoglykämie wird beispielsweise die Extraktion von Laktat aus dem Blut in das ZNS gesteigert (Nemeto et al., 1980; Avogaro et al., 1990), woraufhin die hypoglykämischen

Symptome, die hormonelle Gegenregulation und die kognitive Dysfunktion unter Hypoglykämie sowohl beim Gesunden als auch bei Diabetikern abgeschwächt wird (Flatt et al., 1974; Stricker et al., 1977 ; Schurr et al., 1988, 1997; Amiel et al., 1991; Veneman et al., 1994; King et al., 1998; Maran et al., 1994, 2000). Steigt etwa bei körperlicher Betätigung die Laktatkonzentration im Serum auf bis zu 10 mmol/l, kann darunter der Blutzucker auf unter 3 mmol/l abfallen, ohne dass Symptome der Hypoglykämie auftreten (Stanley et al., 1985; Hirsch et al., 1989). Die Utilisation von Laktat als alternatives Energiesubstrat unterliegt dabei einer gewissen Konzentrationsabhängigkeit (Ferranini et al., 1993; Bottini et al., 1997). Im Tierversuch sinkt die hormonelle Gegenregulation durch lokale Perfusion von Laktat in der Region des ventromedialen Hypothalamus um 80-85% (Borg et al., 2003), woraus folgt, dass die Glukosensoren des Hypothalamus nicht auf Glukose spezialisiert sind und auch auf alternative Energiesubstrate reagieren. Unter Euglykämie weisen einige Studien sogar auf eine Bevorzugung von Laktat als Energielieferant durch das ZNS hin (Smith et al., 2003), wodurch Glukose durch die Metabolisation von Laktat eingespart wird.

Kurz erwähnt werden sollen an dieser Stelle weitere alternative Energiequellen des zentralen Nervensystems wie Ketonkörper, deren abschwächende Effekte auf Symptome, hormonelle Gegenregulation und kognitive Dysfunktion bei Hypoglykämie beispielsweise unter Fastenbedingungen umfangreich beschrieben wurden (Frolund et al., 1980; Amiel et al., 1987; Maran et al., 2000). Über die langfristige Regulation beim Fastenzustand hinaus werden Ketone auch in Akutsituationen vom Gehirn metabolisiert (Amiel et al., 1987). Desweiteren gibt es Hinweise darauf, dass die Gegenregulation bei Hypoglykämie auch durch die Verstoffwechslung von Glycerol und nicht-veresterten Fettsäuren reduziert wird (Evans et al., 1998).

1.5. Hypothese und Fragestellung

Die Hypoglykämie stellt eine komplexe klinisch relevante Problematik, insbesondere in der Therapie des Diabetes mellitus, dar (Cryer et al., 2003). Die durch einen kritischen Abfall des Blutglukosespiegels ausgelöste Symptomkonstellation der Hypoglykämie umfasst dabei unter anderem die Induktion eines ausgeprägten Hungergefühls mit konsekutiver Nahrungsaufnahme (Schultes et al., 2005). Desweiteren kommt es unter Hypoglykämie zur Aktivierung einer umfangreichen hormonellen Reaktion des Organismus, die der Verbesserung der Wahrnehmung sowie der Steigerung der metabolischen Kompensation der Hypoglykämie dient (Hansen und Johansen, 1970; Schultes et al., 2005). Eine der Strategien des Körpers zur Wiederherstellung eines physiologischen Blutzuckerspiegels besteht darin, die Produktion von alternativen Energiesubstraten wie Laktat zu steigern, die ebenfalls vom Zentralen Nervensystem als Energiequelle genutzt werden können (Page und Williamson, 1971; Pardridge und Mietus, 1980; Alm und Törnquist, 1985; McIlwain und Bachelard, 1985; Knudsen et al., 1992; DelPino et al., 1995). In Untersuchungen wurde beobachtet, dass die Erhöhung des Laktats im Serum die hormonelle Kaskade der Gegenregulation, die durch einen Abfall des Blutzuckerspiegels induziert wird, quantitativ reduziert (Amiel et al. und Archibald, 1991; Veneman und Mitrakou, 1994; Maran und Crepaldi, 2000). Ob daraus auch zu einer Verminderung des subjektiven Hungergefühls resultiert, wurde bislang noch nicht im Rahmen klinischer Studien untersucht. Desweiteren liegen bislang keine Informationen über die Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch einen erhöhten Laktatspiegel unter Hypo- oder Euglykämie vor. Die Effekte von Glukose und Laktat auf die Nahrungsaufnahme hängen von spezifischen neuronalen Glukosensoren ab. Im ventromedialen Hypothalamus übersteigen die exzitatorischen Effekte des Laktats auf die glukoseexzitatorischen Neurone mitunter die der Glukose selbst. Im Kontrast dazu erhöht Laktat die Aktivität der glukoseinhibitorischen Neurone (Song und Routh, 2005). Angesichts der essentiellen Bedeutung des Hypothalamus in der Regulation der Nahrungsaufnahme sind unterschiedliche Auswirkungen auf das Essverhalten

durch die Veränderung der zirkulierenden Spiegel von Glukose und Laktat denkbar. Die Nahrungsaufnahme gilt als eine vom Hungergefühl abhängige, aber darüber hinaus als eine durch zahlreiche weitere Faktoren wie optische oder olfaktorische Eindrücke und psychosoziale Faktoren beeinflussbare Grösse. Da in diesem Zusammenhang verschiedene weitere Gehirnstrukturen bzw. Neurotransmitter in ihre Regulation involviert sind, ist die Modulation der Nahrungsaufnahme unter Veränderung der Spiegel von Laktat und Glukose in potentiell vielschichtiger Weise interessant.

Die vorliegende Arbeit stellt den Einfluss der Manipulation des zirkulierenden Laktats unter eu- und hypoglykämischen Bedingungen auf Hungergefühl und Nahrungsaufnahme dar. Sie dient der Grundlagenforschung. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Führt die Infusion von Laktat zu einer Reduktion des Hungergefühls unter Hypoglykämie?
2. Besitzt Laktat eine Bedeutung in der Regulation des Körpergewichts?

2 Material und Methoden

2.1 Experimenteller Aufbau

Im Rahmen der Versuchsreihe nahmen insgesamt zwölf gesunde, männliche Probanden an jeweils vier Experimenten teil. An je zwei Versuchstagen wurde den Probanden Laktat als Infusion verabreicht, an zwei weiteren ein Plazebo in Form einer 0,9%-igen Kochsalzlösung. Der Proband wurde dann je einmal unter dem Einfluss von Substrat oder Plazebo einer Hypoglykämie unterzogen sowie je einmal euglykäm belassen. Die Experimente wurden bezüglich der Infusion von Laktat oder Plazebo doppelblind durchgeführt. Zusätzlich wurden die Probanden verblindet bezüglich der Glykämie-Kondition.

Somit entstanden pro Proband vier verschiedene Versuchskonditionen:

1. Laktatinfusion unter Hypoglykämie
2. Laktatinfusion unter Euglykämie
3. Plazeboinfusion unter Hypoglykämie
4. Plazeboinfusion unter Euglykämie.

Die Hypo- beziehungsweise Euglykämie wurde mit der Glukose-Clamp-Technik nach DeFronzo (DeFronzo et al., 1979) erreicht, bei der Insulin mit einer festen Rate von 1,5 mU/kg/min und synchron 20%ige Glukose-Lösung mit einer variablen Rate infundiert wird. Dabei erfolgt die Messung des Blutzuckers in fünfminütigen Intervallen.

Die subjektive Befindlichkeit der Probanden, insbesondere das Auftreten und die Intensität von Hunger, wurde anhand von standardisierten Symptomlisten dargestellt. Auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 9 (hochgradig) beinhaltete dieser Fragebogen die typischen subjektiven Symptome einer Hypoglykämie (Schwindel, Paraesthesien, verschwommenes Sehen, Konzentrationschwäche, Müdigkeit als neuroglykopenie sowie Schwitzen, Unruhe, Zittern,

Palpitationen, Reizbarkeit und Hunger als autonome Symptome). Zeitgleich zur Erhebung der Symptomliste erfolgte die Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur) sowie eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung von Glukose. Nach Beendigung der Clamp-Periode wurde die Auswirkung der jeweiligen Versuchsbedingung auf die Nahrungsaufnahme mit Hilfe eines standardisierten Frühstücksbuffets ermittelt.

2.2 Probanden

Zwölf gesunde junge Männer zwischen 20 und 40 Jahren (im Mittel \pm SEM $24,9 \pm 0,6$ Jahre) mit einem mittleren Body-Mass-Index von $23,0 \pm 0,6$ kg/m² nahmen an der Studie teil. Ausschlusskriterien waren chronische und akute Krankheiten jeglicher Art, dauerhafte Medikation, Nikotinabusus, Alkohol- oder Drogenabusus, Adipositas (BMI grösser als 27 kg/m²), Diabetes mellitus in Verwandtschaft 1. Grades und unregelmässige Lebensbedingungen während des Untersuchungszeitraumes wie beispielsweise Schichtdienst. Massnahmen, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu erfassen, waren Anamnese, klinischer Befund und eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung von Routineparametern (Kleines Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Glukose).

Die Probanden wurden über Aushänge in der Universität beziehungsweise Fachhochschule durch Bezahlung von Probandengeldern geworben. Für die Teilnahme an vier Versuchstagen erhielten sie insgesamt 200 Euro als Aufwandsentschädigung.

Jeder Proband gab eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ab. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt. Ärztliche Schweigepflicht und Datenschutzbestimmungen wurden beachtet.

2.3 Procedere

Die Probanden wurden vier verschiedenen Versuchsbedingungen mit zeitlichem Abstand von jeweils mindestens sieben Tagen unterzogen. Jede dieser Versuchsbedingungen begann mit einer Baseline-Periode von 30 Minuten, gefolgt von einer 30-minütigen Infusion von Laktat oder Plazebo (0,9%-ige Kochsalzlösung) und einem sich anschließenden 75-minütigen hypo- oder euglykämischen Clamp, währenddessen die Infusion von Laktat bzw. Plazebo fortgesetzt wurde.

Laktat- / Plazebo-Infusion und Clamp-Prozedur

Nach einer nächtlichen Fastenperiode von mindestens zehn Stunden begannen die Experimente für die Probanden jeweils um 7:30 Uhr an der Forschungseinheit des Universitätsklinikums zu Lübeck im Schlaflabor der Medizinischen Klinik I. Der Proband erhielt zwei venöse Zugänge, wovon einer der Blutentnahme und einer der Infusion von Laktat, Plazebo, Glukose und Insulin diente.

Um 8:00 Uhr folgte eine 30-minütige Baseline-Periode ($t = -60$ min) mit der Bestimmung der Vitalparameter sowie der Erfassung der Befindlichkeit der Probanden anhand der Symptomliste.

Um 8:30 Uhr begann die Infusion von Laktat beziehungsweise Plazebo ($t = -30$ min). Die Infusionsrate wurde dem Körpergewicht der Probanden angepasst. Zunächst wurde ein Bolus mit einer Rate von $50 \mu\text{mol} / \text{min} / \text{kg}$ Körpergewicht während der ersten 20 Minuten infundiert. Anschliessend wurde die Laktatgabe mit einer Infusionsrate von $30 \mu\text{mol} / \text{min} / \text{kg}$ Körpergewicht bis zum Ende der Sitzung nach weiteren 85 Minuten fortgeführt. In den Plazebo-Konditionen wurde ein der Laktatinfusion äquivalentes Volumen 0,9-prozentige Kochsalzlösung verabreicht.

Die Einstellung der Blutglukosekonzentration erfolgte nach der von DeFronzo ausführlich beschriebenen standardisierten Clamp-Technik (DeFronzo et al., 1979).

Um 9:00 Uhr, 30 Minuten nach Beginn der Laktat- beziehungsweise Plazebo-Infusion, begann der Glukose-Clamp ($t= 0$ min) mit der intravenösen Applikation eines Bolus von 0,1 IU/ min/ kg Körpergewicht Alt-Insulin über zwei Minuten. Anschliessend wurde das Normal-Insulin über einen Perfusor mit einer konstanten Rate von 1,5 mIU/min/kg Körpergewicht bis zum Ende des Clamps infundiert. Zur Kontrolle des Blutzuckers wurde simultan eine 20%ige Glukose-Lösung mit einer variablen Rate verabreicht. Die kapilläre Blutzucker-Messung erfolgte in Intervallen von fünf Minuten. In den euglykämischen Konditionen wurde der Blutzucker auf diese Weise bei ca. 5,0 mmol/l gehalten, während in den hypoglykämischen Konditionen der Blutzucker in den ersten 25 Minuten bis auf einen Nadir von 2,8 mmol/l gesenkt und für die nächsten 70 Minuten auf diesem Level gehalten wurde. Nach etwa 30 Minuten ($t= +30$) wurde bei den hypoglykämischen Versuchen erfahrungsgemäss eine Hypoglykämie von 2,8 mmol/l bzw. 50 mg/dl erreicht.

Während der letzten 30 Minuten dieses Zeitraums wurden erneut die Symptome anhand des Fragebogens erfasst. Für 60 Minuten wurden ein Blutzuckerniveau von 2,8 mmol/l (entsprechend 50 mg/dl) beziehungsweise 5,0 mmol/l (entsprechend 90 mg/dl) aufrechterhalten.

Nach insgesamt 90 Minuten wurde durch intravenöse Gabe von 20%-iger Glukoselösung sowie Sistieren der Infusion von Insulin die Hypoglykämie innerhalb zehn Minuten beendet. Gleichzeitig wurde die Infusion von Laktat oder Plazebo abgeschlossen.

Um 10:20 Uhr wurde den Probanden während eines Zeitraums von 30 Minuten ein standardisiertes Frühstücks-Buffer angeboten. Dessen totale Energie betrug 20158,5 Joule (4818 kcal), hiervon 51% Kohlenhydrate, 38% Fett und 11% Protein. Die Probanden wurden instruiert, ad libitum zu essen. Sie waren sich nicht bewusst, dass ihre Nahrungsaufnahme registriert wurde und eine Zielvariable des Experimentes war.

Mittels Blutgasanalysen wurde der pH-Wert des Blutes während der Versuche im Abstand von 15 Minuten kontrolliert, um die eventuelle Entstehung einer metabolischen Azidose rechtzeitig zu registrieren. Der durch die Gabe von Laktat in der verwandten Konzentration leichte Abfall des pH-Wertes des Blutes sollte vom Probanden respiratorisch kompensiert werden können. Bei Absinken des pH-Wertes unter 7,3 das Experiment abgebrochen werden, dieser Fall trat jedoch während der Versuchsreihe nicht ein.

Das insgesamt entnommene Blutvolumen pro Versuch betrug ca. 160 ml.

2.4 Untersuchungs- und Messmethoden

Die laborchemische Bestimmung des Laktatspiegels im Plasma erfolgte mittels AEROSSET Analyzer (Abbott Laboratories, Illinois, USA) mit einem Intra- / Interassay-Variationskoeffizienten kleiner als 1,1% beziehungsweise 0,9%.

Der Blutzucker wurde mit der Glukose-Dehydrogenase-Methode (HemoCue B-Glukose-Analyzer, Ängelholm, Sweden), mit einem Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten von kleiner als 3,5% beziehungsweise als 2,7%, gemessen.

Zur Infusion verwandt wurde Insuman Rapid von Aventis, Bad Solingen, Deutschland. 1 ml (40 IE) des Normal-Insulins wurden mit 9 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung verdünnt.

Zur Anwendung während des Clamps kam Glukose 20% von Delta Pharma, Pfullingen, Deutschland.

Die Infusionslösungen wurden von der Apotheke der Medizinischen Universität zu Lübeck bereitgestellt.

2.5 Auswertung und statistische Methodik

Die erhobenen Daten wurden, soweit nicht anders beschrieben, als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Die Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen, unter Einschluss der Faktoren „Laktat“ (Infusion von Laktat versus Plazebo), „Hypo“ (Eu- versus Hypoglykämie) und Faktor „Zeit“ (für wiederholte Messungen während der Sitzung). Für paarweise Vergleiche zwischen den verschiedenen Konditionen an einzelnen Zeitpunkten wurde der T-Test für gepaarte Stichproben genutzt. Ein P-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung des SPSS-Statistikprogramms (SPSS 12.0 für Windows).

3 Ergebnisse

3.1 Glukose- und Laktat Spiegel im Serum

Den Verlauf der Glukose-Spiegel im Blut während der vier verschiedenen Versuchsbedingungen demonstriert Abbildung 3a. Während des hypoglykämischen Clamps wurde der Blutzucker auf ca. 3 mmol/l für den Zeitraum von 50 Minuten reduziert, während beim euglykämischen Clamp der Glukose-Spiegel zwischen 4,5 und 5,5 mmol/l verblieb. Durch die Erhöhung der Infusionsrate von Glukose waren zu Beginn des Frühstück-Bufferets in allen Konditionen der Blutzucker bereits wieder normalisiert (5 - 6 mmol/l). Als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme stiegen sie im weiteren Verlauf der Essensperiode erwartungsgemäss kontinuierlich an. Die Blutglukose-Konzentrationen waren zwischen beiden eu- bzw. hypoglykämischen Versuchsbedingungen gut vergleichbar.

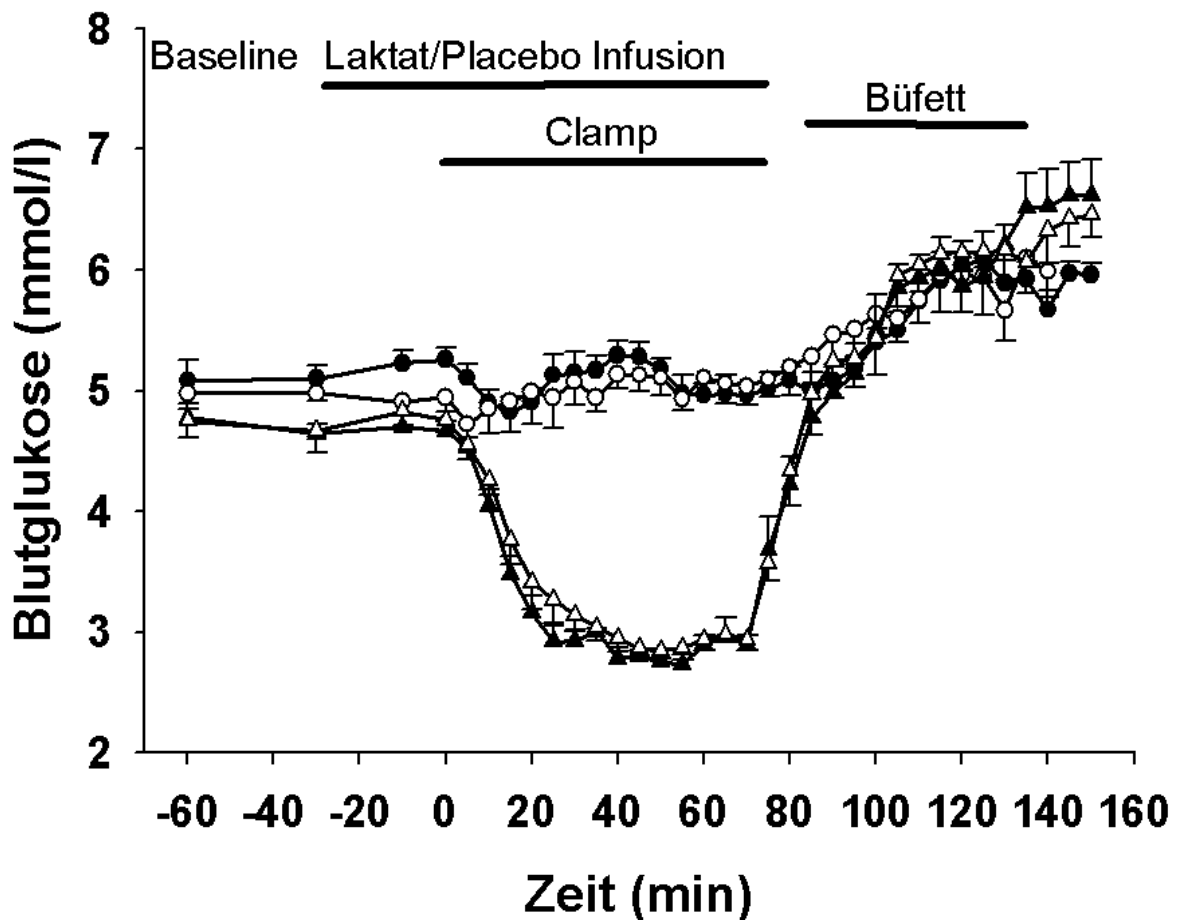


Abb. 3a: Blutglukosekonzentration (Mittelwert \pm Standardfehler) während Baseline-Periode, Laktat- / Placebo-Infusion und hypo- bzw. euglykämischen Clampversuchen. Schwarze Symbole = Laktatkondition, weisse Symbole = Placebokondition, Kreise = Euglykämie, Dreiecke = Hypoglykämie

Durch die intravenöse Infusion von Laktat wurden Serum-Konzentrationen von ca. 3,6 mmol/l induziert (Abb. 3b). Hierbei stellten sich zwischen den Konditionen Hypo- oder Euglykämie keine signifikanten Unterschiede ein. Es ergab sich demgegenüber erwartungsgemäss eine signifikante Differenz gegenüber der Laktat-Spiegel unter Infusion des Placebos ($p < 0,001$). Hier lag die Laktatkonzentration im Blut im Bereich zwischen 1 und 2 mmol/l.

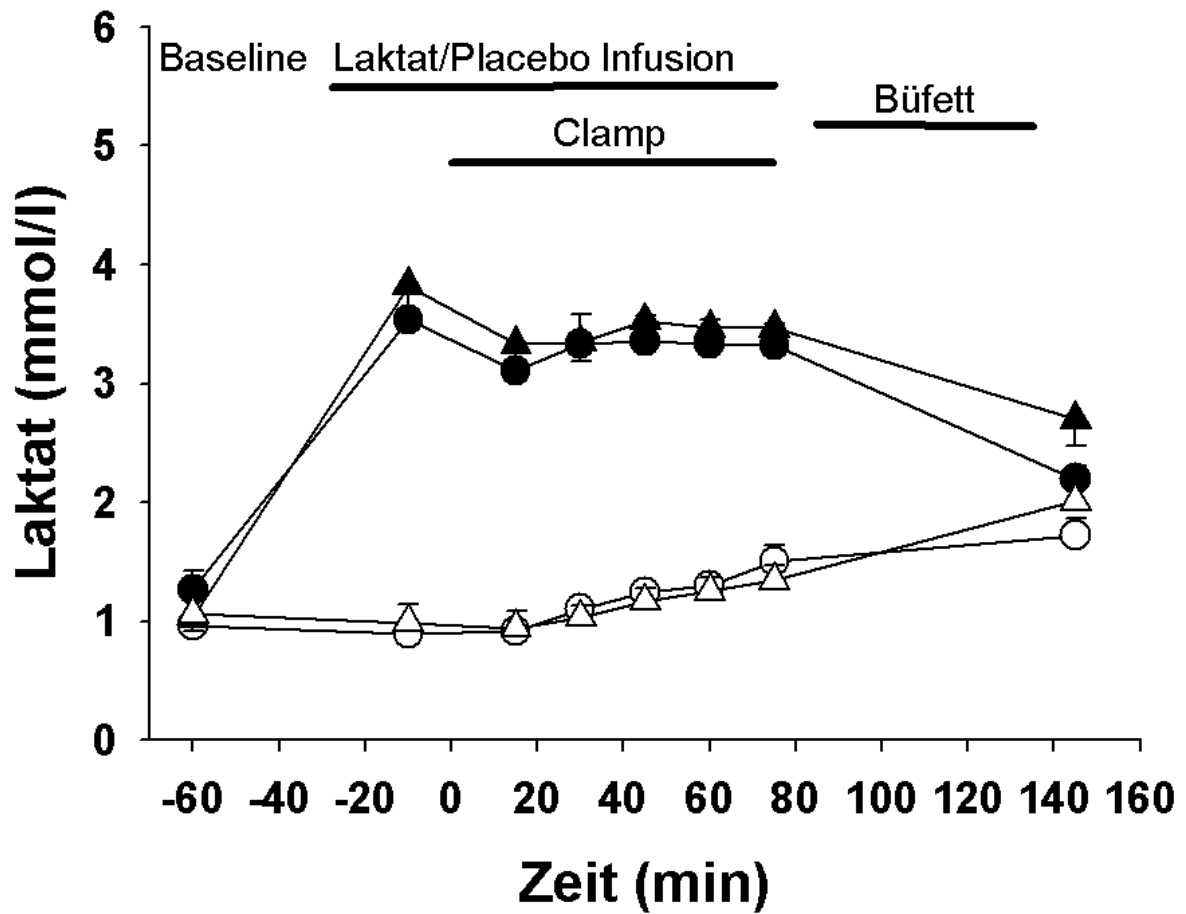


Abb. 3b: Laktatkonzentration im Serum (Mittelwert \pm Standardfehler) während Baseline-Periode, Laktat- / Placebo-Infusion und hypo- bzw. euglykämischen Clampversuchen. Schwarze Symbole = Laktatkondition, weisse Symbole = Placebokondition, Kreise = Euglykämie, Dreiecke = Hypoglykämie.

3.2 Glukoseinfusionsraten

Bezüglich der Infusionsraten von Glukose ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen unter Euglykämie (totale Menge infundierter Glukose: 57 +- 8 vs. 53 +-5 g; $p = 0,72$; Abb. 3c).

Im Gegensatz dazu waren die Glukoseinfusionsraten unter Hypoglykämie signifikant höher in der Kondition mit Infusion von Laktat verglichen mit Plazebo (totale Menge infundierter Glukose: 27 +- 3 vs. 23 +- 2 g; $p = 0,012$).

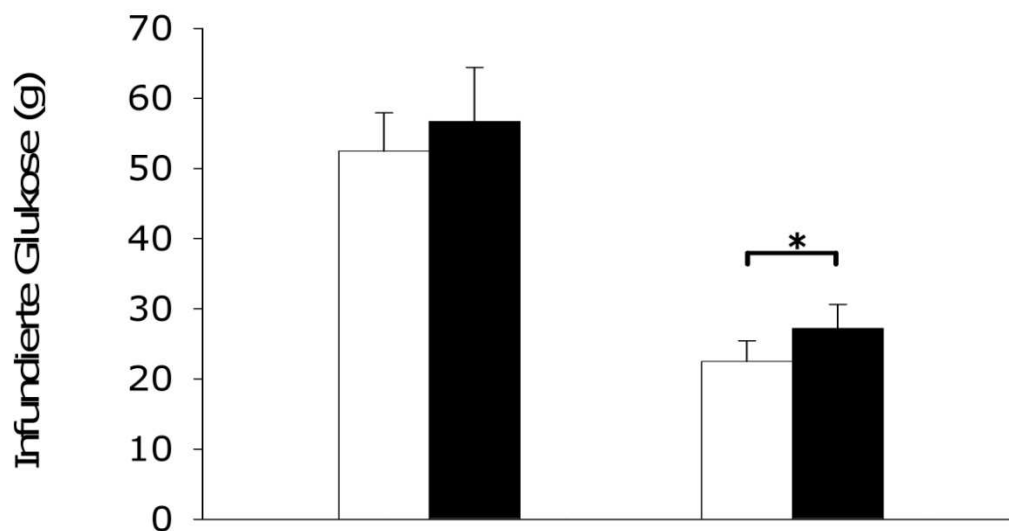


Abb. 1c: Glukoseinfusionsraten (Mittelwert \pm Standardfehler) unter Eu- und Hypoglykämie (*). Schwarzer Balken = Laktatkondition, weisser Balken = Plazebokondition.

3.3 Symptome

Betrachtet man die Wahrnehmung der autonomen und neuroglykopenen Symptome, war während der Baseline-Periode, also vor Beginn des Clamps, kein Unterschied zwischen den vier verschiedenen Versuchsbedingungen feststellbar. Dies galt entsprechend für das subjektive Hungergefühl (jeweils $p > 0,4$). Während der hypoglykämischen Clamps kam es dann wie erwartet zu einem Anstieg der subjektiven autonomen Symptome ($p = 0,005$ für den „Zeit“-Effekt) parallel zum Abfall des Blutglukose-Spiegels. Die autonomen Symptome zeigten dabei die Tendenz, mit der Erhöhung des Laktat-Spiegels reduziert zu werden ($p = 0,067$ für den „Laktat x Hypo x Zeit“- Interaktionseffekt, Abb. 2). Paarweise verglichen, stiegen die autonomen Symptome in der Hypoglykämiebedingung unter Plazebo signifikant stärker an als unter Laktatinfusion ($0,67 \pm 0,22$ vs. $0,35 \pm 0,16$; $p = 0,049$; Abb.4).

Autonome Symptome

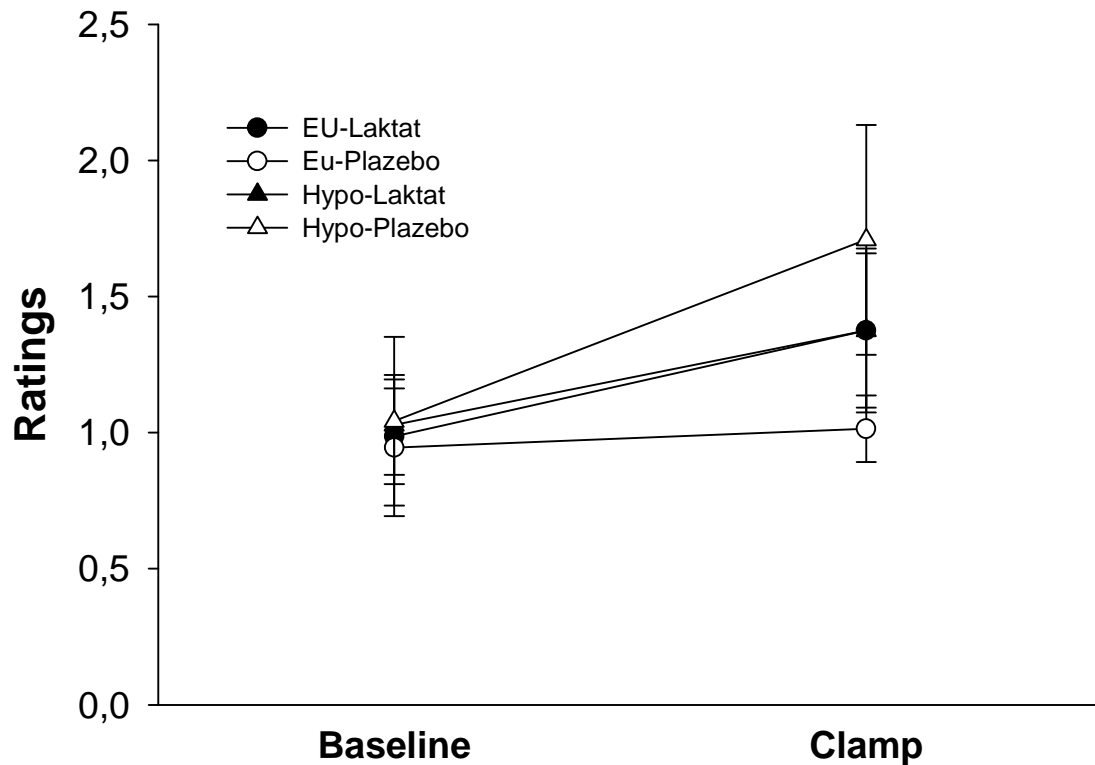


Abb. 4: Autonome Symptome (Mittelwert \pm Standardfehler) unter Eu- und Hypoglykämie. Eu = Euglykämie, Hypo = Hypoglykämie

Desweiteren stiegen während der Experimente unter Hypoglykämie die neuroglykopenen Symptome signifikant an ($p= 0,04$ für den „Hypo x Zeit“-Interaktionseffekt). Im Gegensatz zu den autonomen Symptomen war dieser Anstieg jedoch durch die Infusion von Laktat nicht zu beeinflussen ($p= 0,485$ für den „Laktat x Hypo x Zeit“- Interaktionseffekt, Abb. 5).

Neuroglycopenic Symptoms

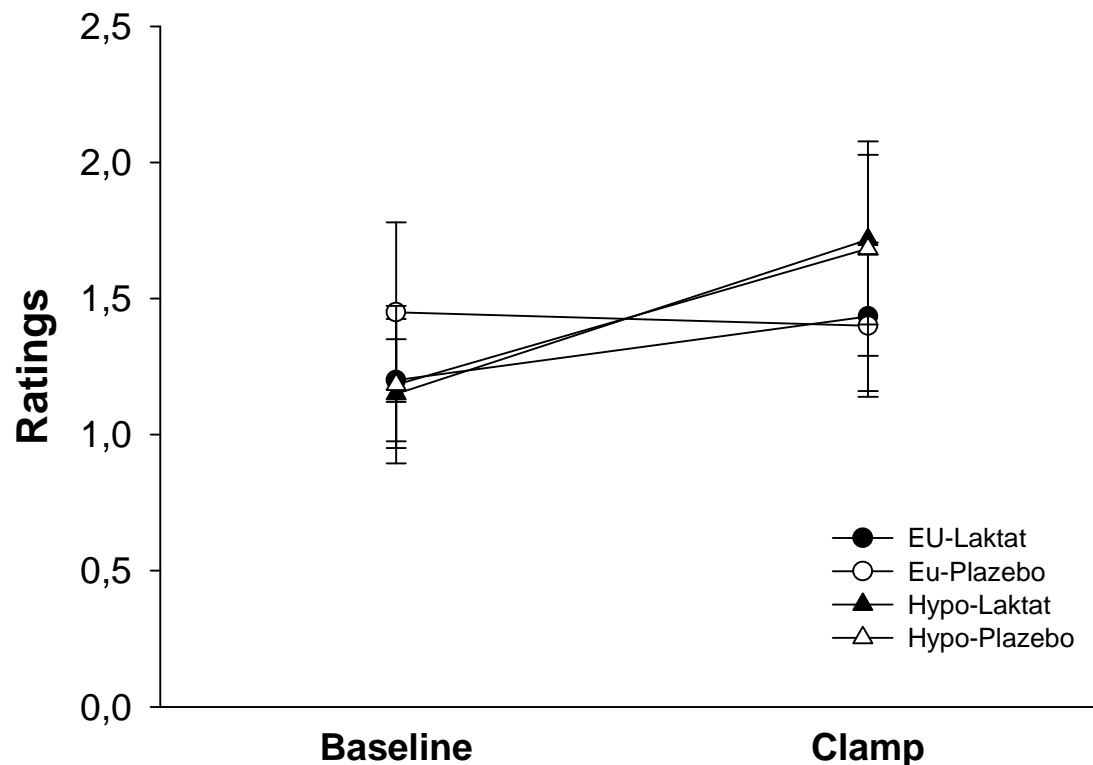


Abb. 5: Neuroglykopenic Symptome (Mittelwert \pm Standardfehler) unter Eu- und Hypoglykämie. Eu = Euglykämie, Hypo = Hypoglykämie

Speziell bezüglich des Hungergefühls, das zu den autonomen Symptomen gezählt wird, wurde auch hier der durch die Hypoglykämie induzierte Anstieg durch die Infusion von Laktat tendenziell abgeschwächt („Laktat x Hypo x Zeit“-Interaktionseffekt; $p = 0,057$; Abb. 6). Jedoch zeigte der paarweise Vergleich keine relevanten Veränderungen des Symptom Hungers zwischen den vier Versuchsbedingungen ($p > 0,2$).

Hunger

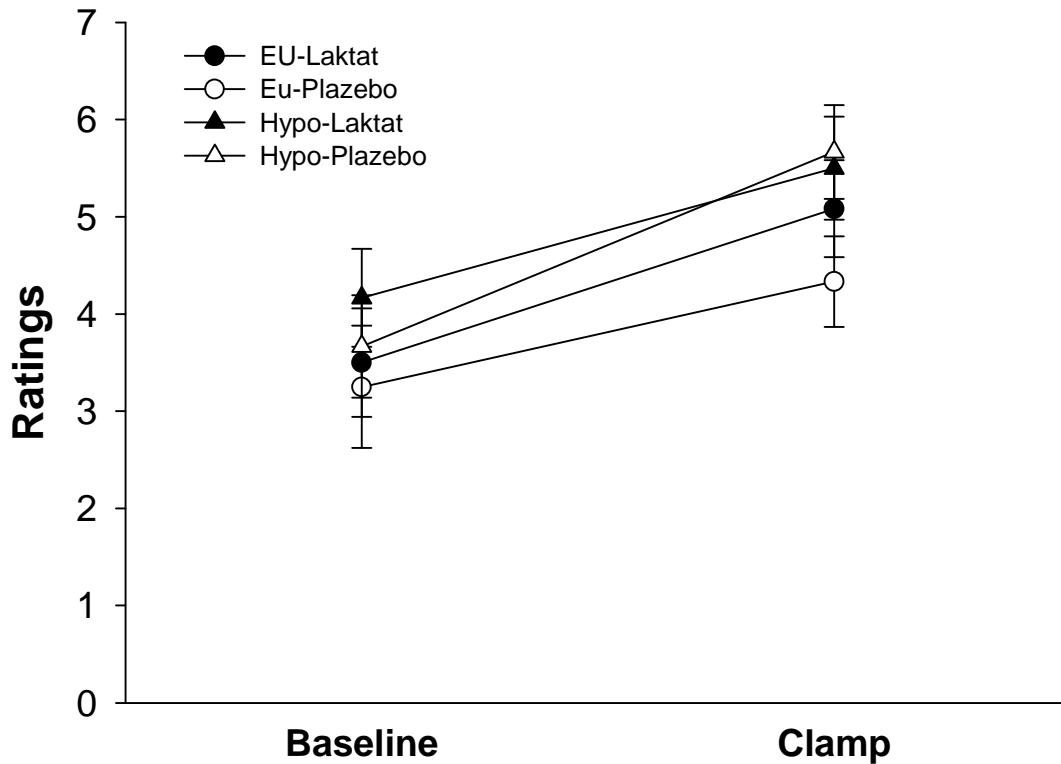


Abb. 6: Hunger (Mittelwert \pm Standardfehler) unter Eu- und Hypoglykämie. Eu = Euglykämie, Hypo = Hypoglykämie

3.4 Nahrungsaufnahme

Verglichen mit dem subjektiven Hungergefühl, bei dem sich unter Infusion von Laktat und Hypoglykämie eine signifikante Reduktion einstellte, war die Nahrungsaufnahme durch ein abweichendes Muster während der verschiedenen Versuchsbedingungen gekennzeichnet (Abb. 7). Die Probanden nahmen in den beiden hypoglykämischen Versuchsbedingungen annähernd die gleiche Anzahl an

Kalorien zu sich (Plazebo: 6613 ± 427 Joule, Laktat: 6657 ± 530 Joule; $p = 0,156$), was sich nicht signifikant von der Versuchsbedingung „Euglykämie-Plazebo“ unterschied (6521 ± 529 Joule; $p > 0,9$). Jedoch kam es während der Kondition „Laktatinfusion unter Euglykämie“ zu einer signifikanten Reduktion der Nahrungsaufnahme, bei der die Probanden ca. 1046 Joule weniger zu sich nahmen ($p = 0,014$ für die „Laktat x Hypo“-Kondition). Demgegenüber ergab der paarweise Vergleich lediglich eine signifikante Differenz zwischen der Euglykämie- und der Hypoglykämie-Laktat-Kondition ($p = 0,239$).

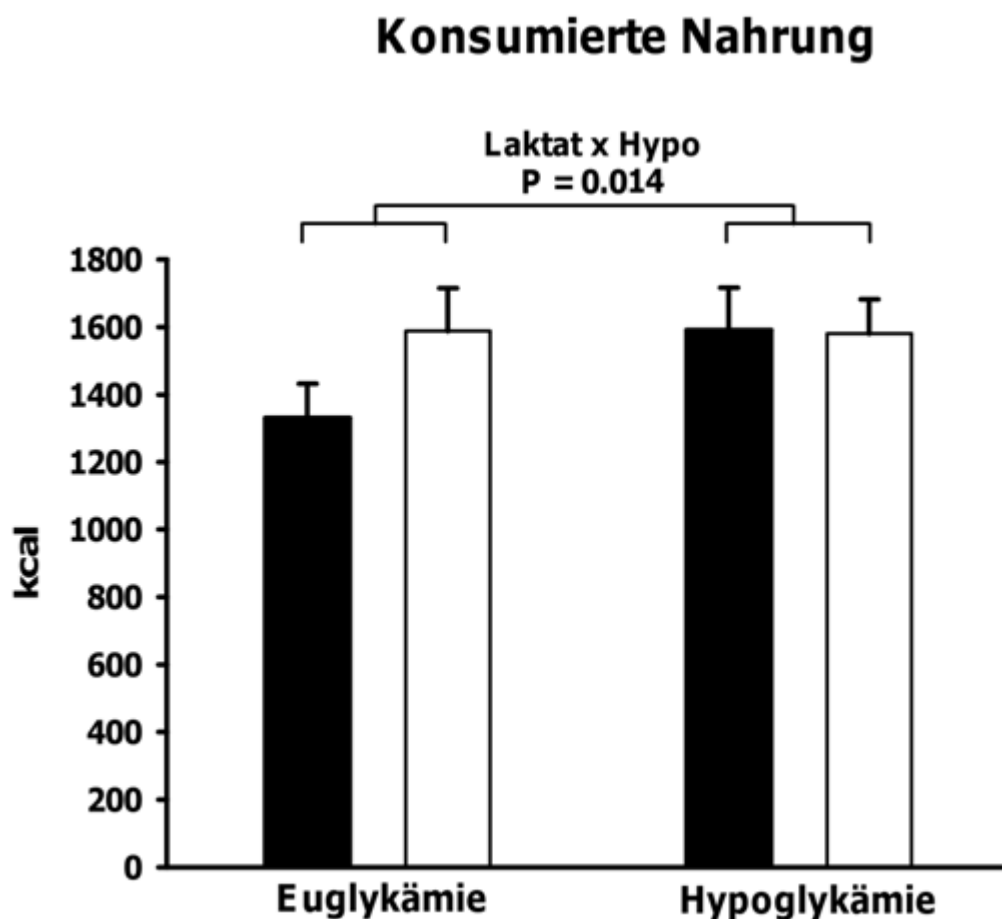


Abb. 7: Konsumierte Nahrung (Mittelwert \pm Standardfehler) unter Eu- und Hypoglykämie. Schwarzer Balken = Laktatkondition, weisser Balken = Plazebokondition. 1 Kcal = 4,184 J

Betrachtet man die makronutriente Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung, ergab sich zwischen den Versuchsbedingungen kein signifikanter Unterschied. Die Probanden nahmen in jedem Experiment ca. 51 % Kohlenhydrate, 12 % Proteine und 37 % Fette auf ($p > 0,12$ in allen Vergleichen; Tab. 3).

| | | Energie (J) | KH (%) | Fett (%) | EW (%) |
|--------------|---------------|--------------------|---------------|-----------------|---------------|
| Eu | Laktat | 5569 ± 426 | 51,7 ± 1,6 | 36,4 ± 1,3 | 12,0 ± 0,7 |
| | Plazebo | 6521 ± 529 | 50,4 ± 1,8 | 37,2 ± 2,0 | 12,4 ± 0,7 |
| Hypo | Laktat | 6657 ± 530 | 52,6 ± 3,2 | 36,0 ± 3,2 | 11,4 ± 0,7 |
| | Plazebo | 6613 ± 427 | 50,1 ± 1,6 | 37,6 ± 1,9 | 12,3 ± 0,5 |
| ANOVA | Hypo | $P = 0,156$ | $P = 0,831$ | $P = 0,980$ | $P = 0,126$ |
| | Laktat | $P = 0,239$ | $P = 0,289$ | $P = 0,433$ | $P = 0,150$ |
| | Hypo x Laktat | $P = 0,014$ | $P = 0,754$ | $P = 0,828$ | $P = 0,547$ |

Tab. 3: Makronutriente Analyse der konsumierten Nahrung bei Hypo- und Euglykämie unter dem Einfluss von Laktat oder Plazebo. Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardfehler. Eu = Euglykämie, Hypo = Hypoglykämie, KH = Kohlenhydrate, EW = Eiweiss.

4 Diskussion

4.1 Einfluss von Laktat auf die Induktion von Hungergefühlen unter Hypoglykämie

Die vorliegenden Daten demonstrieren eine Reduktion von hypoglykämie-induzierten Hungergefühlen durch die Erhöhung der Konzentration von Laktat im Serum. In diesem Zusammenhang ergeben sich Hinweise darauf, dass das Hungergefühl durch zentrale Neurone getriggert wird, die sowohl sensitiv gegenüber Glukose als auch gegenüber Laktat als Bestandteil der neuroendokrinen Gegenregulation bei Hypoglykämie reagieren. Lokalisiert sind der Grossteil dieser Neurone vermutlich im ventromedialen Hypothalamus, der als zentraler Regulator der Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase angesehen wird (Hetherington und Ranson, 1942; Oomura et al., 1964; Frohmann und Bernardis, 1971; Borg et al., 1994,1995; Levin et al., 1999; Song et al., 2001; Peters et al., 2004). Neben seiner glukosensorischen Funktion wurde in diversen Studien der Einfluss von Laktat auf die vom Hypothalamus initiierte hormonelle Gegenregulation unter Hypoglykämie belegt (Borg et al., 1994 -1995; Levin et al., 1999). Dabei setzt Laktat vermutlich die zerebrale Glukose-Toleranzschwelle herab, bei der eine Gegenregulation ausgelöst wird (Amiel et al., 1991). Durch den physiologischen Anstieg des systemischen Laktatspiegels bei Hypoglykämie, der durch die Steigerung der hepatischen Glukoneogenese unter anderem aus Laktat (Pagliasotti und Cherrington, 1992) zustandekommt, scheint Laktat als Alternative zu Glukose in dieser Stoffwechselsituation besonders geeignet zu sein.

Hypoglykämien sind bekanntlich insbesondere in der Therapie des Diabetes mellitus von grosser Bedeutung (Gale et al., 1985). Im Falle rezidivierender Hypoglykämien tritt zum Teil eine Absenkung der Schwellenkonzentration für Glukose ein, die zu einer Aktivierung gegenregulatorischer Mechanismen und der damit einhergehenden, für den Patienten wahrnehmbaren Symptomen führen

kann (Frühwald-Schultes et al., 1999, 2000). Als Begründung dieses Versagens der Gegenregulation wird die zerebrale Utilisation alternativer Energiesubstrate diskutiert (Evans und Matyka, 1998). Ihre zentrale Verstoffwechslung schwächt hypoglykämische Symptome und zerebrale Dysfunktion ab (Stricker et al., 1977; Schurr et al., 1988, 1997; Amiel et al., 1991; Veneman et al., 1994; King et al., 1998; Maran et al., 1994, 2000). Frühere Studien zeigten, dass die Infusion von Laktat die hypoglykämieinduzierte Gegenregulation, insbesondere den Anstieg von Adrenalin und Wachstumshormon, abschwächt (Maran et al., 1994, 2000; Veneman et al., 1994; King et al., 1997; Schmid et al., 2008). Die vorliegenden Ergebnisse einer Reduktion der Hungergefühle unter Hypoglykämie durch Laktat deuten darauf hin, dass der stimulierende Effekt der Hypoglykämie auf den Hunger und die hypoglykämieinduzierte Aktivierung der neuroendokrinen Gegenregulation sich neuronale glukosensorische Mechanismen teilen, die auch auf Laktat reagieren. Die Adaptation des Organismus an rezidivierende Hypoglykämien könnte mit der Steigerung der zerebralen Metabolisation etwa von Laktat zusammenhängen, worauf die Abnahme der Hungergefühle unter Hypoglykämie in dieser Studie hindeutet.

Jeder Faktor, der das ZNS vor einer hypoglykämie-induzierten Dysfunktion schützt, könnte etwa für die Therapie des Diabetes mellitus von Bedeutung sein. Es steht jedoch durch die stark konzentrationsabhängigen multiplen Wirkungsmechanismen des Laktats kein Weg zur Verfügung, den Laktatspiegel im Serum therapeutisch adäquat zu beeinflussen. Beispielsweise ist im Rahmen der Therapie mit Biguaniden die Gefahr einer azidotischen Stoffwechsellage mit dem Risiko eines lethalen Ausgangs hinreichend bekannt (Searle und Siperstein, 1975).

4.2 Anorektischer Effekt von Laktat

Bezüglich der zentralen Regulation des Hungergefühls und der Nahrungsaufnahme galt bislang die Abnahme der Verfügbarkeit von Glukose (Mayer, 1952, 1953; Campfield et al., 1985; Schultes et al., 2005) und Fettmetaboliten (Woods et al., 1998) als ausschlaggebend. Die Ergebnisse dieser Studie weisen diesbezüglich auf einen modulierenden Effekt alternativer Energiesubstrate wie Laktat hin. Ob der anorexigene Effekt von Laktat über die Aktivierung beziehungsweise Inhibierung der gleichen orexigenen oder auch anorexigenen Neuronengruppen initiiert wird, die durch die Einwirkung von Glukose aktiviert werden, war bislang nicht Gegenstand experimenteller Untersuchungen. In der vorliegenden Versuchsreihe reduzierte die Infusion von Laktat die Nahrungsaufnahme unter eu-, aber nicht unter hypoglykämischen Bedingungen. Demgegenüber resultierte aus dem hypoglykämieinduzierten Anstieg des Hungergefühls, im Vergleich zu den Konditionen unter Euglykämie, keine Steigerung der Nahrungsaufnahme am Ende der Clamp-Prozedur. Diese Daten weisen darauf hin, dass Laktat mit zentralen Glukosesensoren interagiert, die die neuroendokrine Antwort des Organismus auf eine Hypoglykämie vermitteln. Jedoch wird der anorektische Effekt in diesem Zusammenhang von der Konzentration der zirkulierenden Glukose moduliert.

In der Versuchsbedingung „Laktatinfusion unter Euglykämie“ der vorliegenden Reihe von Experimenten ergab sich durch die Reduktion der aufgenommenen Menge an Nahrung der Hinweis auf einen akuten anorektischen Effekt eines erhöhten Laktatspiegels im Serum. Zweifelsohne ist zur exakteren Untersuchung der Bedeutung dieses Effektes die Durchführung weiterer Studien nötig. Potentiell können sich jedoch hieraus Ansatzpunkte beispielsweise zur medikamentösen Therapie der Adipositas ergeben. Diese gestaltete sich in den letzten Jahrzehnten trotz intensiver Forschung und Erweiterung des detaillierten Wissens über die Vielzahl der Transmittersysteme, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, schwierig (Mutschler et al., 2001). Mehrere erprobte Substanzgruppen wurden wieder vom Markt genommen, da sie mit

schweren Nebenwirkungen behaftet waren, zum Beispiel indirekte Serotoninantagonisten (Fenfluramin, Dexfenfluramin plus Fentermin) oder Sympathomimetika (Berthold et al., 2003). Kürzlich vom Markt genommen wurden Sibutramin, ein indirektes Sympatomimetikum, das die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin hemmt, sowie Rimonabant, ein Endocannabinoid-Rezeptor-Antagonist (Padwal und Majumdar, 2007). Auch hier war der Therapieerfolg unter anderem durch schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf das kardiovaskuläre System bzw. durch psychiatrische Nebenwirkungen begrenzt. Ob in Zukunft die Möglichkeit besteht, dass Präparate dazugehören, die den Laktatstoffwechsel beeinflussen, bleibt abzuwarten. Bekanntlich zeichnet sich der therapeutische Nutzen einer Substanz durch eine Abhängigkeit von der applizierten Dosis aus. Auch in diesem Fall wäre eine therapeutische Anwendung laktathaltiger Präparate durch die potentiellen systemischen Auswirkungen einer Laktatazidose wie Hyperkaliämie mit kardialen Arrhythmien, Vasodilatation mit Blutdruckabfall und Hirndrucksteigerung oder Hyperglykämie durch verminderten Abbau von Glukose im peripheren Gewebe im Rahmen einer azidotischen Stoffwechsellaage limitiert.

Im Laufe der Versuchsreihe ergab sich bezüglich der Nahrungsaufnahme der Probanden kein signifikanter Unterschied in den Versuchsbedingungen unter Hypoglykämie. Die Infusion von Laktat veränderte die Nahrungsaufnahme dementsprechend nicht. Die Probanden nahmen hier ebenso viele Kalorien wie unter „Normalbedingungen“, entsprechend Plazebo-Infusion unter Euglykämie, zu sich. Diese Ergebnisse unterstreichen das vielschichtige Zustandekommen der Nahrungsaufnahme, die eben nicht nur durch das Hungergefühl, sondern darüber hinaus durch eine Fülle weiterer Faktoren wie externen, zum Beispiel optischen oder gustatorischen Informationen oder psychosozialen Aspekten, beeinflusst wird. In diesen Zusammenhang sind multiple weitere zerebrale Strukturen, etwa „höhere“ Gehirnzentren des Kortex oder das Limbische System, involviert. Somit werden umfangreiche weitere Neurotransmitter wie etwa Serotonin, Dopamin sowie Endorphine miteinbezogen (Schartl et al., 2009). Resultierend hieraus ergeben sich theoretisch vielfältige Optionen, an welchen Gehirnstrukturen oder

auch mit welchen Neurotransmittern Laktat potentiell interagieren kann. Intensive weitere Forschung wäre zur Erweiterung des Wissens über die Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch Laktat nötig.

4.3 Methodische Einschränkungen

Das Ansteigen des Hungergefühls unter Hypoglykämie führte in der Plazebo-Kondition wider Erwarten nicht zu einem äquivalenten Anstieg der Nahrungsaufnahme am Ende der Clamp-Prozedur. Dieses überraschende Ergebnis bezüglich Nahrungsaufnahme unter den verschiedenen Versuchsbedingungen könnte sich durch spezifische Aspekte des Studien-Designs erklären. Zunächst wurde bei allen Versuchsbedingungen vor dem Beginn des Frühstücks durch die Infusion von Glukose der Blutzucker wieder normalisiert. Die Wiederherstellung von Euglykämie nach Hypoglykämie reduziert erwartungsgemäss rapide das Hungergefühl (Schultes et al., 2005), sodass die Hypoglykämie-verstärkten Hungergefühle möglicherweise vor Beginn der Essensperiode schon wieder abgeklungen waren. Diese Möglichkeit kann ohne die Durchführung weiterer Studien zur Beobachtungen der Hungergefühle direkt vor dem Beginn des Frühstücks unter Beibehaltung einer Hypoglykämie an dieser Stelle nicht genauer geklärt werden.

Eine weitere Erklärung für die unveränderte Nahrungsaufnahme nach Hypoglykämie verglichen mit der Euglykämie-Plazebo-Kondition könnte in einem Deckelungseffekt begründet sein. Die Phase der Nüchternheit erstreckte sich von den zehn Stunden vor Beginn des Versuchs über die gesamte Zeit des Experiments bis zum Beginn des Frühstücks nach der Clamp-Prozedur. Somit ergaben sich auf der verwendeten Skala zur Einschätzung des Hungergefühls jeweils in allen vier Konditionen durchgehend relativ hohe Werte auf der verwendeten Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 9 (hochgradig). Dies zeigt sich auch in der insgesamt hohen Anzahl von Kalorien, die die Probanden konsumierten (ca. 6276 Joule bzw. 1500 kcal). Angesichts dieses Hintergrundes ist die Abnahme der Hungergefühle unter Laktatinfusion mit Euglykämie noch

beeindruckender, da es scheint, als der anorektische Effekt des Laktats an eine gewisse präprandiale Glukoseschwelle gebunden ist.

4.4 Schlussfolgerung

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Daten, dass unter Hypoglykämie und einer synchronen Erhöhung des systemischen Laktatspiegels tendenziell eine Reduktion des subjektiven Hungergefühls eintritt. Eine Verminderung hormoneller und kognitiver Reaktionen des Organismus auf eine akute Hypoglykämie durch die intravenöse Infusion von Laktat wurde zuvor in zahlreichen Studien ausführlich beschrieben, was die Bedeutung alternativer Energiesubstrate für die Integrität des zentralen Nervensystems in bestimmten Stoffwechselsituationen hervorhebt. Die Ergebnisse dieser Studie ergeben Hinweise darauf, dass alle diese Reaktionen des Organismus auf eine Minderversorgung mit Glukose durch Mechanismen ausgelöst werden, die sowohl gegenüber Glukose als auch gegenüber Laktat sensitiv sind. Es zeigt sich parallel zu der neuroendokrinen Antwort auf die Hypoglykämie eine Reduktion der autonomen Symptome durch eine Erhöhung des zirkulierenden Laktats. Dies weist darauf hin, dass sich beiden Effekte der Hypoglykämie denselben laktatsensitiven glukosensorischen Mechanismus teilen. Darüberhinaus interessant ist, dass unsere Daten auf einen akuten anorektischen Effekt eines erhöhten Laktatspiegels im Serum hinweisen, dessen Bedeutung in weiteren Studien näher untersucht werden sollte.

5 Zusammenfassung

Die Hypoglykämie stellt, insbesondere bei der Therapie des Diabetes mellitus, eine Problematik von hoher klinischer Relevanz dar. Dabei zählt das Hungergefühl zu den ersten subjektiv wahrgenommenen hypoglykämieinduzierten Symptomen, infolgedessen Nahrungsaufnahme hervorgerufen wird. Desweiteren wird eine komplexe hormonelle Reaktion des Organismus ausgelöst, die zu einer Verbesserung der Wahrnehmung und einer gesteigerten metabolischen Kompensation der Hypoglykämie führt. Eine der Strategien des Organismus zur metabolischen Kompensation einer Hypoglykämie ist die Synthese alternativer Energiesubstrate wie Laktat, das vom zentralen Nervensystem anstelle von Glukose utlisiert werden kann.

In vorangegangenen Studien wurde die Reduktion der hormonellen Gegenregulation unter Hypoglykämie durch eine Hyperlaktatämie beschrieben. Ob sich unter diesen Bedingungen ebenso das Hungergefühl und die daraus resultierende Nahrungsaufnahme der Probanden vermindern, war Gegenstand der vorliegenden Versuchsreihe. Hierfür wurden zwölf gesunde männliche Probanden unter hypo- und euglykämischen Konditionen dem Einfluss der Infusion von Laktat (2,65 mmol/kg KG) beziehungsweise einem Plazebo (NaCl 0,9%) unterzogen. Dabei wurden die autonomen und neuroglykopenen Symptome erfasst sowie die unbegrenzte Nahrungsaufnahme von einem standardisierten Frühstücksbuffet gemessen. Unter Laktatinfusion zeigte sich eine Reduktion der autonomen Symptome inklusive des Hungergefühls ($p = < 0,06$), jedoch keine Beeinflussung der hypoglykämieinduzierten neuroglykopenen Symptome ($p > 0,52$). Die Nahrungsaufnahme wurde durch die Erhöhung des Laktatspiegels allein unter euglykämischen Bedingungen vermindert ($p = 0,031$). Die laktatinduzierte Reduktion der Nahrungsaufnahme nach Euglykämie sowie der autonomen Antwort auf Hypoglykämie deutet darauf hin, dass Laktat mit glukosensorischen Mechanismen interagiert, die relevant für die Reaktion auf Hypoglykämie sind, aber dass der anorektische Effekt des Laktats nur unter euglykämischen Konditionen bedeutsam sein könnte. Der mögliche Einfluss von Laktat auf die Regulation der Nahrungsaufnahme wird hierdurch hervorgehoben.

6 Literaturverzeichnis

1. Aber GM, Morris LO, Housely E: Gluconeogenesis by the human kidney. *Nature* 1966; 212:1589-1590
2. Abi-Saab WM, Maggs DG, Jones T, Jacob R, Srihari V, Thompson J, Kerr D, Leone P, Krystal JH, Spencer DD, During MJ, Sherwin RS: Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22, 271-279
3. Alm A, Törnquist P: Lactate transport through the blood-retinal and the blood-brain barrier in rats. *Ophthalmic Res* 1985; 17: 181-184
4. Amiel SA, Archibald HR, Chusney G, Williams AJ, Gale EA: Ketone infusion lowers hormonal response to hypoglycemia: evidence for acute cerebral utilisation of a non-glucose fuel. *Clin Sci (Lond)*, 1991, 81, 189-194
5. Amiel SA, Gale E: Physiological response to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive dysfunction. *Diabetes Care*, 1993,, 16 Suppl 3, 48-55
6. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1987; 1376-1383
7. Ashford ML, Boden PR, Treherne JM. Glucose-induced excitation of hypothalamic neurones is mediated by ATP-sensitive K⁺channels. *Pflugers Arch*, 1990, 415, 479-483
8. Avogaro A, Nosadini R, Doria a, Tremolada C, Baccaglini U, Ambrosio F, Merkel C, Nosadini A, Trevisan R, Fioretto P: Substrate availability other than

glucose in the brain during euglycemia and insulin-induced hypoglycemia in dogs. *Metabolism* 1990; 39: 46-50

9. Barris RW, Ingram WR: The effect of experimental hypothalamic lesions upon blood sugar. *Am J Physiol* 1936; 114: 555-561

10. Benoy MP, Elliot KAC: The metabolism of lactic and pyruvic acids in normal and tumor tissue. V. Synthesis of carbohydrate. *Biochem J* 1937; 31: 1268- 1275

11. Berthold H: Arzneimitteltherapie. 2. Auflage 2003, 522, Urban & Fischer Verlag München

12. Blackman JD, Towle VL, Sturis J, Lewis GF, Spire JF, Polonksy KS: Hypoglycemic threshold for cognitive dysfunctions in humans. *Diabetes* 1990; 39: 828-835

13. Blomquist G, Gjedde A, Gutniak M, Grill, V, Widén, L, Stone-Elander, S, Hellstrand, E: Facilitated transport of glucose from blood to brain in man and the effect on moderate hypoglycemia on cerebral glucose utilisation. *Eur J Nucl Med*, 1991; 18: 834-837

14. Bolli GB, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134-141

15. Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, During MS, Shulman GI: Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1995; 44: 180-184

16. Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, Tamborlane WV, Shulman GI: Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 361-365
17. Borg WP, Sherwin RS, During MJ, Borg MA, Brines ML, Shulman GI: Ventromedial hypothalamic lesions in rats suppresses conterregulatory responses to hypoglycemia. *J Clin Invest* 1994; 93: 1677-1682
18. Borg MA, Tamborlane WV, Shulman GI, Sherwin RS: Local lactate perfusion of the ventromedial hypothalamus suppresses hypoglycemic counterregulation. *Diabetes* 2003; 52: 663-666
19. Bottini P, Lalli C, Baccarelli A: Increase in endogenous lactate in response to exercise does not protect the brain during hypoglacemia in humans. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl.1): 1010
20. Boyle PJ, Kempers SF, O`Conner AM, Nagy RJ: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 1726-31
21. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE: Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symtoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-1492
22. Brabant G, Schöfl C, zur Mühlen A: Hypoglykämie beim Erwachsenen. *Dt Ärztebl* 1998; 95: A-1022–1026 [Heft 17]
23. Braun J, Preuss R: Klinikleitfaden Intensivmedizin. 5.Auflage 2002, 471, 843, Urban & Fischer Verlag, München
24. Braun J, Renz-Polster H: Basislehrbuch Innere Medizin. 2. Auflage 2001, 806-810, Urban & Fischer Verlag München

25. Brown AM: Brain-glycogen re-awakened. *J Neurochem* 2004; 89: 537-552
26. Campfield LA, Brandon P, Smith FJ: On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free feeding rats: the role of glucose in meal initiation. *Brain Res Bull* 1985; 14: 605-616
27. Clarke D, Sokoloff L: Circulation and energy metabolism of the brain. In Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD: *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. 64th Edition, 1999; 637-669; Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia*
28. Cox DJ, Gonder-Frederik L, Antoun B, Cryer PE, Clarke WL: Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes care* 1993; 16: 519-527
30. Cryer PE: Glucose counterregulation: Prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1993 (*Endocrinol Metab* 27); 264: E149-155
31. Cryer PE: Regulation of glucose metabolism in man. *J Intern Med Suppl*, 1991; 735: 31-39
32. Cryer PE, Davis SN, Shamon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 1902-1912
33. Cryer PE, Fisher JN, Shamon H: Hypoglycemia. *Diabetes care* 1994; 17: 734-755
34. Davis MR, Shamon H: Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 995-1001

35. Davis SN, Dobbins R, Tarumi C, Jacobs J, Neal D, Cherrington AD: Paradoxical insulin-induced increase in gluconeogenesis in response to prolonged hypoglycemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1995; 268: E521-530
36. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; E214-E223
37. DePino MM, Peterson DR, Hawkins RA: Neutral amino acid transport characterisation of isolated luminal and abluminal membranes of the blood-brain barrier. *J Biol Chem* 1995; 270: 14913-14918
38. Dörner K, Battista HJ, Bidlingmaier F, Deufel T, Gibitz HJ, Klingmüller D, Löffler H, Sommer R, Wittl: Klinische Chemie und Hämatologie. 4. Auflage 2001, 181-184; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
39. DuBose, TD: Hyperkalemic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1999, 33, XLV-XLV
40. Evans ML, Matyka K, Lomas J, Pernet A, Cranston ICP, Macdonald I, Amiel SA: Reduced counterregulation during hypoglycemia with raised circulating nonglucose lipid substrates: evidence for regional differences in metabolic capacity in the human brain? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2952-2959
41. Evans ML, McCrimmon RJ, Flanagan DE, Keshavarz T, Fan X, McNay EC, Jacob RJ, Sherwin RS: Hypothalamic ATP-sensitive K⁺ channels play a key role in sensing hypoglycemia and triggering counterregulatory epinephrine and glucagon responses. *Diabetes* 2004; 53: 2542-2551
42. Eyre JA, Stuart AG, Forsyth RJ, Heaviside D, Bartlett K: Glucose export from the brain in man: evidence for a role of astrocytic glycogen as a reservoir of glucose for neural metabolism. *Brain Res* 1994; 635: 349-352

43. Fan X, Jacob RJ, Lozanne KA, Abi-Saar W, Sherwin R: Moderate hypoglycemia suppresses brain glucose metabolism during local activation of the hippocampus. *Diabetes* 2002 (Suppl 2): A47
44. Fellows LK, Boutelle MG, Fillenz M: Extracellular brain lactate levels reflect local neuronal activity: a microdialysis study in awake, freely moving rats. *J Neurochem* 1992; 59: 2141-2147
45. Ferranini E, Natali A, Brandi LS, Bonadonna R, Kreuzenberg SVD, DelPrato S, Santoro D: Metabolic and thermogenetic effects of lactate infusion in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: E504-512
46. Flatt JP, Blackburn GL, Randers G, Stanburg JB: Effects of ketone body infusion on hypoglycemic reactions in post absorptive dogs. *Metabolism* 1974; 23: 151-158
47. Flier JS, Maratos-Flier E: Adipositas. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Kasper DC, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrisons Innere Medizin*. 16. Auflage, 2005, Band 1, 249-250, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin
48. Frizzell, RT, Hendrick, GK, Biggers, DW, Lacy, DB, Donahue, DP, Green, DR, Carr, RK, Williams, PE, Stevenson, RW, Cherrington, AD: Role of gluconeogenesis in sustaining glucose production during hypoglycemia caused by continuous insulin infusion in conscious dogs. *Diabetes*, 1988, 37: 749-759
49. Frölund L, Kehlet H, Christensen NJ, Alberti M: Effect of ketone body infusion on plasma catecholamine and substrate concentrations during acute hypoglycemia in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 557-559
50. Frohman LA, Bernardis LL: Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin and glucagon levels. *Am J Physiol* 1971; 221: 1596-1603

51. Frühwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HJ: Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes care* 2000; 23(8): 1056-66
52. Frühwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Born J, Fehm HL, Peters A: Preserved hypothermic response to hypoglycemia after antecedent hypoglycemia. *Metabolism* 2000; 49 (6): 794-798
53. Frühwald-Schultes B, Kern W, Deininger E, Wellhoerner P, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A: Protective effect of insulin against hypoglycemia-associated counterregulatory failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1551-1557
54. Gale EAM.: Hypoglycemia. *Clin Endocrin Metab* 1980; 9: 461-475
55. Gerich JE, Cryer PE, Rizza R: Hormonal mechanisms in acute glucose counterregulation: the relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol. *Metabolism* 1980; 29: 1164-1175
56. Ghajar JBG, Plum F, Duffy TE: Cerebral oxidative metabolism and blood flow during acute hypoglycemia and recovery in unaesthesized rats. *J Neurochem* 1982; 38: 397-409
57. Gjedde A, Diemer NH: Autoradiographic determination of cerebral glucose content. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 303-310
58. Görtzen A, Veh RW: Obesity- an introduction to molecular mechanisms. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(17): A-1166 / B-1039 / C-991
59. Gottstein U, Held K: Insulinwirkung auf den menschlichen Hirnenmetabolismus von Stoffwechselgesunden und Diabetikern. *Klin Wochenschr* 1967; 45: 18-23

60. Hansen AP, Johansen K: Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics. *Diabetologia* 1970; 6: 27-33
61. Harris ND, Heller SR: Sudden death in young patients with type 1 diabetes: a consequence of disease, treatment or both? *Diabet Med* 1999; 16: 623-625
62. Hawkins R, Biebuyck J: Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. *Science* 1979; 205: 325-327
63. Hawkins RA, Williamson DH, Krebs HA: Ketone-body utilisation by adult and suckling rat brain in vivo. *Biochem J* 1981; 122:13-18
64. Hetherington AW, Ranson SW: The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *Am J Physiol* 1942; 136: 609-617
65. Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM: Hypoglycemic detection does not occur in the hepatic artery or liver: findings consistent with a portal vein glucosensor locus. *Diabetes* 2001; 50: 399-403
66. Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM: Portal vein afferents are critical for the sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes* 2000; 49: 8-12
67. Hirsch I, Marker J, Smith L, Spina R, Parvin C, Hollszy J, Cryer P: Insulin and glucagon in prevention of hypoglycemia during exercise in humans. *Am J Physiol* 1989; 256: E654-704
68. Hoffman RG, Spedman DJ, Hinnen DA, Conley KL, Guthrie RA, Knapp RK: Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia and hyperglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care* 1989; 12: 193-197

69. Holland BA, Haas DK, Norman D, Brand-Zawadski M, Newton TH: MRI of normal brain maturation. *Amer J Neuroradiology* 1986; 7: 201-208
70. King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Barbert C, Tattersall RB: Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 1998; 94: 157-163
71. King P, Parkin H, MacDonald IA, Barber C, Tattersall RB: The effect of intravenous lactate on cerebral function during hypoglycemia. *Diabet Med* 1997; 14: 19-28
72. King P, Simpson E, Kong MF, Tattersall RB: Cerebral bloodflow during hypoglycemia and lactate infusion. *Diabetic med* 1997; 14 (Suppl. 1): 106
73. Knudsen GM, Paulson OB, Hertz MM: Kinetic analysis of the human blood brain barrier transport of lactate and its influence by hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 581-586
74. Krebs HA, Williamson DH, Bates MW, Page MA, Hawkins RA: The role of ketone bodies in caloric homeostasis. *Adv Enzyme Regul* 1971; 9: 387-409
75. Lang F: Pathophysiologie, Pathobiochemie. 2.Auflage, 280, Enke Verlag, Stuttgart, 1983
76. Lecavallier L, Bolli G, Cryer P, Gerich J: Contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis during glucose counterregulation in normal humans. *Am J Physiol* 1989, 265: E 844-E851
77. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Routh VH: Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes. *Am J Physiol* 1999; 276: R1223-R 1231

78. Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA: Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? *Diabetes* 2004; 53: 2521-2528
79. Lingenfelser T, Overkamp D, Renn W, Buettner U, Kimmerle K, Schmalfuss A, Jakober B: Insulin-associated modulation of neuroendocrine counterregulation, hypoglycemia perception and cerebral function in insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for an intrinsic effect of insulin on the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1197- 1205
80. Löffler G, Petrides EP, Weiss L, Harper HA: Physiologische Chemie: Lehrbuch der medizinischen Biochemie und Pathobiochemie für Studierende der Medizin und Ärzte. 2. Auflage 1979; 322, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
81. Lund-Anderson H: Transport of glucose from blood to brain. *Physiol Rev* 1979; 59: 305-352
82. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothmann DL, Shulman RG: Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496-450
83. Maher F, Vanucci SJ, Simpson IA: Glucose transporter isoforms in brain: absence of GLUT-3 from the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 342-345
84. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA: Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994; 343: 16-20
85. Maran A, Crepaldi C, Trupiani S, Lucca T, Jori E, Macdonald IA, Tiengo A, Avogaro A, Del Prato S: Brain function rescue effect of lactate following hypoglycaemia is not an adaptation process in both normal and type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2000; 43: 733-741

86. Mayer J: Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med* 1953; 249: 13-16
87. Mayer J: The glucostatic theory of regulation of food intake and the problem of obesity. *Bull New Engl Med Cent* 1952; 14: 43-49
88. Meyer C, Saar P, Soydan N, Eckhard M, Bretzel RG, Gerich J, Linn T: A potential important role of skeletal muscle in human counterregulation of hypoglycemia.
J Clin Endocrinol Metab 90:6244-6250, 2005 und 91:27, 2006
89. McIlwain H, Bachelard HS: Metabolism of the brain in situ. *In: Biochemistry and the central nervous system*, 1985; 7-29; 5th edn. Edinburgh, Churchill Livingstone,
90. Miki T, Liss B, Minami K, Shiuchi T, Saraya A, Kashima Y, Horiuchi M, Ashcroft F, Roeper J, Seino S: ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat neurosci* 2001; 4: 507-512
91. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74
92. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Arzneimittelwirkungen. 8. Auflage 2001, 190, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH Stuttgart*
93. Nehlig A: Cerebral energy metabolism, glucose transport and blood flow: changes with maturation and adaptation to hypoglycaemia. *Diabetes Metab* 1997; 23: 18-29

94. Nemoto E, Hoff J, Severinghans J: Lactate uptake and metabolism by brain during hyperlactatemia and hypoglycemia. *Stroke* 1974; 5: 48-53
95. Oomura Y, Kimura K, Ooyama H, Maeno T, Iki M, Kuniyoshi N: Reciprocal activities of ventromedial and lateral hypothalamic areas of cats. *Science* 1964; 143: 484-485
96. Oomura Y, Ono H, Ooyama H, Wayner MJ: Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; 222: 282-284
97. Padwal RS, Majumdar SR: Drug treatments for obesity: Orlistat, Sibutramine, and Rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71-77
98. Page MA, Williamson DH: Enzymes of ketone body utilisation in human brain. *Lancet* 1971; 2: 66-68
99. Pagliassotti MJ, Cherrington AD: Regulation of net hepatic glucose uptake in vivo. *Annu Rev Physiol, Biophysics* 1992; 54: 847-860
100. Pardal R, Lopez-Barneo J: Low glucose-sensing cells in the carotic body. *Nat Neurosci* 2002; 5: 197-198
101. Pardridge WM, Boado RJ, Farrell CR: Brain type glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *J Biol Chem* 1990; 265: 18035-18040
102. Pardridge WM, Mietus LJ: Palmitate and cholesterol transport through the blood-brain barrier. *J Neurochem* 1980; 34: 463-466
103. Pardridge WM: Brain metabolism: A perspective from the blood-brain barrier. *Physiol Rev* 1983; 63: 1481-1535

104. Pellerin L, Magistretti PJ: Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilisation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10625-10629
105. Pessin JE, Bell GI: Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 911-930
106. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL: The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 143-180
107. Reife CM: Gewichtsverlust. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Kasper DC, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrisons Innere Medizin*. 16. Auflage, Band 1, 2005; 249-250, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin
108. Ritter S, Dinh TT, Zhang Y: Localisation of hindbrain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose. *Brain Res* 2000; 856: 37-47
109. Robinson PJ, Rapport SI: Glucose transport and metabolism in the brain. *Am J Physiol* 1986; 250: R 127-R136
110. Scharl M, Gessler M, von Eckardstein A: *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. 1. Auflage 2009; 706, 870-872, 895-896; Urban & Fischer Verlag, München
111. Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Oltmanns KM, Peters A, Born J, Schultes B: Lactate overrides central nervous but not beta-cell glucose sensing in humans. *Metabolism* 2008, 57 (12): 1733-1739
112. Schultes B, Peters A, Hallschmid M, Benedict C, Merl V, Oltmanns KM, Born J, Fehm HL, Kern W: Modulation of food intake by glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005; 28: 2884-2889

113. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM: Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res* 1997; 744: 105-111
114. Schurr A, West CA, Rigor BM: Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. *Science* 1988; 240: 1326-1328
115. Schwartz MW: Brain pathways controlling food intake and body weight. *Exp Biol Med* 2001; 226: 978-981
116. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte Jr D: Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992; 13: 387-414
117. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671
118. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79: 777-781
119. Searle GL, Siperstein MD: Lactic acidosis associated with phenformin therapy. Evidence that inhibited lactate oxidation is the causative factor. *Diabetes* 1975; 24: 741-745
120. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG: Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 316-321
121. Siesjo BK: Utilisation of substrates by brain tissues. *In Brain Energy Metabolism* 1978; New York, Wiley; 101-130

122. Slag, MF, Ahmad, M, Gannon, MC, Nuttall, FQ: Meal stimulation of cortisol secretion: a protein induced effect. *Metabolism*, 1981, 30, 1104-1108
123. Smith D, Pernet A, Hallett WA, Bingham E, Marsden PK, Amiel SA: Lactate: A preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 658-664
124. Song Z, Levin BE, McArdle JJ, Bakhos N, Routh VH: Convergence of pre- and postsynaptic influence of glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Diabetes* 2001; 50: 2673-2681
125. Song Z, Routh VH: Differential effects of glucose and lactate on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Diabetes* 2005; 54: 15-22
126. Stanley W, Gertz E, Wisneski J, Morris L, Neese R, Brooks G: Systemic lactate kinetics during graded exercise in men. *Am J Physiol* 1985; 249: E595-E602
127. Stöckli R, Althaus B, Rutishauser J: Erkennen und diagnostisches Vorgehen bei Hypoglykämie. *Schweiz Med Forum* 2005, 5: 165-170
128. Stricker E, Rowland N, Saller C, Friedmann MI: Homeostasis during hypoglycemia: Central control of adrenal secretion and peripheral control of feeding. *Science* 1977; 196: 79-81
129. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer PE: Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neurogenic symptoms. *Diabetes* 1993; 42: 1791-1798
130. Tsacopoulos M, Magistretti PJ: Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 877-885

131. Vanucci SJ: Developmental expression of GLUT-1 and GLUT-3 glucose transporters in rat brain. *J Neurochem* 1994; 62: 240-246
132. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J: Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 1994; 43: 1311-1317
133. Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr D, Schwartz MW: Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-1383
134. Yang XJ, Kow LM, Pfaff DW, Mobbs CV: Metabolic pathways that mediate inhibition of hypothalamic neurons by glucose. *Diabetes* 2004; 53: 67-73
135. <http://www.academic.ru/dic.nsf/dewiki/339741> (Tag des Zugriffs: 17.03.2009)

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: <i>Reaktionsfolge der anaeroben Glykolyse</i> | 20 |
| Abb. 2: <i>Cori-Zyklus</i> | 22 |
| Abb. 3A: <i>Verlauf der Blutglukosekonzentration in der Baselinephase und während der Clampversuche</i> | 35 |
| Abb. 3B: <i>Blutlaktatkonzentration in der Baselinephase und während der Clampversuche</i> | 36 |
| Abb. 3C: <i>Infusionsraten von Glukose bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo</i> | 37 |
| Abb. 4 : <i>Autonome Symptome bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo</i> | 39 |
| Abb. 5: <i>Neuroglykopenne Symptome bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo</i> | 40 |
| Abb. 6: <i>Hungergefühl bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo</i> | 41 |
| Abb. 7: <i>Konsumierte Nahrung bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo</i> | 42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1: <i>Neuropeptide, die die Nahrungsaufnahme beeinflussen</i> | 11 |
| Tab. 2: <i>Symptome der Hypoglykämie</i> | 18 |
| Tab. 3: <i>Makronutriente Zusammensetzung der konsumierten Nahrung</i> | 43 |

Angaben zum Ethikantrag

1. Aktenzeichen: 03-131

2. Datum der Genehmigung: 27.01.2004

Tabellarische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler (Hunger, autonome und neuroglykopene Symptome)

| | Eu-Laktat | Eu-Plazebo | Hypo-Laktat | Hypo-Plazebo |
|----------|-----------|------------|-------------|--------------|
| Baseline | 3,5 (0,6) | 3,3 (0,7) | 4,2 (0,5) | 3,7 (0,6) |
| Clamp | 5,1 (0,5) | 4,3 (0,5) | 5,5 (0,6) | 5,7 (0,5) |

1. Hungergefühl bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo. Angabe als Mittelwert (\pm Standardfehler). Hypo = Hypoglykämie, Eu = Euglykämie

| | Eu-Laktat | Eu-Plazebo | Hypo-Laktat | Hypo-Plazebo |
|----------|-----------|------------|-------------|--------------|
| Baseline | 0,9 (0,2) | 0,7 (0,3) | 0,9 (0,2) | 0,8 (0,3) |
| Clamp | 1,3 (0,3) | 1,0 (0,1) | 1,3 (0,3) | 1,5 (0,4) |

2. Autonome Symptome bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo. Angabe als Mittelwert (\pm Standardfehler). Hypo = Hypoglykämie, Eu = Euglykämie

| | Eu-Laktat | Eu-Plazebo | Hypo-Laktat | Hypo-Plazebo |
|----------|-----------|------------|-------------|--------------|
| Baseline | 1,2 (0,2) | 1,3 (0,3) | 1,0 (0,2) | 1,1 (0,3) |
| Clamp | 1,3 (0,3) | 1,2 (0,3) | 1,6 (0,3) | 1,4 (0,4) |

3. Neuroglykopene Symptome bei Eu- und Hypoglykämie unter Infusion von Laktat und Plazebo. Angabe als Mittelwert (\pm Standardfehler). Hypo = Hypoglykämie, Eu = Euglykämie

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt:

Prof. Dr. HL Fehm für die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernd Schultes für die Bereitstellung des Themas und für die umfangreiche Hilfestellung und Unterstützung während der Durchführung der Studie und bei der Fertigstellung der Dissertation.

Dr. Volker Merl für die gute Betreuung und Anleitung.

Dr. Manfred Hallschmid für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Dr. Dipl.-Ing. Matthias Mölle für die Unterstützung bei technischen Problemen und bei der Auswertung.

Dr. Sebastian Schmid und Nadine Bandorf für die fachliche Mitbetreuung und Hilfe bei der Auswahl der Probanden.

Frau Anja Otterbein für die organisatorische Unterstützung.

Frau Janne Johnsen für die langjährige kollegiale Zusammenarbeit und den gegenseitigen Ansporn.

Schliesslich danke ich meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung, ohne die die Dissertation nicht hätte realisiert werden können.

9 Curriculum vitae

Personalien

| | |
|----------------------|----------------------------------|
| Name: | Natalja Rau, geb. Frost |
| Geburtstag: | 09.06.1978 |
| Geburtsort: | Kalinin (Russland) |
| Staatsangehörigkeit: | deutsch |
| Adresse: | Ohlendiekskamp 90, 22399 Hamburg |
| Familienstand: | verheiratet, 1 Kind |

Schulbildung

| | |
|-----------|---|
| 1985-1989 | Anna-Siemsen-Grundschule zu Lübeck |
| 1989-1998 | Ernst-Barlach-Gymnasium zu Kiel, Abitur |

Studium

| | |
|-----------|---|
| 1998-2000 | Studium der Pharmazie, Christian-Albrecht-Universität zu Kiel |
| 2000-2006 | Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität zu Lübeck |
| 2002 | Physikum |
| 2003 | Erster Teil der Ärztlichen Prüfung |
| 2005 | Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung |
| 2006 | Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung und Approbation |

Famulaturen

| | |
|----------------------------|--------------------------------|
| Innere Medizin | Universitätsklinikum zu Lübeck |
| Internistische Notaufnahme | Albertinen Krankenhaus Hamburg |
| Anaesthesie | Michaelis Klinik Hamburg |
| Neurologie | Albertinen Krankenhaus Hamburg |

Neurochirurgie

Universitätsklinikum zu Lübeck

Praktisches Jahr

Chirurgie

Asklepios Klinik Bad Oldesloe

Innere Medizin

Asklepios Klinik Bad Oldesloe

Neurologie

Clinique bernoise Crans-Montana (Schweiz)

Dissertation

Seit 2004

unter Prof. Dr. HL Fehm, Doktorvater Prof. Dr. B. Schultes, Klinische Forschergruppe der MU Lübeck, Durchführung des praktischen teils 2004-05

Thema:

„Modulation von Hunger und Nahrungsaufnahme durch Glukose und Laktat bei gesunden Probanden“, praktischer Teil 2004-2005

Berufliche Laufbahn

seit 2007

Ärztin in der Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg, Abteilung für Innere Medizin und Geriatrie

Veröffentlichung des Themas der Dissertation:

Schmid S, Chara K, Hallschmid M, **Frost N**, Johnsen J, Born J, Schultes B: Laktat und Glukose als Modulatoren der Nahrungsaufnahme.

Aktuelle Ernährungsmedizin, 2006; 03