

# Die physiologische Steuerung von Hunger und Sättigung

Die physiologische Steuerung von Hunger und Sättigung beruht auf einem komplexen Regelkreis, in dem nervale und humorale Signale von Mundhöhle, Magen, Dünndarm und Leber die Grösse und Häufigkeit einzelner Mahlzeiten steuern. Diese kurzfristige Regulation wird durch die Hormone Leptin und Insulin moduliert, welche die Grösse der Fettdepots, das heisst die im Körper gespeicherten Energievorräte, widerspiegeln. Alle peripheren Signale modulieren letztlich im Gehirn das Verhältnis von anabolen und katabolen Neuropeptiden und Monoaminen, welche das Essverhalten und den Stoffwechsel steuern. Auch externe und interne Faktoren, die a priori nichts mit dem Essen zu tun haben, beeinflussen die physiologische Steuerung von Hunger und Sättigung.

---

Wolfgang Langhans

---

## Allgemeine Aspekte

Das Essverhalten wird durch psychische, soziale, ökonomische und kulturelle Faktoren geprägt. Zusätzlich unterliegen Hunger und Sättigung einer wirksamen physiologischen Steuerung. Eine kritische Auseinandersetzung mit

allen Aspekten von Hunger und Sättigung würde den Rahmen dieser kurzen Übersicht sprengen. Deshalb beschränke ich mich im Folgenden auf die Darstellung allgemeiner Prinzipien und einiger wichtiger Beispiele für Hunger- und Sättigungssignale, die mit der An- oder Abwesenheit von Nährstoffen im Verdauungstrakt und der Metabolisierung resorbierter Nährstoffe zusammenhängen. Ferner werde ich kurz die Rolle des Fettgewebes für Hunger und Sättigung beschreiben und auf die Integration aller peripheren Signale im Gehirn eingehen. Abschliessend werde ich einige externe und interne Faktoren erwähnen, welche nicht direkt in Hunger und Sättigung involviert sind, das Essverhalten jedoch stark beeinflussen können.

Vor, während und nach dem Essen verarbeitet das Gehirn unterschiedliche optische Informationen sowie Geruchs- und Geschmacksreize. Letztere stimulieren den Appetit und tragen zur reflektorischen Freisetzung von Verdauungsekreten sowie Gastrointestinal- und Stoffwechsellhormonen bei. Beim Essen werden dann Mechanosensoren im Magen und Chemosensoren im Dünndarm stimuliert, was die Freisetzung von Gastrointestinal- und Stoffwechsellhormonen verstärkt. Resorbierte Nährstoffe beziehungsweise deren Verstoffwechslung sowie bestimmte Hormone aktivieren dann Sensoren in der Leber, von denen die Information über afferente Nerven zum Gehirn gelangt. Metabolite und Hormone im Blut können auch direkt auf die Hirnareale einwirken, welche die Nahrungsaufnahme steuern. Schliesslich gibt es Hormone, die das Gehirn über den Status der Energievorräte des Organismus informieren und damit Hunger und Sättigung beeinflussen. Wichtig sind diesbezüglich

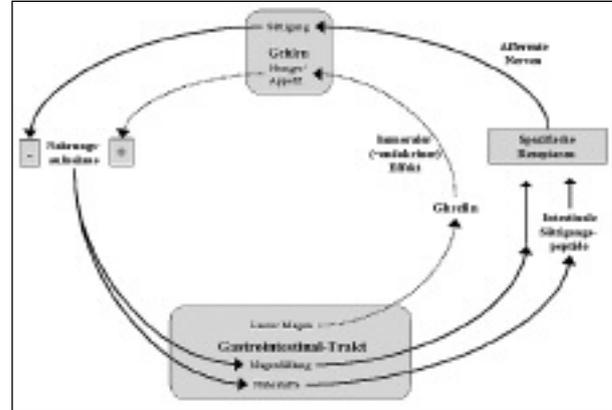


Abbildung 1: Diagramm der gastrointestinalen Hunger- und Sättigungssignale. Weitere Details im Text.

das Fettgewebshormon Leptin und Insulin. Alle im Zusammenhang mit einer Mahlzeit stehenden Informationen werden im Gehirn individuell und situationsabhängig bewertet. Dabei gehen persönliche Erfahrungen und Vorstellungen bezüglich der betreffenden Speisen sowie das kulturelle und soziale Umfeld in die subjektive Bewertung ein. Dies erklärt die individuell unterschiedlichen Vorlieben und Abneigungen bezüglich des Essens.

## Periphere Hunger- und Sättigungssignale

Periphere Hunger- und Sättigungssignale beeinflussen im Gehirn die für die Steuerung des Essverhaltens massgebenden Neuropeptide und Neurotransmitter und lösen so die entsprechenden Verhaltensänderungen und autonomen Antworten aus. Hunger und/oder Appetit resultieren dabei teilweise aus den sensorischen Eigenschaften der Nahrung und deren hedonischer Bewertung (2, 3, 34), welche vom physiologischen Zustand und von der vorangegangenen Erfahrung abhängt. Ferner fungiert Ghrelin als «Hungerhormon», welches von endokrinen Zellen der Fundusdrüsen des Magens in die Blutbahn abgegeben wird (Abbildung 1 [19]). Ghrelin stimuliert die Freisetzung von Wachstumshormonen in vivo und in vitro. Die Ghrelinkonzentration im Blut ist vor einer Mahlzeit hoch und sinkt während und nach dem Essen ab.

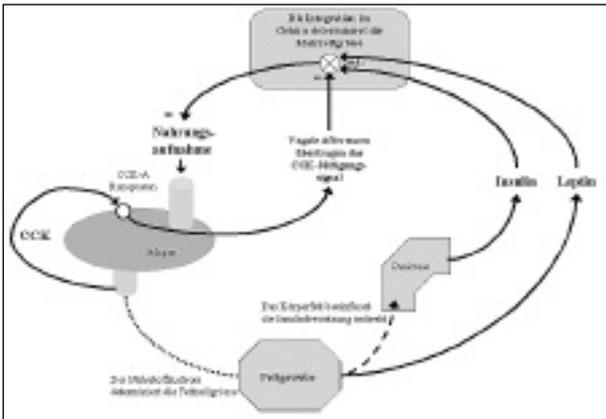


Abbildung 2: Leptin und Insulin wirken direkt auf das Gehirn und verstärken so die Wirkung kurzfristig aktiver Sättigungssignale wie Cholezystokin (CCK). Weitere Details im Text.

Nach peripherer und intrazerebroventrikulärer (ICV) Applikation bei der Ratte steigert Ghrelin die Nahrungsaufnahme, während die Neutralisation von endogenem Ghrelin durch Ghrelin-Antikörper den Verzehr reduziert (30). Der Hungereffekt von Ghrelin geht mit einer erhöhten Magenmotrik und Magensaftsekretion einher. Entgegen ursprünglichen Annahmen (11) sind vagale Afferenzen für den Hungereffekt von peripherem Ghrelin nicht notwendig, weil die operative Durchtrennung der subdiaphragmatischen Afferenzen bei der Ratte den verzehrsstimulierenden Effekt von intraperitoneal appliziertem Ghrelin nicht beeinflusst (1). Ghrelin dürfte demnach die Nahrungsaufnahme primär über eine direkte Einwirkung auf hypothalamische Neurone im Nucleus arcuatus (ARC) stimulieren (19). Zentrale Mediatoren des Hungereffekts von Ghrelin sind das Neuropeptid-Y (NPY) und das Agouti-related Peptid (AgRP) (6) (siehe unten). Bei Labortieren induziert die wiederholte Applikation von Ghrelin Übergewicht (36), und die Plasmakonzentration von Ghrelin ist bei Übergewicht reduziert (10). Konzeptionell interessant ist, dass Ghrelin das erste und bislang einzige periphere Hungerhormon ist.

Parallel zur Abnahme der Intensität von Hungersignalen nimmt die Intensität der Sättigungssignale beim Essen zu, was die Mahlzeit schliesslich beendet. Sättigungssignale (Abbildung 1) werden durch das Volumen der aufgenommenen Nahrung sowie deren chemische und sekretionsfördernde Eigenschaften ausgelöst. Interessanterweise reduziert die intragastrale Infusion von nährstoffhaltigen und nicht nährstoffhaltigen Lösungen die Nahrungsaufnahme gleichermaßen, wenn

der von Mechanosensoren in der Magenwand registriert wird. Vagale Afferenzen übermitteln das resultierende Sättigungssignal ans Gehirn. Im Dünndarm aktivieren Nährstoffe und deren Verdauungsprodukte afferente Vagusfasern direkt und über gastrointestinale Peptide. Cholezystokin (CCK), Enterostatin, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Apolipoprotein A-IV, und Peptide YY (PYY) (9) hemmen alle den Verzehr. Die exakten Wirkmechanismen dieser Peptide sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. Das von Zellen im proximalen Duodenum als Antwort auf den Verzehr von Fett und Proteinen freigesetzte CCK ist das bekannteste gastrointestinale Sättigungspeptid (9). Der Sättigungseffekt von CCK ist physiologisch, weil eine Blockade von CCK-Rezeptoren die Nahrungsaufnahme stimuliert und den Sättigungseffekt von exogenem CCK blockiert (33). Ferner sind Ratten mit einem genetischen Defekt von CCKA-Rezeptoren übergewichtig (28). Der Sättigungseffekt von peripherem CCK scheint primär auf einer parakrinen Wirkung zu beruhen, die über CCKA-Rezeptoren auf vagalen Afferenzen in der Pylorusregion vermittelt wird (27). Hohe CCK-Dosen reduzieren den Verzehr vermutlich auch, indem sie die Magenentleerung hemmen. Zusätzlich zu den genannten gastrointestinalen Peptiden scheinen die Pankreashormone Glucagon, Insulin und Amylin zumindest unter bestimmten Bedingungen eine Sättigungsfunktion zu besitzen (16).

Ob eine Abnahme der Verstoffwechslung von energieliefernden Nährstoffen als physiologisches Hungersignal fungiert, ist noch nicht endgültig geklärt. Ein vorübergehendes Absinken der Blutglukosekonzentration

scheint jedoch bei Ratte und Mensch eine Mahlzeit zu induzieren (25). Ob dieser Abfall der Blutglukosekonzentration vor dem Essen eine reduzierte periphere Verstoffwechslung von Glukose widerspiegelt oder durch das Ende der Glukoseresorption nach der vorangegangenen Mahlzeit ausgelöst wird, ist unklar. Unabhängig davon spricht vieles dafür, dass der Anstieg der Glukoseverstoffwechslung während des Essens zur Sättigung beiträgt, so wie auch die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten und Fetten für die Sättigungsdauer nach einer Mahlzeit von Bedeutung sein dürfte (26). Die Glukoseverstoffwechslung wird durch Glukosesensoren in Leber, Hirnstamm und Hypothalamus registriert. Die aus der Fettsäureoxidation registrierten Signale scheinen hingegen primär in der Leber registriert und über afferente Vagusfasern ans Gehirn übermittelt zu werden (25).

## Einzelne Mahlzeiten und Energiebilanz – die lipostatische Regulation der Nahrungsaufnahme

Bei erwachsenen Individuen ist das Körpergewicht im Allgemeinen erstaunlich konstant. Hingegen ist die Energiebilanz von Mahlzeit zu Mahlzeit nicht ausgeglichen. Hunger und Sättigung werden demnach durch Sig-

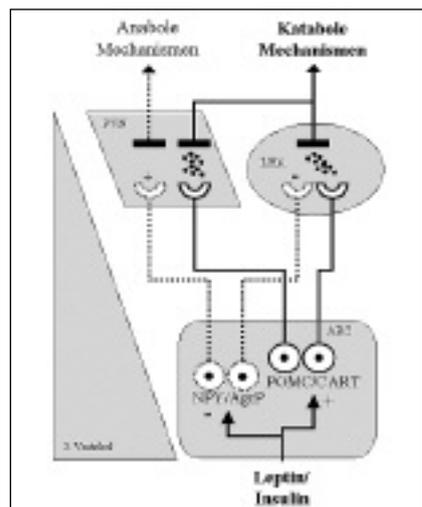


Abbildung 3: Intrahypothalamische anabole und katabole Neuropeptide, die durch Leptin und Insulin aktiviert oder gehemmt werden. Weitere Details im Text. AgRP: Agouti-related peptide, ARC: Nucleus arcuatus, CART: Cocaine and amphetamine-related transcript, LHA: lateraler Hypothalamus, NPY: Neuropeptid-Y, POMC: Pro-Opiomelanocortin, PVN: Nucleus paraventricularis. Gepunktete Linien: von Leptin gehemmte Verbindungen; durchgezogene Linien: von Leptin aktivierte Verbindungen.

nale moduliert, welche die Grösse der Fettdepots als wichtigstem Energiespeicher des Organismus widerspiegeln. Diese Modulation erfolgt primär durch Leptin und Insulin (15, 35), welche direkt auf das Gehirn wirken und so die Sättigungsmechanismen verstärken (14). Wichtige Rezeptoren für beide Hormone befinden sich im hypothalamischen ARC (*Abbildung 2* [15, 35]). Die Bedeutung der zentralen Effekte von Leptin und Insulin für die Kontrolle der Energiebilanz wird dadurch unterstrichen, dass die transgene Eliminierung des Leptin- oder Insulinrezeptors in Neuronen zu Hyperphagie und Fettsucht führt (5, 7).

## **Integration im Gehirn**

Periphere Hunger- und Sättigungssignale determinieren die Expression und/oder Aktivität von anabolen (z.B. AgrP, NPY, Noradrenalin, Orexin) und katabolen (z.B.  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon [ $\alpha$ -MSH], Serotonin, Corticotropin-Releasing-Faktor [CRF], «Cocaine and amphetamine regulated transcript» [CART]) Neurotransmittern und Neuropeptiden, deren Verhältnis wiederum die Reaktionen des Organismus, das heisst das Essverhalten und den Stoffwechsel, bestimmt (*Abbildung 3*).

Eine Gruppe von ARC-Neuronen, die zum PVN sowie zum lateralen Hypothalamus (LHA) projizieren, exprimieren NPY und AgrP (35). NPY stimuliert die Nahrungsaufnahme und reduziert die Energieabgabe. Auch AgrP führt nach ICV-Applikation bei der Ratte zu einer lang anhaltenden Verzehrssteigerung, die vermutlich durch eine Blockade der zentralnervösen MC-3- und MC-4-Rezeptoren bedingt ist (29). Die NPY und AgrP-Neurone des ARC besitzen Leptinrezeptoren. Ein Teil des Hemmeffektes von Leptin auf den Verzehr und der stimulierende Effekt von Leptin auf den Stoffwechsel beruhen auf einer Hemmung dieser Neurone (29).

Leptin aktiviert noch andere Neurone im ARC, die ebenfalls zwei Peptide exprimieren, nämlich das Pro-Opiomelanocortin (POMC) beziehungsweise das daraus entstehende Alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH) sowie CART (13). Diese Neurone projizieren ebenfalls zum PVN und zum LHA, und ihre Aktivierung hemmt die Nahrungsaufnahme. Der Hemmeffekt von POMC/ $\alpha$ -MSH wird durch MC-3- und MC-4-Rezeptoren auf den Zielzellen ver-

mittelt. Menschen mit einem genetischen Defekt in der Synthese oder Wirkung von POMC und seinen Derivaten sind stark übergewichtig, was für die zentrale Rolle des POMC-Systems bei der Kontrolle der Energiebilanz spricht (23). Wie der Name vermuten lässt, wird die Transkription von CART durch Kokain und Amphetamin stimuliert. CART besitzt jedoch auch einen ausgeprägten Hemmeffekt auf den Verzehr, der durch Leptin rekrutiert wird. Leptin induziert die Expression von CART im ARC (22). Die ICV-Applikation von CART reduziert und die Applikation von CART-Antikörpern stimuliert die Futteraufnahme bei Labortieren (22).

Den NPY/AgrP- und POMC/CART-Neuronen nachgeschaltet sind andere anabole und katabole Peptide, wie zum Beispiel das «Melanin concentrating Hormone» (MCH, anabol [38]), endogene Opiode (vorwiegend anabol [31]), oder der CRF (katabol). MCH ist ein zyklisches Peptid mit 19 Aminosäuren, und seine Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme wurde erst kürzlich entdeckt (4).

Seit langem ist bekannt, dass auch Monoamine und insbesondere Serotonin eine wichtige Rolle bei der zentralnervösen Regulation von Hunger und Sättigung spielen. Neuere Befunde decken mehr und mehr Interaktionen zwischen Monoaminen und den oben beschriebenen Neuropeptidsystemen auf. So zeigte sich in Studien an Ratten, dass der verzehrsreduzierende Effekt von D-Fenfluramin von einer Aktivierung des Melanocortin-Systems abhängig ist (17, 18). Im Einklang mit einer Beteiligung von Serotonin am verzehrsreduzierenden Effekt von Leptin beobachteten wir kürzlich, dass ein spezifischer Antagonist des Serotonin-2C-Rezeptors den Effekt von ICV-appliziertem Leptin eliminiert (37).

Zu betonen ist, dass der Hypothalamus zwar als übergeordnetes Integrationszentrum für Hunger und Sättigung fungiert, dass Leptin und andere Hormone aber durchaus auch auf andere, weiter kaudal gelegene Hirnareale einwirken. Schliesslich sind für die zentralnervösen Mechanismen von Hunger und Sättigung auch Endocannabinoide von Bedeutung, die zusammen mit ihren Rezeptoren ein im Gehirn weit verzweigtes retrogrades Signalsystem bilden (8). Endocannabinoide werden durch postsynaptische Aktivität ausgeschüttet und hemmen über präsynaptische Rezeptoren die Freisetzung des auslösenden Neuro-

transmitters oder Neuropeptids. Mit dieser schnell wirksamen, negativen Feedbackfunktion sind sie ideale Neuromodulatoren. Tatsächlich führen Endocannabinoide (z.B. Anandamid) nach parenteraler Applikation beim Versuchstier zu einer Verzehrssteigerung, während Cannabinoid-CB1-Rezeptor-Antagonisten die Futteraufnahme reduzieren (8). Inwieweit Endocannabinoide an einer Modulation der Schmackhaftigkeit beteiligt sind und inwieweit dies für ihren Einfluss auf den Verzehr relevant ist, muss noch genauer untersucht werden.

## **Mechanismen der Nahrungswahl**

Die Nahrungswahl beruht zum Teil auf angeborenen, insbesondere aber auf erlernten Präferenzen und Aversionen für spezifische sensorische Stimuli (20). Charakteristisch sind eine angeborene Präferenz für süssen und eine angeborene Aversion für bitteren Geschmack. Die Reaktionen auf salzigen und sauren Geschmack sind variabler und konzentrationsabhängig. Erlernte Präferenzen und Aversionen basieren auf einer Assoziation der positiven und negativen Konsequenzen des Verzehrs einer bestimmten Speise mit deren sensorischen Qualitäten. Eine positive Erfahrung begünstigt dabei die Ausbildung einer erlernten Präferenz für die betreffende Speise, wohingegen eine negative Erfahrung zu einer erlernten Aversion führt. Solche Assoziationen sind lang andauernd und besonders stark, wenn der Geschmacksstimulus neu und intensiv ist. Erlernte Aversionen entstehen auch, wenn die Nährstoffzusammensetzung einer Diät inadäquat ist; daraus resultiert Inappetenz, wenn keine andere Nahrung zur Auswahl steht. Erlernte Aversionen entstehen auch aus Störungen des Wohlbefindens, die von der verzehrten Nahrung völlig unabhängig sind (24). Erlernte Präferenzen und Aversionen werden durch neurochemische Änderungen in Arealen des limbischen Systems vermittelt, insbesondere in der Amygdala und im Nucleus accumbens (2). Endogene Opiode, Dopamin und einige andere Neurotransmitter und -peptide spielen dabei eine Rolle. Vieles spricht dafür, dass an den Präferenzen für gut schmeckendes Essen ähnliche neurochemische Mechanismen beteiligt sind wie an der Drogenabhängigkeit (21).

## Einflussfaktoren

Viele Faktoren können die Nahrungsaufnahme verändern, ohne Teil der physiologischen Hunger- und Sättigungsmechanismen zu sein. Die Umgebungstemperatur, Stressoren, die Nahrungszusammensetzung, die Verfügbarkeit von Wasser, das Geschlecht (Zyklus, Schwangerschaft, Stillen), die physische Aktivität, Krankheiten und andere Faktoren beeinflussen Hunger und Sättigung. Die betreffenden Effekte beruhen im Wesentlichen auf einer Modulation der positiven und negativen Feedback-Signale aus der Peripherie und/oder deren Integration im ZNS. ■

### Autor:

Prof. Dr. Wolfgang Langhans  
Physiology and Animal Husbandry  
Swiss Federal Institute of Technology  
Schorenstrasse 16, 8603 Schwerzenbach  
Tel. 01-655 74 20, Fax 01-655 72 06  
E-Mail: wolfgang.langhans@inw.agrl.ethz.ch

### Literatur:

1. Arnold M, Mura A, Geary N, Langhans W (2004): Subdiaphragmatic vagal afferents are not necessary for the feeding stimulatory effect of IP ghrelin. *Society for Neuroscience, Abstract*.
2. Berridge, KC (1996): Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 20, 1–25.
3. Berthoud HR (1999): In: Berthoud HR, Seeley RJ (Hrsg.): *Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake*. CRC Press LLC, Boca Raton (FL), pp. 361–387.
4. Boutin JA, Suply T, Audinot V, Rodriguez M, Beauverger P, Nicolas JP, Galizzi JP, FauchFre, JL (2002): Melanin-concentrating hormone and its receptors: state of the art. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 388–395.
5. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR (2000): Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289, 2122–2125.
6. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Wein-garth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van Der Ploeg LHT, Howard AD, Macneil DJ, Qian S (2004): Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145, 2607–2612.
7. Cohen P, Zhao C, Cai XL, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, Mombaerts P, Friedman JM (2001): Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J. Clin. Invest.* 108, 1113–1121.
8. Cooper SJ (2004): Endocannabinoids and food consumption: comparisons with benzodiazepine and opioid palatability-dependent appetite. *Eur. J. Pharmacol.* 500, 37–49.
9. Covasa M, Ritter RC (1999): In: Berthoud, H-R, Seeley RJ (Hrsg.): *Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake*. CRC Press LLC, Boca Raton (FL), 263–277.
10. Cummings DE, Purnell JQ, Weigle DS

- (2002): Weight loss and plasma ghrelin levels. *New Engl. J. Med.* 347, 1380–1381.
11. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M (2002): The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123, 1120–1128.
12. Deutsch JA (1990): Food intake: gastric factors. In: Stricker, EM: *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Plenum Press, New York (NY), 151–182.
13. Elmquist JK (2001): Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Int. J. Obes.* 25, 78–82.
14. Emond M, Schwartz GJ, Ladenheim EE, Moran TH (1999): Central leptin modulates behavioral and neural responsiveness to CCK. *Am. J. Physiol.* 276, R1545–R1549.
15. Flier JS (2004): Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116, 337–350.
16. Geary N (1999): Effects of glucagon, insulin, amylin and CGRP on feeding. *Neuropeptides* 33, 400–405.
17. Heisler LK, Cowley MA, Kishi T, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, Rubinstein M, Tatro JB, Zigman JM, Cone RD, Elmquist JK (2003): Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis. *Melanocort. Syst.* 994, 169–174.
18. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, Rubinstein M, Tatro JB, Marcus JN, Holstege H, Lee CE, Cone RD, Elmquist JK (2002): Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science* 297, 609–611.
19. Inui A (2001): Ghrelin: An orexigenic and somatotropic signal from the stomach. *Nature Rev. Neurosci.* 2, 551–560.
20. Kare MR, Mattes RD (1990): A Selective Overview of the Chemical Senses. *Nutr. Rev.* 48, 39–48.
21. Kelley AE, Berridge KC (2002): The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *J. Neurosci.* 22, 3306–3311.
22. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S (1998): Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393, 72–76.
23. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A (1998): Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics* 19, 155–157.
24. Langhans W (1986): Pathophysiologie der Inappetenz. 2. Inappetenz als Folge von erlernten Geschmacksaversionen. *J. Vet. Med.* A33, 414–421.
25. Langhans W (1999): Portal-hepatic sensors for glucose, amino acids, fatty acids, and availability of oxidative products. In: Berthoud HR, Seeley RJ (Hrsg.): *Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake*. CRC Press LLC, Boca Raton (FL), 309–323.
26. Langhans W, Grossmann F, Geary N (2001): Intrameal hepatic-portal infusion of glucose reduces spontaneous meal size in rats. *Physiol. Behav.* 73, 499–507.
27. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ (1997): Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am. J. Physiol.* 41, R1245–R1251.
28. Moran TH, Katz LF, Plata-Salamán CR, Schwartz GJ (1998): Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am. J. Physiol.* 43, R618–R625.
29. Morton GJ, Schwartz MW (2001): The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int. J. Obes.* 25, S56–S62.
30. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001): A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, 194–198.
31. Olszewski PK, Wirth MM, Grace MK, Levine AS, Giraudo SQ (2001): Evidence of interactions between melanocortin and opioid systems in regulation of feeding. *Neuroreport* 12, 1727–1730.
32. Phillips RJ, Powley TL (1996): Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake. *Am. J. Physiol.* 40, R766–R779.
33. Reidelberger RD (1994): Cholecystokinin and control of food intake. *J. Nutr.* 124, 1327–1333.
34. Rolls ET (1999): In: Berthoud HR, Seeley RJ (Hrsg.): *Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake*. CRC Press LLC, Boca Raton (FL), 247–262.
35. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG (2000): Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661–671.
36. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML (2000): Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407, 908–913.
37. von Meyenburg C, Langhans W, Hrupka BJ (2003): Evidence for a role of the 5-HT2C receptor in central lipopolysaccharide-, interleukin-1 beta-, and leptin-induced anorexia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 74, 1025–1031.
38. Zheng HY, Corkern MM, Crousillac SM, Paterson LM, Phifer CB, Berthoud HR (2002): Neurochemical phenotype of hypothalamic neurons showing Fos expression 23 h after intracranial AgRP. *Am. J. Physiol.* 282, R1773–R1781.