

1 Einleitung

1.1 Adipositas

Unter-, Fehl- und Überernährung sind ein weltweites Problem, welches in den letzten Jahren zunehmend an Relevanz gewonnen hat. Die Folge ist, dass Essstörungen und die mit ihnen verbundenen Komorbiditäten einen immer größeren Anteil an den Gesamtkrankheitskosten verursachen. Speziell die Adipositas wird nur selten als Krankheit angesehen und als Ursache vieler unterschiedlicher Krankheitsbilder mit zum Teil erheblichen Spätfolgen nur unzureichend präventiv behandelt. Übergewicht und Adipositas bedeuten eine große Herausforderung für die heutige Medizin. Bereits ein geringfügiges Übergewicht erhöht Morbidität und Mortalität durch die Förderung von Risikofaktoren und Stoffwechselerkrankungen. Nach neueren Untersuchungen ist die durchschnittliche Lebenserwartung bei Vorliegen von Adipositas im Alter von 40 Jahren um sieben Jahre reduziert (Haslam und James, 2005). Der Zusammenhang zwischen Adipositas und koronarer Herzkrankheit, Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen, degenerativen Gelenkveränderungen und Typ-II-Diabetes-Krankheiten, die eine starke Belastung für unser Gesundheitswesen bedeuten, ist heute unbestritten. Trotz der Aufklärung über die Gefahren von Übergewicht und Adipositas und Kampagnen für einen gesünderen Lebens- und Ernährungsstil ist die Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahren dennoch deutlich gestiegen.

1.1.1 Klassifizierung der Adipositas

Die Klassifizierung der Adipositas erfolgt heute nach internationalem Konsens mit Hilfe des Body-Mass-Index (BMI). Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht [kg] dividiert durch das Quadrat der Körpergröße [m²].

Die Formel lautet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße in m})^2$$
. Die Einheit des BMI ist demnach kg/m².

Dabei werden vier Übergewichtsklassen unterschieden (s. Tabelle 1):

Tabelle 1: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen nach BMI (WHO 2000)

Einteilung	BMI (kg/m²)	Risiko von Komorbidität
Untergewicht	< 18,5	Niedrig*
Normalgewicht	18,5 – 24,9	Durchschnittlich
Übergewicht/Präadipositas	25 – 29,9	Leicht erhöht
<u>Adipositas:</u>		
Schweregrad I	30 – 34,9	Mäßig erhöht
Schweregrad II	35 – 39,9	Stark erhöht
Schweregrad III	≥ 40	Extrem erhöht

*Dafür aber erhöhtes Risiko für z.B. respiratorische und zerebrovaskuläre Erkrankungen gegenüber dem Normalgewicht

Eine zweite Einteilung erfolgt über die Messung des Taillenumfangs oder die Ermittlung des Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang („waist to hip ratio“ - WHR) (s. Tabelle 2). Dies sind klinisch einfach anzuwendende Methoden zur Beurteilung der Fettverteilung und des Übergewichts und bessere Prädiktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und einer koronaren Herzkrankheit bei Adipösen als der BMI (Dalton et al., 2003).

Tabelle 2: Einteilung des Körpergewichts anhand von Taillenumfang und WHR

Einteilung	Frauen (cm)	Männer (cm)
<u>Taillenumfang</u>		
Normalgewichtig	< 80	< 94
Übergewichtig	80 – 87,9	94 – 101,9
Adipös	≥88	≥ 102
<u>WHR</u>		
Normalgewichtig	< 0,8	< 0,9
Übergewichtig	0,8 – 0,84	0,9 – 0,99
Adipös	≥ 0,86	≥ 0,99

1.1.2 Prävalenz der Adipositas

Die Verbreitung von Übergewicht hat in den letzten Jahrzehnten weltweit stark zugenommen. Deutschland bildet hier keine Ausnahme. Der aktuelle Mikrozensus aus dem Jahre 2003 ergab, dass in Deutschland 49 % der Erwachsenen übergewichtig sind, davon 58% Männer und 41% Frauen. Adipös waren 13 % der Bevölkerung (14 % der Männer und 12 % der Frauen) (Statistisches Bundesamt, 2003). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese Daten auf Befragung von insgesamt 180000 Personen und nicht auf Messungen beruhen, wodurch das Körpergewicht meist zu niedrig angegeben und der BMI somit unterschätzt wurde.

Die letzten repräsentativen Daten anhand von Messungen für ganz Deutschland sind im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 anhand von Körpermessungen an über 7100 Frauen und Männern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren erhoben worden und ergaben folgende Ergebnisse: Übergewicht kommt insgesamt bei 52 % (westdeutsche Frauen) bis 67 % (westdeutsche Männer) der Bevölkerung vor. Adipositas ist mit 18 % unter den westdeutschen Männern am wenigsten verbreitet und mit 24,5 % unter den ostdeutschen Frauen am häufigsten (Bergmann, Mensink, 1999).

Die jüngsten Daten liefert der telefonische Gesundheitssurvey 2003. Dieser wurde mit den seit 1984 durchgeführten Gesundheitssurveys verglichen. Um Fehleinschätzungen bei Selbstangaben zu korrigieren und diese mit Messwerten vergleichbar zu machen, wurden die erfragten Daten mit einer Korrekturformel angepasst. Das Ergebnis bestätigte den Anstieg der Adiposithäufigkeit im Laufe der letzten 20 Jahre (Mensink, Lampert, Bergmann, 2005). Der weltweit größte Anstieg der Adipositas wurde in den USA beobachtet. Dort ist der Anteil an Personen mit einem BMI >30 kg/m² in knapp einer Dekade von 22,5% (1988-1994) auf 30 (1999-2000) gestiegen (Flegall et al., 2002).

1.1.3 Begleiterkrankungen der Adipositas

Die Risiken für Begleiterkrankungen der Adipositas steigen mit ihrem Schweregrad (s. Tab.1, S.5). Darüber hinaus bestimmt das Fettverteilungsmuster das metabolische und kardiovaskuläre Risiko. So konnte vor allem die viszerale Fettmasse mit metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen korreliert werden (Despres und Lemieux, 2001). Ein geeignetes Maß und eine leicht durchzuführende Messung für die viszerale Fettmasse ist der Taillenumfang (Lean et al., 1995) (s. Tab.2, S.6). Die Adipositas ist mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert, welche selbst wieder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen darstellen. Eine Auswahl der wichtigsten Folgen und Komplikationen sind in Tabelle 3 zusammengestellt:

Tabelle 3: Komplikationen und Folgeerkrankungen der Adipositas

Metabolisch	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Pulmonale Komplikationen	Gastrointestinale Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> · Störungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels · Hyperurikämie „Metabolisches Syndrom“ 	<ul style="list-style-type: none"> · Hypertonie · Herzinsuffizienz · Koronare Herzerkrankung (KHK) · Schlaganfall 	<ul style="list-style-type: none"> · Schlaf–Apnoe-Syndrom · Restriktive Verteilungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> · Cholezystolithiasis · Fettleberhepatitis · Refluxerkrankung

Erkrankungen des Bewegungsapparats	Endokrine Störungen	Tumor-erkrankungen	Weitere Probleme
<ul style="list-style-type: none"> · Polyarthrose · Wirbelsäulensyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> · Störungen der Fertilität · Hyperandrogenämie 	Kolon, Pankreas, Prostata, Mamma, Zervix, Endometrium	<ul style="list-style-type: none"> · Psychosoziale Probleme · Schwangerschaftskomplikationen

Betrachtet man die kardiovaskulären Erkrankungen gesondert, so ist z.B. eine WHR von $> 0,92$ bei Männern mit einem 3-fach höherem KHK-Risiko verbunden (Lakka et al., 2002). Außerdem steigt das Mortalitätsrisiko nach einem kardiovaskulären Ereignis mit zunehmendem Übergewicht signifikant an (Manson et al., 1995).

Häufig besteht eine linksventrikuläre Hypertrophie bei Übergewichtigen (Lauer et al., 1991), aber auch Funktionsstörungen und morphologische Veränderungen des rechten Ventrikels als Folge pulmonaler Komplikationen, wie beispielsweise beim Schlaf-Apnoe-Syndrom sind gehäuft zu beobachten (Koenig, 2001).

1.1.4 Behandlungsindikation der Adipositas

Gemäß den Richtlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft besteht bei einem BMI von mehr als 30 grundsätzlich die Notwendigkeit einer Behandlung.

Die Eckpfeiler der Behandlung sind: Änderung des Essverhaltens, Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Erarbeiten von Lösungen für Konflikte und Probleme. Eine Behandlung von Übergewicht muss erfolgen, wenn gewichtassoziierte Symptome (Dyspnoe, Gelenkschmerzen etc.) und/oder Folgeerkrankungen vorliegen und/oder psychosozialer Leidensdruck besteht. Liegen keine begleitenden Probleme vor, wird geraten, das Körpergewicht mindestens zu halten bzw. optimalerweise beständig zu reduzieren.

Die Indikation für eine zusätzliche Pharmakotherapie zur Gewichtssenkung kann unter folgenden Voraussetzungen gestellt werden (National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, 1996, EK IV, Empfehlungsgrad C):

- 1) Patienten mit einem BMI größer/gleich 30, die mit dem Basisprogramm keinen ausreichenden Erfolg hatten, d.h. eine Gewichtsabnahme von < 5% innerhalb von drei Monaten oder Wiederzunahme des Gewichts in dieser Zeit.
- 2) Patienten mit einem BMI größer/gleich 27, die zusätzlich gravierende Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten aufweisen und bei denen Basis-Maßnahmen nicht erfolgreich waren.

Die medikamentöse Therapie sollte aber nur dann fortgesetzt werden, wenn innerhalb der ersten vier Wochen eine Gewichtsabnahme von wenigstens 2kg gelingt.

1.1.5 Pharmakotherapie der Adipositas

Der Erfolg einer Adipositasbehandlung liegt in einer moderaten, aber dauerhaften Gewichtsabnahme. Bereits eine Reduktion von 5-10% des Ausgangsgewichtes wirkt sich positiv auf die Gesundheit aus (Poirier et al., 2006). Aufgrund der Tatsache, dass eine Änderung des Essverhaltens oder eine Steigerung der körperlichen Aktivität von den wenigsten Betroffenen langfristig aufrecht zu halten sind, besteht eine weitere Therapiemöglichkeit in der medikamentösen Intervention. Sie ist eine zusätzliche Maßnahme, welche die diätetischen und verhaltenstherapeutischen Therapieansätze unterstützen kann. Sie sollte dabei 2 Ziele verfolgen: Zum einen die Gewichtsreduktion begünstigen und zum anderen die Phase der Langzeitgewichtserhaltung unterstützen. Doch ohne eine entsprechende Integration in ein multimodales Therapiekonzept ist allein ein medikamentöser Ansatz der Adipositasbehandlung sinnlos und führt zu keiner dauerhaften Veränderung des Körpergewichtes.

Gegenwärtig sind in der Bundesrepublik drei Medikamente zur Behandlung der Adipositas zugelassen. Das primär im Zentralnervensystem (ZNS) angreifende **Sibutramin** (Reductil®), der peripher wirksame Lipase-Inhibitor **Orlistat** (Xenical®) und der erst kürzlich zugelassene Cannabinoid- Rezeptor 1 (CB-1)-Antagonist **Rimonabant** (Acomplia®).

Sibutramin ist ein tertiäres Amin, das seine Wirkung gleichzeitig über das serotonerge und noradrenerge System entfaltet. Die Struktur von Sibutramin unterscheidet sich von der bisher bekannter Wirkstoffe. Das erhöhte Sättigungsgefühl und die damit verbundene verminderte Nahrungszufuhr unter Sibutramin beruht auf der Wiederaufnahmehemmung der beiden Monoamine Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Nervenendigungen.

Ihre Ausschüttung aus der Nervenzelle wird, im Gegensatz zu herkömmlichen Appetitzüglern, nicht beeinflusst. Bedingt durch die längere Verweildauer im synaptischen Spalt können die beiden Monoamine somit verstärkt wirken.

Ursprünglich wurde Sibutramin in den achtziger Jahren ohne Erfolg als Antidepressivum geprüft. Im Verlaufe der ersten klinischen Studien fielen seine gewichtsreduzierenden Eigenschaften auf. Die Substanz wurde daraufhin auf ihre Wirksamkeit zur Behandlung der Adipositas genauer untersucht und die Wirksamkeit in zahlreichen klinischen Studien bestätigt. Hierbei konnten im Rahmen der Studien bisher weder bei depressiven noch bei adipösen Patienten Hinweise gefunden werden, welche auf ein Suchtpotential, Herzklappenanomalien oder eine primäre pulmonale Hypertonie hinweisen könnten.

Als unerwünschte Wirkung muss allerdings eine Erhöhung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes berücksichtigt werden. Außerdem kann es zu Schlafstörungen und dem Gefühl der inneren Unruhe kommen (Weintraub, 1991).

Orlistat hemmt durch Bindung an aktive Serinstrukturen von Lipasemolekülen vor allem im Lumen von Magen und Dünndarm gastrische und pankreatische Lipasen und die Hydrolyse der Nahrungsfette (Triglyceride) in freie Fettsäuren. Damit werden etwa 30% der mit der Nahrung aufgenommenen Fette nicht resorbiert und anschließend unverdaut wieder ausgeschieden. Dies führt in Abhängigkeit der Nahrungsfettaufnahme zu einer Steatorrhoe. Es wirkt rein lokal im Gastrointestinaltrakt und wird kaum systemisch resorbiert.

Studien haben gezeigt, dass diese Substanz im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von zwei Jahren zu einer schnelleren Gewichtsreduktion (etwa 60% mehr als die Kontrollgruppe) und zu einer längeren Gewichtserhaltung beiträgt. Die aufgrund einer eingeschränkten Resorption eher niedrigere Konzentration fettlöslicher Vitamine im Blut müssen bei längerer Anwendung berücksichtigt werden.

Als unerwünschte Wirkungen wurden bei etwa 30% der Patienten Fettstühle, bei etwa 20% eine Zunahme des Stuhlvolumens und bei etwa 10% häufiger plötzlicher Stuhldrang beobachtet (Sjostrom et al., 1998).

Die Zulassung für Orlistat für alle EU-Staaten liegt seit 30.07.1998 vor.

Seit Juni 2006 zur Gewichtsreduktion bei Adipositas zugelassen und seit September 2006 auf dem deutschen Markt befindet sich der Cannabinoid-Rezeptor-1-(CB-1)-Antagonist **Rimonabant**.

Das Medikament greift in das körpereigene Cannabinoid-System ein und vermittelt seine Wirkung über eine Hemmung von Cannabinoid-Rezeptoren des Subtyps CB₁. Es hemmt somit die Wirkung endogener Cannabinoide, deren Rezeptoren nicht nur im Gehirn, sondern auch in anderen Körperregionen vorhanden sein sollen. Bekannt ist, dass die Droge Cannabis eine appetitsteigernde Wirkung hat. Rimonabant dagegen hemmt als CB-1-Blocker die Lust auf die Nahrungsaufnahme, was das Gewicht reduzieren soll. Während der klinischen Studien beobachtete unerwünschte Wirkungen waren Übelkeit, Schwindel, Atemwegsinfektionen, Depressionen und Angstgefühle. Im Gegensatz zu anderen Appetitzüglern konnten allerdings keine Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen beobachtet werden (Van Gaal et al., 2005).

1.1.6 Neuere Ansatzpunkte in der medikamentösen Therapie der Adipositas

Der limitierte Effekt der derzeit auf dem Markt befindlichen Medikamente auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion sowie das fehlende Ansprechen bei einem Teil der adipösen Patienten hat zu einer intensivierten Suche nach neuen Substanzen zur Gewichtsreduktion geführt. Diese pharmakotherapeutische Ansätze berücksichtigen noch weitere an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligten Systeme.

Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Kandidaten übersichtsmäßig dargestellt werden.

Bereits registrierte Substanzen:

Bupropion, ein atypisches Antidepressivum und Raucherentwöhnungsmittel mit einer schwachen Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin zeigte in einer Studie über 24 Wochen ein Gewichtsverlust von bis zu 10 (Gadde et al., 2001).

Topiramate ist ein Antiepileptikum, das die Aktivität von GABA-Rezeptoren steigert und damit in die Appetitregulation eingreift. Nachdem bei Epileptikern als Nebeneffekt ein Gewichtsverlust aufgetreten war, zeigten diverse Studien am Rattenmodell eine erhebliche Reduktion des Körpergewichts. Hier scheinen sowohl die Nahrungsaufnahme reduziert als auch der Energieverbrauch gesteigert zu werden. Systematische Daten beim Menschen stehen noch aus (Kushner et al., 2002).

Der ziliare neurotrophe Faktor (CNTF) wurde erst als ein trophischer Faktor für Motoneurone beschrieben und als Therapieansatz bei der amyotrophen Lateralsklerose evaluiert. Dabei zeigte sich ein erheblicher Gewichtsverlust. In einer ersten Studie an 170 übergewichtigen Patienten über drei Monate fand sich unter CNTF ein mittlerer Gewichtsverlust von etwa 4 kg. CNTF scheint ähnlich dem Leptin zu wirken und stimuliert Signale, die das Hungergefühl reduzieren (Kushner et al., 2002).

Neuentwicklungen in der Adipositas therapie:

Derzeit wird in klinischen Studien eine Anzahl von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen auf ihre Sicherheit und Effizienz in der Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen geprüft. Hier eine Auswahl von Medikamenten, welche sich aktuell in Phase I bis III der klinischen Prüfungen befindet (nach Hofbauer und Nicholson 2006, Review):

1. **GW 856464**, ein selektiver Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH)-1-Rezeptor-Antagonist (Phase I)
2. **APD 365**, ein selektiver 5-Hydroxytryptamin(5-HT_{2C})-Rezeptoragonist (Phase II)
3. **AOD 9604**, Humanes Wachstumshormon und sein lipolytisches Fragment (Phase II)
4. **CP 945598**, ein selektiver CB-1-Rezeptor Antagonist (Phase II)
5. **ATL 962 (Certilistat®)**, ein Lipase-Inhibitor (Phase III)

Weitere potentielle Angriffspunkte in der Adipositas therapie:

Als einer der möglichen Angriffspunkte bei der Modulation der Nahrungsaufnahme wurde unter anderem **Ghrelin** identifiziert, welches im Magen und Duodenum synthetisiert wird und über hypothalamische Rezeptoren die Nahrungsaufnahme stimuliert (Miyawaki et al., 2002). Die Entwicklung eines Ghrelin-Antagonisten oder eine Hemmung der Ghrelin-Freisetzung könnten ein erfolgversprechender Angriffspunkt in der Entwicklung eines Adipositasmedikamentes sein.

Zwei periphere Enzymsysteme sind ebenso potentielle Ziele zur Therapie der Adipositas.

Malonyl-Coenzym A, das durch die Acetyl-CoA-Carboxylasen ACC1 und ACC2 erzeugt wird, ist ein entscheidender Metabolit in der Regulation der Energiehomöostase. ACC1 ist das zytosolische, ACC2 das mitochondriale Enzym. Die metabolische Bedeutung von Malonyl-CoA wurde in ACC2-defizienten Mäusen untersucht. Im Vergleich zum Wildtyp führte das Fehlen der ACC2 hier zu einem Mangel an Malonyl-CoA. Dieser äußerte sich in einer gesteigerten Oxidation von Fettsäuren, einer herabgesetzten Deposition von Fett in Fettgewebe und Leber sowie einer reduzierten Glykogenspeicherung in der Leber. Die defizienten Tiere

wogen etwa 10 % weniger, obwohl sie 20 - 30 % mehr Nahrung konsumierten (Abu-Elheiga et al., 2001).

Neuropeptid Y (NPY) eines der wirksamsten Stimulantien der Nahrungsaufnahme, scheint seine Wirkung durch die zwei Rezeptoren Y5 und Y1 zu entfalten. Seine Synthese und Abgabe wird durch Insulin, Leptin und Hunger moduliert. Antagonisten der Rezeptoren Y5 und Y1 blockieren möglicherweise NPY und werden als therapeutisches Medikament gegen Übergewicht in Erwägung gezogen. Kürzlich erschienene Studien zeigten allerdings enttäuschende Ergebnisse, sodass ein Einsatz von NPY-Antagonisten eher unwahrscheinlich scheint (Ste Marie et al., 2005).

Im Gegensatz zu NPY scheint ein anderes Hormon immer größere Bedeutung zu gewinnen. Hierbei handelt es sich um das **α -Melanozytenstimulierende Hormon (α -MSH)**, das seine Wirkung über die Rezeptoren MC1-MC5, welche in die Kontrolle der Energiehomöostase eingebunden sind, entfaltet. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Mutation des MC4-Rezeptors zu einem Überkonsum von Nahrung und somit zu einer Gewichtszunahme führt. Peptidagonisten oder Antagonisten des MC4-Rezeptors beeinflussen die Nahrungsaufnahme und damit das Körpergewicht. Es wurde beschrieben, dass die vermehrte Expression des endogenen MC4-Rezeptorantagonisten agouti-related protein (AGRP) zu Übergewicht bei Mäusen führt. Kommt es zu einer Stimulation des MC4-Rezeptors, nimmt die Nahrungsaufnahme ab und der Energieverbrauch steigt durch Stimulation des Thyrotropin-Releasing-Hormons (TSH) und einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems an.

Der Einsatz von MC4-Rezeptoragonisten war allerdings bisher weniger erfolgreich als erwartet, da nicht nur die Nahrungsaufnahme sinkt, sondern auch Blutdruck und Herzfrequenz ansteigen und erektile Dysfunktion beschrieben wurden (Hofbauer und Nicholson 2006, Review).

Ein weiteres potentiell Zielenzym ist die **Fettsäuresynthase**, welche die Synthese von langkettigen Fettsäuren aus Acetyl-CoA und Malonyl-CoA katalysiert. Eine Hemmung der Fettsäuresynthase mit dem natürlichen Inhibitor Cerulenin und dem synthetischen Fettsäuresynthaseinhibitor C75 führte zu einem deutlichen Gewichtsverlust. So konsumierten die Tiere nach Gabe von C75 weniger als 10 % ihrer gewöhnlichen Nahrungsmenge innerhalb der ersten 24 Stunden. Diese Daten unterstützen das Konzept, dass Malonyl-CoA den Energiestatus des Körpers an hypothalamische Neurone signalisiert. Wenn durch eine Hemmung der

Fettsäuresynthese die Spiegel von Malonyl-CoA in der Zirkulation ansteigen, wird die Nahrungsaufnahme gehemmt (Loftus et al., 2000).

Trotz Aufdeckung verschiedener Sättigungsmechanismen und deren Angriffspunkten ist eine medikamentöse Therapie gewichtsassoziierter Erkrankungen bisher aber nicht zufrieden stellend möglich. Viele unerwünschte Nebenwirkungen neben wenigen wirklichen Erfolgen machen weitere Untersuchungen an den einzelnen Regulationsmechanismen erforderlich. Es bleibt daher zukünftigen Studien an Menschen und Tieren vorbehalten zu demonstrieren, welche dieser neuen Ansätze praxisrelevant sind und welche nicht.

1.2 Die Regulation von Hunger und Sättigung

Um weitere Ansatzpunkte spezieller Pharmakotherapien von Essstörungen erforschen zu können, bildet das Verständnis der Physiologie von Hunger und Sättigung eine entscheidende Grundlage.

Die Nahrungsaufnahme wird durch komplizierte periphere und zentrale körpereigene Systeme reguliert, welche die Information über Energieaufnahme und –speicherung an das Steuerungssystem des Zentralen Nervensystems (ZNS) weiterleiten. Dort werden die eintreffenden Informationen integriert und die Nahrungsaufnahme somit kurz- bzw. langfristig auf den Energiebedarf abgestimmt. Bei der Verarbeitung dieser Informationen sind eine Reihe von Neurotransmittern beteiligt, die entweder orexigene (die Nahrungsaufnahme stimulierende) oder anorexigene (die Nahrungsaufnahme inhibierende) Wirkungen vermitteln und mit deren gegenseitigem Wechselspiel die Balance in der Energiebilanz gehalten wird.

Bei der Adipositas kommt es zu einer Dysbalance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch. Folge ist, dass das komplexe System der Energiehomöostase zunehmend instabil wird und Signale der Kurz- oder Langzeitregulation der Sättigung vom Körper nicht mehr wahrgenommen werden.

Ziel der medikamentösen Therapie der Adipositas sollte es daher sein, in diesen gestörten Kreislauf einzugreifen und bestenfalls zu unterbrechen.

Dabei spielt das Verständnis der fein abgestimmten Interaktionen verschiedener Transmissionssysteme im Organismus eine entscheidende Rolle.

Informationen über Hunger und Sättigung und den daran beteiligten Transmissionssystemen existieren bisher vor allem aus physiologischen und pharmakologischen Studien. Sie prüfen die

Wirkungen bestimmter Pharmaka und versuchen, anhand der Ergebnisse Rückschlüsse auf die physiologischen Abläufe im Organismus im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme zu erhalten. Mit Hilfe von Tiermodellen wird durch Rezeptor- oder Enzymblockaden, exogen zugeführten Agonisten und/oder Antagonisten oder gentechnisch veränderten Tieren, wie z.B. „knock-out“- Mäusen, versucht, die Komplexität der verschiedenen Regulationsmechanismen im Einzelnen zu erfassen, um die Wirkung auf molekularer Ebene zu erklären.

Dieses komplexe Zusammenspiel von Neurotransmittern, Hormonen und Peptiden findet vor allem zwischen dem Magen-Darm-Trakt, den Fettreserven und dem zentralen Nervensystem statt.

Betrachtet man Hunger und Sättigung getrennt, wird deutlich, dass sich die physiologischen Signale, die den Beginn einer Mahlzeit verursachen, von denjenigen Faktoren, die die Beendigung des Essens induzieren, unterscheiden.

So beginnen wir z.B. mit dem Essen, weil die Versorgung des Körpers mit Nährstoffen ein bestimmtes Niveau unterschritten hat. Wir hören aber nicht erst mit dem Essen auf, wenn die Verdauung dieser Nährstoffe abgeschlossen ist, sondern sehr viel früher. Folglich müssen kurzfristige Signalnetzwerke, die aktuelle Hunger- und Sättigungszustände vermitteln, daher mit langfristigen Signalnetzwerken, die unsere Körperenergiereserven und deren Veränderungen messen, verschaltet werden.

Mit hinzukommt, dass diese grundlegenden Regulationsmechanismen sehr stark durch kognitive und sensorische Einflüsse über das Großhirn verändert werden. Es konnte gezeigt werden, dass Tradition und Gewohnheiten beim Menschen oder hedonistische Qualitäten der Nahrung sehr schnell die Sättigungsregulation überspielen und eine übermäßige Energieaufnahme begünstigen (Blundell et al., 1993,1999; Schick und Schusdziarra, 1994), was die Tendenz erklären mag, dass insbesondere Menschen in wohlhabenden Gesellschaften zu Übergewicht neigen.

Umgekehrt kann der Drang nach Gewichtsreduktion mit der Angst vor Gewichtszunahme zu lebensgefährlicher Malnutrition und Kachexie führen.

An der zentralnervösen Kontrolle der Nahrungsaufnahme sind eine Vielzahl von Hirnregionen beteiligt, von denen insbesondere die Rolle des Hypothalamus und des Hirnstamms intensiv untersucht wurde. Dabei fällt dem Hypothalamus eine wichtige Rolle zu. Er fungiert als Schaltstelle zwischen dem ZNS und der Peripherie. Dort gibt es kurzfristige Kontrollmechanismen, die vor allem Sättigung hervorrufen (Beenden der Nahrungsaufnahme) und langfristige Steuermodule, die längerandauernde Sättigkeit hervorrufen und damit vor allem

die Frequenz der Nahrungsaufnahme determinieren. Elektrische Stimulation des ventromedialen Hypothalamus (VMH) an Ratten inhibiert die Nahrungsaufnahme, Läsionen bzw. Zerstörung dieser Region führt zu Hyperphagie und resultierendem Übergewicht. Umgekehrt führt eine Stimulation des lateralen Hypothalamus (LH) zur Steigerung der Nahrungsaufnahme sogar bei gesättigten Tieren, Läsionen dieser Region führen zur Nahrungsverweigerung bis hin zum Verhungern (Duva et al., 2001; Elmquist et al., 1999; Stellar et al., 1954; Anand et al., 1951; Hetherington et al., 1942).

Der Hypothalamus liegt mit seinen verschiedenen Kerngebieten (z.B. Nucleus arcuatus und Nucleus paraventricularis) auf beiden Seiten des dritten Ventrikels. Der Nucleus arcuatus ist über verschiedene Projektionen mit dem Nucleus paraventricularis verbunden, welcher unter anderem Verbindungen zum Cortex und zum Hirnstamm hat (s. Abb. 1).

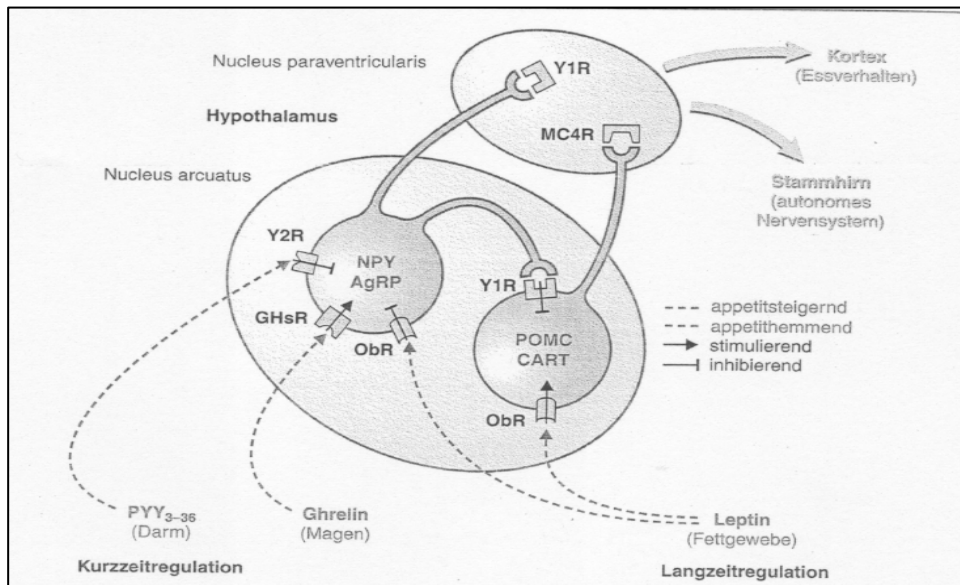
Im Nucleus arcuatus lassen sich zwei verschiedene Populationen von Neuronen unterscheiden. In der einen werden Proopiomelanocortin (POMC) und Cocain-Amphetamin Related Transcript (CART) exprimiert, während es in der anderen Neuropeptid Y (NPY) und das Agouti-Related Protein (AGRP) sind.

POMC wirkt als Vorstufe von α -MSH, welches mit hoher Affinität an Melanocortin-3-Rezeptor (MC3R) und Melanocortin-4-Rezeptoren (MC4R) im Nucleus paraventricularis bindet (Schioth et al., 2003). Mutationen im MC4R sind die häufigste bisher bekannte monogenetische Ursache für schwere Adipositas. α -MSH senkt die Futteraufnahme und wirkt appetithemmend. Auch CART hat appetithemmende Wirkung.

Im Gegensatz dazu ist NPY eines der stärksten appetitsteigernden, orexigenen Peptide (Clark et al., 1985), das wahrscheinlich über die Stimulation von NPY-Y1-Rezeptor-Subtypen im Nucleus paraventricularis den Appetit erhöht. In dieselbe Richtung wirkt AGRP, da es als endogener Antagonist von α -MSH dessen Wirkung am MC4-Rezeptor blockiert. Die beiden Populationen von Neuronen interagieren auch miteinander. So hemmen NPY und AGRP-Neuronen über die Aktivierung von NPY-Y1-Rezeptoren an POMC- und CART-Neuronen das anorexigene System, was wiederum ihre eigene orexigene Wirkung verstärkt.

Im lateralen Hypothalamus wirken außerdem orexigene Mediatoren wie Melaninkonzentrierendes-Hormon (MCH) und Orexine.

Abbildung 1: Kurz- und Langzeitregulation von Hunger und Sättigung (nach Möller 2000)



Im Rahmen der **Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme** steigt vor jeder Mahlzeit die Aktivität appetitstimulierender, orexigener Faktoren an. Dazu gehört auch das in der Magenwand gebildete Peptidhormon Ghrelin, das bei erhöhter Bildung und Freisetzung in die Blutzirkulation den Beginn einer Mahlzeit veranlassen kann. Es wurde ursprünglich als Wachstumshormon Freisetzungsfaktor (growth hormone secretagogue, GHs) entdeckt. Später fand man heraus, dass Ghrelin an spezifischen Rezeptoren (GHsR) im Hypothalamus die Aktivität NPYerger Neurone stimuliert und damit den Appetit steigert. Während der Nahrungsaufnahme sinkt die Bildung solcher Faktoren, wohingegen die Aktivität appetithemmender, anorexigener Signale zunimmt, was ein Sättigungsgefühl auslöst, das schließlich zur Beendigung der Mahlzeit führt. Zu den appetithemmenden Hormonen gehört auch Peptid YY 3-36, ein C-terminales Fragment von PYY (PYY). Dieses Peptid wird in Ileum, Kolon und Rektum gebildet und bewirkt wahrscheinlich über die Stimulation von NPY–Y2–Rezeptoren (Y2R) eine Hemmung von NPYergen Neuronen und damit eine Appetitsenkung.

Weitere an der Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme beteiligte Faktoren sind u.a. auch die Magendehnung, Glucagon-like-Peptide (GLP-1 und GLP-2) und das Cholezystokinin (CCK), auf welches später noch näher eingegangen werden soll.

Im Rahmen der **Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme** sind es vor allem das im Fettgewebe gebildete Protein Leptin (griechisch: leptos = mager) und das in den β -Zellen des

Pankreas produzierte Hormon Insulin, welche als periphere Signale das ZNS über den Bestand der Energiereserven des Organismus informieren. Beide Substanzen können die Blut-Hirn-Schranke (BHS) aufgrund ihrer Größe zwar nicht passiv überwinden, können aber wahrscheinlich über zu den Hirnventrikeln randständige Strukturen ohne BHS, den sogenannten Circumventrikulären Organen (CVOs), die Information weiterleiten. Der Nc. arcuatus des Hypothalamus weist ein CVO-ähnlichem Endothel auf, sodass es für einen Teil der Neurone des Nc. arcuatus möglich ist, direkt Signale aus der Peripherie zu empfangen und damit bei der Regulation der Futteraufnahme und der Aufrechterhaltung der Energiehomöostase zu vermitteln (Yi et al., 2005).

Zentral appliziertes Insulin oder Leptin simulieren bei normalgewichtigen Organismen eine erhöhte Energiereserve, worauf der Körper mit reduzierter Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust reagiert, wogegen eine Verminderung des zentralen Insulin- oder Leptinspiegels eine Zunahme der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes bewirken (Schwartz et al., 2005, Woods et al., 2000, 2005).

Leptin wurde 1994 durch Friedman und Kollegen nach Klonierung des Adipositasgens und Isolierung des exprimierten Proteins entdeckt (Zhang et al., 1994). Es wird vorwiegend im Fettgewebe, aber auch im Magenepithel und in der Plazenta gebildet und in Abhängigkeit von der Größe der Fettmasse sezerniert. Seine Wirkung erzielt es durch Bindung an Rezeptoren im Gehirn, insbesondere auf Neuronen, die die orexigenen Peptide NPY und AGRP freisetzen (Mercer et al., 1996).

Schwartz et al. fanden, dass Infusionen von Leptin in die zerebralen Ventrikel, die zur Hemmung der Nahrungsaufnahme führen, auch die Bildung des NPY im Nc. arcuatus hemmen (Schwartz et al., 1996). Des Weiteren fanden Glaum et al., dass die Aktivierung von Leptin- Rezeptoren auf NPY- Neuronen im Nc. arcuatus auf diese Neurone inhibitorisch wirkt (Glaum et al., 1996). Als eine Folge davon vermindert Leptin die Menge des NPY und AGRP im Hypothalamus (Wang et al., 1997; Li et al., 2000). Lopez et al. zeigten, dass Leptin auch die Freisetzung von Orexin hemmt, die normalerweise durch Fasten stimuliert wird (Lopez et al., 2000).

Leptin hemmt also die Freisetzung der orexigenen Botenstoffe des Hypothalamus.

Untersuchungen am Menschen zeigen, dass die äußerst seltene Mutation am Leptinrezeptor immer mit einer Adipositas einhergeht. Die meisten adipösen Menschen zeigen höhere Plasmaleptinspiegel als Normalgewichtige, wobei hier - ähnlich dem Diabetes mellitus Typ 2 und der Insulinresistenz - mit einer Leptinresistenz am Rezeptor und nicht mit einem Defekt des Leptinproteins oder des -rezeptors zu rechnen ist.

Sind die Fettspeicher groß, steigt die Bildung von Leptin, was über die Stimulation spezifischer Leptinrezeptoren (ObR, nach der ursprünglichen Bezeichnung von Leptin als OB-Protein) zu einer Appetitsenkung führt. Dabei führt die Aktivierung von Leptin-Rezeptoren zu einer Stimulation von POMC- und einer Hemmung von NPY-Neuronen. Durch diesen doppelten Ansatz, Stimulation eines anorexigenen und Hemmung eines orexigenen Systems, hat Leptin einen besonders stark sättigenden Effekt.

Für die meisten bisher untersuchten und an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligten Substanzen sind Interaktionen beschrieben.

Da sich unsere Untersuchungen auf mögliche Wechselwirkungen zwischen Cholezystokinin und Serotonin bezieht, soll im Folgenden auf diese beiden Substanzen näher eingegangen werden.

1.3 Choleystokinin und Sättigung

1928 isolierten Ivy und Oldenberg eine Substanz aus der duodenalen Schleimhaut des Hundes, die nach fettreicher Nahrungsaufnahme freigesetzt wurde und die Kontraktion der Gallenblase bewirkte. Sie erhielt den Namen Cholezystokinin. 1943 fanden Harper und Raper im Duodenum des Schweines eine Substanz, die die Pankreasenzymsekretion stimulierte. Sie nannten sie Pankreozymin. Erst 1971 isolierten Jorpes und Mutt aus der duodenalen Schleimhaut des Schweines ein Polypeptid, das sowohl die Gallenblase kontrahierte als auch die Pankreasenzymsekretion stimulierte. Durch eine Reindarstellung beider Peptide konnte nachgewiesen werden, daß beide Substanzen identisch sind. (Konturek und Konturek, 2003).

Der Einfluß des Cholezystokinins/Pankreozymins auf die Nahrungsaufnahme konnte erstmals 1973 von Gibbs, Young und Smith nachgewiesen werden. Durch die intraperitoneale Gabe des synthetisch sulphatierten C-terminalen Oktapeptids (CCK-8-S) konnte bei Ratten eine dosisabhängige Abnahme der Nahrungsaufnahme beobachtet werden. Der Effekt hielt ca. 15-30 min. an. Sie schlossen daraus, dass auch während des Essens aus dem Darmlumen freigesetztes endogenes CCK zu einer Beendigung der Nahrungsaufnahme beiträgt und somit an der postprandialen Sättigung beteiligt ist.

Im Duodenum vorhandene Proteasen unterdrücken über einen negativen Feedback-Mechanismus die CCK- Freisetzung. Protease-Inhibitoren und in der Nahrung enthaltene Substanzen wie z.B. Proteine oder Fette fördern die Freisetzung von endogenem CCK, indem sie die duodenale Proteaseaktivität herabsetzen (Miyasaka et al., 1989; Green, 1989).

1975 entdeckten Vanderhagen et al. dann erstmals CCK auch in Strukturen des zentralen und peripheren Nervensystems. Es konnte gezeigt werden, dass es die Kriterien eines Neurotransmitters erfüllt. CCK war damit eines der ersten Peptide, das sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch im zentralen Nervensystem von Vertebraten nachgewiesen werden konnte. Aufgrund seiner Syntheseorte wird angenommen, dass es integrative Funktionen zwischen Gastrointestinaltrakt und ZNS übernehmen kann (Dockray, 1976). Der Beweis, dass CCK auch im menschlichen Gehirn vorhanden ist, wurde 1979 von Rehfeld et al. erbracht. Aktuellere Übersichtsarbeiten von Moran et al. (2004) bestätigen die wichtige Rolle des CCKs bei der Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme und dessen Funktion als Feedbacksignal für die aufgenommene Mahlzeitgröße. Des Weiteren fassen sie zusammen, dass CCK aber auch durch Interaktionen mit anderen Hormonen oder Peptiden die im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme stehen, wie z. B. Östrogen, Insulin oder Leptin, eine Funktion in der Modulation der Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme zu übernehmen scheint. So zeigten Untersuchungen nach Gabe von CCK in Kombination mit Leptin eine Potenzierung der anorexinogenen Wirkung und einen deutlich länger anhaltenden Effekt als nach Gabe von Leptin alleine (Emond et al., 1999).

CCK wurde in verschiedenen molekularen Formen mit unterschiedlich langen Aminosäureketten beim Menschen entdeckt. Das längste biologisch aktive CCK-Fragment besteht aus 83 Aminosäuren, CCK-83. Kleinere Formen sind CCK-58, CCK-39, CCK-33, CCK-22, CCK-8 und CCK-4 (Eberlein et al., 1992).

Es sind Spaltprodukte eines aus 115 Aminosäuren zusammengesetzten Präkursors, der zur Bildung biologisch aktiver CCK-Formen einer Reihe posttranslationaler Veränderungen unterzogen wird. Obwohl CCK im zentralen Nervensystem bevorzugt in niedrig molekularen Formen (CCK-8; CCK-4) vorkommt, im Plasma hingegen in höher molekularen Formen, ist die DNA- und mRNA-Sequenz für CCK in zentralen und peripheren Geweben identisch (Gubler et al., 1984). Gewebsspezifische posttranslationale Prozesse werden dafür verantwortlich gemacht, dass aus dem gemeinsamen Präpromolekül unterschiedliche molekulare CCK-Fragmente entstehen (Eng et al., 1982).

Das COOH-terminale Oktapeptid ist im peripheren Gewebe die kleinste gemeinsame Einheit der CCK-Fragmente, die alle Strukturen enthält, die für die biologische Wirksamkeit notwendig sind. Hierzu zählt die Erhaltung des COOH-terminalen Endes, die Sulfatgruppe des Tyrosins an Position 2 und das alpha amidierte Phenylalanin an Position 8 (Zählrichtung vom N-terminalen Ende her). Die Abhängigkeit der CCK-Funktion von diesen Strukturen konnte am Beispiel der

Sättigungsinduktion durch CCK-8-S (Calam et al., 1982) und der kontrahierenden Wirkung auf die Gallenblase demonstriert werden (Bodansky et al., 1955).

In der Darmschleimhaut wird CCK in den Intermediärzellen (I-Zellen) synthetisiert, gespeichert und sezerniert (Buffa et al., 1976, Polak et al., 1975, Solcia et al., 1975). Die höchsten Konzentrationen von CCK sind im Duodenum und proximalen Jejunum nachweisbar, in Richtung Ileum nimmt die CCK-Konzentration ab (Eng et al., 1982). Die I-Zellen befinden sich im Schleimhautepithel duodenaler und jejunaler Krypten. Sie zählen zu den endokrinen Zellen vom „offenen“ Typ. Dies bedeutet, dass sie über eine Mikrovillenschicht in direktem Kontakt mit dem Darmlumen stehen (Green et al., 1989). Auf bestimmte Bestandteile aus der Nahrung reagieren die Zellen mit Ausschüttung von CCK in die Blutzirkulation. Hauptstimuli der CCK-Sekretion sind Fette, Proteine und Aminosäuren, wobei der CCK-Anstieg im Blut am deutlichsten nach Zufuhr einer flüssigen Testmahlzeit aufzuzeigen ist (Liddle et al., 1984, Jansen et al., 1983).

Neben den endokrinen Zellen der Darmschleimhaut wird CCK auch in den Neuronen der distalen intestinalen Nervengeflechte synthetisiert und gespeichert. Das Vorkommen von CCK im Nervus vagus (N. vagus) und den Nn.splanchnici ist eine wichtige Grundlage für eine integrative Funktion zwischen Gastrointestinaltrakt und ZNS (Zarbin et al., 1981, Lin und Miller, 1992, Corp et al., 1993).

Weiterhin ist CCK im ZNS als Transmitter weit verbreitet. Die bevorzugten Strukturen, in denen CCK nachweisbar ist, sind der Neokortex, der Hippokampus, die Amygdala, der Hypothalamus und die Hinterstränge des Rückenmarks sowie das Cerebellum (Larsson und Rehfeld, 1979, Beinfeld et al., 1983, Rehfeld et al., 1992).

Außerdem konnten hohe Konzentrationen von gebundenem CCK am ventromedialen Hypothalamus festgestellt werden, einem Kerngebiet, das an der Regulation des Nahrungsverhaltens beteiligt ist (Akesson et al., 1987).

1.3.1 Pharmakologische Beeinflussung des cholezystokinergen Systems und der Nahrungsaufnahme

Es ist bekannt, dass zwei Subtypen von CCK-Rezeptoren existieren: der CCK-A-Rezeptor und der CCK-B-Rezeptor (Moran et al., 1986; Moran und McHugh, 1988). Sie unterscheiden sich in ihrer Molekularstruktur, den Bindungseigenschaften und der Lokalisation. Der periphere oder alimentäre A-Rezeptor (alimentary) kommt hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt, Pankreas und

an der Gallenblase vor, ist aber auch im ZNS insbesondere im Hypothalamus, der Area postrema, dem Nucleus interpeduncularis und dem Nucleus tractus solitarius nachweisbar. Der B-Rezeptor (brain) ist ausschließlich im ZNS zu finden (Moran et al. 1986), vor allem im Kortex, im Striatum und im Hippokampus.

Die ursprüngliche Nomenklatur der Rezeptoren als CCK-A- und B-Rezeptor wurde, wenn auch nach wie vor allgemein akzeptiert, 1996 verlassen. Basierend auf den Grundlagen der International Union of Pharmacology (IUPHAR) sollten Rezeptoren unter anderem nach der chronologischen Reihenfolge ihrer Entdeckung benannt werden. Da der CCK-A-Rezeptor der zuerst entdeckte war, kam es daher zu einer Reklassifizierung und die Rezeptoren wurden fortan als CCK-1 und -2 benannt.

Die Einführung von selektiven CCK-Rezeptor-Antagonisten für jeden Subtyp (Freidinger et al., 1989) konnte Aufschluss über die verschiedenen Wirkungsmechanismen der beiden Rezeptorsubtypen geben. Der CCK-1-Rezeptor-Antagonist, den wir auch in unseren Versuchen verwendeten, Devazepid (L 364,718), induzierte eine vermehrte Futteraufnahme in Ratten und Schweinen (Dourish et al., 1988; Hewson et al., 1988, Ebenezer et al., 1990). Darüber hinaus antagonisiert Devazepid den anorektischen Effekt von exogenem CCK (CCK8-S) (Dourish et al., 1989a/b). Untersuchungen mit dem selektiven CCK-2-Rezeptor-Antagonisten L365,260 hatten dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Nahrungsaufnahme gezeigt (Weller et al., 1990, Reidelberger et al., 1991 und Moran et al., 1993). Hieraus konnte geschlossen werden, dass vor allem der CCK-1-Rezeptor mit der durch exogenes CCK hervorgerufenen Sättigungswirkung in Verbindung gebracht werden kann.

Dourish et al. 1989 dagegen zeigten, dass neben Devazepid auch L365,260 eine Hyperphagie auslöst. Da beide Antagonisten die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, postulierten sie, dass endogenes CCK zusätzlich über im Gehirn lokalisierte CCK-2-Rezeptoren seine Sättigungswirkung vermittelt. Auch neuere pharmakologische Studien gehen von einer Sättigungswirkung am zentralen CCK-2-Rezeptor aus (Dorre und Smith, 1998).

Eine Untersuchung über weitere mögliche Wirkmechanismen von CCK auf das Nahrungsverhalten wurde auch an Patienten mit therapeutischer Durchtrennung gastraler Fasern des N. vagus unternommen (Hill et al., 1985). Der reduzierende Einfluß von CCK auf die Nahrungsaufnahme sowie auf die Entleerungsgeschwindigkeit des Magens blieb bei diesen Patienten aus, so dass neben der rezeptorvermittelten zusätzlich eine vagusabhängige CCK-induzierte Sättigung vermutet wird.

Die Beobachtung, dass die Injektion von CCK-8-S in den lateralen Hypothalamus zu einer Verminderung der Nahrungsaufnahme führte, zeigte, dass auch zentrales CCK für die Regulation der Nahrungsaufnahme bedeutsam ist (Schick et al., 1994).

Untersuchungen von Linden et al. konnten außerdem zeigen, dass die Konzentration des CCK im Liquor cerebrospinalis nach einer Nahrungskarenz absinkt und im Anschluss an die Nahrungsaufnahme sowie nach Gabe von CCK-8 i.p. ansteigt (Linden et al., 1989). Dies legte die Vermutung nahe, dass die Wirkung von peripher applizierten CCK-8 durch das zentrale CCK vermittelt wird.

Auch neuere Untersuchungen bestätigen ein enges Zusammenspiel zwischen Gastrointestinaltrakt und zentralen Strukturen, wobei CCK insbesondere bei der Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme eine wesentliche Rolle zu spielen scheint. (Konturek et al., 2004). Die Autoren gehen davon aus, dass gastrointestinale Hormone wie z.B. das CCK entweder über afferente Nervenfasern oder direkt an Neuronen des Nucleus arcuatus eine Verminderung der Ausschüttung von NPY oder AGRP bewirken und dadurch ihre sättigende Wirkung entfalten.

Somit ist anzunehmen, dass die Hemmung der Nahrungsaufnahme durch CCK zumindest teilweise auf einen zentralen Wirkungsmechanismus zurückzuführen ist.

Insgesamt sind die Wirkungen von CCK auf das Nahrungsverhalten aber noch nicht ganz geklärt. Insbesondere Ergebnisse von CCK-Antagonisten sind dabei zum Teil widersprüchlich und nur schwer einzuordnen.

Dabei scheint ein sättigender Effekt von CCK an periphereren CCK-1-Rezeptoren wahrscheinlich. Durch die Magendehnung erzeugte afferente Mechanismen spielen bei der sofort einsetzenden Sättigung dabei sicherlich ebenso eine Rolle wie die durch Nahrungsmittel induzierte lokale CCK-Freisetzung und dessen direkte parakrine Wirkung am CCK-1-Rezeptor. Sehr wahrscheinlich sind aber auch zentrale Strukturen an der Sättigungswirkung des CCK beteiligt.

Insgesamt wird klar, dass die durch eine CCK-Erhöhung bewirkte systemische und wahrscheinlich auch neuroendokrine Reaktion zusätzlich zu den parakrinen Funktionen die Vielfältigkeit der sättigungsinduzierenden Wirkung des CCK deutlich machen. Um sichere Rückschlüsse auf den genauen Ablauf der Sättigungswirkung des CCK unternehmen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig.

1.4 Serotonin und Sättigung

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Indolamin, das in Pflanzen, bei Tieren und beim Menschen vorkommt. Bei Säugetieren und beim Menschen findet es sich zu 90% in den enterochromaffinen Zellen des Darms. Serotonin in Thrombozyten hat eine wichtige Funktion bei der Plättchenaggregation. Zu den peripheren Wirkungen des Serotonins gehören Vasokonstriktion (in einigen Fällen auch Vasodilatation) sowie die Kontrolle des Tonus und der Motilität des Darms durch Kontraktion glatter Muskulatur.

Im ZNS ist Serotonin als Neurotransmitter in wichtige physiologische Funktionen und Verhaltensabläufe eingebunden. Dies reicht von der Kontrolle von Schlaf- und Wachrhythmus, emotionalem Verhalten, Nahrungsaufnahme, Thermoregulation, kardiovaskulären Funktionen, Erbrechen, Sexualverhalten bis hin zur spinalen Regulation von motorischen Funktionen (Marsden, 1996).

Seit den sechziger Jahren konnten zahlreiche Studien den Zusammenhang zwischen Serotonin und der Nahrungsaufnahme belegen (Halford et al, 2005 Review). So konnte gezeigt werden, dass die Gabe verschiedener Serotoninvorläufer (Tryptophan, 5-Hydroxytryptophan) oder von Serotoninagonisten zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme führt und die Gabe von Serotoninantagonisten entsprechend die Nahrungsaufnahme stimuliert (Blundell, 1979).

Serotonin kann als Indolamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, d.h. im ZNS befindliches Serotonin wird dort produziert. Insgesamt befinden sich im ZNS nur 1-2% der Gesamtmenge des im Körper vorhandenen Serotonins. Serotonin entsteht im Organismus aus Tryptophan durch Hydroxylierung zu 5-Hydroxytryptophan und anschließender Decarboxylierung zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT bzw. Serotonin). Im Zellkörper der Neuronen synthetisiertes Serotonin wird entlang der Dendriten und Axone transportiert. Dies geschieht in Vesikeln, um Serotonin vor dem Abbau durch die mitochondriale Monoaminoxidase (MAO) zu schützen. Aus diesen Vesikeln wird Serotonin aus den terminalen Nervenendigungen in den synaptischen Spalt freigesetzt. Daneben scheint es aber auch in den terminalen Nervenendigungen produziertes Serotonin zu geben, das unmittelbar nach der Synthese ohne Zwischenspeicherung in Vesikeln freigesetzt wird (Marsden, 1996).

Nach der Freisetzung wird Serotonin durch Wiederaufnahme in die serotonergen Neurone mit Hilfe eines Na/K –ATPase abhängigen Transporters inaktiviert (Shaskan und Snyder, 1970). Im terminalen Neuron wird Serotonin entweder erneut in Vesikeln gespeichert oder durch die MAO desaminiert.

MAO ist auf der äußeren Mitochondrienmembran in vielen Organen lokalisiert und existiert in zwei Isoenzymen, MAO-A und MAO-B. Serotonin ist bevorzugtes Substrat der MAO-A (Gleiter und Volz, 1997).

1.4.1 Pharmakologische Beeinflussung des serotonergen Systems und Nahrungsaufnahme

Es gibt eine Reihe von pharmakologischen Möglichkeiten in Synthese, Transport und Abbau von Serotonin einzugreifen. Erstes Beispiel waren hier die Amphetamine, welche als zentral euphorisierende Substanzen schon Mitte der dreißiger Jahre entdeckt wurden. Sie zeigten als Nebenwirkung einen Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patienten (Lesses und Myereson, 1938). Genauere Untersuchungen bestätigten den hypophagischen Effekt (Tainter und Lundena 1944). In den fünfziger Jahren wurde dann erstmals der Hypothalamus in Zusammenhang mit dem Appetit gebracht (Strominger und Brobeck, 1953; Stellar, 1954; Brobeck, 1955). Man nahm an, dass Appetit und Sättigung zwei unterschiedliche Phänomene darstellten, die ihren Ursprung in unterschiedlichen Regionen des Gehirns haben.

Versuche, bei denen Amphetamine direkt in den lateralen bzw. medialen Hypothalamus gespritzt wurden, zeigten, dass ein hypophagischer Effekt nur bei Injektion der Amphetamine in den lateralen Hypothalamus erreicht werden konnte (Leibowitz und Rossakis 1979). Die Wirkung der Amphetamine wurde demnach durch eine Blockade des Hungergefühls und nicht durch eine Sättigungsinduktion hervorgerufen. Der Einsatz der Amphetamine als Appetitzügler konnte aufgrund des hohen Suchtpotentials aber nicht gestattet werden (Wangness, 2000).

Der nächste viel versprechende Appetitzügler war das Fenfluramin. Ohne erhebliche Nebenwirkungen zu zeigen, reduzierte es die Futteraufnahme bei Mäusen und Ratten. Auch klinische Studien bezeugten die Wirksamkeit von Fenfluramin in der Behandlung der Adipositas. (Munro et al., 1966; Silverstone et al., 1970). Der erste Hinweis, der auf einen Zusammenhang zwischen Fenfluramin und 5-HT schließen ließ, war die Beobachtung, dass bei Ratten nach Fenfluramingabe die Konzentration von 5-HT im ZNS erhöht war (Duhault und Verdavainne, 1967; Opitz, 1967). Weitere Versuche mit 5-HT-Antagonisten, welche den sättigenden Effekt wieder aufhoben, konnten das Ergebnis bestätigen (Blundell et al., 1973; Kruk, 1973; Clineschmidt et al., 1974; Barrett und McSharry, 1975). Fuxe et al. zeigten, daß Fenfluramin die 5-HT-Freisetzung verstärkte und die Wiederaufnahme blockierte (Fuxe et al., 1975). Es wirkt somit als indirekter Agonist am 5-HT-Rezeptor, speziell dem 5-HT_{2C}-Rezeptor (Bickerdike, 1999).

Seit Verwendung der Mikrodialysetechniken 1989 (Schwartz et al., 1989), können Neurotransmitterkonzentrationen auch direkt im Liquor gemessen werden. Hier zeigte sich, dass erhöhte Serotoninkonzentrationen zu einem frühen Einsatz der Sättigung führen und mit einem verminderten Appetitgefühl vergesellschaftet sind. Im Gegensatz dazu verzögerten Amphetamine als indirekt wirkende Sympathomimetika den Beginn der Futteraufnahme (Blundell et al., 1976). Hieraus konnte geschlossen werden, dass beide Substanzen einem unterschiedlichen neurochemischen Mechanismus unterliegen, der bei Amphetaminen ein verzögertes Hungergefühl und bei Fenfluramin ein früheren Sättigungsbeginn bewirkt.

Die ersten Versuche mit direkt am Rezeptor angreifenden Substanzen machten Rodriguez et al. mit dem 5-HT-Agonisten Quipazin, welches eine verminderte Nahrungsaufnahme bewirkte (Rodriguez et al., 1973). Dieser hypophagische Effekt konnte mit dem 5-HT-Antagonisten Metergolin aufgehoben werden. Ein Effekt auf die Wasseraufnahme konnte nicht nachgewiesen werden (Rowland et al., 1985).

Der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin (Wong et al., 1974) und andere SSRIs erzeugten nur bei hungrigen Ratten eine Verminderung der Nahrungsaufnahme (Neill and Cooper, 1989). Ein hypophagischer Effekt durch serotonerge Substanzen mit unterschiedlichen Fütterungsbedingungen konnte so bestätigt werden.

1.4.2 Serotoninrezeptoren und Nahrungsaufnahme

Die Existenz verschiedener Serotoninrezeptoren wurde bereits 1957 beschrieben und prinzipiell durch Peroutka und Snyder (1979) anhand von Radioligandenstudien bestätigt. Sie unterschieden zwischen 5-HT₁ und 5-HT₂ Rezeptoren im Cortex der Ratte.

5-HT₁-Rezeptoren wurden zuerst in 5-HT_{1A} und 5-HT_{1B} unterteilt (Pedigo et al., 1981) und später zusätzlich in 5-HT_{1C} und -1D (Pazos et al., 1984; Hoyer et al., 1988; Waeber et al., 1988). Bis heute wurden weitere Subtypen verschiedener Serotoninrezeptoren durch pharmakologische Charakterisierung und durch Klonieren der Rezeptor-cDNA isoliert. Die gegenwärtige, allgemein verwendete Klassifizierung beinhaltet 14 Subfamilien von 5-HT-Rezeptoren (Bickerdike et al., 1999, Hoyer 2002). Diese beinhalten 5-HT₁-Rezeptoren (5-HT_{1A}, -1B, -1D, -1E und -1F), 5-HT₂-Rezeptoren (5-HT_{2A}, -2B und -2C), 5-HT_{3A}, 5-HT₄-, 5-HT_{5A}- und -5B, 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren. Die 5-HT-Rezeptorfamilie ist die größte bis heute bekannte Familie von Neurotransmitterrezeptoren. Die 5-HT₁-, 5-HT₂-, und die 5-HT₄₋₇-Rezeptor-Gruppen sind Mitglieder der Superfamilie von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein ligandenaktivierter Ionenkanal für Na und K-Ionen. Serotonin kann über

seine Wirkung an 5-HT-Rezeptoren zusätzlich die Freisetzung anderer Neurotransmitter verändern (Marsden, 1996), so z.B. von Acetylcholin (5-HT₃) und Noradrenalin bzw. Dopamin (5-HT_{2A}).

Zum Verständnis der Sättigungswirkung des Serotonins leisteten die Entdeckung der vielen 5-HT-Rezeptoren und die anschließende Entwicklung selektiver Agonisten und Antagonisten einen wesentlichen Beitrag.

Selektive 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten können die Nahrungsaufnahme steigern. Allerdings ist diese Wirkung von den Umgebungsbedingungen abhängig. So reagierten Tiere mit freiem Zugang zu Futter auf die Gabe von 5-HT_{1A}-Agonisten z.B. mit einer Hyperphagie (Dourish et al., 1985), während bei striktem Futterregime (Futteraufnahme 4h täglich) eine Hypophagie beobachtet wurde (Dourish et al., 1985; Marsden et al., 1989). Der 5-HT_{1B}-Rezeptor hat ebenfalls einen eher hypophagischen Effekt. So konnte mit dem 5-HT_{1B}-Rezeptor-Agonisten RU 24969 eine Verminderung der Futteraufnahme hervorgerufen werden (Hutson et al., 1988a). Ebenso wird dem 5HT_{2C}-Rezeptor und seit neustem auch dem 5-HT₆-Rezeptor ein hypophagischer Effekt zugeschrieben (Halford et al., 2007).

In vielen Tierversuchen und zum Teil auch beim Menschen konnte die Bedeutung von 5-HT als zentraler Sättigungsvermittler erkannt werden. Die 5-HT Re-uptake-Hemmer wie z.B. Fluoxetin und Sertralin, der 5-HT-Freisetzer und 5-HT- Wiederaufnahmehemmer *d*-Fenfluramin und Sibutramin, das sowohl die Wiederaufnahme von 5-HT als auch von Noradrenalin (NA) hemmt, konnten bei unterschiedlichen Untersuchungen einen signifikant reduzierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme auslösen (Simansky, 1996, Kaye 1997, Ferguston 1999).

Zur Aufklärung derjenigen 5-HT-Rezeptorsubtypen, über die die sättigenden Effekte von 5-HT vermittelt werden, konnten vor allem durch pharmakologische Studien mit selektiven Agonisten und Antagonisten vorwiegend 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}- und 5-HT_{2A}- Rezeptoren in Zusammenhang gebracht werden. Dabei scheinen 5-HT_{1B}- und 5-HT_{2C}- Rezeptoren bei der Mahlzeitgröße und bei der Frequenz der Nahrungsaufnahme eine Rolle zu spielen, wogegen 5-HT_{2A}- Rezeptoren eher zu der Beendigung einer Mahlzeit führen (Simansky und Vaida, 1990). Von allen Rezeptoren scheint aber der 5-HT_{2C}-Rezeptor die stärkste orexinogene Wirkung zu vermitteln (Review Bickerdike, 1999).

Es wird vermutet, dass eine Reihe von unterschiedlichen zentralnervösen Mechanismen für die Entwicklung von Essstörungen verantwortlich sind. Bisher ist das Zusammenspiel der einzelnen Mechanismen, welche im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme stehen, aber noch weitgehend ungeklärt. Um einen Ansatz für die moderne Pharmakotherapie der Adipositas,

Anorexie oder Bulimie zu finden sind daher weitere pharmakologische Studien notwendig, welche die genaue Beobachtung von Interaktionen der verschiedenen Transmissionsysteme erfordern.

Die folgenden Ausführungen sollen sich insbesondere auf die Interaktion von Cholezystokinin und Serotonin beziehen.

1.5 Interaktionen von Serotonin mit Cholezystokinin bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme

Pharmakologische Beeinflussung entweder des cholezystokinergen oder des serotonergen Systems haben in pharmakologischen Einzeltestungen bei Ratten und zum Teil auch beim Menschen wiederholt und reproduzierbar einen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme zeigen können. Dabei bewirkt eine Aktivitätssteigerung des jeweiligen Systems eine Zunahme der Sättigungswirkung bzw. einer Abnahme der Nahrungsaufnahme.

Verschiedene Untersuchungen, in welchen man versuchte, die hypophagischen Wirkungen, die an beiden Transmissionsystemen ausgelöst werden, miteinander zu kombinieren, konnten zeigen, dass 5-HT ein Kandidat für die zentrale Modulation cholezystokinergischer Effekte auf die Nahrungsaufnahme zu sein scheint.

So ließ sich durch den 5-HT-Antagonisten Metergolin die sättigende Wirkung von exogenem CCK blockieren (Stallone et al., 1989). Die sättigende Wirkung von Fenfluramin, die auf seinem serotonergen Wirkungsmechanismus beruht, wurde ebenfalls durch Metergolin geblockt. Allerdings konnte der nur peripher wirksame 5-HT-Antagonist Xylamidin weder die sättigende Wirkung von CCK noch die von Fenfluramin blockieren (Neill und Cooper, 1989). In Übereinstimmung mit Stallone et al. (1989) lässt sich daraus schlussfolgern, dass exogenes CCK primär peripher wirkt, die sättigende Wirkung aber anschließend über serotonerge Mechanismen im Gehirn vermittelt wird. Dies würde bedeuten, dass die durch CCK vermittelte Sättigung von 5-HT abhängig ist.

Auch Cooper und Dourish haben sich 1990 mit der Frage einer möglichen Interaktion von CCK und 5-HT bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beschäftigt. Sie haben umgekehrt die Frage gestellt, ob auch die über 5-HT vermittelte Sättigung von CCK abhängt (Cooper und Dourish 1990a/b). Sie und andere (Grignaschi et al., 1993) konnten zeigen, dass bei satten Ratten ein durch systemisch gegebenes d-Fenfluramin verursachter anorektischer Effekt durch den CCK-1-Antagonisten Devazepid unterdrückt werden konnte, womit ein Zusammenhang zwischen serotonergen Mechanismen und CCK wahrscheinlich wurde.

1992 beobachteten Cooper et al., dass eine durch d-Fenfluramin verursachte Anorexie dagegen nicht durch den CCK-2-Rezeptorblocker L-365,260 antagonisiert werden konnte. Dies legte die Schlussfolgerung nahe, dass speziell der CCK-1-Rezeptor und nicht der CCK-2-Rezeptor im Zusammenhang mit der 5-HT-induzierten Sättigung steht (Cooper et al., 1992).

Da Devazepid alleine in den gewählten Dosierungen von 10 bis 30µg/kg keinen Effekt zeigte, schlussfolgerten die Autoren, dass über die 5-HT-agonistische Wirkung des Fenfluramins die Wirksamkeit von endogenem CCK gesteigert wird, wodurch erst durch die Interaktion beider Systeme eine optimale Sättigungswirkung erreicht wird.

In einer weiteren Studie konnten Eberle-Wang und Simansky (1992) nachweisen, dass Devazepid an 3h futterdeprivierten Ratten die hypophagische Wirkung von peripher appliziertem 5-HT nicht blockieren konnte, was ein weiterer Hinweis dafür war, dass an 5-HT-CCK-Interaktionen zentrale Strukturen beteiligt sind.

Eine Bestärkung fand diese Hypothese durch Einführung der zerebralen Mikrodialysetechnik. Durch die Messung extrazellulärer Konzentrationsänderungen bestimmter Botenstoffe war eine Darstellung lokaler Stoffwechselprozesse in verschiedenen Zielgebieten unter anderem auch im Gehirn möglich. So zeigten Voigt et al. (1998), dass bei futterdeprivierten Ratten zum einen nach Nahrungsaufnahme und zum anderen auch nach Gabe von CCK-8-S eine signifikante Erhöhung der extrazellulären 5-HT-Konzentration im lateralen Hypothalamus gemessen werden konnte. Dies belegte messbar eine Aktivitätssteigerung des serotonergen Systems nach Gabe von exogenem CCK und nach Nahrungsaufnahme.

Nachdem also herausgefunden wurde, dass die Gabe von CCK-1-Rezeptor-Antagonisten die fenfluramininduzierte Sättigung blockiert und vor allem die Gabe von exogenem CCK die 5-HT Freisetzung fördert und somit eine Endstrecke der CCK-induzierten Sättigung zu sein scheint (Cooper et al., 1990, Voigt et al., 1998), vermuteten wir, dass auch eine Erhöhung des endogenen CCKs eine ähnliche Reaktion am 5-HT-Rezeptor bewirken würde.

Als Grundlage unserer Untersuchungen benutzten wir dazu das von Cooper und Dourish (1990) und Cooper (1996) entwickelte Modell, welches zeigt, dass ein enges Zusammenspiel zwischen dem cholezystokinergen und serotonergen Systems notwendig ist, um die Sättigungswirkung zur vollen Ausprägung zu bringen (Abb.2).

Es besagt, dass als Reaktion auf eine Nahrungsaufnahme beide Substanzen (5-HT und CCK) verstärkt freigesetzt werden und sich gegenseitig beeinflussen. Dabei wird angenommen, dass eine gesteigerte 5-HT-Freisetzung eine Zunahme der CCK- Freisetzung induziert und

umgekehrt. Beide Transmissionssysteme wirken anschließend auf eine gemeinsame Endstrecke (im Original: „And Gate“), dessen Output die Aktivierung beider Systeme erfordert. Wenn beide Systeme aktiviert sind, wirkt das Sättigungszentrum über einen negativen Feedback-Mechanismus wiederum hemmend auf die Nahrungsaufnahme.

Aufgrund der hier aufgezeigten gegenseitigen Abhängigkeit nehmen die Autoren daher an, dass die Aktivierung der beiden voneinander abhängigen Transmissionssysteme von 5-HT und CCK für eine normale Entwicklung der Sättigung notwendig sind.

Hieraus lässt sich schließen, dass pharmakologische Interventionen, welche jeweils den einen oder anderen Rezeptor blockieren, auch den sättigenden Effekt des anderen Rezeptors beeinflussen, d.h. insbesondere den sättigenden Effekt des anderen Systems reduzieren.

Abbildung 2:

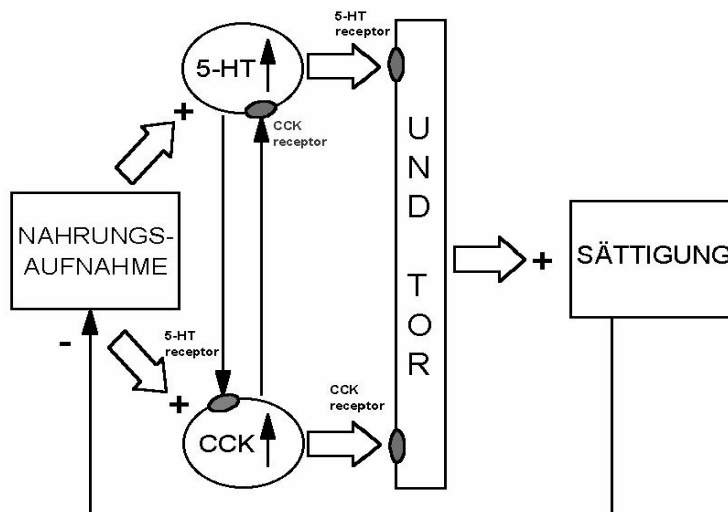


Abbildung 2 (nach Cooper 1996): Dieses Modell macht folgende Aussagen: 1. Nahrungsaufnahme führt zu einer Aktivierung von CCK und 5-HT. 2. Es existiert eine gegenseitige Aktivierung beider Systeme derart, dass eine erhöhte CCK-Aktivität dazu tendiert, die serotonerge Aktivität zu stimulieren und umgekehrt. 3. CCK-System und 5-HT-System liefern den Input für ein System, das als logisches UND Tor („And Gate“ im Original) fungiert und dessen Output die Aktivierung beider Systeme erfordert. 4. Wenn die genannte Bedingung eintritt, wirkt das Sättigungszentrum über ein negatives Feedback hemmend auf das Nahrungsaufnahmeverhalten.

Basierend auf diesen Ergebnissen nahmen wir daher an, dass eine Aktivitätssteigerung des endogenen CCKs durch die Behandlung mit Trypsininhibitoren in Kombination mit *d*-Fenfluramin einen positiv koergistischen Effekt im Vergleich zur Einzelbehandlung haben würde und erwarteten nach Kombination beider Substanzen eine Verstärkung der sättigungsinduzierenden Wirkung.