

2 Zielstellung

Verschiedene tierexperimentelle Studien zeigen, dass es zwischen den Sättigungsfaktoren CCK und 5-HT Interaktionen gibt. Die Ergebnisse dieser Studien wurden von Cooper und Dourish (1990) und von Cooper (1996) zusammengefasst und zu einem Modell entwickelt, welches folgende Aussage macht (Cooper 1996):

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 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.

Eine weitere Validierung dieses Modells erfordert die Untersuchung möglicher Interaktionen von CCK und 5-HT unter verschiedenen Bedingungen. So ist zu klären, ob es Situationen gibt, in denen diese Interaktionen nicht auftreten, oder in denen sie modifiziert werden. Das Modell von Cooper und Dourish beruht im Wesentlichen auf pharmakologischen Untersuchungen, bei denen mit CCK1-Antagonisten gearbeitet wurde. Es wurde in mehreren Studien der Einfluss einer Blockade endogenen CCKs auf serotonerge Sättigungsmechanismen untersucht. Die von uns durchgeführten Experimente beschäftigten sich ebenfalls mit der CCKergen Beeinflussung der durch Fenfluramin induzierten Sättigung. Allerdings verfolgten wir einen abweichenden Ansatz, indem wir versuchten, die Aktivität endogen CCKs zu stimulieren, statt sie zu blockieren. Die Freisetzung von endogenem CCK infolge der Nahrungsaufnahme wird durch duodenale Proteasen gehemmt. Proteaseinhibitoren wie Sojabohnentrypsininhibitor oder die synthetische Substanz Camostat verstärken die Wirkungen endogenen CCKs durch Hemmung dieser duodenalen Proteasen (McLaughlin et al. 1983, Goke et al. 1986, Green et al. 1986, Sharara et al. 1993).

Nach dem Konzept der Interaktionen von CCK und 5-HT war zu erwarten, dass die kombinierte Stimulation von endogenem CCK durch STI oder Camostat und von 5-HT durch Fenfluramin synergistisch die Nahrungsaufnahme hemmen. Um diese Annahme zu prüfen, kombinierten wir subeffektive und effektive Dosierungen von Fenfluramin mit effektiven Dosierungen von Camostat oder STI und untersuchten die Wirkungen dieser Kombinationen auf die Nahrungsaufnahme von Ratten. Diese Versuche wurden zu Beginn der Dunkelphase durchgeführt, also zu einem Zeitpunkt zu dem Ratten regelmäßig Nahrung aufnehmen. Eine

vorangegangene Futterdeprivation war somit nicht erforderlich. Es wurden die Nahrungsmenge, der Wasserverbrauch und der Verlauf des Körpergewichtes innerhalb von 24 Stunden bestimmt.