

6 Zusammenfassung

Die weltweite Zunahme der Adipositas und der damit verbundenen Komorbiditäten stellen ein erhebliches gesundheitspolitisches Problem dar. Daher widmen sich zahlreiche Forschungsansätze der Aufklärung von physiologischen Mechanismen, welche an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligt sind.

An dieser Kontrolle wirken verschiedene Faktoren stimulierend oder hemmend. Gleichzeitig gibt es zahlreiche Hinweise, dass zwischen den Sättigungsfaktoren Wechselwirkungen existieren. Für die Entwicklung geeigneter pharmakotherapeutischer Ansätze zur Behandlung von Übergewicht und den damit assoziierten Erkrankungen ist das Verständnis solcher Interaktionen von grundlegender Bedeutung.

Zu den bereits bekannten Sättigungsfaktoren gehören Cholezystokinin (CCK) und Serotonin (5-HT). Vor einigen Jahren wurde, basierend auf verhaltenspharmakologischen Untersuchungen, von Dourish und Cooper ein Modell entwickelt, welches eine Abhängigkeit zwischen CCK und 5-HT bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beschreibt. Dieses Modell postuliert, dass erst durch eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Transmissionssysteme eine optimale Sättigungswirkung erreicht werden kann.

Im Einklang mit diesem Modell benutzten vorausgegangene pharmakologische Studien CCK-Rezeptor-Antagonisten, um durch Blockade von endogenem CCK zu zeigen, dass die über 5-HT vermittelte Sättigung von CCK abhängig ist. Dagegen wurde in den vorliegenden Untersuchungen der Ansatz verändert und die Konzentration von endogenem CCK durch die Gabe von Proteaseinhibitoren erhöht. Dazu wurden die Proteaseinhibitoren Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor (STI) und Camostat benutzt. Um über eine Stimulation des serotonergen Systems bei Ratten Sättigung auszulösen, wurde zusätzlich Fenfluramin eingesetzt. So konnten die Auswirkungen von endogenem CCK auf die durch 5-HT vermittelte Sättigung studiert werden. Die Ausgangshypothese war, dass der durch Fenfluramin vermittelte Sättigungseffekt durch Gabe der Proteaseinhibitoren im Vergleich zum Effekt der einzelnen Substanzen gesteigert wird. Alle Fütterungsexperimente wurden zu Beginn der circadianen Dunkelphase durchgeführt. Da Ratten zu diesem Zeitpunkt mit der Nahrungsaufnahme beginnen, war keine Futterdeprivation notwendig.

Die vorliegende Studie lieferte zwei wesentliche Ergebnisse:

Erstens konnte gezeigt werden, dass die beiden Proteaseinhibitoren STI (500mg/kg p.o.) und Camostat (200mg/kg p.o.) nach Beginn der Dunkelphase die absolute Futteraufnahme bei Ratten signifikant vermindern. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Sättigungseffekt über CCK-1-Rezeptoren vermittelt wird, da der CCK-1-Rezeptor-Antagonist Devazepid (100µg/kg i.p.) die hypophagische Wirkung von Camostat antagonisieren konnte. Die Nahrungsaufnahme der Ratten wurde nach alleiniger Gabe von Fenfluramin (3-9mg/kg i.p.) ebenfalls signifikant vermindert.

Zweitens konnte, entgegen der Ausgangshypothese, nach Kombination von entweder Camostat oder STI mit Fenfluramin keine synergistische Wirkung auf die Nahrungsaufnahme beobachtet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen vermuten, dass Wechselwirkungen von CCK und 5-HT nicht unter allen Bedingungen auftreten. Diese Schlussfolgerung wäre im Einklang mit der Auffassung, dass Wechselwirkungen von Sättigungsmechanismen zur Plastizität des Nahrungsaufnahmeverhaltens beitragen und unter bestimmten Bedingungen nicht erforderlich sind. Unser Verständnis dieser Wechselwirkungen erfordert also auch die Kenntnis der Situationen, unter denen sie nicht auftreten.