

4.2 Zentrale Regulatoren und Strukturen der Energiehomöostase

4.2.1 Hypothalamische Kerngebiete und Botenstoffe

In den letzten Jahren wurden die zentralen Regulationsstrukturen, die für die Wahrnehmung von Hunger und Sättigung verantwortlich sind, intensiv erforscht. Insbesondere Kerngebiete des Hypothalamus sind wichtige Regulationszentren. Von diesen sind fünf besonders hervorzuheben: Nucleus arcuatus, N. ventromedialis, N. paraventricularis, N. dorsomedialis sowie lateraler Hypothalamus. Der Nucleus arcuatus enthält zwei Neuronenpopulationen, welche entscheidend an der Gewichtsregulation beteiligt sind: zum einen Neurone, die das appetithemmende (anorexigene) Proopiomelanocortin (POMC), ein Vorläuferpeptid für Alpha-melanozytenstimulierendes Hormon (α -MSH), sowie das *cocaine-amphetamine-regulated transcript* (CART) synthetisieren, zum anderen Neurone, die appetitsteigernde (orexigene) Peptide wie Neuropeptid Y (NPY) und *agouti-related peptide* (AGRP) synthetisieren. AGRP wirkt hierbei als Melanocortin-4-(MC₄-) Rezeptoren-Antagonist (Schwartz et al. 2000). Der Energieverbrauch wird durch die anorexigenen Peptide stimuliert und durch die orexigenen Peptide gehemmt. Die Effekte beider Neuronenarten werden an sekundäre Neuronen weitergeleitet, die MC₄- und Y-Rezeptoren exprimieren und das autonome Nervensystem beeinflussen, wodurch eine positive oder negative Energiebilanz erzielt wird (**Abb. 4-1**).

Sekundäre Neuronen liegen in den Nuclei ventromedialis, paraventricularis und dorsomedialis sowie im lateralen Hypothalamus. Früher zählte man die medial gelegenen Hypothalamuskerngebiete Nucleus arcuatus, N. ventromedialis, N. dorsomedialis und N. paraventricularis zum „Sättigungszentrum“, während man das laterale Hypothalamuskerngebiet als „Hungerzentrum“ ansah, da Läsionen des medialen Hypothalamus zu Hyperphagie und persistierender Körpergewichtszunahme führen, während Läsionen im lateralen Hypothalamus temporäre Aphagie, Adipsie und Gewichtsverlust verursachen. Heute werden Neuronengruppen und deren Projektionen mehr nach funktionellen anstatt nach topographischen Merkmalen eingeteilt (Berthoud u. Morrison 2008). Diese hypothalamischen Strukturen integrieren afferente hormonelle Signale und Metaboliten aus der Körperperipherie (s. unten). Der Nucleus ventromedialis exprimiert Gammaaminobuttersäure (GABA), das anorexigene Neuropeptid *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) sowie Insulin-Rezeptoren. Er wird als Regulationszentrum der hypothalamischen Hormonproduktion sowie als Bindeglied zum autonomen Nervensystem bzw. der sympathischen und parasympathischen Regulation des Energieverbrauches angesehen. Der Nucleus paraventricularis erhält Projektionen vom Nucleus arcuatus. Er exprimiert Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Thyroliberin (TRH) und Oxytocin und stellt damit ein wichtiges Bindeglied zur peripheren Hormonsekretion sowie zum Hirnstamm dar. Der Nucleus dorsomedialis erhält afferente Projektionen aus dem Nucleus arcuatus und dem Hirnstamm und sendet efferente Signale in den Nucleus paraventricularis, aber auch über das autonome Nervensystem zum Fettgewebe und zu den β -Zellen des Pankreas. Im lateralen Hypothalamus

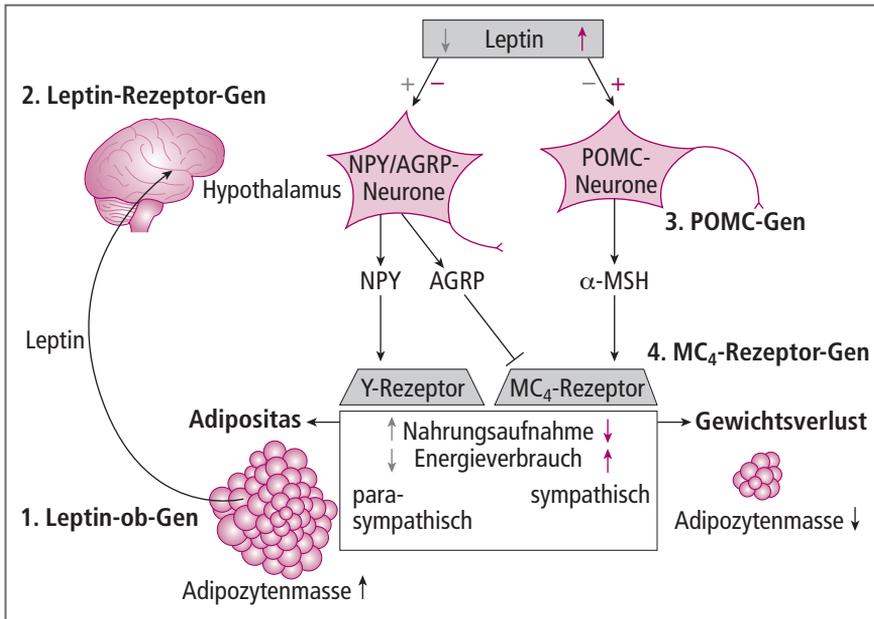


Abb. 4-1 Leptin-Regelkreis. Bei größerer Fettmasse infolge von Adipositas steigen Leptinspiegel an. Hierdurch werden NPY/AGRP-Neurone inhibiert und POMC-Neurone stimuliert. Die Stimulation des Melanocortinsystems bewirkt eine Hemmung der Nahrungsaufnahme bei gleichzeitiger Stimulation des zentralen Sympathikotonus, wodurch der Energieverbrauch angeregt wird. Umgekehrt wird bei abfallenden Leptinspiegeln, z. B. nach Gewichtsabnahme, alles auf „Sparflamme“ gestellt und der Appetit angeregt. Vier wesentliche Gene spielen in diesem Regelkreis eine Rolle: 1. das Leptin-ob-Gen, 2. das Leptin-Rezeptor-Gen, 3. das POMC-Gen und 4. das MC₄-Rezeptor-Gen. Mutationen in diesen Genen können zu Hyperphagie und Adipositas führen.

α-MSH = Alpha-melanozytenstimulierendes Hormon; AGRP = agouti-related peptide; MC₄ = Melanocortin 4; NPY = Neuropeptid Y; POMC = Proopiomelanocortin

werden orexigene Neuropeptide wie Orexin A und B und *melanin-concentrating hormone* (MCH) exprimiert (Tab. 4-1).

Auch Zytokine regulieren hypothalamische Sättigungs- und Hungerzentren. Zytokine, wie Tumor-Nekrose-Faktor α, Interleukine und Interferon γ, werden mit der bei Tumorpatienten auftretenden Kachexie in Zusammenhang gebracht. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass bei fettreicher kalorienreicher Ernährung im Hypothalamus vermehrt Entzündungsmediatoren (Interleukine) exprimiert werden. Ob hypothalamische Inflammation auch zu Adipositas führen kann, ist noch nicht ganz klar (Thaler et al. 2010). Neben den genannten hypothalamischen Neuropeptiden gibt es weitere appetitregulierende Rezeptoren. Endocannabinoide stimulieren die Nahrungsaufnahme über Cannabinoid-Rezeptoren (CB1), die in CRH-Neuronen des Nucleus paraventricularis, in CART-Neuronen des Nucleus ventromedialis und in MCH/Orexineuronen des lateralen Hypothalamus expri-

Tab. 4-1 Zentrale Botenstoffe der Appetitregulation und Energiehomöostase

Appetitsteigernd	Appetithemmend
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropeptid Y, AGRP • Cannabinoide, Opiode • GABA, Glutamat • MCH • Orexin A und B 	<ul style="list-style-type: none"> • POMC, α-MSH, CART • Oxytocin • Serotonin, Dopamin • BDNF • CRH, TRH

α -MSH = Alpha-melanozytenstimulierendes Hormon; AGRP = *agouti-related peptide*; BDNF = *brain-derived neurotrophic factor*; CART = *cocaine-amphetamine-regulated transcript*; CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon; GABA = Gammaaminobuttersäure; MCH = *melanin-concentrating hormone*; POMC = Proopiomelanocortin; TRH = Thyroliberin

miert werden. Erhöhte Endocannabinoid-Spiegel finden sich beim Menschen z. B. unter Glucokortikoidtherapie. Durch Leptinverabreichung fallen die Endocannabinoid-Spiegel ab, was die Rolle von Endocannabinoiden in der zentralen Regulation der Energiebalance unterstreicht. Die Stimulation des Cannabinoid-Rezeptors z. B. führt zu einer Appetitsteigerung. Cannabinoid-Rezeptoren-Hemmer eignen sich zur Gewichtsreduktion, wobei sie die Stimmungslage der Patienten nachteilig beeinflussen können. Noradrenalin und Serotonin sind ebenfalls Regulatoren der Gewichtsbalance. Noradrenalinneurone regulieren über Synapsen mit Nucleus-ventromedialis-Neuronen die Nahrungsaufnahme. Noradrenalin kann sich jedoch unterschiedlich auf die Appetitregulation auswirken. Intrahypothalamische Noradrenalin-Infusionen wirken über zentrale α_2 - und β -adrenerge Rezeptoren appetitsteigernd, während zentrale Applikationen von α_1 -Agonisten den Appetit hemmen. Serotonin wirkt anorexigen. Serotonin-(5-HT_{2C}-)Rezeptor-Agonisten induzieren im Hypothalamus eine Sättigung, während Serotonin-Antagonisten die Nahrungsaufnahme stimulieren.

4.2.2 Hirnstammregionen

Neben dem Hypothalamus spielen Rezeptoren in der Area-postrema-/Nucleus-tractus-solitarii-Region des Hirnstamms eine zentrale Rolle für Bindung und Signalweiterleitung der aus der Körperperipherie im ZNS eintreffenden Peptide (HT). Wichtige Mahlzeiten-terminierende Hormone (s. unten) binden an Rezeptoren der Area-postrema-/Nucleus-tractus-solitarii-Region. Sowohl die Eminentia mediana des Hypothalamus als auch die Area postrema gehören zu den Zirkumventrikularorganen, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegen und dadurch leicht von im Blut zirkulierenden Hormonen erreicht werden können. Diese Region ist eng mit hypothalamischen Kerngebieten (Nucleus arcuatus und paraventricularis) verschaltet.

4.2.3 Höhere Hirnzentren – das „Food-Reward“-System

Der Hypothalamus und der Hirnstamm gehören zu den primären Zentren für die Regulation des Körpergewichts. Jedoch wird die Nahrungsaufnahme auch durch