

ÜBERSICHTSARBEIT

Adipositas – Eine Einführung in molekulare Mechanismen

Angelika Görtzen, Rüdiger W. Veh

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die zentrale Schaltstelle für die Kommunikation des Gehirns mit dem Körper ist der Hypothalamus. Er kontrolliert sämtliche Homöostasesysteme und steuert damit auch Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch. Im infundibulären Anteil des Hypothalamus liegen der N. arcuatus und die perifornikale Region, zwei Kerngebiete, die bei dieser Regulation besonders wichtig sind. **Methoden:** Die Autoren haben auf der Basis der aktuellen Literatur ein interaktives Modell der Appetitregulation erarbeitet und als Grafik dargestellt. **Ergebnisse:** Die genauere Analyse der genannten Kerne hat gezeigt, dass an der Steuerung der Nahrungsaufnahme viele verschiedene Neuropeptide beteiligt sind. Das gesamte Interaktionssystem wird auf humoralem und neuronalem Weg über Leptin, Ghrelin oder Cholezystokinin aus der Peripherie rückgekoppelt. Zusätzlich ist Nahrungsaufnahme bei Hunger über das „Reward-System“ mit einem ausgeprägten hedonischen Gefühl verbunden. Aufgrund der Vielzahl der beteiligten Parameter sind Störungen kaum vermeidbar. Sie können auf der Fehlsteuerung genetischer oder psychologischer Mechanismen beruhen. **Diskussion:** Das Wissen um diese Problematik soll es Ärzten, aber auch dem Pflegepersonal, erleichtern, die eigene Selbstkritik zu schärfen und so Voreingenommenheiten und unbeabsichtigtes Fehlverhalten im Umgang mit adipösen Patienten abzubauen.

Dtsch Arztebl 2007; 104(17): A 1166–71.

Schlüsselwörter: Nahrungsaufnahme, Adipositas, Reward-System, Leptin, Ghrelin

Adipositas ist ein gravierendes Problem in der westlichen Welt. Dickleibige Menschen können aber nicht in jedem Fall für ihr Übergewicht verantwortlich gemacht werden. Im Folgenden wird ein Überblick über die Regulation der Nahrungsaufnahme gegeben.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft spricht man von Übergewicht ab einem Body-Mass-Index (BMI, kg/m²) von über 25, von Adipositas wenn der BMI den Wert von 30 übersteigt. In westlichen Ländern sind circa 20 % der Bevölkerung adipös (1). Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen sind häufige Komplikationen, Arteriosklerose mit Hirn- und Herzinfarkten; Verschleiß von Wirbelsäule und Gelenken sind bedeutende Folgeschäden (1). Übergewichtige leiden zudem unter der ablehnenden Haltung, die ihnen häufig entgegengebracht wird. Sie werden bei der Suche nach einem Arbeitsplatz und ei-

SUMMARY

OBESITY – AN INTRODUCTION INTO MOLECULAR MECHANISMS

Introduction: The hypothalamus is the command centre for communication between the brain and its body. It controls the homeostasis-related machinery including in feeding and energy consumption. In this respect two areas in the infundibular region, the arcuate nucleus and the perifornical field are of special importance. **Methods:** The authors have used recent literature data to elaborate an interactive model of appetite regulation. **Results:** During recent years, a detailed analysis of these nuclei has revealed that feeding regulation is based upon the interactions between an impressive numbers of different neuropeptides. Another group of peptides like leptin, ghrelin or cholecystokinin provides feedback from the periphery using humoral or neuronal pathways. Furthermore, the reward system imputes the process of eating with strong hedonic feelings. Considering the impressive number of players in the regulation of the feeding system, disturbances must be likely. These may be due to defective genetic or psychologic mechanisms. **Discussion:** From these considerations, it appears likely that the fact that some people are overweight may not be their own fault. Knowing the complexity of the feeding regulatory machinery should facilitate nurses or physicians to overcome personal biases thereby avoiding prejudice or unintended negative behaviour against adipose patients.

Dtsch Arztebl 2007; 104(17): A 1166–71.

Key words: feeding regulation, obesity, reward system, leptin, ghrelin

ner Wohnung benachteiligt, haben weniger soziale Kontakte und neigen daher zu Depressivität (e1). Inwieweit die Adipositas tatsächlich als echte Krankheit angesehen werden muss, wird aktuell intensiv diskutiert (2).

Regulation im Hypothalamus

Die zentrale Schaltstelle für die Kommunikation des Gehirns mit dem Körper ist der Hypothalamus. Er kontrolliert sämtliche Homöostasesysteme, wie zirkadiane Rhythmik, Schlaf, Temperatur, Stressverarbeitung, Sexualverhalten und Wasserhaushalt. Auch die Regulation der Nahrungsaufnahme gehört dazu.

Homöostasezentrum des Gehirns

Trotz seiner Bedeutung ist der Hypothalamus im Vergleich zum gesamten Gehirn klein und macht nur etwa 0,3 % des Gesamtvolumens aus. Er erstreckt sich vom

Neurologische Klinik,
St. Josef-Hospital,
Oberhausen: Dr. med.
Görtzen

Institut für Integrative
Neuroanatomie,
Charité – Universitäts-
medizin Berlin: Prof. Dr.
med. Dipl. chem. Veh

Chiasma opticum bis zu den Corpora mammillaria und reicht nach dorsal bis zum Sulcus hypothalamicus (Abbildung 1). Der Hypothalamus bildet die untere Seitenwand des dritten Ventrikels und wird bei etwa 3 mm Breite lateral von der Capsula interna begrenzt.

Im infundibulären Anteil des Hypothalamus (Abbildung 1) liegen der N. arcuatus und die perifornikale Region. Vor allem in diesen beiden Kerngebieten wird die Nahrungsaufnahme durch die Interaktion einer Vielzahl verschiedener Neuropeptide gesteuert. Dabei spielen das Neuropeptid Y (NPY), das „Agouti-related protein“ (AGRP), das Melanozyten-stimulierende Hormon alpha (alpha-MSH; aus POMC, dem Proopiomelanocortin-Precursor-Protein), ein auch über Drogen aktiviertes Protein (CART; cocaine amphetamine regulated transcript), das Melanozyten-konzentrierende Hormon (MCH) und die Orexine eine besondere Rolle. Aus der Peripherie wird das gesamte Interaktionssystem über Neuropeptide wie Leptin, Ghrelin und Cholezystokinin (CCK) rückgekoppelt.

Leptin

Einer der ersten Schritte auf dem Weg zum Verständnis der Adipositas war die Entdeckung der ob/ob-Mäuse (Abbildung 2). Aufgrund eines Gendefekts fressen diese Tiere übermäßig und wiegen drei- bis viermal so viel wie ihre heterozygoten Geschwister. Das Gewicht normalisiert sich jedoch, wenn man das Gefäßsystem einer ob/ob-Maus mit dem eines Geschwistertiers verbindet. Demnach fehlt dem Blut der ob/ob-Maus ein Faktor zur Gewichtskontrolle, der vom gesunden Tier geliefert werden kann.

Dieser Faktor wird Leptin genannt (3). Leptin wird vorwiegend aus Fettzellen (3) freigesetzt, passiert die Blut-Hirn-Schranke (e1), aktiviert Neurone im N. ventromedialis (e2) und im N. arcuatus (e3) des Hypothalamus und hemmt so die Nahrungsaufnahme (Grafik). Mit der Identifizierung des Leptins glaubte man, das Prinzip der Adipositas verstanden zu haben. Tatsächlich führt die (beim Menschen äußerst seltene) Defekt-Mutation im Leptin-Gen zu Übergewicht (Abbildung 3) und kann durch die Substitution von Leptin korrigiert werden (4).

Allerdings haben Übergewichtige wegen des Fettgewebes keinen reduzierten sondern einen erhöhten Leptin-Spiegel (e4), der eigentlich zur Gewichtsreduktion führen sollte. Die Tatsache, dass dies nicht der Fall ist, wird Leptin-Resistenz genannt. Ihre Ursache ist noch nicht endgültig geklärt. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass noch andere Neuropeptid-Systeme bedeutsam sind.

Endogene Regulation

Im N. arcuatus (beim Menschen: N. infundibularis) des Hypothalamus wird die Nahrungsaufnahme durch 2 gegensätzliche Neuronen-Systeme reguliert (12). Die eine Gruppe mit den Neuropeptiden NPY und AGRP fördert die Nahrungsaufnahme. Die andere Gruppe mit alpha-MSH und CART schränkt sie ein. Beide Zellgruppen hemmen sich gegenseitig (Grafik). Für den Ausgangszustand ist entscheidend, dass die MSH/CART-Zellgruppe Glucose-sensitiv und damit bei normalem Glucosespiegel aktiv ist (e5). So überwiegt die Hemmung des NPY/AGRP-Systems und man hat kein Bedürfnis zu essen.

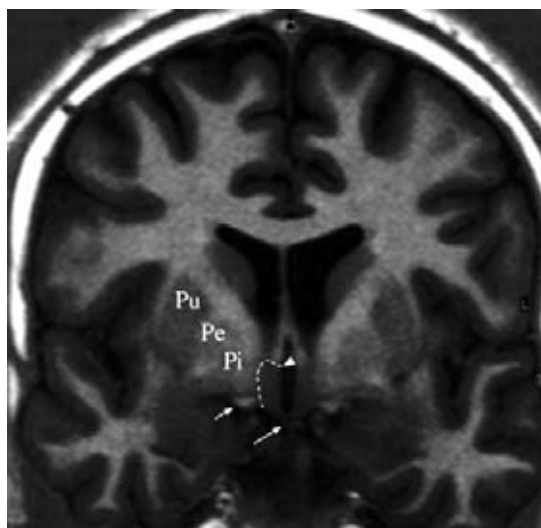


Abbildung 1: Hypothalamus im MRI

Die Aufnahme zeigt einen Frontalschnitt durch das menschliche Gehirn im Bereich des Infundibulums (langer Pfeil). Der Hypothalamus ist circa 3 mm breit. Er wird lateral durch die Capsula interna und nach oben durch den Sulcus hypothalamicus (Pfeilkopf) begrenzt. Der N. infundibularis (bei Tieren N. arcuatus genannt) findet sich im untersten Viertel des Hypothalamus nahe der Wand des III. Ventrikels. Der kurze Pfeil markiert den Tractus opticus. Putamen (Pu), sowie externes (Pe) und internes (Pi) Pallidum sind gut zu erkennen.

Wenn aber der Glucosespiegel absinkt, dann aktiviert das NPY/AGRP-System über den MC4-Rezeptor eine weitere Neuronengruppe im perifornikalen Hypothalamus (Grafik; grün). Diese Zellen exprimieren MCH und Orexin und projizieren absteigend insbesondere zum N. solitarius, dem Zentrum der Nahrungsregulation im Hirnstamm. Damit wird der dorsale Vagus-Kern erregt und so der Magen-Darm-Trakt aktiviert.



Abbildung 2: ob/ob-Mäuse

Die beiden Mäuse sind homozygot für einen Defekt in einem Gen, das obese (ob) genannt wird und bei gesunden Tieren für die Bildung von Leptin verantwortlich ist. Die linke Maus wiegt 67 g. Die rechte Maus wurde etwa 4 Wochen lang mit Leptin behandelt und wiegt noch 35 g, wohingegen normale Mäuse etwa 24 g schwer sind (23). Aus: Friedman J: Fat chance. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, eds.: Neuroscience, exploring the brain. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 528–9; mit freundlicher Genehmigung von Stewart L. Watt, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, USA.

Gleichzeitig wird eine weitere Neuronengruppe im N. paraventricularis des Hypothalamus gehemmt (*Grafik; rot*). Diese Zellen würden sonst über CRH und ACTH die Stressachse aktivieren (vermehrte Motorik, erhöhter Metabolismus), über TRH und TSH den Grundumsatz erhöhen (vermehrter Kalorienverbrauch), und über die Aktivierung des Sympathikus mit nachfolgender Hemmung des Magen-Darm-Traktes die Nahrungsaufnahme einschränken. Das System wirkt also über die Aktivierung der MCH/Orexin-Neurone und die Inhibierung der CRH/TRH-Neurone dem Abfall des Blutzuckerspiegels entgegen.

Nach Wiederanstieg des Blutzuckers werden die alpha-MSH/CART-Neurone wieder aktiv und damit das MCH/Orexin-System gehemmt. Die Ausschüttung von CRH und TRH in Neuronen des N. paraventricularis ermöglicht Energieverbrauch und Aktivität des Individuums.

Exogene Rückkopplung der Regulationssysteme

Das hypothalamische Regulationssystem wird aus der Peripherie rückgekoppelt. Dabei wird bei der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme bei leerem Magen aus der Magenwand Ghrelin freigesetzt, das die Blut-Hirn-Schranke passiert, die NPY/AGRP-Neurone im N. arcuatus stimuliert. So wird ein Hungergefühl hervorgerufen, das mit der Höhe der Ghrelin-Konzentration korreliert (6, 7, e6, e7). Beim Essen wird dann mit zunehmender Dehnung des Magens im Dünndarm Cholezystokinin (CCK) freigesetzt. Über die Aktivierung vagaler Nervenendigungen werden dann nach Umschaltung im N. solitarius die NPY/AGRP-Neurone im N. arcuatus gehemmt und so die Nahrungsaufnahme beendet (8).

Die mittelfristige Appetitregulation von Mahlzeit zu Mahlzeit ist bisher nur wenig verstanden. Bekannt ist, dass nach dem Essen, in Abhängigkeit von der Kalorienzufuhr das Peptid YY3-36 vom Dickdarm sezerniert wird. Es inhibiert die NPY/AGRP-Neurone im N. arcuatus und vermindert so den Drang zur Nahrungsaufnahme (5, 9).

Für die langfristige Regulation der Energiebilanz über Wochen ist Leptin zuständig. In „guten Zeiten“ nimmt das Körperfett zu. Die Leptinkonzentration steigt an, und der hypothalamische Regelkreis wird in Richtung Nahrungsreduktion (*Grafik*; Hemmung der NPY/AGRP und Aktivierung der alphaMSH/CART Neurone) verschoben. In Hungerphasen nimmt mit dem Körperfett auch der Leptinspiegel ab und damit die Motivation zur Nahrungsaufnahme zu. Ähnliche Effekte zeigt auch Insulin. Zudem greift eine Reihe weiterer Transmitter fördernd – wie Cannabinoide, Serotonin (10), Prolaktin (e8), Galanin und „Galanin-like-Peptide“ (e9) – oder hemmend – wie Neuromedin U, Oxyntomodulin (11, e10), Bombesin (e11), Amylin, „Glucagon-like-Peptide“, Neurotensin und Urocortin (12) – in die Steuerung der Nahrungsaufnahme ein.

Psychologische Mechanismen

Neben der mechanistischen Steuerung durch Transmitter spielt das „Reward-System“ eine bedeutende Rolle. So ist die Aufnahme von Nahrung bei Hunger mit einem ausgeprägten hedonischen Gefühl (Lustgefühl) verbunden, das über eine erhöhte Dopaminkonzentration im N. accumbens (NA) hervorgerufen wird (13). Dazu wird der NA durch die perifornikalen MCH/Orexin Neurone augenblicklich über die Nahrungsaufnahme informiert

**Abbildung 3:
Leptintherapie beim Menschen**

Dieser Junge hat einen Gen-Defekt, der bedingt, dass kein Leptin gebildet wird. Die Diagnose wurde im Alter von 3,5 Jahren gestellt und anschließend mit der Behandlung begonnen.

Die Therapie ist erfolgreich (4), wie das Bild des Jungen mit 8 Jahren zeigt.

Aus: Marx J: Cellular warriors at the battle of the Bulge. Science 299: 846–9; mit freundlicher Genehmigung von Dr. Sadaf Farooqi und Prof. Stephen O’Rahilly, Department of Clinical Biochemistry, Cambridge, Großbritannien.



(Grafik). Tatsächlich isst man nur, um dieses Lustgefühl zu bekommen. Die Stillung des Hungers ist ein Nebeneffekt. Dementsprechend führt der Ausfall des Reward-Systems bei genetisch veränderten Tieren zum Tod durch Desinteresse an Nahrung (14).

Diesem Prinzip ist ein weiterer Effekt überlagert. So fraßen Ratten, die im Hungerzustand appetitliches Futter in Kombination mit einem akustischen Reiz erhielten, auch dann mehr, wenn sie satt waren, das Futter aber in Kombination mit dem bekannten Reiz (Appetitkonditionierung) angeboten wurde (15). Auf den Menschen übertragen bedeutet das, dass ein Hamburger bei großem Hunger toll schmeckt und bereits sein Bild enorm animierend wirkt. Wenn man dann satt ist, jedoch eine plakative Werbung für Hamburger (Umweltreiz) sieht, ist man zum Essen geneigt, obwohl man noch gar keinen Hunger hat.

Störungen der Regulation führen zu Adipositas

Wie beschrieben, beruht die natürliche Regulation der Nahrungsaufnahme auf einem Regelkreis im Hypothalamus, der über Afferenzen aus der Peripherie rückgekoppelt wird. Der Antrieb zur Nahrungsaufnahme kommt vom Reward-System. Jede Störung dieser Mechanismen kann Übergewicht verursachen.

Genetische Defekte im neuronalen Regelkreis

Neben den sehr seltenen Störungen im Leptinsystem sind Defekte von anderen Genen der Nahrungsaufnahme bekannt. Durch ein Screening von Schulkindern wurden verschiedene Mutationen im Gen für den MC4-Rezeptor (alpha-MSH-Rezeptor, Typ 4) gefunden, die teilweise zu ausgeprägter Adipositas mit Hyperinsulinämie führten (16). Auch Mutationen im POMC-Gen (e12) und im Ghrelin-Rezeptor (e13) können Übergewicht bei Kindern hervorrufen. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel dafür, dass sich die Kontrolle der Nahrungsaufnahme dem Willen weitestgehend entziehen kann, ist das Prader-Willi-Syndrom. Bei dieser Krankheit ist ein Verwandter des Ghrelin-Rezeptors defekt. Die fehlende Rückkopplung führt zu extrem hohen Ghrelin-Spiegeln (17, e14, e15), die einen unbezwingbaren Hunger auslösen. Betroffene Kinder sind ständig auf Nahrungssuche, dementsprechend extrem übergewichtig, und akzeptieren auch ungewöhnliche Quellen wie Mülleimer und Hundenaöpfe.

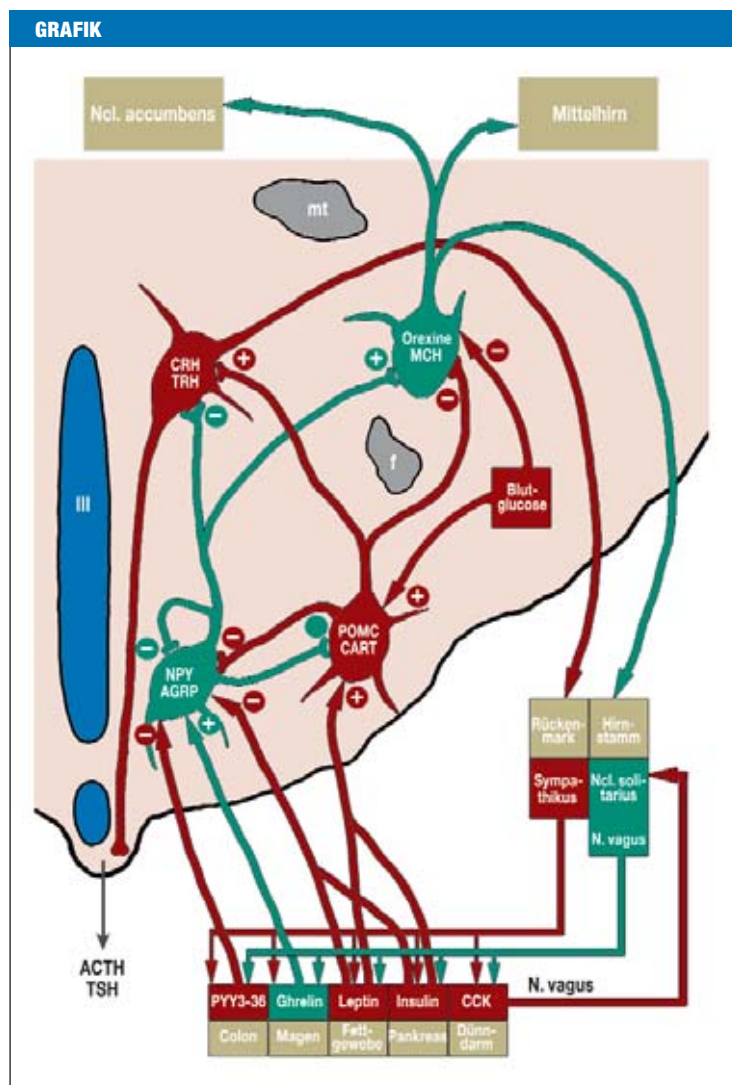
Derartige vererbte Mutationen betreffen allerdings nur ein kleines Kontingent der Übergewichtigen. Zudem führt nicht jede Mutation in Genen der Nahrungsaufnahme-Regulation zwangsläufig zur Adipositas (18, 19, e16, e17, e18).

Kombinationen von Single-Nukleotid-Polymorphismen

Adipositas ist eine Krankheit mit multifaktorieller Genese. Was aber bedeutet „multifaktoriell“, und warum können häufig keine konkreten Defekte dingfest gemacht werden? Zur Beantwortung dieser Fragen kann das Verständnis von Polymorphismen hilfreich sein.

Von einem Polymorphismus spricht man, wenn ein Allel eines Gens in der Bevölkerung in verschiedenen

Variationen vorkommt. Das kann der Austausch einer einzigen Base (SNP, „single nucleotide polymorphism“) mit oder ohne Veränderung der zugehörigen Aminosäuresequenz sein. Der biologische Effekt von SNPs lässt sich häufig nur über die Untersuchung einer größeren Zahl von Individuen nachweisen. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass ein SNP im Gen für den Ghrelin-Rezeptor an der Veranlagung zur Adipositas beteiligt ist (20, e13). Polymorphismen, zum Beispiel im MCR4-Gen (21), können aber auch negativ mit Adipositas asso-



Das hypothalamische Netzwerk

Das Schema zeigt einen Ausschnitt aus dem medialen Hypothalamus. Die beiden unteren Neurone liegen im Nucleus arcuatus, der Kommandozone bei der Regulation der Energiebilanz. Die NPY/AGRP-Neurone (grün) fördern die Nahrungsaufnahme und die alpha-MSH/CART-Neurone (rot) begrenzen sie. Sie hemmen sich gegenseitig. Bei ausreichender Energieversorgung werden die Glucose-sensitiven alpha-MSH/CART-Neurone über den Blutzucker aktiviert, und das Gesamtsystem so auf Hemmung geschaltet. Die Effektorneurone liegen im dorsalen Hypothalamus. Die perifornikalen Orexin/MCH-Neurone (f, Fornix; graues Feld) geben das Signal zur Nahrungsaufnahme an den Hirnstamm weiter und erzielen durch die Aktivierung des N. accumbens gleichzeitig den hedonischen Aspekt des Essens. Die CRH/TRH-Neurone im Nucleus paraventricularis hypothalami dagegen aktivieren Sympathikus und Stressachse. Sympathikus und Parasympathikus beeinflussen Magen-Darm-Trakt und Fettgewebe, die ihrerseits auf die hypothalamische Kommandozone zurückwirken. Die Zeichnung basiert im Prinzip auf einem Schema von Cowley (7).

TABELLE

Im Augenblick verfügbare Medikamente zur Gewichtsreduktion

Wirkstoff	Wirkung durch	Nebenwirkung
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SRIs)		
Fenfluramin	SRI, erhöht auch die Ausschüttung	Cor pulmonale
Dexfenfluramin	SRI, erhöht auch die Ausschüttung	Cor pulmonale
Sibutramin	SRI	Hypertonie, Tachykardie
Lipase-Hemmer		
Orlistat	hemmt Lipasen im Darm	Diarrhöen
Sympathomimetika Inzwischen obsolet		

ziiert sein oder sogar mit erniedrigtem BMI einhergehen.

Die mögliche Bedeutung dieser unscheinbaren SNPs wird ersichtlich, wenn man alle Polymorphismen zusammenstellt, die einem bestimmten Phänotyp zugeordnet werden können. So sind im Zusammenhang mit Essstörungen mehr als 30 verschiedene Polymorphismen bekannt (22), die sich über verschiedene Transmittersysteme und mehr oder weniger das gesamte Genom verteilen. Meistens bleibt ein einzelner SNP unauffällig. Nur die Kombination mehrerer SNPs bei einem Individuum kann die „Veranlagung“

zur Adipositas mit sich bringen, die sich dann durch soziale oder Umwelteinflüsse manifestieren kann.

KASTEN

Neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der Adipositas

- Leptinsubstitution
- Y5-Antagonisten²
- Orexin-Antagonisten
- MCH-Antagonisten¹
- Agouti-related protein-Antagonisten
- Galanin-Antagonisten¹
- Prolaktin-Antagonisten
- Ghrelin-Antagonisten¹
- Ghrelin-Fänger¹ (Spiegelmere)
- CRH-Agonisten (Urocortin-Agonisten)
- Alpha-MSH-Agonisten (MC4-Rezeptor)⁴
- Bombesin-Agonisten
- Oxytocin-Agonisten
- 5HT1B- und 5HT2C-Rezeptor-Agonisten⁴
- Agonisten an adrenergen Alpha1- und Beta2-Rezeptoren⁴
- Rimonabant (Cannabinoid CB1-Rezeptor-Antagonist)³
- Topiramamat: Studie abgebrochen
- Peptid-YY-3-36-Agonisten¹
- D1-Rezeptor-Agonisten (Anti-Reward)
- Axokine-Gabe (modifizierter CNTF)⁵
- GLP-1-Agonisten⁴
- Neurotensin-Agonisten
- CART-Agonisten¹
- CCK-A-Agonisten¹
- Neuromedin-U-Agonisten
- Oxyntomodulin²
- Satietin-Agonisten
- Amylin-Gabe⁴
- Amylin-Agonisten⁴

¹ in der Entwicklung; ² in Phase-II-Studie; ³ Studie mit dem Nachweis der Wirksamkeit abgeschlossen; ⁴ Erprobung im Tierversuch; ⁵ in Phase-III-Studie (10, 24, 25, e21, e22, e23, e24)

Psychologische Mechanismen

Reward und Appetit-Konditionierung sind wichtige psychologische Mechanismen bei der Nahrungsaufnahme. Beide sind jedoch störungsanfällig. So kann ein Situations-bedingter Reward-Mangel die kompensatorische Nahrungsaufnahme auslösen (Frustessen). Weiterhin macht das Prinzip der Appetit-Konditionierung das Gehirn für die nahezu ungezügelte Werbung der Nahrungsmittelindustrie anfällig. Die Bedeutung dieses Effektes beim Menschen wird offensichtlich, wenn man bedenkt, dass in den westlichen Industrienationen die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in den letzten Jahren dramatisch zugenommen hat, obwohl ein Genpool sich so rasch gar nicht ändern kann. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Evolution vorrangig Strategien zur Bewältigung von Nahrungsmangel-, kaum aber von Nahrungsüberflusssituationen entwickelt hat.

Therapeutische Optionen

Mit dem detaillierten Wissen über die verschiedenen Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme würde man erwarten, Agonisten oder Antagonisten dieser Systeme im Spektrum der verfügbaren Appetitzügler wieder zu finden. Das ist jedoch nicht der Fall. Offensichtlich hat der Zeitraum seit der Entdeckung dieser Systeme bis heute nicht ausgereicht, um entsprechende Medikamente zur Zulassung zu bringen. So beruhen die im Augenblick auf dem Markt verfügbaren Medikamente zur Gewichtsreduktion (Tabelle) noch auf Mechanismen, die nur indirekt in die Regulation der Nahrungsaufnahme eingreifen.

Viele dieser Substanzen beeinflussen das serotonerge System. Sie hemmen die Wiederaufnahme oder fördern die Ausschüttung von Serotonin. Auf Letzterem beruht die gefürchtete Nebenwirkung eines Cor pulmonale. Selbst das 1999 zugelassene Sibutramin verursacht Blutdruckanstieg, Schwindel, Sehstörungen, Amnesien und Verwirrheitszustände und sollte nach Auffassung der Arzneimittelkommission der Ärztekammer nicht mehr eingesetzt werden (e19). Ähnliches gilt für Sympathomimetika. Orlistat dagegen hat einen ganz ande-

ren, allerdings nur symptomatischen Wirkmechanismus. Es hemmt Lipasen im Darm und reduziert das Gewicht über die verminderte Fettresorption.

Mit den neuen Erkenntnissen über die Vielzahl der Transmittersysteme, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, ergeben sich nun ganz neue Ansatzpunkte zur Behandlung der Adipositas. Derzeit befinden sich 114 Substanzen in verschiedenen Stadien der Testung (e20). Einige werden bereits klinisch erprobt (*Kasten*). Auch die Rimonabant-Studie konnte inzwischen mit positivem Ergebnis abgeschlossen werden (e21).

Fazit

Primär ist jeder Mensch für sein Gewicht selbst verantwortlich. Zweifellos muss man nicht bei jedem „kleinen“ Hunger gleich etwas essen. Mit den aktuellen Erkenntnissen über die Steuerung der Nahrungsaufnahme weiß man aber, dass die Komplexität des Regulationsystems eine große Zahl von Fehlermöglichkeiten mit sich bringt. Zusätzlich sind neben der Kohlehydrat-Bilanz auch Protein- und Fettzufuhr präzise geregelt, und auch dabei sind Fehlsteuerungen zu erwarten.

Offensichtlich ist, dass Defektmutationen wie Leptindefekt oder Prader-Willi-Syndrom zwingend zur Adipositas führen. Derartige Mutationen sind selten und manchmal ursächlich therapierbar. Adipöse mit solchen Störungen sind sicherlich in keiner Weise für ihr Übergewicht verantwortlich zu machen.

Effekte von Polymorphismen sind im Einzelfall schwer nachweisbar und werden nur in größeren Populationen evident. Die additive Wirkung mehrerer Polymorphismen kann jedoch sehr schwerwiegend sein – ein Aspekt, der im normalen Sprachgebrauch unter dem Begriff „Veranlagung“ subsummiert wird.

Nur wenn dem Arzt die vielfältige Regulation der Nahrungsaufnahme wie auch deren komplexe psychologische Unterlagerung bekannt ist, weiß er, an wie vielen unterschiedlichen Stellen Funktionsstörungen möglich sind. Nur dann wird er verstehen können, dass vielleicht einige, aber nicht jeder adipöse Patient seine Situation alleine durch Disziplin korrigieren kann. Dieses Verständnis sollte helfen, Vorurteile zu kontrollieren und mit adipösen Patienten angemessen umzugehen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. A. Kowski für die konstruktive Kritik bei der Entwicklung der Grafik.

Manuskriptdaten

Eingereicht: 20. 12. 2005; revidierte Fassung angenommen: 28. 9. 2006

LITERATUR

1. Friedmann JM: Obesity in the new millenium, Nature 2000; 404: 632–4.
2. Hebebrand J, Dabrock P, Lingenfelder M, Mand E, Rief W, Viot W: Ist Adipositas eine Krankheit? Dtsch Arztebl 2004; 101(17): A 2468–74.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425–32.

4. Marx J: Cellular warriors at the battle of the bulge. Science 2003; 299: 846–49.
5. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RA, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. Nature 2000; 404: 661–70.
6. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656–60.
7. Cowley MA, Smith RG, Diano S et al.: The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 2003; 37: 649–61.
8. Blevins JE, Stanley BG, Reidelberger RD: Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. Brain Res 2000; 860: 1–10.
9. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al.: Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. Nature 2002; 418: 650–4.
10. Bays HE: Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. Obes Res 2004; 12: 1197–211.
11. Small CJ, Bloom SR: Gut hormones and the control of appetite. TRENDS in Endocrinol and Metabolism 2004; 15: 259–63.
12. Brunetti L, Di Nisio C, Orlando G, Ferrante C, Vacca M: The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. Int J Immunopathol Pharmacol 2005; 18: 201–12.
13. Saper CB, Cou TC, Elmquist JK: The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. Neuron 2002; 36: 199–211.
14. Szczypka MS, Kwok K, Brot MD et al.: Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. Neuron 2001; 30: 819–28.
15. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M: Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. J Neurosci 2005; 25: 8295–302.
16. Farooqi IS, Yeo GSH, Keogh JM et al.: Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. J Clin Invest 2000; 106: 271–9.
17. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ et al.: Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. Nature Medicine 2002; 8: 643–4.
18. Challis BG, Yeo GS, Farooqi IS et al.: The CART gene and human obesity: mutational analysis and population genetics. Diabetes 2000; 49: 872–925.
19. Gibson WT, Pissios P, Trombly DJ et al.: Melanin-concentrating hormone receptor mutations and human obesity: functional analysis. Obes Res 2004; 12: 743–9.
20. Wang HJ, Geller F, Dempfle A et al.: Ghrelin receptor gene: identification of several sequence variants in extremely obese children and adolescents, healthy normalweight and underweight students, and children with short normal stature. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 157–62.
21. Heid IM, Vollmert C, Hinney A et al.: Association of the 1031 MC4R allele with decreased body mass in 7 937 participants of two population based surveys. J Med Genet 2005; 42: 21–6.
22. Hinney A, Friedel S, Remschmidt H, Hebebrandt J: Genetic risk factors in eating disorders. Am J Pharmacogenomics 2004; 4: 209–23.
23. Friedman J: Fat chance. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, eds.: Neuroscience, exploring the brain. Baltimor: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 528–9.
24. Bays HE, Dujovne C: Anti-obesity drug development. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 1189–204.
25. Wynne K, Park AJ, Small CJ et al.: Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects. Diabetes 2005; 54: 2390–5.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Angelika Görtzen
Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital
Mülheimer Straße 83, 46045 Oberhausen
E-Mail: goertzen@st-josef.de



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1707

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 17/07, ZU:

ÜBERSICHTSARBEIT

Adipositas – Eine Einführung in molekulare Mechanismen

Angelika Goertzen, Rüdiger W. Veh

LITERATUR INTERNET

- e1. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al.: Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet* 1996; 348: 159–61.
- e2. Elmquist JK, Ahima RS, Elias CF, Flier JS, Saper CB: Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 741–6.
- e3. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M et al.: Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411: 480–4.
- e4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–5.
- e5. Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL et al.: Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K-ATP channels. *Endocrinology* 2003; 144: 1331–40.
- e6. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al.: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–8.
- e7. Inui A: Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nature Reviews* 2001; 2: 1–10.
- e8. Sauv e D, Woodside B: Neuroanatomical specificity of prolactin-induced hyperphagia in virgin female rats. *Brain Res* 2000; 868: 306–14.
- e9. Matsumoto Y, Watanabe T, Adachi Y, Itoh T, Ohtaki T, Onda H et al.: Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2002; 322: 67–9.
- e10. Jethwa PH, Small CJ, Smith KL et al.: Neuromedin U has a physiological role in the regulation of food intake and partially mediates the effects of leptin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: E301–5.
- e11. Kobelt P, Goebel M, Stengel A et al.: Bombesin but not amylin blocks the orexigenic effect of peripheral ghrelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; Epub ahead of print.
- e12. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gr uters A: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics* 1998; 19: 155–7.
- e13. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M et al.: Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes*, 2005; 54: 259–67.
- e14. H ybye C, Barkeling B, Espelund U, Petersson M, Thor en M: Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader-Willi syndrome before and during GH treatment. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: 322–7.
- e15. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S et al.: Serum Ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 174–8.
- e16. Bhattacharyya S, Luan J, Farooqi IS et al.: Studies of the neuromedin U-2 receptor gene in human obesity: evidence for the existence of two ancestral forms of the receptor. *J Endocrinol* 2004; 183: 115–20.
- e17. Hung CC, Pirie F, Luan J et al.: Studies of the peptide YY and neuropeptide Y2 receptor genes in relation to human obesity and obesity-related traits. *Diabetes* 2004; 53: 2461–6.
- e18. Gibson WT, Ebersole BJ, Bhattacharyya S et al.: Mutational analysis of the serotonin receptor 5HT2c in severe early-onset human obesity. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82: 426–9.
- e19. Sicherer verordnen. *Rheinisches  rztblatt* 2005; 9: 9.
- e20. Bloom SR: Gut peptide hormones and the control of appetite. Vortrag auf dem 35th Annual Meeting der SfN, 2005, Washington.
- e21. van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al.: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–97.
- e22. Bray GA, Tartaglia LA: Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672–7.
- e23. Proietto J, Fam BC, Ainslie DA, Thorburn AW: Novel anti-obesity drugs. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9: 1317–26.
- e24. Chaki S, Nakazato A: Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity. *Expert Opin Ther Patents* 2001; 11: 1677–92.