Regulation der Nahrungsaufnahme durch Amylin und verwandte Peptide

T. Lutz

Korrespondenz:
PD Dr. med. vet. Thomas A. Lutz
Institut für Veterinär-Physiologie
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich

tomlutz@vetphys.unizh.ch

Einleitung

Unser Institut befasst sich seit vielen Jahren mit der Erforschung der Regulation der Nahrungsaufnahme durch verschiedene Peptide, insbesondere durch das Pankreashormon Amylin. Unsere grundlegenden Untersuchungen auf diesen und verwandten Gebieten gewinnen angesichts des sich ausbreitenden Übergewichts-Problems (sog. Obesitas) in weiten Teilen der Bevölkerung und der dadurch bedingten sekundären Erkrankungen, wie z.B. der Zuckerkrankheit, zunehmend an Bedeutung.

Aktuelle Forschung

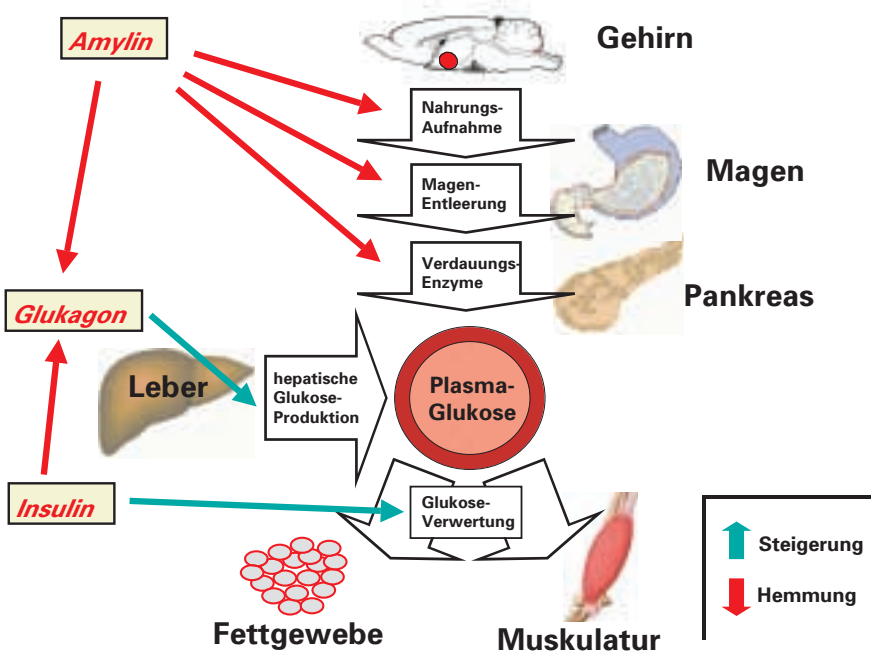
Die Energieaufnahme in Form von Nahrung und die Energieabgabe bzw. -Speicherung stellen die entscheidenden Komponenten in einem Regelkreis dar, dessen Ziel – zumindest beim erwachsenen Individuum – eine Konstanthaltung des Körpergewichts ist. Die Regulation der Nahrungsaufnahme bei Mensch und Tier ist ein komplexer Vorgang, welcher ein fein abgestimmtes Zusammenspiel zwischen unterschiedlichen Neurotransmittern, Hormonen und weiteren, neuronal vermittelten Signalen erfordert. Gastrointestinale und metabolische Feedback-Signale sowie deren Interaktionen werden im zentralen Nervensystem (ZNS) verarbeitet und führen entweder zu Hunger oder Sättigung. Eine zentrale Rolle in diesem Regelsystem spielen dabei die Area postrema / Nucleus tractus solitarii (AP/NTS)-Region als erster Relaisstation für aus der Körperperipherie im ZNS eintreffende Signale und der Hypothalamus (HT).

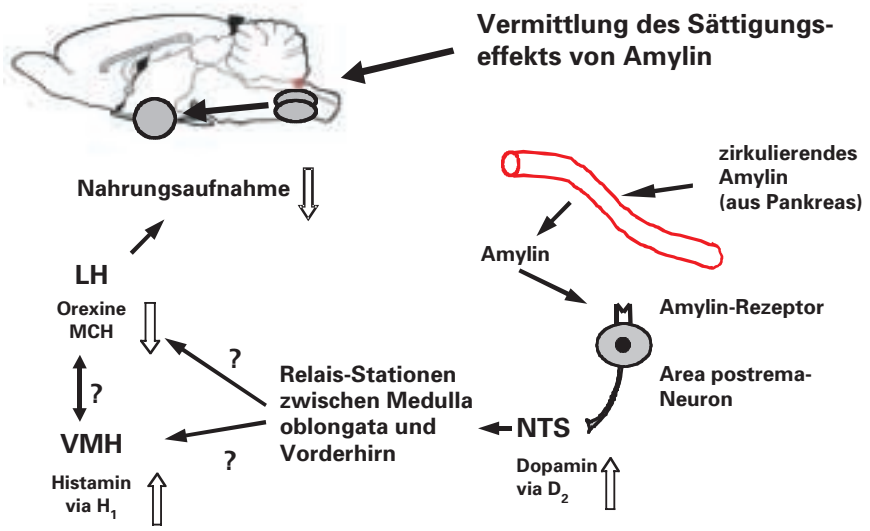
Für uns von besonderem Interesse sind die sog. **Sättigungshormone**, die in der Körperperipherie als Antwort auf die Nahrungsaufnahme freigesetzt werden. Neben Cholezystokinin (CCK), das als klassisches Sättigungshormon gilt, haben Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt, dass auch das im endokrinen Pankreas gebildete und im Rahmen der Nahrungsaufnahme sezernierte Amylin zu diesen Hormonen zählt.

Amylin, auch «islet amyloid polypeptide» (IAPP) genannt, ist ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das zusammen mit Insulin in den β-Zellen des Pankreas synthetisiert wird. Amylin bildet aber auch den Hauptbestandteil der Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas, die man typischerweise bei Typ-II-Diabetikern, bei diabetischen Katzen und bei an Insulinomen erkrankten Menschen und Hunden findet. U.a. aus diesem Grund wird seit seiner erstmaligen Isolierung aus den genannten Amyloidablagerungen im Jahr 1987 eine Mitbeteiligung von Amylin an der Entstehung des humanen Typ II und des felinen Diabetes mellitus diskutiert.

Die Rolle von Amylin bei der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels und der Nährstoffverstoffwechselung allgemein wird heute so gesehen, dass Amylin und Insulin sich in ihren Wirkungen ergänzen. So kontrolliert Amylin durch verschiedene Effekte die Nährstoffaufnahme in einen zentralen Nährstoffpool, während Insulin vor allem die Verwertung dieser Nährstoffe aus diesem Pool beeinflusst. Ein wichtiger Teil dieser regulatorischen Funktion von Amylin ist seine hemmende Wirkung auf die Nahrungsaufnahme.

Hinsichtlich der Rolle von Amylin als Sättigungspeptid ist vor allem interessant, dass im Tierversuch eine Injektion von Amylin über die Verkleinerung einer Mahlzeit zu einer verrin-





NTS = Nucleus tractus solitarii, VMH = ventromedialer Hypothalamus,
LH = lateraler Hypothalamus, MCH = Melanin-konzentrierendes Hormon

gerten Nahrungsaufnahme führt. Die Wirkung von Amylin ist vergleichbar stark mit derjenigen von CCK.

Die AP/NTS-Region des Hirnstammes, welche reich an Amylin-Bindungsstellen ist, spielt in der Vermittlung des anorektischen Effekts von peripher verabreichtem Amylin eine entscheidende Rolle. Die Stimulierung von Neuronen der AP/NTS–Region durch Amylin wurde durch immunologische und elektrophysiologische Untersuchungen auf zellulärer Ebene bereits bestätigt. Untersuchungen über die genaueren Mechanismen intrazellulärer Signalübertragung infolge neuronaler Stimulation durch Amylin sind im Gange. Bis jetzt konnten wir mit immunhistochemischen Studien zeigen, dass peripheres Amylin in AP-Neuronen die Bildung des **second messengers** cGMP (zyklisches Guanosin-Monophosphat) bewirkt.

Welche Bereiche des ZNS im Anschluss an die Aktivierung von Neuronen der AP, welche als primäres Ereignis bei der Wirkungsvermittlung gilt, bei der Vermittlung des verzehrshemmenden Effekts von Amylin involviert sind, ist Ziel weiterer Studien. Wir fanden Hinweise dafür, dass verschiedene, rostral der AP gelegene Strukturen des Gehirns wie der NTS (Nucleus tractus solitarii), der lPBN (laterale Nucleus parabrachialis), Teile der Amygdala und des BNST (bed nucleus of stria terminalis), welche alle untereinander und mit dem HT, dem Hauptregulationszentrum für die Nahrungsaufnahme verbunden sind, an der zentralen Wirkungsvermittlung von Amylin beteiligt sind. Über diese Strukturen scheint das anorektische Signal an den HT weitergeleitet zu werden und zwar vor allem an den lateralen HT, der oft als sog. **Hungerzentrum** bezeichnet wird, und dessen Aktivität durch Amylin vermindert zu werden scheint. Dies im einzelnen abzuklären ist Teil aktueller Studien.

Ein weiteres Ziel unserer Studien besteht in einer genaueren Abklärung der an der Amylin-Wirkung beteiligten Neuronen in der AP-Region des Hirnstammes. Insbesondere interessiert, ob diese Neurone möglicherweise verschiedene Signale aus der Peripherie integrieren/modulieren (z.B. Glukose). Wir untersuchen in diesem Zusammenhang ausserdem ein mögliches Zusammenspiel von Amylin mit anderen an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Hormonen, insbesondere auch mit CCK. Es hat sich nämlich gezeigt, dass Amylin mit diesem Peptid zu interagieren scheint, d.h., Amylin wirkt möglicherweise über die AP auf die anorektische Wirkung von CCK modulierend.

Neben der Erforschung der genauen Wirkungsorte von Amylin interessiert uns, welche Neurotransmitter an der Übermittlung des verzehrshemmenden Effekts von Amylin beteiligt sein könnten. Bisherige Untersuchungen ergaben, dass die anorektische Wirkung über das zentrale dopaminerge und histaminerge System vermittelt wird. Dopamin scheint an der Amylin-Wirkung über Dopamin-D_2-Rezeptoren beteiligt zu sein. Diese befinden sich zumindest zum Teil in der AP/NTS-Region des Hirnstamms. Histamin vermittelt die anorektische Wirkung über Histamin-H_1-Rezeptoren, vermutlich in Bereichen des HT, der reich an Histamin und H_1-Rezeptoren ist. Unsere Hypothese beläuft sich im Moment darauf, dass die durch Amylin induzierte Aktivierung von AP-Neuronen, welche der Vermittlung des anorektischen Effekts von peripherem Amylin zugrundeliegt, direkt oder indirekt zu einer erhöhten Histamin-Freisetzung im HT führt, welche dann den verzehrshemmenden Effekt von Amylin über eine Aktivierung von Histamin-H_1-Rezeptoren bewirkt.

Neben den genannten sind noch viele weitere Neurotransmitter im ZNS an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt. So steigern z.B. das Neuropeptid Y (NPY), Agouti-related peptide (AgRP), Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH) und Orexine die Nahrungsaufnahme, während Kokain- und Amphetamin-Regulated-Transcript (CART) und α-Melanozyten-stimulierendes-Hormon (α-MSH) sie hemmen. Welche dieser Peptide in welchen Hirnarealen auch bei Amylin eine Rolle spielen, ist Teil weiterer Studien. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Amylin die Expression von Orexin A und MCH, die beide stark verzehrssteigernd wirken, im lateralen HT hemmt. Mögliche Interaktionen dieser Systeme sind noch abzuklären.

Neben der kurzfristigen Sättigungs-Wirkung von Amylin vermutet man, dass Amylin auch eine Rolle bei der längerfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes

spielen könnte, denn im Prinzip erfüllt Amylin die Kriterien für ein sog. *lipostatisches Hormon*. Solche Hormone wirken als negative Feedback-Signale, das heisst, sie informieren das ZNS über die Grösse der Fettdepots und wirken selbst einer weiteren Zunahme der Energiedepots entgegen.

Als klassische Langzeitregulatoren für die Futteraufnahme und lipostatische Feedback-Signale gelten die beiden Hormone Leptin und Insulin, die zusammen den Energiehaushalt des Körpers und das Körpergewicht beeinflussen. Die Insulin- und Leptin-Plasmaspiegel reflektieren die Grösse der Fettdepots und sowohl Insulin als auch Leptin wirken über den HT verzehrsreduzierend. Der Plasma-Amylinspiegel ist bei Obesitas parallel zu demjenigen von Insulin erhöht. Da Amylin sowohl akut als auch chronisch verabreicht die Nahrungsaufnahme hemmt, könnte es ähnlich wie Insulin eine Rolle bei der langfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme sowie der Konstanthaltung des Körpergewichts spielen. Ob der kurzfristige und langfristige anorektische Effekt von Amylin auf die gleiche Weise vermittelt wird, bleibt abzuklären.

Seit kurzem widmen wir uns auch der näheren Untersuchung von Ghrelin, einem kürzlich entdeckten Peptidhormon. Ghrelin wird bei Nahrungsentzug aus der Magenschleimhaut in den Blutkreislauf abgegeben und ist primär an der Regulation der Wachstumshormon-Sekretion beteiligt. Es zeigte sich, dass Ghrelin aber auch die Futteraufnahme und das Körpergewicht im Tierversuch steigert und als funktioneller Antagonist von Leptin im Nucleus arcuatus des HT zu fungieren scheint. Ähnlich wie bei Leptin, Insulin und Amylin, ist der Ghrelin-Plasmaspiegel bei Obesitas verändert. Es wird daher vermutet, dass Ghrelin neben Insulin und Leptin auch eine Rolle bei der Langzeitregulation von Körpergewicht und Energiehaushalt spielen könnte. Weitere Untersuchungen zielen auf die Abklärung der an der Ghrelin-Wirkung beteiligten Neurone und mögliche Interaktionen von Amylin mit Ghrelin und Leptin. Dies auch auf Ebene der AP, da diese Hirnstruktur auch Rezeptoren für Ghrelin und Leptin enthält.

Ausblick

Wir konnten zeigen, dass Amylin als wichtiges Sättigungssignal fungiert. Dies ist besonders von Interesse in Anbetracht des verwandten Hormons Lachs-Kalzitonin (sCT), welches als starker Amylin-Agonist wirkt, und therapeutisch genutzt werden könnte. Aufgrund seiner irreversiblen Bindung an Amylin-Rezeptoren produziert eine einzelne Applikation von sCT einen besonders langanhaltenden verzehrshemmenden Effekt. Chronisch verabreicht führt sCT im Tierversuch zu einem langandauernden anorektischen Effekt mit Körpergewichtsreduktion und einer signifikanten Verminderung des Körperfettanteils. Diese Erkenntnisse sind angesichts der wachsenden Übergewichts-Problematik in der Bevölkerung zunehmend von Interesse.

Möglicherweise findet Amylin (bzw. ein nicht-amyloid bildendes Analogon) in Kombination mit Insulin künftig auch Verwendung in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ I sowie des schwergradigen Diabetes mellitus Typ II, bei welchen sowohl die Insulin- als auch die Amylin-Sekretion defizient sind. Da Amylin durch die Hemmung der Magenentleerung und der Glukagon-Sekretion der postprandialen Hyperglykämie entgegenwirkt, wirkt es auf diese Weise regulierend auf den Blutzuckerspiegel und unterstützt die Insulin-Wirkung.