

Neben Ernährung, Bewegung und psychosozialen Aspekten werden immer mehr neuroendokrinologische Faktoren als bedeutsam für die Ätiologie und Therapie der Adipositas erkannt. Endokrine Signale für Hunger und Sättigung gelangen in das Gehirn, das diese Signale mit Informationen der Sinne koordiniert und vorausschauend den Energiebedarf plant. Die komplexen Abläufe sind bei der Adipositas auf verschiedenen Ebenen gestört. Daraus resultierende Therapieoptionen lassen auf eine Steigerung der Erfolgsrate bei der Prävention und der Therapie der Adipositas hoffen.

Warum FDH allein nicht hilft

Neuroendokrinologische Aspekte der Adipositas



Prof. Dr. Olaf Adam
 Physiologikum
 Ernährungsmedizin
 Ludwig-Maximilians-
 Universität München
 Pettenkoferstr. 14
 80336 München
 E-Mail: olaf.adam
 @lrz.uni-
 muenchen.de

Einleitung

Die Adipositas ist während der letzten Jahrzehnte zu einer weltweiten Epidemie geworden und wird von der WHO als die größte Herausforderung für die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems in den nächsten 10 Jahren angesehen [1]. Gewichtsreduktionsprogramme haben seit den 1980er Jahren Konjunktur, die Leitlinien der Adipositasgesellschaften betonen immer mehr den interdisziplinären Ansatz der Adipositasprogramme, deren Erfolge bislang aber als nicht zufriedenstellend bezeichnet werden müssen: Die Erfolgsquote über einen therapeutisch relevanten Zeitraum von 5 Jahren liegt nicht über 10 % [2].

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass bekannte Symptome der Adipositas, wie fehlendes Hunger- und Sättigungsgefühl, mangelnde Dauer der Sättigung, aber auch das bekannte „underreporting“ beim Erstellen von Ernährungsprotokollen zum Teil auf neuroendokrinologischen Fehlfunktionen des Gehirns beruhen [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Erst die Berücksichtigung und Korrektur dieser zerebralen Fehlfunktion lässt auf eine dauerhafte Regulation des Körpergewichts hoffen.

Was macht uns dick?

Wir leben seit mehr als 40 Jahren in einer Überflussesgesellschaft mit der genetischen Ausrüstung aus der Steinzeit. Unser Ge-

hirn registriert wie damals vorausschauend alle möglichen Gefahren, die unser Leben bedrohen können. Die größte Gefahr für Leib und Leben war in der Steinzeit das Verhungern oder das Gefressenwerden. Dafür ist unser Gehirn bestens gerüstet, es hat aber keine Information, wie es mit dem unerschöpflichen Angebot hyperkalorischer Speisen umgehen soll. Die Bedrohung für Leib und Leben durch den Überfluss ist für die Steuerung der Nahrungsaufnahme im Gehirn unvorstellbar. Im Gegenteil, die aus der Steinzeit stammende Programmierung begünstigt immer die Anlage von Fettdepots und deren unnachgiebigen Erhalt. Bei den Übergewichtigen ist offenbar das langfristig angelegte System der Regulation der Nahrungsaufnahme überfordert, die Energiezufuhr wird nicht ausreichend begrenzt [9, 10].

Hunger entsteht im Gehirn

Hunger und Sättigung sind für das Gehirn genau definierte Begriffe. Durch neuroendokrinologische Signale erhält das Gehirn kontinuierlich Informationen über den aktuellen Energiehaushalt. Die Informationsverarbeitung erfolgt im Mittelhirn, ohne dass uns dies bewusst wird. Hochleistungssportler haben eine ständig erhöhte Energiezufuhr, die weitgehend vom Bewusstsein unabhängig erfolgt, ihr Appetit ist größer und die Sättigung wird später erreicht. Unterbricht ein Leistungssportler das Training, so bleibt die Energiezufuhr

Weitere Autoren:
 Dr. Yvonne Braun,
 Dr. Florian Lippl

Neuroendokrino-
logische Regel-
mechanismen, die für das Überleben
in der Frühzeit der Menschheit
(steinzeitliche Höhlenmalerei aus
Altamira, Nordspanien) wichtig waren,
entpuppen sich in Zeiten des Überflusses
als Mitursache für Adipositas



hoch und eine erhebliche Gewichtszunahme ist die Folge [11, 12].

In der Steinzeit waren sportliche Aktivitäten unüblich. Heute treiben wir Sport, um uns fit zu halten. Das ist als „Eustress“ günstig zu beurteilen. Wenn aber ein Übergewichtiger versucht sich bis zur Erschöpfung zu belasten um abzunehmen, so resultiert dies als „Disstress“ in der bekannten „Stressreaktion“ [13]. Wenn wir denken: „ich möchte etwas für meine Gesundheit tun und abnehmen“, so ist das günstig. Den Entschluss: „ich muss aber jetzt sofort viel abnehmen“ interpretiert das Unterbewusstsein hingegen als: „bald kommt die nächste Hungersnot“ und hieraus resultiert Disstress.

Das Unterbewusstsein reagiert auf diese Informationen immer so, wie es dies in der Steinzeit tat: das Notprogramm wird gestartet. Stresshormone werden ausgeschüttet und der Appetit wird an den vermuteten Mehrbedarf angeglichen. Mit dieser Reaktionsfolge lassen sich die differenzierten Regulationsmechanismen im Körper summarisch beschreiben. Die einzelnen Reaktionsfolgen sind sehr vielschichtig und umfassen unser Sehen, Fühlen, Denken und die Umwandlung dieser Nervenimpulse, welche in Änderungen von Hormonspiegeln resultiert; aber auch umgekehrt werden hormonelle Änderungen in steuernde Nervenimpulse umgewandelt [14].

Die Folgen der Fehlsteuerung dieser Signale sind für die Überflusgesellschaft dramatisch. Die Ausschüttung der Stresshormone bedingt ein vermehrtes Hungergefühl. Da heute

aber der Stress nicht in dem Kräfte verzehrenden Kampf mit wilden Tieren abgebaut wird, sondern wir meistens nur vom Chef zu noch mehr sitzender Tätigkeit verdammt werden, geht die Kalkulation des Gehirns

nicht auf. Die vom Gehirn angeforderte überschüssige Kalorienzufuhr ohne die körperliche Betätigung lässt uns zunehmen. Die über Jahrtausenden bewährte neuroendokrino-
logische Regulation versagt.

Neuroendokrino- logische Abläufe der Stressreaktion

Heute wissen wir, dass die komplexe Stressreaktion durch exakte neuroendokrino-
logische Abläufe in der Frühzeit der Menschheit optimal war. Der Blutdruck und der Blutzucker stiegen an, die Fettreserven wurden zur Energiebereitstellung in das Blut abgegeben, die Eiweißsynthese für Reparaturvorgänge eingestellt. Der ganze Stoffwechsel wurde auf optimale zerebrale und muskuläre Leistungsfähigkeit durch Aktivierung des Hormonsystems der Hypophysen-Nebennieren-Achse und des adrenergen (auf dem Stresshormon Adrenalin beruhenden) Systems eingestellt, hinzu kommt die morphinartige Wirkung des Endocannabinoid-Systems. Dieses besteht aus den Cannabinoidrezeptoren, den Endocannabinoiden und verwandten Enzymen. Im Zusammenwirken mit N-Oleylethanolamin, eine endocannabinoid-ähnliche körpereigene Substanz, entfaltet es seine Wirkungen nicht nur am Hypothalamus im Gehirn, sondern auch an peripheren Organen, wie im Fettgewebe und der Leber [15]. Das Endocannabinoid-System steht eng mit der so genannten **Belohnungsbahn** in Verbindung und scheint als ein physiologisches System die Nahrungsaufnahme, die Energiebilanz und den Fettstoffwechsel durch zentrale und periphere Mechanismen zu regeln.

Übergewicht ist mit einer Überaktivität des Endocannabinoid-Systems verbunden. Antagonisten dieses Systems sind als Schlankheitsmittel in Erprobung. Ein wirksames Schlankheitsmittel, Rimonabant, ist ein Antagonist an den CB1-Rezeptoren, die Endocannabinoiden binden. Bereits in der Phase 3 der Testung von Rimonabant kam es neben dem signifikanten Gewichtsverlust zur Abnahme des Taillenumfangs bei übergewichtigen und adipösen Patienten. Darüber hinaus wurden die weiteren Folgen der Stressreaktion durch Rimonabant, die Erhöhung von Blutzucker, Blutfetten und das erniedrigte HDL-Cholesterin, günstig beeinflusst. Rimonabant ist deshalb auch ein Mittel zur Diabetestherapie und zur Behandlung des metabolischen Syndroms bei Typ-2-Diabetikern. Gleichzeitig fiel allerdings eine hohe Selbstmordrate auf, die der Anlass war, dass Rimonabant in den USA nicht zugelassen wurde. Diese Erkenntnisse zeigen die **Komplexität neuroendokrino-
logischer Regelkreise**, bei denen punktuelle pharmakologische Interventionen endokrino-
logisch durchaus erwünschte Effekte haben können, bei denen aber auch unerwartete neurologische Effekte auftreten können [15, 16, 17].

Essen oder nicht essen – wer bestimmt das?

Unter halbwegs gleichmäßigen Alltagsbedingungen – also werktags arbeiten, am Wochenende faulenz, Einladungen, Sport oder Bergwandern – wird das Körpergewicht in einem Bereich von 0,5–1 % konstant gehalten. Die Konstanzhaltung der Körperenergie ist eine der vordringlichsten Aufgaben des Organismus und hat eine unmittelbare Bedeutung für die Lebenserhaltung [9]. Diese Tatsache verdeutlicht ebenfalls die Präzision, mit der das Gehirn auf Nahrungssignale reagiert und mit deren Schwankungen ausgleicht, die durch Essen, körperliche Arbeit oder Temperaturdifferenzen bedingt sind. Noch 1984 glaubte man an ein Sättigungszentrum im ventromedialen Hypothalamus, das durch vorübergehende Hemmung des Hungerzentrums die Nahrungsaufnahme des Organismus regulieren sollte.

Heute weiß man, dass die **Verantwortlichkeit für die Kontrolle des Energiehaushaltes bei verschiedenen Hirnregionen** liegt. Dies wird deutlich, wenn man bedenkt, dass so unterschiedliche Faktoren wie der Anblick und der Geruch leckerer Speisen, das Essen in Gesellschaft und die Atmosphäre, ja sogar die Höhe und auch der endgültige Verbleib der Wirtsrechnung wesentlichen Einfluss auf den Appetit haben [18, 19]. Aus dieser Aufzählung wird klar, dass sowohl Teile des Frontalhirns, in dem unser Denken lokalisiert ist, wie auch Teile des Hirnstammes, in denen unser Empfinden und das Langzeitgedächtnis gespeichert sind, sich die Verantwortung für die Energiezufuhr teilen.

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass der Hypothalamus ein wichtiges Zentrum der Gewichtsregulation ist und dabei eng mit dem Hippocampus verbunden ist. Hier wird ein Großteil unseres Verzehrverhaltens entschieden [20] (◆Abbildung 1). Im Hypothalamus und seiner Umgebung kennen wir 5 Regionen, die

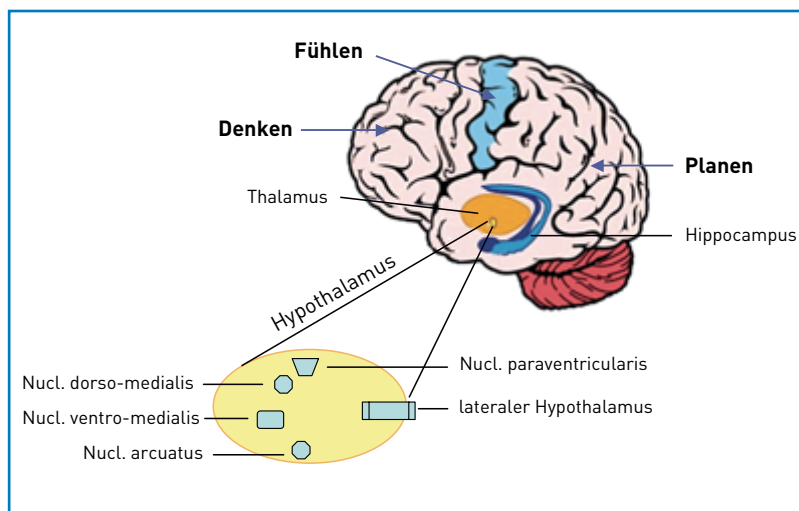


Abb. 1: Der Hypothalamus als wichtiges Zentrum der Gewichtsregulation

hauptsächlich, jedoch nicht ausschließlich, mit der Wahrnehmung von Energiesignalen aus dem Körper (Nucleus arcuatus), dem Sammeln und Filtern dieser Informationen (Nucleus paraventricularis, Nucleus ventromedialis), der Steuerung und Informationsverarbeitung von neuronalen Signalen (Nucleus dorsomedialis) und der Verteilung dieser Informationen zur weiteren Veranlassung an die verschiedensten Hirnteile durch Botenstoffe (lateraler Hypothalamus) befasst sind. Dieser Hirnregion ist die Steuerstelle übergeordnet, die den Schlaf-Wach-Rhythmus bestimmt [21].

Während der letzten Jahrzehnte hat das Wissen um Mediatoren und Rezeptoren, die im Hypothalamus wirksam sind, dramatisch zugenommen.

Ganz im Gegensatz zu unserem Verständnis, wie der Hypothalamus diese Signale auswertet, filtert und in Handlungsanweisungen umsetzt. Etwa 50 neuroendokrinologische Marker sind bisher in den Neuronen des Hypothalamus identifiziert worden und viele davon sind in die Regulation von Hunger und Sättigung eingebunden (eine Auswahl gibt ◆Tabelle 1).

Wir kennen heute eine Hierarchie der Hunger- und Sättigung regulierenden Signalverarbeitung. Im Hypothalamus (Nucleus supra-chiasmaticus) befindet sich die biologische Uhr, die die Lichtinformation von den Augen erhält und sie zum übrigen Körper bringt, um die physiologischen Abläufe den Gegebenheiten der Umwelt anzupassen. Die biologische Uhr steuert nicht nur den

Hunger	Sättigung
Neuropeptid-Y	Glucagonähnliches Peptid-1 (GLP-1)
Melanin konzentrierendes Hormon	α-Melanozyten stimulierendes Hormon
Orexin-A	Cholecystokin (CCK)
Galanin	Kokain- und Amphetamin regulieren des Transkript
Agouti-Gen bezogenes Protein	Corticotrophin freisetzender Faktor (CRF)
γ-Aminobuttersäure (GABA)	
Dynorphin	

Tab. 1: Neuronale Botenstoffe des Hypothalamus, die mit Hunger und Sättigung in Zusammenhang gebracht werden

Glossar:

Eustress = „guter Stress“, Belastungen (z. B. körperliche Aktivität, geistige Anforderungen), die für optimale physiologische Funktion eines Organismus fördernd sind.

Distress = „negativer Stress“, übersteigen die Belastungen (z. B. Lärm, Temperaturreize, Zeitdruck) eine gewisse Schwelle, haben sie negative Folgen für den Organismus

Neuroendokrinologie = Teildisziplin der Medizin, die sich mit den auf Hormonen basierenden (endokrinen) Regelmechanismen des Nervensystems befasst

Schlaf-Wach-Rhythmus über das autonome Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus), sondern auch den Blutdruck und nicht zuletzt Hunger und Sättigung. In der Literatur finden sich eindeutige Beweise, dass Störungen dieser biologischen Uhr mit einer Stressreaktion einhergehen und zu Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie disponieren [22].

Neuroendokrinologische Steuerung und Fehlsteuerung

Das komplexe Regelsystem zum Erhalt der Energiehomöostase des Körpers soll exemplarisch an drei Neurotransmittern dargestellt werden.

Neuropeptid Y (NPY) wird unter anderem in den Neuronen des hypothalamischen Nucleus arcuatus exprimiert, der mit wichtigen Appetit regulierenden Kernen wie dem Nucleus paraventricularis in Verbindung steht. NPY in diese Hirnregion appliziert, ist die schnellste Art, eine Adipositas zu erzeugen: es steigert den Appetit und hemmt die Thermogenese. Physiologisch wird die Biosynthese des NPY durch Hunger stimuliert, wahrscheinlich sind hierfür Leptin, Ghrelin und Insulin die Botenstoffe. Erwiesen ist, dass Leptin im Tierversuch und bei Normalgewichtigen für die Konstanzhaltung der Körperfettmasse als sehr bedeutsam erwiesen hat [3]. In neuerer Zeit wird NPY mit der ernährungsabhängig induzierten Adipositas in Zusammenhang gebracht. Man hat entdeckt, dass eine ständig überhöhte Nahrungszufuhr die Signale des Nucleus arcuatus abschwächt, jedoch keinen Einfluss auf die NPY-Expression im Nucleus dorsomedialis hat. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass der Leptinrezeptor im Nucleus arcuatus mit NPY coexprimiert wird. Die Leptin unabhängige Expression von NPY im N. dorsomedialis könnte für den verstärkten Hunger und die deshalb zunehmende Adipositas verantwortlich sein [9, 23].

Die NPY exprimierenden Neuronen des Nucleus arcuatus sind im Hypothalamus strategisch hervorragend

positioniert, um eine Vielzahl ernährungsabhängiger (z. B. aus dem Magen-Darm-Trakt) und neuronaler Signale (Riechen, Denken, Sehen, Schmecken) zu verknüpfen und mit anderen neuronalen Systemen zu interagieren [24]. An dieser Stelle gelangt ebenfalls das Leptin in das Gehirn, um die Expression von NPY im Nucleus arcuatus zu hemmen [25].

Die zentralnervöse Wirkung des Insulins entspricht der des Leptins. Schon vor der Entdeckung des Leptins wurde deshalb Insulin als Signalstoff der Körperfettmasse identifiziert [26]. Leptin besitzt eine weitere Funktion, die bei der Adipositas eine Rolle spielt: niedrige Spiegel des Leptins sind mit einer depressiven Stimmungslage verbunden [27]. Sowohl eine Verminderung des Insulins und des Leptins im Hungerzustand wie auch eine Leptinresistenz beim metabolischen Syndrom können depressive Verstimmungen auslösen [8]. Dementsprechend sind Maßnahmen zur Regulierung neuroendokriner Dysbalancen vielschichtig, aber zum Erfolg einer langfristigen Gewichtsreduktion unabdingbar [28].

Ähnlich in der Wirkung, aber unterschiedlich in der Steuerung ist das **Melanocortin-System**. Leptin wirkt offenbar als Stimulus des Melanocortins, beide Faktoren wirken anorexigen (appetit hemmend) und fördern die Gewichtsabnahme. Dabei scheint Melanocortin einige der zentralen Wirkungen des Leptins zu vermitteln, möglicherweise auch dessen psychische Wirkung. Die Melanocortine werden alle aus einem gemeinsamen Precursor gebildet, haben aber unterschiedliche Rezeptoren, die im gesamten Gehirn verbreitet sind. Die Bedeutung und die Wirkung des Melanocortins blieben lange Zeit unklar. Erst die Entdeckung des Agouti-Proteins brachte Licht in das Dunkel. Dieses Protein antagonisiert die Wirkung des wichtigsten Melanocortin-metaboliten (α -MSH), der eines der bedeutendsten Signale für die Beendigung der Nahrungsaufnahme darstellt [29, 30]. **Mutationen im Mela-**

nocortinsystem sind beim Menschen und bei Mäusen die häufigste genetische Grundlage von Übergewicht [31, 32]

Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Wirkung des α -MSH wahrscheinlich primär durch die Bindung an das Agouti-Protein gehemmt ist und seine Wirkung erst einsetzt, nachdem MSH durch proteolytische Spaltung freigesetzt wurde. Von großem Interesse ist auch die Interaktion mit NPY. Untersuchungen weisen darauf hin, dass NPY, welches eine Hyperphagie erzeugt, gleichzeitig die Antagonisierung des Melanocortins durch das Agouti-Protein fördert [33]. Bei Mäusen führt eine Hemmung der Expression des Agouti-Proteins zu dessen ektopischer Bildung im Hypothalamus [29]. Sollten sich diese Zusammenhänge auch beim Menschen zeigen lassen, so könnte das eventuell ein weiterer Hinweis auf die Störung von Sättigungssignalen durch Überernährung sein.

Fördernd auf die Nahrungszufuhr wirken die **Orexine A und B**. Sie werden in unmittelbarer Nachbarschaft des Melanocortins gebildet und interagieren mit Leptin und NPY [34]. Zwar ist die Bildung der Orexine auf den lateralen Hypothalamus beschränkt, die sehr spezifischen Rezeptoren (im nanomolekularen Bereich) finden sich aber weit verstreut im gesamten Gehirn [35]. Die Aktivierung dieser Rezeptoren bewirkt postsynaptisch durch eine Erhöhung der Calciumkonzentration und präsynaptisch durch die Regulierung der Glutamat- oder der γ -Aminobuttersäure (GABA)-Konzentration eine Steigerung der synaptischen Aktivität [36].

Möglicherweise wird diese umfassende Aktivität der Orexine durch die direkte Sekretion in den Liquor ermöglicht, wo die Orexine mit anderen Appetit regulierenden Faktoren (z. B. Leptin und Insulin) interagieren können. Diese rasche weite Verteilung der Orexine könnte ihre Bedeutung als Steuersignale erklären.

Glossar:

Exprimieren/Expression = die (oft zelltyp-spezifische) Synthese von Proteinen (Enzymen, Peptidhormonen etc.) anhand der chromosomalen Information (Genexpression)

Synapse = Kontaktstelle von Nervenaufläufers mit anderen Zellen (andere Nervenzellen, Muskelzellen etc.). Hier findet die Erregungsübertragung i. d. R. auf chemischem Wege durch Ausschüttung von sog. Neurotransmittern in den „synaptischen Spalt“ statt und kann auf vielfältige Weise moduliert werden (s. Text)

Precursor = Vorläufer, die erst in die Wirkform umgewandelt werden

Offenbar entfalten Orexine ihre stimulierende Wirkung auf die Nahrungsaufnahme nur während der Lichtphase [37]. In diesem Zusammenhang können Orexine auf andere autonome Systeme, wie die Blutdruckregulation, die Aktivität endokriner Organe und auf die Sekretion von Hormonen Einfluss nehmen.

Grundzüge der vorausschauenden Energieplanung des Gehirns

Die genaue Kenntnis der aktuellen Energieversorgung erlaubt dem Gehirn noch nicht die vorausschauende Planung der Energiezufuhr. Hierzu sind präzise gespeicherte Langzeiterfahrungen und eine Differentialanalyse der eintreffenden Signale erforderlich. Sowohl die Häufigkeit der Nahrungszufuhr, die verzehrte Menge und deren Zusammensetzung erlauben dem Gehirn eine Planung der erforderlichen Zufuhr (◆Abbildung 1). Die willentliche Planung des Großhirns (z. B. „morgen gehe ich Bergsteigen“) liefert dem Gehirn die Informationen, ob eine größere Kraftanstrengung während der nächsten Tage eine vermehrte Nahrungszufuhr notwendig macht. Dies geschieht unbewusst, zur Verarbeitung der differenzierten und sehr unterschiedlichen Signale dient offenbar der Hippocampus (◆Abbildung 1).

Die Forschung der letzten Jahre deutet darauf hin, dass die individuelle Programmierung des Hippocampus durch die Lebensgewohnheiten lebenslang optimiert wird, indem neuroendokrinologische Signale der Nahrungszufuhr in eine Adaptation des Verzehrverhaltens umgesetzt werden, die zur Steigerung oder Verminderung der Nahrungsmenge führt. Damit ist unter physiologischen Bedingungen das Gehirn in der Lage, vorausschauend die erforderliche Nahrungszufuhr zu kalkulieren und die Energiebilanz ausgeglichen zu halten. Erst die Störung dieser Regelkreise, wodurch Sättigungssignale nicht mehr erkannt und vermehrt (falsche) Hungersignale vom Gehirn



Bei stark Übergewichtigen werden die Signale für Sättigung vom Gehirn nicht mehr wahrgenommen, während Hungersignale ungeschwächt bleiben. Das Gehirn kann die vorhandenen Vorräte nicht mehr abschätzen.

wahrgenommen werden, bringt die Energiehomöostase aus dem Gleichgewicht und lässt das Körpergewicht ansteigen. Das kann durch psychische Faktoren, wie Stresssituationen erfolgen, aber möglicherweise auch durch eine längerfristige Überernährung [38]

Warum FDH allein nicht funktioniert

Ab einem krankhaft erhöhten Body-Mass-Index kann es zum fortschreitenden Versagen neuroendokriner Regelkreise kommen. Wie das pathophysiologisch abläuft, ist weitgehend unbekannt und unbewiesen. Diskutiert werden die ektope Bildung Hunger erzeugender Signale (wie im Abschnitt über neuroendokrinologische Steuerung und Fehlsteuerung für das NPY und das Agouti-Protein beschrieben), die Abschottung der Blut-Liquor-Schranke für Sättigungssignale und eine Resistenzentwicklung peripherer Zellen und des Gehirns für diese Signale. Die Folge all dieser Prozesse ist das Nichtwahrnehmen von Sättigungssignalen. Jeder Ernährungstherapeut kennt die Versicherung der Übergewichtigen:

„Ich habe nie Hunger und esse kaum etwas. Ich kann mir nicht denken, wovon ich so dick geworden bin.“ Es gibt zahlreiche psychologische Erklärungsmöglichkeiten für diesen Satz, eine wichtige Begründung ist aber sicher das **Nichtwahrnehmen der Sättigungssignale**. Fast regelmäßig beobachten wir bei unseren Kursen zur Gewichtsreduktion, dass – nachdem das Gewicht um etwa 10 % reduziert wurde – plötzlich geäußert wird: „Jetzt erkenne ich erst die Portionen, die ich früher gegessen habe.“ Wir haben deshalb begonnen, ein entsprechendes Wahrnehmungstraining in unsere Kurse einzubauen und vermitteln es auch bei den train-the-trainer Kursen. Im Rahmen der Qualitätssicherung haben wir diesen Teil des Gewichtsreduktionsprogrammes evaluiert und konnten feststellen, dass alle Teilnehmer davon profitieren konnten. So lange kein Bewusstsein für die verzehrte Nahrungsmenge entstehen kann, sind Ermahnungen zur reduzierten Nahrungsaufnahme kaum hilfreich. Unsere Untersuchungen haben sogar gezeigt, dass stark übergewichtige Personen oftmals keine Erinnerung an vorausgegangene Mahlzeiten haben.

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der neuroendokrinen Forschung höchst interessant. Es konnte gezeigt werden, dass Typ-2-Diabetiker eine deutlich eingeschränkte Wahrnehmung haben, die vom Ausmaß des arteriosklerotischen Prozesses unabhängig ist. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass nicht die Einstellung des Diabetes, sondern die durch das Übergewicht ausgelöste Insulinresistenz für die verminderte Hirnfunktion verantwortlich ist [8, 39, 40]. Als morphologisches Substrat für die festgestellten Erinnerungslücken fand sich bei diesen Personen eine statistisch signifikante Verkleinerung des Hippocampus [41]. Diese kognitiven Defizite sind eine mögliche Erklärung des aus zahllosen Ernährungsprotokollen bekannten „under-reporting“ von Adipösen.

Neben den oben erwähnten neurokognitiven Trainingseinheiten im Rahmen einer Gewichtsreduktion scheint auch die körperliche Aktivität von besonderer Bedeutung. Multidisziplinäre Berichte haben die günstigen Wirkungen körperlicher Aktivität im Rahmen eines Programms zur Gewichtsreduktion eindrücklich dargestellt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität nicht nur die Kondition und körperliche Verfassung verbessert, sondern auch die Gehirnleistung steigert und die Wahrnehmung verbessert [42]. Unsere erfolgreich therapierten Adipösen geben auch an, dass ihre kognitiven Fähigkeiten sich durch die Gewichtsabnahme gebessert haben. Aufgabe der Forschung wird es sein, diese Zusammenhänge weiter aufzudecken, um eine effiziente Gewichtskontrolle auch für Patienten mit gestörter neuroendokriner Funktion zu ermöglichen.

Für die Praxis bedeutet dies, dass Gewichtsreduktionskurse nicht in Form von zeitlich limitierten Kuren durchgeführt werden sollten. Fast jede Änderung des Körpergewichtes bedingt eine Gegenregulation, die mindestens das ursprüngliche Gewicht wieder herstellt. Die Behandlung des Übergewichtes bedarf nicht nur einer

dauerhaften Änderung der Lebensgewohnheiten sondern auch der Normalisierung neuroendokriner Signale, um erfolgreich zu sein.

Literatur

1. World Health Organ Tech Rep Ser 894:i-xii, 1–253, 2000 World Health Organ Tech Rep Ser. 894:i-xii, 1–253, 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.*
2. Avenell A, Broom J, Brown TJ et al. (2004) *Long-term effects and economic consequences of treatments for obesity. Health Technology Assessment Vol. 8, No. 21*
3. Jéquier E (2002) *Leptin signalling, adiposity, and energy balance. Ann N Y Acad Sci 967: 397–388*
4. Lippl F, Erdmann J, Lichter N et al. (2008) *Relation of Plasma Obestatin Levels to BMI, Gender, Age and Insulin. Horm Metab Res Jul 11. [Epub ahead of print]*
5. Erdmann J, Leibl M, Wagenpfeil S et al. (2006): *Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. Regul Pept Jul 15;135(1–2):23–9*
6. Erdmann J, Hebeisen Y, Lippl F et al. (2007) *Food intake and plasma ghrelin response during potato-, rice- and pasta-rich test meals. Eur J Nutr 46(4): 196–203*
7. Führer D, Zysset S, Stumvoll M (2008): *Brain activity in hunger and satiety. An exploratory visual stimulated fMRI Study. Obesity (Silver Spring) May;16(5): 945–50. Epub 2008 Feb 21.*
8. Reagan LP (2007): *Insulin signalling effects on memory and mood. Curr Opin Pharmacol 6:633–637*
9. Cuntz U (2002) *Das homöostatische Prinzip und der „frei Wille“ des Menschen- biologische und physiologische Grundlagen der Adipositasbehandlung. Verhaltenstherapie 12: 268–277*
10. Speakman JR (2004) *Obesity: The integrated roles of environment and genetics. J Nutr 134: 2090S–2105S*
11. Saarni SE, Rissanen A, Sarna S et al. (2006) *Weight cycling of athletes and subsequent weight gain in middleage. Int J Obes (Lond) Nov;30(11): 1639–44. Epub 2006 Mar 28.*
12. Dey SK, Ghosh C, Debray P, Chatterjee M (2002): *Coronary artery disease risk factors & their association with physical activity in older athletes. J Cardiovasc Risk Dec;9(6): 383–92.*
13. Tamashiro KL, Hegerman MA, Nguyen MM et al. (2007) *Dynamic body weight and body composition changes in response to subordination stress. Physiol Behav. 91(4): 440–448*
14. Morrison CD, Berthoud HR (2007) *Neurobiology of nutrition and obesity. Nutr Rev 65: 517–534*
15. Wang J, Ueda N. (2008) *Role of the endocannabinoid system in metabolic control. Curr Opin Nephrol Hypertens 17(1): 1–10. 2d*
16. Steinberg BA, Cannon CP. (2007) *Cannabinoid-1 receptor blockade in cardiometabolic risk reduction: safety, tolerability, and therapeutic potential. Am J Cardiol 17;100(12A): 27P–32P*
17. Nilsson PM (2008) *Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality? What is the controversy about? Diabetes Care 31 Suppl 2: S278–283*
18. Hill JO & Peters JC (1998): *Environmental contributions to the obesity epidemic. Science 280: 1371–1373*
19. Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW (1998): *Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science 280: 1378–1382*
20. Davidson TL, Kanoski SE, Schier LA et al. (2007) *A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. Curr Opin Pharm 7: 613–616*
21. Bernardis LL & Bellinger LL (1996) *The lateral hypothalamic area revisited: Ingestion behaviour. Neuroscience and Biobehavior Reviews 20: 189–287*
22. Ruiter M, Buijs RM, Kalsbeek A (2006) *Hormones and the autonomic nervous system are involved in suprachiasmatic nucleus modulation of glucose homeostasis. Curr Diabetes Rev 2: 213–126*
23. Bi S (2007) *Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in en-*

Zusammenfassung

Langzeitresultate der Gewichtsreduktionsprogramme sind unbefriedigend, da nur etwa 10% der Teilnehmer dauerhaft ihr Zielgewicht erreichen. Die Adipositas ist weltweit zur größten Herausforderung des Gesundheitswesens geworden, mit immensen Folgekosten. Deshalb hat sich die Forschung der letzten Jahrzehnte auf dieses Gebiet der Ernährungstherapie konzentriert. Dabei hat sich gezeigt, dass mangelnde Bewegung, falsche Ernährung und psychosoziale Aspekte nur ein Teil der komplexen Ätiologie der Adipositas sind. Ebenfalls wichtig sind neuroendokrinologische Störungen, da sie entscheidend Hunger und Sättigung beeinflussen. Durch Adipositas kann das Gefühl für Hunger und Sättigung auf verschiedenen Ebenen gestört sein. Die Berücksichtigung daraus resultierender Therapiekonzepte lässt auf eine erfolgreichere Therapie und Prophylaxe der Adipositas hoffen.

Summary

Why FDH alone does not help

Neuroendocrinological aspects of obesity

Olaf Adam, Yvonne Braun, Florian Lippl, München

Long-term results of weight reduction programs are disappointing, as only about 10% of the participants ultimately keep the desired weight. Obesity and its consequences cause immense costs and have become the greatest challenge for public health systems. This is why research in the past decades has focused on this field of nutritional therapy. It has become clear that low physical activity, unfavourable eating behaviour, and psychosocial aspects make up only one part of the complex aetiology of obesity. Neuroendocrine factors are just as important, as they effectively regulate appetite and satiety. Obesity can disturb the regulation of appetite and satiety at different levels. Therapeutic approaches emerging from this research can help to improve the outcome of the treatment and prophylaxis of obesity.

Key words: regulation of hunger and satiety, weight reduction programmes, leptin, neuropeptides, orexins, satiety signals

Ernährungs Umschau 55 [2008] S. 648–654

ergy homeostasis. *Peptides* 28: 352–356

24. Dryden S, Frankish H, Wang Q & Williams G (1994): *Neuropeptide Y and energy balance: One way ahead for the treatment of obesity*. *European Journal of clinical Investigation* 24: 293–308
25. Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K et al. (1997) *Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat*. *Diabetes* 46: 335–341
26. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG et al. (1992) *Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance*. *Endocrine Reviews* 13: 387–414
27. Lu XY (2007) *The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?* *Curr Opin Pharmacol* 7: 648–652
28. Adam O, Ullmann M: *Schlank ohne Hunger*. Gräfe und Unzer Verlag GmbH, München, 2008
29. Williams G, Harrold JA, Cutler DJ (2000) *The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box*. *Proc Nutr Soc* 59(3): 385–396
30. Biebermann H, Castaneda TR, van Landeghem F et al. (2006): *A role for β -melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation*. *Cell metabolism* 3: 141–146
31. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A (1998): *Severe early onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans*. *Nat Genet* 19:155-157
32. Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U (1999): *Obesity in mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral Melanocortin*. *Nat Med* 9:1066-1070
33. Fuxe K, Tinner B, Caberlotto Let al. (1997) *NPY Y1 receptor like immunoreactivity exists in a subpopulation of beta-endorphin immunoreactive nerve cells in the arcuate nucleus: A double immunolabelling analysis in the rat*. *Neuroscience Letters* 225: 49–52
34. Horvath TL, Diano S, van den Pohl AN (1999) *Synaptic interaction between the hypocretin (Orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: A novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations*. *Journal of Neuroscience* 19: 1072–1087
35. Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ et al. (1998) *Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain*. *FEBS Letters* 438: 71–75
36. van den Pohl AN, Gao X-B, Obrietan K et al. (1998) *Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin*. *Journal of Neuroscience* 19: 7962–7971
37. Haynes AC, Jackson B, Overend P et al. (1999) *Effects of single and chronic ICV administration of the orexins on feeding in the rat*. *Peptides* 20: 1099–1105
38. Fehm HL, Kern W, Peters A (2006) *The selfish brain: competition for energy resources*. *Prog Brain Res*. 153:129–140
39. Starr VL, Convit A (2007) *Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain*. *Curr Opin Pharmacol* 7(6): 638–642
40. Vanhanen M, Koivisto K, Karjalainen L et al. (1997): *Risk for non-insulin-dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function*. *Neuroreport* 8: 1527–1530
41. Gold SM, Dziobek I, Sweat V et al. (2007) *Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes*. *Diabetologia* 50(4): 711–719
42. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF (2008) *Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition*. *Nat Rev Neurosci* 9(1): 58–65