

Originalarbeiten

Zentralnervöse Appetitregulation: Mechanismen und Bedeutung für die Entstehung der Adipositas

H. Lehnert, J. Schrezenmeir und J. Beyer

III. Medizinische Klinik der Universität Mainz, Innere Medizin – Endokrinologie, Mainz

Zusammenfassung: Ziel dieser Ausführungen soll es sein, die Komplexität zentralnervöser Mechanismen bei der Appetitkontrolle zu skizzieren und damit zu verdeutlichen, daß es hier sicher nicht einen solitären Ansatz zur Erklärung der Nahrungswahl und -aufnahme gibt und damit auch nicht für die Erklärung von Eßstörungen.

Die beschriebenen Neurotransmitter und Neurohormone sind eher im Sinne von Neuromodulatoren beteiligt an der Regulation des Eßverhaltens; da sie miteinander interagieren, kann man sich ähnlich wie bei anderen physiologischen hierarchischen Systemen (z. B. der Blutgerinnung) hier auch eine Kaskade von neuroendokrinen Veränderungen vorstellen. Von größter Bedeutung ist, daß weder das gastrointestinale noch das zentralnervöse System hier autonome Steuerorgane sind, sondern sich gegenseitig beeinflussen.

Einen sicheren Ansatzpunkt aus diesen Erkenntnissen heraus für z. B. die Behandlung der Adipositas haben wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht, vielversprechend ist ohne Frage die mögliche Beeinflussung des serotoninergen Systems, hier sind aber noch weitere Grundlagenuntersuchungen (insbesondere zur Frage der Nahrungsselektion) dringend notwendig.

Letztlich können wir das Eßverhalten natürlich nicht auf eine neuroendokrine Ebene reduzieren und es von Umweltereignissen und intrapsychischen Vorgängen und Wahrnehmungen (Hunger, Geschmackswahrnehmung, erlerntes Eßverhalten) trennen. Nahrungswahl und -aufnahme ist ohne Frage eine biopsychologische Verhaltensweise, so daß die geschilderten neurobiologischen Mechanismen nicht nur Ursache, sondern auch Folge sein können.

Summary: This review focuses on neurotransmitter and neuropeptide actions on food ingestion, as well as on some of the mechanisms that may lead to the development and maintenance of obesity. In particular, the role of hypothalamic amines (catecholamines, serotonin) in appetite control is described. Thus, hypothalamic noradrenaline appears to stimulate food intake, while an enhanced brain serotonergic neurotransmission leads to a suppression of food ingestion, preferentially of carbohydrate intake. The involvement of brain serotonin neurons in appetite control is most attractive, since serotonin synthesis and release is readily affected by either precursor loading (i.e., l-tryptophan) or pharmacological manipulation (e.g., drugs such as fenfluramine or fluoxitene). Recent data now suggest that at least a subgroup of obese patients is characterized by a disturbed serotonergic

neurotransmission, thus exhibiting behaviors such as carbohydrate craving. Among neuropeptides involved in appetite control, the most attractive candidate appears to be corticotropin-releasing hormone which is released by neurons of the paraventricular nucleus and produces a stress-like activation of the organism, and has a strong appetite-suppressant effect.

Schlüsselwörter: Adipositas, Appetitverhalten, langkettige Aminosäuren, Serotonin, Peptidhormone

Key words: obesity, appetite, large neutral amino acids, serotonin, peptide hormones

Einleitung

Die zentralnervöse Regulation der Appetitkontrolle und Nahrungsaufnahme ist ein außerordentlich komplexer Vorgang. Das Überleben des Organismus wird erst garantiert durch eine adäquate Zufuhr von Nährstoffen und davon abhängigen metabolischen Prozessen, so daß die Vielzahl der an diesem Vorgang beteiligten neuralen Strukturen nicht überraschen kann. Nicht zuletzt, da die Nahrungszufuhr von der Integration unterschiedlicher Prozesse, so z.B. der sensorischen Wahrnehmung, kognitiven Entscheidungsprozessen und motorischer Nahrungsaufnahme abhängt, sind eine Reihe ganz unterschiedlicher neuroendokriner und neurochemischer Parameter hieran beteiligt. Auf der Kostenseite dieses phylogenetisch zunehmend umfangreicher gewordenen Verhaltens stehen beim Menschen solche Störungen, die sich antithetisch zur homöostatischen Bedeutung der Nahrungsaufnahme verhalten. Solche Störungen umfassen z. B. die Anorexie, die Bulimie und auch Formen der Adipositas, die sämtlich ein erhebliches Problem für die menschliche Gesundheit darstellen.

Einige dieser grundlegenden Mechanismen für die Appetitkontrolle und deren mögliche Störvariablen sollen ausgewählt im folgenden vorgestellt werden. Exemplarisch soll dabei auf die Bedeutung zentraler noradrenerger und serotoninerger Systeme und deren Abhängigkeit von Makro- und Mikronährstoffen eingegangen werden, darüber hinaus sollen kurSORisch Interaktionen gastrointestinaler und zentralnervöser Peptidhormone in ihrer Bedeutung für das Ernährungsverhalten beschrieben werden.

Bedeutung zentralnervöser Amine für die Appetitregulation

Traditionell werden auf hypothalamischer Ebene zwei für die Appetitregulation bedeutsame Zentren unterschieden: eine ventromediale Kerngruppe, die als Sättigungsareal bezeichnet wird, da z. B. elektrische Stimulation dieses Areals ein Sistieren der Nahrungsaufnahme und katabole Reaktionen (z. B. Aktivierung der Glykolyse und Verminderung der Magensäuresekretion) bewirkt, und eine ventrolaterale Kerngruppe, die als Appetitareal bezeichnet wird, da Stimulation hier eine vermehrte Nahrungsaufnahme und anabole Reaktionen (z. B. Insulinsekretion, Magensäuresekretion) hervorruft. Vice versa führt im Tierexperiment eine Läsion des ventromedialen Hypothalamus zu Hyperphagie und Fettsucht,

eine Läsion des ventrolateralen Hypothalamus zu Kachexie (1, 2). Darüber hinaus entspricht der ventrolaterale Hypothalamus dem sogenannten Belohnungsareal, d. h., eine Reaktion, die zu einer elektrischen Stimulation dieses Areals führt, wird schneller erlernbar. Eine Reaktion, die zu einem als angenehm empfundenen Reiz führt, würde also auch zu einer Appetitzunahme führen. Die Beschreibung von Neurotransmittersystemen, die diese hypothalamischen Areale kontrollieren, hat nun subtilere Beschreibungen der Appetitkontrolle ermöglicht. So führt über eine Aktivierung von postsynaptischen Alpha-2-Rezeptoren die Injektion von Noradrenalin in den Nucleus paraventricularis (PVN) tierexperimentell zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme (3). Umgekehrt führen Läsionen des PVN zu einer verminderten Nahrungsaufnahme. Wesentliche Funktion dieses Systems scheint es eher zu sein, den Umfang der Mahlzeit als die Frequenz zu erhöhen (4). Diese tierexperimentellen Daten können möglicherweise erklären, warum unter antidepressiver Therapie es häufig zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme und auch einem ausgeprägten Kohlenhydrathunger kommen kann. Grund dafür ist möglicherweise eine Hochregulierung von Alpha-2-Rezeptoren und die Stimulation des noradrenergen Inputs des PVN (5). Wie weiter unten diskutiert wird, ist die vermehrte Nahrungszufuhr nach Aktivierung noradrenerger Rezeptoren möglicherweise Ausdruck einer Inhibition der Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) durch hypothalamisches Noradrenalin. CRH repräsentiert einen der physiologisch potentesten Appetithemmern.

Interessanterweise bestehen reziproke Beziehungen zwischen der hypothalamischen, noradrenergen, neuronalen Aktivität und Blutglukosespiegeln. Experimentelle Manöver zur Erhöhung der noradrenergen Aktivität auf der Ebene des medialen Hypothalamus sind häufig assoziiert mit einer Hyperglykämie, die via negatives Feedback von hypothalamischen Glukorezeptoren wahrgenommen wird und zu einer Downregulierung noradrenerger Rezeptoren führt. Die Folge nun ist eine reduzierte hepatische Glukoneogenese. Ähnliche Beziehungen bestehen auch zwischen einer postprandialen Hyperinsulinämie und noradrenerger Aktivität (6). Diese Beziehungen zwischen Blutglukose und Insulinspiegeln sowie hypothalamischem Noradrenalin weisen insofern auf ein bedeutsames Feedback-System hin, da durch Stimulation der Alpha-2-Rezeptoren überwiegend eine vermehrte Kohlenhydrataufnahme bewirkt wird, die durch die oben geschilderten Zusammenhänge dann wieder sich selbst terminiert.

Neben dem zentralen noradrenergen System sind es vor allem serotoninerge Neurone, die für die Nahrungszufuhr und möglicherweise auch für die Nährstoffselektion eine große Rolle spielen. Grundlegend für spätere Hypothesen für den Zusammenhang zwischen zentralnervösem Serotonin und Nahrungswahl war die Beobachtung, daß die zentralnervöse Serotonin synthese sowohl abhängig war von der Verfügbarkeit ihrer Vorstufe, der langkettigen neutralen Aminosäure L-Tryptophan, wie auch von definierten Nahrungskompositionen. Der Neurotransmitter Serotonin entsteht aus L-Tryptophan durch Hydroxylierung zu 5-Hydroxytryptophan und anschließende Dekarboxylierung durch das ubiquitäre Enzym, die L-Aminosäuren-Dekarboxylase. Da das geschwindigkeitsbestimmende Enzym Tryptophan-Hydroxylase eine vergleichsweise hohe Michaelis-

Konstante für Tryptophan von etwa 3×10^{-5} M besitzt (7), ist unter normalen Bedingungen dieses Enzym nicht substratgesättigt. Eine Erhöhung der Konzentration zirkulierenden Tryptophans führt damit in jedem Fall zu einer gesteigerten zentralnervösen Serotonin synthese (8, 9, 10). Die zentralnervöse Verfügbarkeit von Tryptophan kann noch gesteigert werden, wenn Tryptophan in Verbindung mit einer kohlenhydratreichen Mahlzeit eingenommen wird. Der Grund hierfür liegt wesentlich in einer insulininduzierten Aufnahme anderer langkettiger neutraler Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Valin) in die quergestreifte Muskulatur. Diese Aminosäuren konkurrieren mit Tryptophan um ein Transportmolekül an der Blut-Hirn-Schranke und besitzen eine vergleichbare Affinität zu diesem Carrier (11). Tryptophan kann im Gegensatz zu diesen konkurrierenden Aminosäuren im Plasma an Albumin gebunden werden (12), so daß es in dieser Form nicht für den Transport in die quergestreifte Muskulatur zur Verfügung steht.

Darüber hinaus kann Insulin als antilipolytisches Hormon den Transfer freier Fettsäuren von Albumin zu Fettzellen stimulieren und so den Fett säuregehalt von Albumin erniedrigen – hierdurch wird die Affinität von Albumin für Tryptophan erhöht (13). Albumingebundenes Tryptophan vermag ebenso wie freies Tryptophan in Folge einer höheren Affinität des Carriers die Blut-Hirn-Schranke zu durchqueren. Diese Mechanismen erklären die außerordentlich große Abhängigkeit der zentralnervösen Verfügbarkeit von Tryptophan und damit der Serotonin synthese von

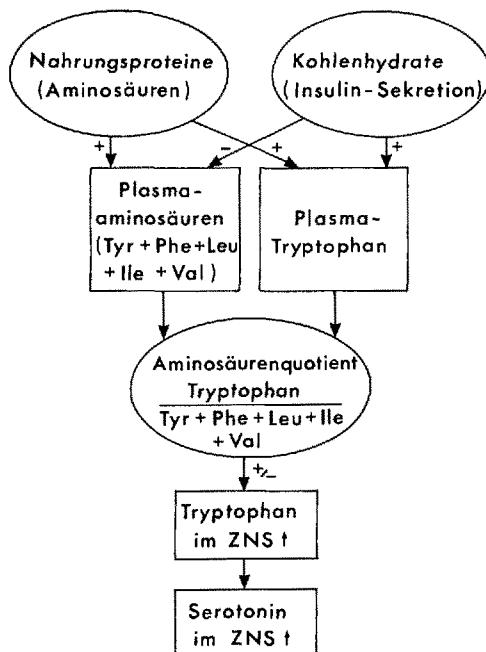


Abb. 1. Einfluß von Makronährstoffen und Mahlzeitenkomposition auf die zentralnervöse Serotonin synthese.

unterschiedlichen Mahlzeiten; dies macht auch verständlich, daß eine proteinreiche Mahlzeit über eine Konzentrationserhöhung der konkurrierenden Aminosäuren die Tryptophanverfügbarkeit für das Zentralnervensystem erniedrigt (Abb. 1). Dies wird reflektiert durch einen deutlich erniedrigten Quotienten von Tryptophan zu den anderen langkettigen neutralen Aminosäuren im Plasma nach einer proteinreichen Mahlzeit, da Tryptophan mit etwa 1–1,5 % nur einen geringen Anteil der Nahrungsproteine ausmacht.

Die Plasma-Tryptophan-Quotienten betragen bei Normalpersonen etwa zwischen 0,06 und 0,16 (14, 15), im wesentlichen in Abhängigkeit von dem Abstand zu und der Komposition der vorausgegangenen Mahlzeit. Erniedrigte Tryptophanquotienten werden häufig bei übergewichtigen Patienten möglicherweise als Ausdruck einer Hyperinsulinämie mit peripherer Insulinresistenz beobachtet (16).

Hinweise dafür, daß eine Erhöhung der serotoninergen Neurotransmission nicht nur zu einer verminderten Nahrungsaufnahme per se, sondern auch zu einer veränderten Nahrungsauswahl führen kann, kamen zunächst aus Tierexperimenten, bei denen eine verminderte Aufnahme von Kohlenhydraten nach Gabe serotoninagonistischer Medikamente gefunden wurde (17). Einen ähnlichen suppressiven Effekt auf die Zufuhr von Kohlenhydraten hat ein erhöhter Kohlenhydratanteil der vorausgegangenen Testmahlzeit (18), während eine proteinreiche Mahlzeit den gegenteiligen Effekt besitzt (19).

Daß eine erhöhte serotoninerge Neurotransmission auch beim Menschen einen ähnlichen Effekt auf die Nahrungswahl (i. e. Suppression der Zufuhr von Kohlenhydraten) hat, haben Untersuchungen einer Untergruppe von Übergewichtigen ergeben. Dies waren adipöse Personen mit einem vermehrten Kohlenhydrathunger, was sich in der vermehrten Zufuhr kohlenhydratreicher Snacks zu individualtypischen Tageszeiten äußerte. Diese Gruppe zeigte nach Gabe von d-Fenfluramin (eine spezifisch Serotonin freisetzende Substanz) eine deutliche Reduktion in der Zufuhr solcher kohlenhydratreicher Snacks, einen kleineren Anteil an Kohlenhydraten zu den Hauptmahlzeiten und keine Veränderung des Proteingehaltes der Mahlzeiten (20). Erste Hinweise liegen vor, daß auch bei Normgewichtigen die Gabe von Tryptophan die Kalorienzufuhr und in geringerem Maß die Kohlenhydratzufuhr reduzieren kann und daß vice versa eine tryptophanfreie Diät die Zufuhr von Proteinen, aber nicht von Kohlenhydraten einschränkt (21, 22, 23).

Sollte sich die Rolle von serotoninergen Neuronen als Variable-ratio-Sensoren bestätigen, verfügten wir über ein sehr attraktives Modell zur Erklärung von bestimmten Formen von Essstörungen (z. B. Untergruppen von Übergewichtigen mit verstärktem Kohlenhydrathunger). Andererseits liegen aber auch Ergebnisse vor, die eine Suppression der Zufuhr aller Makronährstoffe durch Fenfluramin zeigen (24, 25), so daß es damit widersprüchliche Befunde zum Konzept der spezifischen Nahrungsselektion respektive -suppression durch erhöhte serotoninerge Neurotransmission gibt (Abb. 2). Auch muß zum jetzigen Zeitpunkt spekulativ bleiben, ob auch andere Störungen, die als eines ihrer Symptome einen vermehrten Kohlenhydrathunger zeigen, wie z. B. Bulimieformen, „seasonal affective disorder syndrome“ oder prämenstruelles Syndrom mehr oder weniger

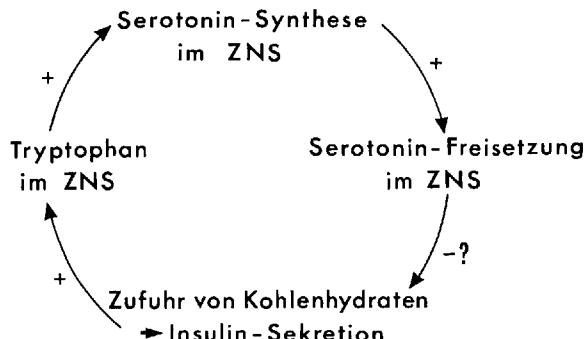


Abb. 2. Möglicher Zusammenhang zwischen erhöhter serotoninriger Neurotransmission und Kohlenhydrataufnahme.

ursächlich mit einer Störung in der zentralnervösen Serotonininsynthese oder postsynaptischen Funktion assoziiert sind. Unabhängig von diesen zum Teil noch widersprüchlichen Erkenntnissen stellt das serotoninerge System ein in hohem Maße attraktives Modell zur Erforschung von Eßstörungen dar – und dies nicht zuletzt wegen der Möglichkeit einer gezielten Beeinflussung durch diätetische und pharmakologische Interventionen.

Neben der Beeinflussung der Appetit- und Nahrungsregulation spielt das zentrale serotoninerge System eine bedeutsame Rolle in der Regulation kardiovaskulärer Funktionen, überwiegend durch eine Erniedrigung der Aktivität des autonomen Nervensystems (26, 27), sowie für eine Reihe von unterschiedlichen Verhaltensfaktoren wie Schlaf, Stimmung, körperliche Aktivität oder kognitive Leistung (28, 29). Auf der anderen Seite macht auch diese Vielzahl von physiologischen Funktionen, die sich nach Erhöhung der zentralen serotoninernen Transmission ändern, deutlich, daß Serotonin hier eher eine Rolle als Modulator denn als der verantwortliche Neurotransmitter einnimmt.

Peptidhormone und Eßverhalten

Abschließend soll noch im Überblick auf gastrointestinale und zentralnervöse Peptidhormone eingegangen werden, die möglicherweise auch eine bedeutsame Funktion für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Adipositas besitzen.

Es ist lange bekannt, daß allein der physiologische Vorgang der Magenfüllung über eine verminderte vagale Aktivität zu einem Sättigungseffekt führt (30). Parabiosestudien konnten zeigen, daß dieses Sättigungssignal über humorale Faktoren vermittelt wird. Kandidaten einer solchen humoralen Transmission sind vor allem die gastrointestinale Peptidhormone Cholecystokinin (CCK), Bombesin und Somatostatin.

In der Mehrzahl tierexperimenteller Untersuchungen besitzt CCK einen sättigungsfördernden Effekt, der nach peripherer Gabe ausgeprägter ist als nach zentralnervöser Applikation. Es produziert darüber hinaus die ganze Sequenz des Sättigungsverhaltens, nämlich Abnahme motorischer Aktivität und Schlafinduktion sowie Körperreinigung (31). Interessanter-

weise scheint die Applikation von CCK im Tierexperiment die Kohlenhydrat- und Fettzufuhr zu vermindern (32). In Humanuntersuchungen konnte dieser Sättigungseffekt von CCK ebenfalls nachgewiesen werden, die hierzu notwendige Dosis lag aber nur eben unter der noch tolerierbaren Schwellendosis für erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen (Erbrechen). Daneben wird eine Funktion von CCK für die infektions- oder tumorassoziierte Anorexie postuliert.

Auch für Bombesin wird eine wesentliche Bedeutung für die Tumorkachexie angenommen, so produzieren z. B. kleinzellige Bronchialtumoren Bombesin-like-Substanzen, die zu einer Anorexie führen können (33). Bombesin besitzt eher nahrungsspezifische Effekte, Verhaltensmodifikationen wurden nach der Applikation nicht beobachtet. Ähnlich wie Bombesin ist auch Somatostatin ein humoraler Sättigungsfaktor, der ebenfalls eine Bedeutung in der magenfüllung-induzierten Hemmung der Nahrungsaufnahme besitzt.

Wieweit hier diese gastrointestinale Hormone eine Bedeutung für die Entstehung der Adipositas besitzen, ist unklar, auch ob eine gestörte humorale Informationsvermittlung zum zentralen Nervensystem durch diese Substanzen bei Adipositas vorliegt, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

Die Bedeutung pankreatischer Hormone ist für unterschiedliche Spezies umfangreich untersucht worden. Eine vermehrte Freisetzung von Glukagon scheint die Nahrungsaufnahme kurzfristig zu unterdrücken, damit das Sättigungsverhalten zu fördern (34). Vice versa führt die intraperitoneale Injektion von Glukagon-Antiserum zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme (35). Die Beeinflussung des Ernährungsverhaltens durch Insulin hängt dabei wesentlich davon ab, ob es sich um eine phasische oder tonische Erhöhung der Insulinspiegel handelt. Kurzfristiger Anstieg der Insulinspiegel bei einer normoglykämischen Person führt eher zu einer Stimulierung des Appetitverhaltens, während z. B. eine chronische Insulininfusion tierexperimentell zu einer erniedrigten Nahrungsaufnahme führt (36) (Abb. 3).

Diese tierexperimentellen Ergebnisse müssen nun von dem quasinnatürlichen Humanexperiment, dem Diabetes mellitus, abgegrenzt werden, wo tonisch erhöhte Insulinspiegel eher zu einem gesteigerten Essverhalten und Gewichtszunahme führen. Die Adipositas als Insulinresistenz-Syndrom führt außerdem zu einem chronischen Hyperinsulinismus, der neben Einflüssen auf das Ernährungsverhalten vor allem eine deletäre Bedeutung für die Entwicklung und das Fortschreiten einer Arteriosklerose besitzt. So soll hier nur am Rande erwähnt werden, daß ein chronischer Hyperinsulinismus über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, eine vermehrte tubuläre Natriumretention und Aktivierung der membranösen Na-K-ATPase die Hochdruckentwicklung fördert, zu einer vermehrten Lipidsynthese führt und über eine Stimulierung von endothelialen Wachstumsfaktoren damit sämtliche arteriosklerosefördernde Mechanismen induziert.

Abschließend soll noch auf die Bedeutung von CRH für das Appetitverhalten hingewiesen werden. CRH ist im zentralen Nervensystem hypothalamisch und extrahypothalamisch repräsentiert, wobei das extrahypothalamische System eine bedeutende Rolle in der Regulation autonomer und

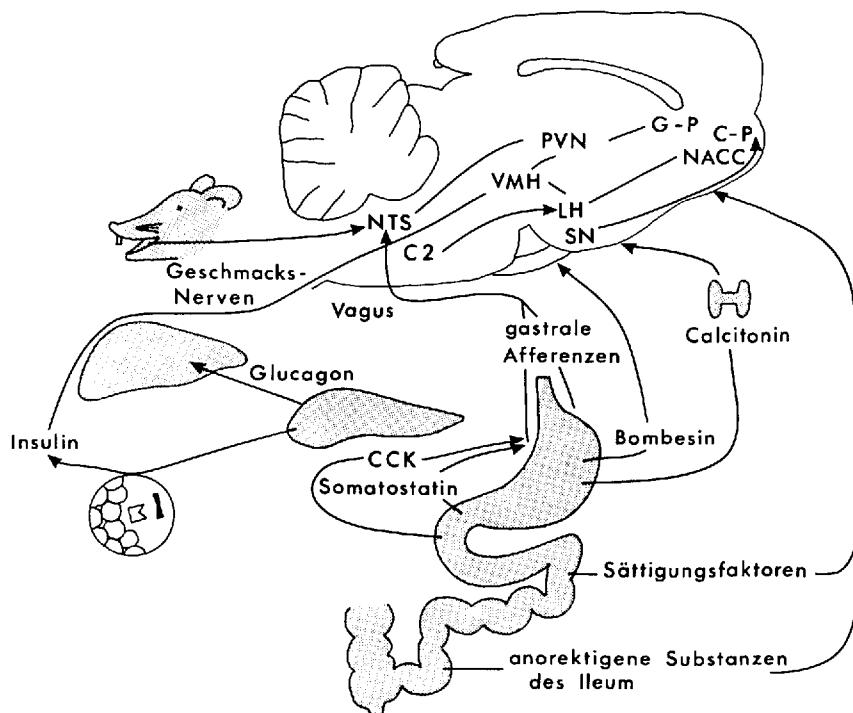


Abb. 3. Skizzierte Darstellung der Interaktion gastrointestinaler Peptidhormone mit zentralnervösen, für die Appetitkontrolle bedeutsamen Strukturen (C2: Adrenalin enthaltende Neurone der dorsalen Medulla; C-P = Nucleus caudatus – Putamen; G-P = Globus pallidus; LH = lateraler Hypothalamus; NACC = Nucleus accumbens; NTS = Nucleus tractus solitarius; PVN = Nucleus paraventricularis; SN = Substantia nigra; VMH = ventromedialer Hypothalamus).

metabolischer Funktionen besitzt (37). Hypothalamische CRH-enthaltende Neurone finden sich überwiegend im Nucleus paraventricularis (PVN), über die möglicherweise die Kontrolle des Ernährungs- und Appetitverhaltens ausgeübt wird. Die zentrale Gabe von CRH bewirkt dosisabhängig eine Steigerung motorischer Aktivität und explorativen Verhaltens, die Aktivierung des autonomen Nervensystems durch CRH resultiert in Blutdruckanstiegen über eine vermehrte adrenale Katecholaminsekretion (38) und inhibiert die Freisetzung von Magensäure (39). Die teleologische Bedeutung von CRH liegt also zum einen in der Bereitstellung von Ressourcen, die dem Organismus eine bessere Auseinandersetzung mit einer neuen und potentiell bedrohlichen Situation ermöglichen, und damit einhergehend in der Inhibition der dann phylogenetisch nicht sinnvollen Nahrungsaufnahme. So konnte in einer Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, daß die zentralnervöse Applikation von CRH eine anorektigene Wirkung besitzt (40) – darüber verhindert die Gabe von CRH die exzessive Gewichtszunahme genetisch überwichtiger (fa/fa) Ratten (41).

Die zentrale Rolle von CRH innerhalb des zentralen neurohormonalen Systems zur Appetitregulation wird dadurch deutlich, daß CRH mit einer Vielzahl anderer für das Appetitverhalten relevanter Neurotransmitter und Neuropeptide interagiert. So führt die Applikation von CRH zu einer vermehrten Freisetzung von z. B. β -Endorphin und Dynorphin, die wiederum dann über eine vermehrte Nahrungsaufnahme ein gegenregulatorisches System zur vermehrten CRH-Sekretion repräsentieren. Das serotoninerge System inhibiert (wie oben beschrieben) die Nahrungsaufnahme und stimuliert gleichzeitig die CRH-Freisetzung, möglicherweise wird also diese serotoninerge Wirkung auf den Appetit durch CRH vermittelt. Vice versa führt hypothalamisches Noradrenalin möglicherweise zu einer Inhibition der CRH-Freisetzung und hierüber zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme. Zusammenfassend scheint also CRH der für das Sättigungsverhalten verantwortliche Neurotransmitter des ventrolateralen Hypothalamus (PVN) zu sein.

Die Bedeutung von CRH auch für ernährungsassoziierte Krankheitsbilder wird durch die Beobachtung verdeutlicht, daß z. B. bei Patienten mit einer Anorexia nervosa möglicherweise eine CRH-Mehrsekretion vorliegt mit nachweislich erhöhten CRH-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis (42). Es ist durchaus denkbar, daß sich hier der Kreis von psychosozialem Streß, neuroendokriner Aktivierung und Krankheitsbild (Eßstörung) schließt.

Literatur

1. Anand BK, Brobeck JR (1951) Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med* 24:123
2. Morley JE (1987) Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev* 8:256
3. Goldman CK, Marino L, Leibowitz SF (1985) Postsynaptic alpha-2 noradrenergic receptors mediate feeding induced by paraventricular injection of norepinephrine and clonidine. *Eur J Pharmacol* 115:11
4. Shor-Posner G, Grinker JA, Marinescu C, Leibowitz SF (1985) Role of hypothalamic norepinephrine in control of meal patterns. *Physiol Behav* 35:209
5. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC (1984) Weight gain: a side-effect of tricyclic antidepressants. *J Aff Dis* 7:133
6. Smythe GA, Grunstein HS, Bradshaw JE, Nicholson MV, Compton RJ (1984) Relationships between brain noradrenergic activity and blood glucose. *Nature* 308:65
7. Tong JH, Kaufmann S (1975) Tryptophan hydroxylase. Purification and some properties of the enzyme from rabbit hindbrain. *J Biol Chem* 250:4152
8. Fernstrom JD, Wurtman RJ (1971) Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* 173:149
9. Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E (1980) Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev* 32:315
10. Lehnert H (1985) Physiologische und pharmakologische Aspekte der L-Tryptophan-Zufuhr. *Therapiewoche* 35:5434
11. Pardridge WM (1979) Tryptophan transport through the blood-brain barrier: in vivo measurement of free and albumin-bound amino acid. *Life Sci* 25:1519

12. McMenamy RH, Oncley JL (1958) The specific binding of l-tryptophan to serum albumin. *J Biol Chem* 233:1436
13. Madras BK, Cohen EL, Messing R, Munro HN, Wurtman RJ (1974) Relevance of serum free tryptophan to tissue tryptophan concentrations. *Metabolism* 23: 1107
14. Maher TJ, Glaeser BS, Wurtman RJ (1984) Diurnal variations in plasma concentrations of basic and neutral amino acids and in red cell concentrations of aspartate and glutamate. *Am J Clin Nutr* 39:722
15. Lehnert H, Beyer J, Heismann I, Siekermann H, Schmidt H, Ullrich K, Vetter H (1988) Einfluß von l-Tryptophan und kohlenhydratreicher Diät auf das Blutdruckverhalten essentieller Hypertoniiker. *Akt Ernähr* 13:1
16. Heraief E, Burckhardt P, Mauron C, Wurtman I, Wurtman RJ (1983) The treatment of obesity by carbohydrate deprivation suppresses plasma tryptophan and its ratio to other large amino acids. *J Neur Transm* 57:187
17. Moses PL, Wurtman RJ (1984) The ability of certain anorexic drugs to suppress meal consumption depends on the nutrient content of the test diet. *Life Sci* 35:1297
18. Wurtman JJ, Moses PL, Wurtman RJ (1983) Prior carbohydrate consumption affects the amount of carbohydrate that rats choose to eat. *J Nutr* 113:70
19. Li ET, Anderson GH (1983) Amino acids in the regulation of food intake. *Rev Clin Nutr* 53:169
20. Wurtman JJ, Wurtman RJ, Mark S, Tsay R, Gilbert W, Growdon J (1985) D-fenfluramine selectively suppresses carbohydrate snacking by obese subjects. *Int J Eat Dis* 4:89
21. Blundell JE (1988) Modification of hunger and eating behaviour in animals and man. *Medicograph* 10:16
22. Hrboticky N, Leiter CA, Anderson GH (1985) Effects of l-tryptophan on short-term food intake in lean men. *Nutr Res* 5:595
23. Young SN (1986) The clinical psychopharmacology of tryptophan. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ (eds) Nutrition and the brain. Vol 7, p 49. Raven Press, New York
24. Fernstrom JD (1987) Food-induced changes in brain serotonin synthesis: is there a relationship to appetite for specific macronutrients? *Appetite* 8:163
25. Orthen-Gambill N, Kanarek RB (1982) Differential effects of amphetamine and fenfluramine on dietary self-selection in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 16:303
26. Lehnert H, Lombardi F, Raeder EA, Lorenzo AV, Verrier RL, Lown B, Wurtman RJ (1987) Increased release of brain serotonin reduces vulnerability to ventricular fibrillation in the cat. *J Cardiovasc Pharmacol* 10:389
27. Sved AF, van Italie CM, Fernstrom JD (1982) Studies of the antihypertensive action of l-tryptophan. *J Pharmacol Exp Ther* 221:329
28. Young SN, Smith SE, Pihl RD, Ervin FR (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacol* 87:173
29. Lehnert H, Beyer J, Cloer E, Gutberlet I, Hellhammer D (1989) Effects of l-tryptophan and various diets on behavioural functions in essential hypertensives. *Neuropsychobiol* 21:84
30. Paintal S (1954) A study of gastric stretch receptors. Their role in the peripheral mechanism of satiation of hunger and thirst. *J Physiol (Lond)* 126:255
31. Antin J, Gibbs J, Holt J, Young RC, Smith GP (1975) Cholecystokinin elicits the complete behavioural sequence of satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* 89:784
32. van der Weele DA, Deens DA, Gibbs J (1984) Cholecystokinin, lithium and diet self-selection in the rat: lithium chloride decreases protein, whereas cholecystokinin lowers fat and carbohydrate ingestion. *Nutr Behav* 2:127
33. Moody TW, Pert CB, Gazdar AF, Corney DN, Minura JD (1981) High levels of

- intracellular bombesin characterize human small-cell lung carcinoma. *Science* 214:1246
- 34. Russek M, Racotta A (1980) A possible role of adrenaline and glucagon in the control of food intake. *Front Horm Res* 6:120
 - 35. Langhans W, Zieger U, Scharrer E, Geary N (1982) Stimulation of feeding in rats by intraperitoneal injection of antibodies to glucagon. *Science* 218:894
 - 36. Plata-Salaman CR, Oomura Y, Shimizu N (1986) Dependence of food intake on acute and chronic ventricular administration of insulin. *Physiol Behav* 37:717
 - 37. Lehnert H, Beyer J, Nink M, Schrezenmeir J, Krause U (1988) Die Bedeutung von Corticotropin-releasing Faktor für die Regulation autonomer und endokriner Funktionen. *Med Klin* 83:763
 - 38. Brown MR, Fisher LA (1985) Corticotropin releasing factor: effects on the autonomic nervous system and visceral systems. *Fed Proc* 44:243
 - 39. Lenz HJ, Hester SE, Brown MR (1985) Corticotropin releasing factor: Mechanisms to inhibit gastric acid secretion in conscious dogs. *J Clin Invest* 75:889
 - 40. Levine AS, Rogers B, Kneip J, Grace M, Morley JE (1983) Effect of centrally administered corticotropin releasing factor on multiple feeding paradigms. *Neuropharmacol* 22:337
 - 41. Rohner-Jeanrenaud F, Walker CD, Greco-Perotto R, Jeanrenaud B (1989) Central corticotropin-releasing factor administration prevents the excessive body weight gain of genetically obese (fa/fa) rats. *Endocrinology* 124:733
 - 42. Kaye WH, Gwirtsman, HE, George DT, Ebert MH, Jimesson DC, Tomai TP, Chrousos GP, Gold PW (1987) Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function and intensity of depression. *J Clin Endocrinol Metab* 64:203

Eingegangen 16. Oktober 1989

Für die Verfasser:

Dr. H. Lehnert, III. Medizinische Klinik, Innere Medizin – Endokrinologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 6500 Mainz (FRG)