

Dr. Bengt-Frederik Belgardt

Adipositas und Diabetes mellitus
Neuronale Entzündung als Ursache

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2011 mit einem 1. Preis in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2010 an der Universität zu Köln eingereichten Dissertation »Obesity-linked dysfunction of hypothalamic and pituitary circuits in regulation of energy homeostasis« von Dr. Bengt-Frederik Belgardt.

Adipositas und Diabetes mellitus

Neuronale Entzündung als Ursache

Wettbewerbsbeitrag zur Teilnahme am Deutschen Studienpreis 2011

Dr. rer. nat. Bengt-Frederik Belgardt

Adipositas und Diabetes mellitus als zentrales Problem unserer Gesellschaft

Mehr als die Hälfte aller Deutschen ist übergewichtig, und mehr als 20 Prozent der Deutschen leiden an starkem, krankhaftem Übergewicht, das heißt Adipositas (»Fettsucht«). Übergewichtige Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl von Krankheiten, allen voran Bluthochdruck, Arteriosklerose, aber auch Leber- und Darmkrebs und insbesondere Diabetes mellitus (DM), die »Zuckerkrankheit«. DM entsteht dadurch, dass die Wirkung des Hormons Insulin herabgesetzt ist. Insulin sorgt für einen normalen Blutzuckerspiegel. Steigt nach einer Mahlzeit der Blutzuckerspiegel an, so wird mehr Insulin aus der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet und aktiviert die Zuckeraufnahme zum Beispiel in die Leber, das Fettgewebe und den Muskel, wo der Zucker entweder gespeichert oder verstoffwechselt wird. Durch starkes Übergewicht kommt es jedoch zu einer Insulin-Resistenz, das heißt die Wirkung von Insulin ist herabgesetzt, wodurch der Zucker im Blut verbleibt. Bleibt der Blutzuckerspiegel über mehrere Jahre erhöht, kommt es unter anderem zu verminderter Wundheilung und zu Nervenschädigungen. Letztendlich sterben die insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse ab, wodurch weniger Insulin ausgeschüttet werden kann und der Blutzucker unkontrolliert und massiv erhöht bleibt – der Ausbruch von DM. Bei 9 Prozent aller Deutschen ist DM bereits diagnostiziert worden, geschätzte 3 Prozent leiden an DM ohne eine erfolgte Diagnose, womit Adipositas und DM die beiden häufigsten chronischen Krankheiten in Deutschland darstellen.

Weder für Adipositas noch für DM gibt es zurzeit eine Heilung, es stehen nur begleitende Therapien zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen. Die Tragweite dieser Epidemien wird dadurch klar, dass DM inzwischen der häufigste Grund für Amputationen und Erblindungen in Deutschland ist und 20 Prozent des Etats der deutschen Krankenkassen für die Behandlung von DM-Patienten ausgegeben wird. Übergewicht wirkt zudem generationsübergreifend; übergewichtige Frauen bringen Kinder zur Welt, deren Risiko, an Übergewicht und DM zu erkranken, ebenfalls erhöht ist. Ebenso besorgniserregend ist die Tatsache, dass

Patienten mit Adipositas und DM ein signifikant erhöhtes Risiko haben, im Alter Demenzen wie z.B. die Alzheimersche Krankheit zu erleiden. Angesichts der enormen volkswirtschaftlichen Schäden, der Gefährdung der Gesundheit von mehr als 20 Millionen Deutschen sowie dramatischen Auswirkungen auf die kommenden Generationen stellen Adipositas und DM ein existenzielles Problem für unsere Gesellschaft dar.

Wie entsteht Übergewicht ?

Übergewicht, das heißt eine erhöhte Speicherung von Fett im Fettgewebe, entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch. Verbraucht ein Mensch mehr Kalorien, als er zu sich nimmt, zum Beispiel indem er viel Sport treibt, wird Fettmasse verbraucht. Nimmt er mehr Kalorien zu sich als er verbraucht, wird Fettmasse aufgebaut. Die Nahrungsaufnahme und damit der Aufbau von Fettmasse ist ein kontrollierter Vorgang. Bringt man gesunde Probanden dazu, über eine Woche mehr als die von ihnen benötigte Kalorienmenge zu verzehren, nehmen sie zwar zu, jedoch nehmen diese Testpersonen in den Wochen nach dem Versuch etwas weniger Kalorien zu sich und verbrauchen zugleich etwas mehr Energie, bis sie nach einiger Zeit wieder ihr ursprüngliches Körpergewicht erreicht haben. Dies wird subjektiv von den Probanden jedoch nicht als Hungern oder Diät wahrgenommen. In der Tat behalten viele Menschen über Jahrzehnte ihr ungefähres Gewicht bei, obwohl sie täglich vollkommen unterschiedliche Mengen an Nahrung zu sich nehmen und genauso unterschiedlich stark physisch aktiv sind. Nahrungsaufnahme, Energieverbrauch und damit das Körpergewicht und die gespeicherten Energiereserven werden somit ständig, aber unbewusst reguliert.

Wo und wie werden diese komplexen Verhaltensweisen gesteuert? Seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts ist klar geworden, dass zwei Hormone, Insulin und Leptin, über ihre Funktionen im Gehirn für die Regulation des Körpergewichts von zentraler Bedeutung sind. Leptin wird im Fettgewebe hergestellt. Ist mehr Fett gespeichert, wird mehr Leptin produziert. Dieses Hormon wird ins Blut abgegeben und aktiviert im Gehirn bestimmte Neuronen, auf denen der Leptin-Rezeptor vorhanden ist. Zirkuliert mehr Leptin, werden diese Neuronen stärker stimuliert. Diese Neuronen wiederum kontrollieren Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität. Insulin hat ähnliche Funktionen inne; Insulin-Rezeptoren sind auf praktisch allen Neuronen im Gehirn vorhanden. Steigt nach einem kalorienreichen Mahl der Blutzuckerspiegel an, so wird mehr Insulin von der Bauchspeicheldrüse freigesetzt; neben Leber, Fett und Muskel wirkt Insulin auch auf Neurone im Gehirn ein, die wiederum Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch regulieren.

Darüber hinaus beeinflussen Insulin und Leptin über ihre Ziel-Neurone aber auch den Blutzuckerhaushalt. Dies geschieht über neuronale Verbindungen, über die die Zuckerproduktion in der Leber erniedrigt wird,

sodass der Blutzuckerspiegel nach der Gabe von Insulin oder Leptin ins Gehirn langfristig sinkt (Abbildung 1) (1).

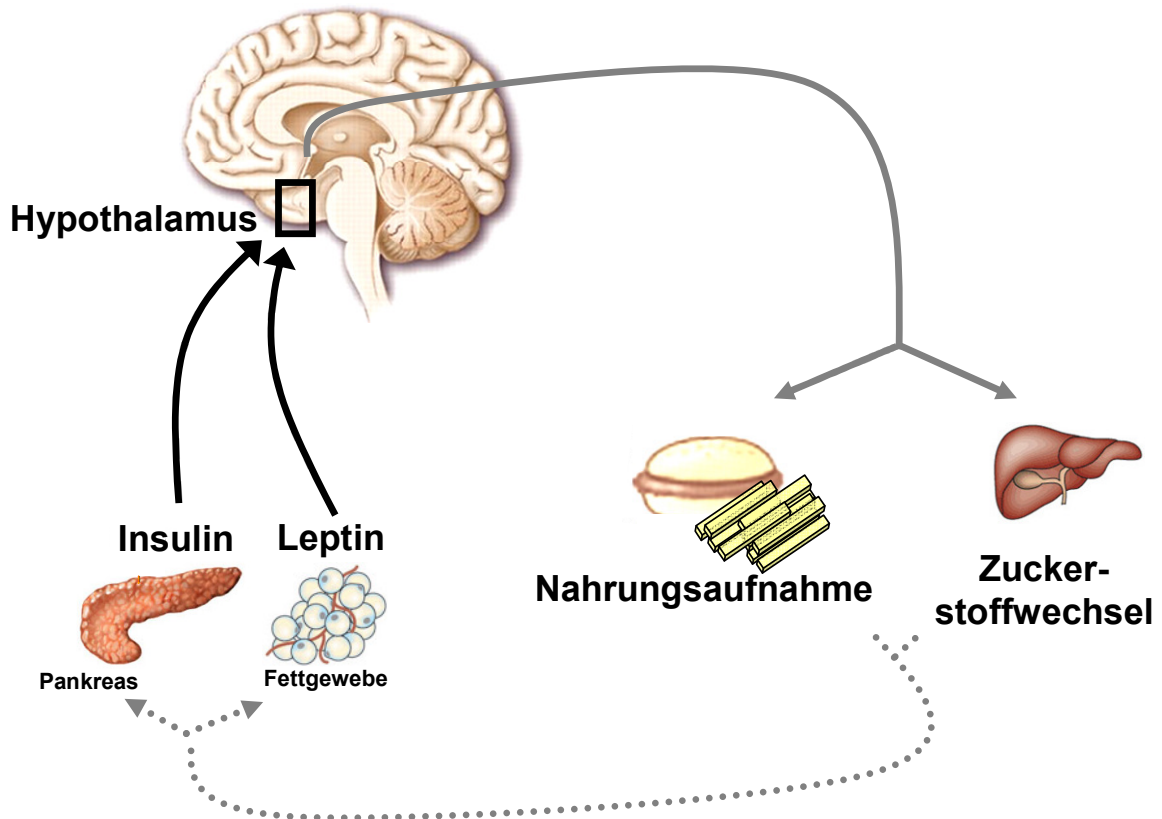


Abbildung 1: Insulin und Leptin regulieren den Metabolismus über ihre Wirkung im Hypothalamus.

Insulin und Leptin regulieren über ihre Wirkung in hypothalamischen Neuronen die Nahrungsaufnahme und damit das Körpergewicht. Über die Regulation des Zuckeraufnahme und -abgabe der Leber wird auch der Blutzuckerspiegel kontrolliert. Letztendlich regulieren der Blutzuckerspiegel und die Menge des gespeicherten Fettes in einem *feedback-loop* die Synthese und Ausschüttung von Insulin und Leptin.

Die Rolle dieser beiden Hormone ist bei allen Säugetieren konserviert. So gibt es zum Beispiel einige Menschen, die kein Leptin produzieren können; diese Patienten zeigen bereits im Kindergartenalter massive Fettsucht und unstillbaren Hunger. Spritzt man diesen Patienten täglich künstlich hergestelltes Leptin, so normalisieren sich Hungergefühl und letztendlich das Körpergewicht. Die Wirkung von Insulin im menschlichen Hirn ist ebenfalls vielfach bestätigt worden. Verabreicht man gesunden Probanden täglich über die Nase eine geringe Menge Insulin, sodass es direkt im Gehirn aufgenommen wird (ohne dass es in die Blutbahn gelangt), verringern sich die Nahrungsaufnahme und die Fettmasse der Probanden kontinuierlich, ohne dass die Probanden Nebenwirkungen erleiden. Setzt man das Insulin ab, so erreichen sie nach einiger Zeit wieder ihr Ausgangsgewicht. Wenn Insulin und Leptin so wirksam sind, warum gibt es dann adipöse und

diabetische Patienten? Nach der Entdeckung dieser Wirkung von Leptin und Insulin dachte man in der Tat, dass übergewichtige Patienten zu wenig Leptin produzieren würden, sodass nicht genug Leptin vorhanden wäre, um ein normales Körpergewicht zu erreichen. Jedoch musste man feststellen, dass mehr als 90 Prozent aller übergewichtigen und adipösen Patienten sehr hohe Leptin- und Insulinspiegel im Blut aufweisen. Dies deutete darauf hin, dass zwar genug Leptin hergestellt wird, es jedoch nicht mehr in der Lage ist, neuronale Signalwege zu aktivieren, um das Gewicht zu normalisieren. Parallel dazu konnte gezeigt werden, dass bei übergewichtigen Patienten zwar sehr viel Insulin im Blut zirkuliert, die Insulin-Wirkung im Gehirn jedoch verringert ist, sodass es nicht die Nahrungsaufnahme reduzieren und damit letztendlich nicht das Körpergewicht normalisieren kann. Diese Prozesse nennt man folgerichtig neuronale Leptin-Resistenz und Insulin-Resistenz. Tierversuche konnten diese pathologischen Vorgänge ebenso bei übergewichtigen Mäusen, Ratten und selbst Affen nachweisen. Zusammengefasst werfen diese Ergebnisse drei Fragen auf: 1) Welche Neurone sind notwendig, damit Insulin und Leptin das Körpergewicht regulieren können? 2) Welche molekularen Signalwege sind dafür in den Neuronen notwendig? und 3) warum funktionieren diese Signalwege nicht mehr bei adipösen Patienten ?

Hypothalamische POMC-Neurone regulieren den Energiehaushalt

Seit mehr als 150 Jahren ist bekannt, dass ein bestimmter Bereich des Gehirns auf damals unbekannter Art und Weise sowohl das Körpergewicht wie auch den Blutzuckerhaushalt reguliert: der Hypothalamus. Beobachtungen bei Patienten (und Versuchstieren) mit Verletzungen in dieser Region zeigten, dass je nach Lokalisation der Verletzung im Hypothalamus das Körpergewicht und der Blutzuckerspiegel entweder stark anstiegen oder sich verringerten, woraus geschlossen wurde, dass bestimmte Neurone im Hypothalamus sowohl Körpergewicht wie auch den Glukosemetabolismus kontrollieren.

Kurz nachdem bekannt wurde, dass Insulin und Leptin über ihre Wirkung auf Neurone Nahrungsaufnahme und Zuckerstoffwechsel regulieren, konnte gezeigt werden, dass hypothalamische Neurone eine hohe Konzentration von Insulin- und Leptin-Rezeptoren aufweisen. Da jedoch mehr als einhunderttausend Neurone im Hypothalamus zu finden sind, blieb unklar, welche Neurone genau für die Regulation dieser Prozesse eine Rolle spielen.

Bei der genauen Identifizierung einiger hypothalamischer Neurone, die bei der Kontrolle des Energiehaushalts von enormer Bedeutung sind, half die moderne Genetik: Bei einigen wenigen menschlichen Patienten, die an chronischem Hunger und daher massiver Adipositas litten, konnte eine Mutation des sogenannten Pro-opiomelanocortin (POMC)-Gens nachgewiesen werden, das heißt diese Patienten hatten kein funktionierendes POMC-Gen. Mäuse, denen das POMC-Gen fehlt, weisen ebenso massives Übergewicht

auf. Weitere Versuche zeigten, dass POMC selektiv in ungefähr 3000 Neuronen des Hypothalamus hergestellt wird; diese Neurone werden seitdem POMC-Neurone genannt. POMC selbst ist ein neuronaler Botenstoff; werden die POMC-Neurone stimuliert, schütten sie ein POMC-Spaltprodukt aus, welches wiederum auf andere Neurone einwirken kann und dort die Aktivität dieser nachgeschalteten Neurone reguliert. Zusammengefasst wurde hiermit eine der zentralen Neuronen-Populationen identifiziert, die das Körpergewicht regulieren (2).

Eine wichtige Frage war nun, ob die POMC-Neurone durch Insulin und Leptin reguliert werden. In der Tat gab es aufgrund pharmakologischer Experimente Hinweise, dass Insulin und Leptin nur dann Körpergewicht und Zuckerstoffwechsel regulieren können, wenn POMC-Neurone vorhanden sind (2). Was genau regulieren aber Insulin und Leptin in den POMC-Neuronen?

PDK1 als Regulator der POMC-Produktion

Bereits bekannt war, dass Insulin und Leptin verschiedene Signalkaskaden in Zellen aktivieren können. Ein wichtiges Enzym in der Insulin-Signalkaskade ist PDK1. PDK1 wird nach einer Insulin-Stimulation aktiviert, gibt also in der Zelle die Information über einen hohen Insulinspiegel außerhalb der Zelle weiter. Interessanterweise gab es Hinweise darauf, dass in Neuronen auch Leptin-Stimulation zur Aktivierung von PDK1 führt. Um die Frage zu klären, ob PDK1 in POMC-Neuronen für ein normales Körpergewicht notwendig ist, generierte ich mit Hilfe genetischer Methoden (*conditional gene targeting*) Mäuse, denen PDK1 nur in POMC-Zellen fehlte, während PDK1 in allen anderen Körperzellen normal vorhanden war.

Die metabolische Analyse dieser Mäuse zeigte, dass sie mehr fraßen und auch ein höheres Körpergewicht aufwiesen. Ebenso war ihr Blutzuckerspiegel abnormal hoch. Dies war ein eindeutiges Indiz dafür, dass PDK1 in den POMC-Neuronen notwendig ist für eine normale Regulation des Körpergewichts und des Blutzuckers. Warum aber führt ein Mangel an PDK1 in POMC-Neuronen zu Übergewicht und hohem Blutzucker? Es stellte sich heraus, dass das Produkt des POMC-Gens selbst, die POMC-mRNA, reduziert war. Damit die Gen-Information in Proteine umgewandelt werden kann, wird das Gen in die mRNA-Form umgeschrieben; das Auslesen der mRNA wiederum wird zur Generierung der Proteine benutzt. Ist weniger POMC-mRNA vorhanden, ist die Produktion vom POMC-Neuropeptid reduziert, was sich letztendlich in einer höheren Nahrungsaufnahme und dem Körpergewicht widerspiegelt. Hiermit haben wir demonstriert, dass PDK1 die Produktion von POMC reguliert, allerdings war der direkte Zusammenhang zwischen PDK1 und POMC-Produktion noch nicht hergestellt. PDK1 ist ein Enzym, eine »Kinase«, die nicht direkt auf die Generierung der POMC-mRNA einwirken kann. Es musste also ein Molekül geben, das selbst unter Kontrolle von PDK1 steht und eine direkte Wirkung auf das POMC-Gen ausübt.

Eins der vielen möglichen Moleküle war das Protein FOXO1. Aus vorhergehenden Untersuchungen wusste man, dass FOXO1 ein Transkriptionsfaktor ist. Es kann an Gene binden und die Produktion der jeweiligen mRNA regulieren. Man wusste ebenso, dass FOXO1 durch PDK1 reguliert wird, und zwar negativ. Steigende Insulin-Konzentration führt somit zu einer Aktivierung von PDK1, welches daraufhin über ein weiteres Enzym FOXO1 deaktiviert. Als Folge wird FOXO1 aus dem Zellkern, in dem die DNA vorhanden ist, ausgeschleust und abgebaut. Falls FOXO1 das Molekül wäre, das direkt die Regulation von POMC-mRNA bestimmt, so wäre es in den POMC-Neuronen, denen PDK1 fehlt, ständig im Kern an das POMC-Gen gebunden und würde hier die POMC-mRNA-Synthese herabsetzen. Um diese Hypothese *in vivo* zu überprüfen, wurden Mäuse generiert, denen einerseits PDK1 in POMC-Zellen fehlt, die aber auch eine dominant-negative Mutante des FOXO1-Proteins in diesen Zellen produzieren. Diese dominant-negative Mutante bindet zwar an die gleichen DNA-Sequenzen wie normales FOXO1, kann aber die Produktion von mRNA nicht unterbinden und verhindert so die Bindung von zelleigenem FOXO1 an das POMC-Gen.

Die metabolische Analyse ergab in der Tat, dass Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Blutzucker dieser Tiere normalisiert waren. Ich konnte demonstrieren, dass die Ursache dieser Normalisierung eine Wiederherstellung der POMC-mRNA-Synthese auf die ursprüngliche Menge war (3). Weiter gehende Versuche deuten darauf hin, dass FOXO1 und das von Leptin aktivierte STAT3 um die Bindung an eine wichtige Stelle im POMC-Gen konkurrieren: bindet STAT3, so aktiviert es die POMC-mRNA-Synthese; bindet hingegen FOXO1, so blockiert es diese Synthese. Dies zeigt die Synergie zwischen Insulin und Leptin: Insulin deinhibiert das POMC-Gen über die Ausschleusung von FOXO1 aus dem Kern, Leptin aktiviert es über die Bindung von STAT3 (1).

Zusammengenommen konnte ich mit diesen *in vivo*-Versuchen demonstrieren, wie Leptin, Insulin und möglicherweise auch andere Hormone die Funktionalität von POMC-Neuronen modulieren können: Kommt es durch diese Hormone zu einer Stimulation von PDK1, so verhindert es die FOXO1-vermittelte Reduktion der POMC-mRNA-Synthese. Nur mit der Inhibierung von FOXO1 kann also sichergestellt werden, dass die Stimulation von POMC-Neuronen zu einer erhöhten Freisetzung des POMC-Neuropeptids führt, was in einem normalen Körpergewicht und Zuckerstoffwechsel resultiert. In der Tat werden zurzeit Moleküle entwickelt, die die Bindung von humanem FOXO1 an DNA blockieren; langfristig könnte dies ein Ansatz zur Therapie von Adipositas und DM darstellen.

Wodurch entsteht neuronale Resistenz gegen Insulin und Leptin ?

Während die Identifizierung der molekularen Signalwege, die von Insulin und Leptin zwecks normaler Körpergewichtsregulation aktiviert werden, notwendig ist für das Verständnis der biologischen Funktion

dieser zwei Hormone, so ist weiterhin zu beachten, dass bei adipösen und diabetischen Patienten neben der peripheren Insulin-Resistenz eine neuronale Insulin- und Leptin-Resistenz vorliegt. Die Analyse der molekularen Vorgänge bei der Entstehung dieser Resistenzen ist daher ebenfalls in den Mittelpunkt der Adipositas-Forschung gerückt.

Neben der Resistenz im Gehirn leiden adipöse und diabetische Patienten an einer Insulin-Resistenz praktisch aller peripheren Organe, das heißt unter anderem der Leber, des Fettgewebes und des Muskels. In der Tat ist die molekulare Analyse der Insulin-Resistenz in diesen Organen weiter fortgeschritten im Vergleich zur neuronalen Insulin-Resistenz, da die Existenz der neuronalen Insulin-Resistenz seit sehr viel kürzerer Zeit überhaupt bekannt ist. Insulin-Resistenz wird in peripheren Organen primär durch eine leichte, aber chronische Entzündungsreaktion im Fettgewebe ausgelöst. So kommt es bei einem chronisch übergewichtigen Patienten zu einer Überladung der Fettzellen mit Lipiden, woraufhin einige dieser Zellen absterben. Diese sterbenden Fettzellen senden Alarmsignale an das Immunsystem. Daraufhin versuchen bestimmte Zellen des Immunsystems, genannt Makrophagen, die sterbenden und toten Fettzellen aufzunehmen, um sie zu verdauen. Aus nicht genau bekannten Gründen gelingt dies jedoch nicht vollständig, das heißt die Makrophagen sind nun selbst mit Fetten befüllt, können diese jedoch nicht abbauen. Sie lösen ihrerseits nun Alarmsignale aus, wodurch immer mehr Immunzellen in das Fettgewebe eindringen und es zu einer lokalen Entzündungsreaktion kommt, einer Inflammation. Bei diesen Alarmsignalen handelt es sich unter anderem um Zytokine. Dies sind kleine Proteine, die im Blut zirkulieren und sich dadurch rasch im gesamten Organismus verteilen können. Sie können unter anderem Immunzellen zur Zellteilung anregen, aber auch die Produktion von mehr und/oder anderen Zytokinen anregen. Eins dieser Zytokine ist für die Entstehung von Insulin-Resistenz und Diabetes mellitus von größter Bedeutung; es handelt sich um den Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α).

Ein Zytokin greift in die hypothalamische Kontrolle des Körpergewichts ein

Studien in den goer Jahren des letzten Jahrhunderts konnten zeigen, dass TNF α im Fettgewebe von übergewichtigen Menschen oder Modellorganismen verstärkt produziert wird, daraufhin auch im Blut zirkuliert und letztendlich sowohl lokal im Fettgewebe wie auch systemisch in der Leber Insulin-Resistenz hervorrufen kann. TNF α spielt primär eine wichtige Rolle in der Immunantwort; bei einer bakteriellen Sepsis kann die TNF α -Konzentration im Blut um das Hundert- bis Tausendfache ansteigen. Die TNF α -Konzentrationen in adipösen Patienten sind hingegen ungefähr dreifach erhöht. Während bei einer Sepsis der TNF α -Spiegel nach wenigen Stunden oder Tagen normalisiert ist, kann bei übergewichtigen Patienten

TNF α über Jahrzehnte erhöht bleiben, bis es letztendlich zum Kollaps der Insulinproduzierenden β -Zellen der Bauchspeicheldrüse kommt und DM diagnostiziert wird. Darum spricht man im Rahmen der Adipositas auch von einer chronischen, aber niedriggradigen Entzündung, die letztendlich die Insulin-Resistenz auslöst.

TNF α ist interessanterweise auch im Gehirn von Bedeutung. So kann es von beschädigten Neuronen produziert werden, um eine Regeneration des betroffenen Hirnbereichs einzuleiten. Ob TNF α jedoch auch im Hypothalamus im Rahmen von Adipositas produziert wird, war bisher nicht experimentell untersucht worden.

Hierzu wurden im Rahmen meiner Dissertation Mäuse für 3 oder 6 Monate entweder mit einem normalen, gesunden Futter oder einem fettreichen Futter ernährt; die fettreiche Ernährung führte wie erwartet zu Adipositas und signifikant erhöhten Blutzuckerwerten. Nach einer Mikrodissektion des Hypothalamus aller Tiere wurde die Genexpression untersucht; hierbei stellte sich heraus, dass in der Tat mehrere Zytokine stärker produziert wurden, unter ihnen war sowohl nach 3 wie auch nach 6 Monaten TNF α mRNA (Abbildung 2). Um die Dynamik der TNF α mRNA Synthese zu verstehen, wurden einige Tiere nach 6 Monaten auf die normale Nagerdiät gesetzt, während andere Tiere weiterhin auf der fettreichen Diät verblieben. Nach einem Monat wiesen die Mäuse, die zuerst eine fettreiche und danach wieder eine normale Diät erhalten hatten, signifikant bessere Körpergewichts- und Blutzuckerwerte auf als jene Tiere, die ausschließlich einer fettreichen Nahrung ausgesetzt waren; interessanterweise war aber die hypothalamische TNF α -Produktion nochmals erhöht anstatt erniedrigt im Vergleich zu den Tieren, die dauerhaft fettreich ernährt worden waren. Diese Daten konnten zeigen, dass die Produktion von Zytokinen im Hypothalamus wie im Fettgewebe durch eine fettreiche Ernährung induziert wird, jedoch nicht innerhalb von wenigen Wochen wieder normalisiert werden kann.

Aufgrund dieser Daten musste der Frage nachgegangen werden, welchen Einfluss erhöhte TNF α -Spiegel im Hypothalamus mit Blick auf die Kontrolle des Energiehaushalts haben. Hierzu wurde Mäusen entweder ein Placebo, eine niedrige oder eine hohe Dosis TNF α direkt in die Hirnflüssigkeit injiziert und Nahrungsaufnahme und Körpergewicht gemessen. Die hohe Dosis simuliert die TNF α -Spiegel bei einer akuten starken Entzündung, z.B. als Folge einer Sepsis. Es ist bekannt, dass bei einer akuten Immunantwort die Nahrungsaufnahme partiell über die Aktivität von TNF α im Gehirn unterdrückt wird. In der Tat konnte die hohe Dosis TNF α die Nahrungsaufnahme und auch das Körpergewicht der Mäuse im Vergleich zu den Placebo-behandelten Mäusen innerhalb der ersten 24 Stunden verringern. Überraschenderweise hatte eine 1000-fach niedrigere Menge TNF α genau den gegenteiligen Effekt; es kam zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und auch zu einer signifikant stärkeren Zunahme an Körpergewicht im Vergleich zur

Placebo-Injektion. Diese niedrige Dosis simuliert möglicherweise den Zustand der chronischen, aber niedriggradigen systemischen und lokalen hypothalamischen Entzündung bei übergewichtigen Patienten. Zusammengefasst demonstrieren diese Experimente, dass die Produktion von Zytokinen wie TNF α im Hypothalamus durch eine fettreiche Ernährung angeschaltet wird und ein Zytokin, das normalerweise für die Immunantwort zuständig ist, akut und konzentrationsabhängig in die Kontrolle der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts involviert ist.

Neurales JNK1 als Regulator der systemischen Insulin-Sensitivität

Die Rolle von inflammatorischen (entzündlichen) Signalwegen in der Entwicklung von zellulärer Insulin-Resistenz ist in peripheren Geweben eingehend untersucht worden. Hierbei spielen vor allem zwei Moleküle eine wichtige Rolle: die Proteine IKK2 und JNK1. Beide Proteine spielen eine wichtige Rolle in Immunzellen; so werden sie durch Zytokine wie TNF α aktiviert, sobald Viren oder Bakterien in den Körper eindringen. Versuche im Zusammenhang mit Adipositas und Diabetes mellitus konnten jedoch zeigen, dass IKK2 und JNK1 auch durch Fettsäuren, deren Konzentration im Blut von übergewichtigen Patienten stark erhöht ist, aktiviert werden können. Sowohl IKK2 wie auch JNK1 können nach ihrer Aktivierung Insulin-Resistenz (z.B. in Leberzellen) hervorrufen, indem sie die Insulin-Signalkaskade stören; Insulin kann zwar an den Rezeptor binden, jedoch wird dadurch nicht mehr z.B. PDK1 aktiviert. Die Frage, ob IKK2 und JNK1 auch in der Entwicklung der neuronalen Insulin- und potenziell Leptin-Resistenz eine Rolle spielt, ist erst in den letzten 2 Jahren untersucht worden.

Mäuse, denen das JNK1-Gen in jeder Zelle fehlt, sind vor Übergewicht geschützt und zeigen ansonsten keine Auffälligkeiten (4). IKK2 hingegen ist notwendig zum Überleben; Mäuse ohne IKK2 sterben während der Embryogenese an Lebersversagen. Mäuse, denen IKK2 nur in Neuronen fehlt, werden normal geboren und sind vor Adipositas und Diabetes mellitus geschützt. In der Tat entwickeln diese Tiere selbst bei einer Fett-Diät keine neuronale Insulin- oder Leptin-Resistenz. Unter meiner Mitarbeit konnte von unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass interessanterweise die gesättigte Fettsäure Palmitat direkt auf Neurone einwirken kann und akut, das heißt innerhalb von 30 Minuten nach Injektion, durch die Aktivierung von IKK2 in hypothalamischen Neuronen Leptin-Resistenz auslöst (Abbildung 2) (5). In meiner Dissertation konnte ich demonstrieren, dass hypothalamisches JNK1 durch eine fettreiche Ernährung aktiviert wird. Um zu analysieren, ob dies für die Regulation des Gewichts und des Blutzuckerspiegels von Bedeutung ist, wurden in meiner Dissertation Mäuse generiert und analysiert, denen JNK1 in allen Neuronen fehlt.

Um auszuschließen, dass die neuronale JNK1-Defizienz die kognitiven Funktionen der Tiere beeinflusst, wurden Verhaltenstests durchgeführt, in denen diese Tiere normales Lernverhalten und motorische Kontrolle zeigten. Die metabolische Analyse dieser Tiere hingegen ergab, dass sie bereits bei normaler Ernährung eine hohe hypothalamische Sensitivität für Insulin (aber nicht Leptin) aufweisen. Füttert man diese Tiere sowie Kontrolltiere mit einer fettreichen Diät, so ist der Unterschied noch größer: Während Insulin im Hypothalamus der Kontrolltiere aufgrund der Insulin-Resistenz PDK1 nicht mehr aktivieren kann, funktioniert dies noch in den JNK1-defizienten Neuronen. Dies führt sekundär zu niedrigeren Blutzuckerwerten und höherer Insulin-Sensitivität in der Leber; in der Tat weisen diese Mäuse die gleichen niedrigen Blutzuckerwerte auf wie Kontrolltiere auf einer normalen (gesunden) Diät. Die Tiere mit JNK1-Defizienz in Neuronen weisen interessanterweise auch signifikant weniger Entzündung im Fettgewebe auf und entwickeln keine Leberverfettung, Kontrolltiere hingegen schon. Zusammengefasst wird hypothalamisches JNK1 durch eine fettreiche Diät aktiviert und induziert damit Insulin-Resistenz sowohl lokal im Hypothalamus als auch systemisch, und führt damit primär zu einem überhöhten Blutzuckerspiegel, der letztendlich zu DM führt (Abbildung 2) (6).

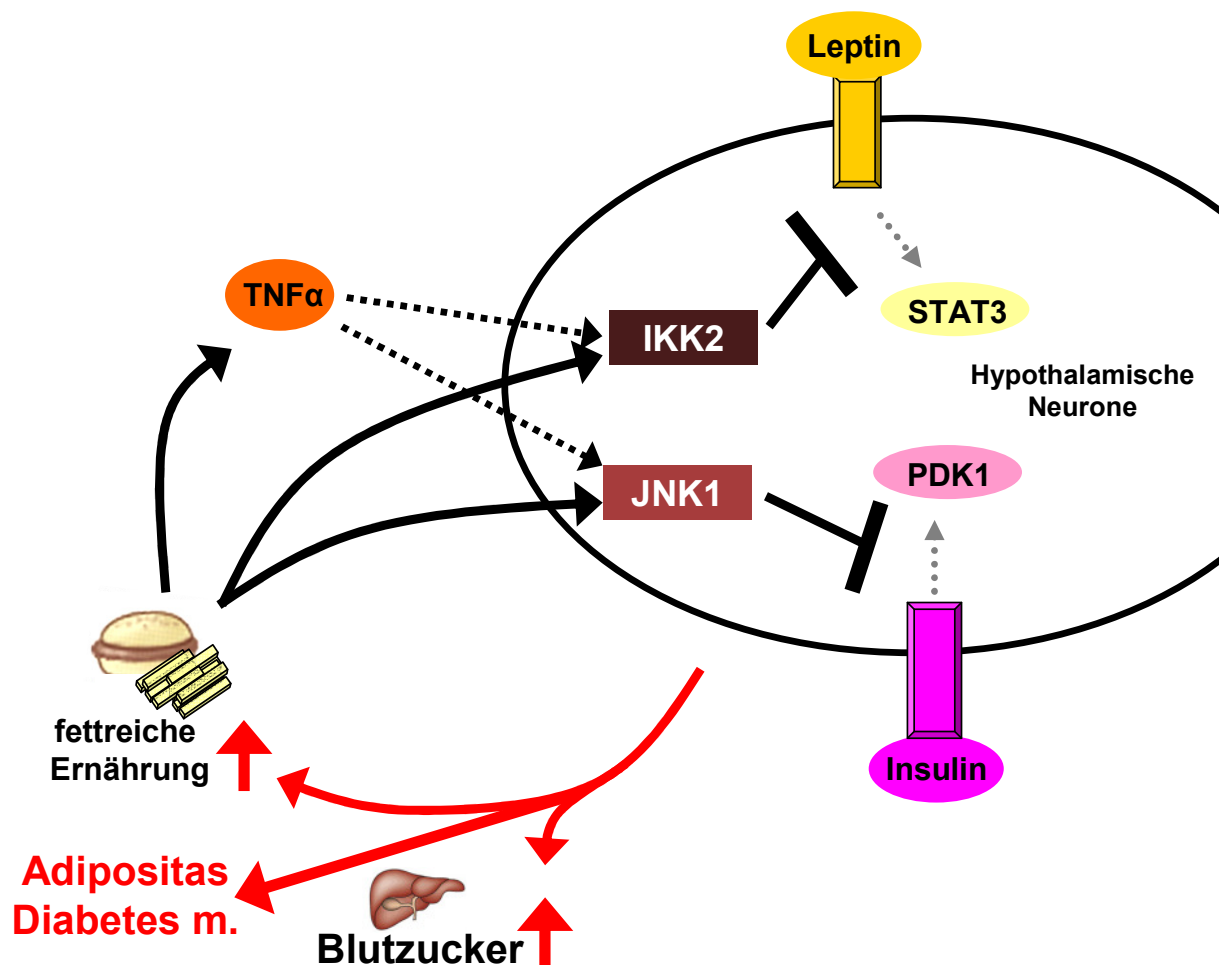


Abbildung 2: Aktuelles Modell der Insulin- und Leptin-Resistenz durch neuronale Entzündung.

Eine fettreiche Ernährung aktiviert die beiden inflammatorischen Enzyme IKK2 und JNK1 in hypothalamischen Neuronen, teilweise über die lokale Synthese von inflammatorischen Zytokinen wie TNF α . Diese beiden Moleküle sind in der Lage, den Effekt von Insulin und Leptin auf ihre Signalwege in den Neuronen (dargestellt durch PDK1 bzw. STAT3) zu blockieren, es kommt zur neuronalen Insulin- und Leptin-Resistenz. Durch diese Resistenzen kommt es zu einer ungenügenden Kontrolle der Nahrungsaufnahme sowie einem chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel, was wiederum die Resistenzen verstärkt. Diese Mechanismen tragen letztendlich zu der Entstehung von Adipositas und Diabetes mellitus bei.

Zusammenfassung, Einordnung & Ausblick

In den letzten zehn Jahren sind keine Medikamente in der Europäischen Union für die Behandlung von Adipositas zugelassen worden, während mehrere Medikamente für die Behandlung von DM wegen teilweise tödlicher Nebenwirkungen vom Markt genommen worden sind bzw. zurzeit unter Beobachtung stehen. Obwohl mit Hochdruck an der Entwicklung neuer Therapien gearbeitet wird, gibt es keine vielversprechenden Medikamente, die in der Endphase der klinischen Forschung stehen. Die hier vorgestellten Ergebnisse sowie weitere publizierte Untersuchungen zeigen, dass hypothalamische Neurone, die primäre Ziele von Insulin und Leptin darstellen, aufgrund einer zu fettreichen Ernährung Insulin- und Leptin-Resistenz durch die Aktivierung von inflammatorischen Signalkaskaden wie JNK1 und IKK2 entwickeln. Dies geschieht zum einen direkt durch gesättigte Fettsäuren, die in hoher Anzahl in Fertiggerichten («fast food») enthalten sind, aber auch indirekt durch die Produktion von Zytokinen wie TNF α sowohl im Fettgewebe wie auch direkt im Hypothalamus, und durch weitere, hier nicht diskutierte molekulare Mechanismen (7). Neben der Aktivierung der inflammatorischen Signalwege in Neuronen selbst gibt es ebenso Hinweise, dass die Immunzellen des Gehirns durch eine fettreiche Ernährung aktiviert werden. Parallel zu der chronischen Entzündungsantwort im Fettgewebe von übergewichtigen Patienten kommt es damit auch zu einer Entzündung des Hypothalamus, die, möglicherweise parallel zu dem Absterben der entzündeten Fettzellen, zu einem Absterben von hypothalamischen Neuronen führt (8). Die Frage, ob auch andere Hirnregionen Entzündungsreaktionen durch Übergewicht aufweisen, wird zurzeit untersucht.

Hypothalamische Neurone beeinflussen über neuronale Verbindungen sowohl die Nahrungsaufnahme als auch das Fettgewebe, die Leber und den Muskel. Dementsprechend können Fettspeicherung in Fettzellen, Zuckerproduktion in der Leber, aber auch Muskelaktivität durch diese Neurone gesteuert werden. Hierdurch können diese Neurone weitreichend in den Metabolismus eingreifen, was sich z.B. in den Mäusen mit neuronaler JNK1-Defizienz widerspiegelt. Sie entwickeln weder eine Entzündung des Fettgewebes oder Leberverfettung noch Diabetes mellitus bei einer fettreichen Ernährung; andauernde Experimente zeigen, dass diese Tiere infolgedessen auch länger leben als fettreich ernährte Kontrolltiere.

Die Signalkaskaden, in die IKK2 und JNK1 integriert sind, sind nicht nur für die Regulation der Gewichtskontrolle von Bedeutung. So konnte ich ebenfalls zeigen, dass die Ausschüttung von Wachstums- und Schilddrüsenhormonen durch JNK1 in Neuronen und der Hypophyse reguliert wird, während andere Gruppen zeigen konnten, dass neuronales IKK2 bei dem Schmerzempfinden und kognitiven Prozessen eine Rolle spielt (4, 9). Zusammengefasst scheinen Enzyme wie JNK1 und IKK2, die ehemals »nur« mit dem Immunsystem in Verbindung gebracht wurden, in eine Vielzahl von physiologischen Abläufen im zentralen Nervensystem integriert zu sein, die wir bis jetzt nur ungenügend verstehen.

Diese inflammatorischen Signalkaskaden sind in der Leber und dem Fettgewebe von adipösen Patienten (und Tiermodellen) aktiviert und stehen seit längerem unter Verdacht, dort Insulin-Resistenz auszulösen. Antiinflammatorische Medikamente werden daher zurzeit in frühen klinischen Studien auf ihre anti-diabetische Wirkungen untersucht; interessanterweise wurde Aspirin-ähnlichen Substanzen (die entzündungshemmend wirken) bereits vor mehr als 100 Jahren eine DM-mildernde Wirkung zugeschrieben (10). Angesichts der Rolle, die die inflammatorischen IKK2- und JNK1-Signalkaskaden auch im Gehirn bei der Entstehung der Leptin- und Insulin-Resistenz haben, eröffnet sich die Möglichkeit, aufbauend auf den bereits etablierten antiinflammatorischen Medikamenten neue Wirkstoffe zu entwickeln, die die Blut-Hirn-Schranke passieren und direkt im Hypothalamus (und anderen Hirnregionen) diesen Resistenzen entgegenwirken. Falls eine derartige Therapie gegen Adipositas und DM funktioniert, z.B. aufbauend auf einer Reaktivierung der hypothalamischen Leptin- und Insulin-Sensitivität durch die Blockade von IKK2 oder JNK1, ohne dass es zu negativen Effekten auf andere physiologische Regelsysteme kommt, würde eine Vielzahl von sekundären Erkrankungen wie Herz-Kreislauf- und Krebsleiden verhindert werden können.

Die Bedeutung der hier vorgestellten Ergebnisse geht über die Bekämpfung der Adipositas- und DM-Epidemien hinaus. Neben psychosozialen Problemen leiden adipöse und diabetische Patienten an signifikant schlechteren kognitiven Leistungen als gesunde Vergleichspersonen. Weiterhin erhöhen Insulin-Resistenz, Adipositas und DM das Risiko, an Demenzen wie Alzheimer zu erkranken. Es fällt auf, dass bei neurodegenerativen Krankheiten ebenfalls neuronale Entzündungsreaktionen in nicht hypothalamischen Hirnregionen sowohl bei Patienten wie auch bei Tieren nachgewiesen werden konnte. Dies bedeutet möglicherweise, dass inflammatorische Prozesse bei der Entstehung und dem Fortschreiten dieser Krankheiten ebenfalls eine wichtige Rolle spielen und damit molekular ähnlich therapiert werden könnten. Parallel zu dem Unvermögen, Adipositas oder DM zu heilen, sind neurodegenerative Erkrankungen zurzeit unheilbar und nur lebensverlängernde (aber nicht lebensqualitätsteigernde) Therapien verfügbar. Im Zuge der alternden Gesellschaft mit geringer Geburtenrate muss deswegen davon ausgegangen werden, dass der Anteil der chronisch Kranken an der Bevölkerung im Zuge der Adipositas/DM/Demenz-Epidemien steigen wird, was bereits in diesem Jahrhundert zu einem Versagen der Gesundheitsversorgung in ihrer jetzigen

Form führen könnte. Die Erforschung der neuronalen Mediatoren von Insulin und Leptin sowie der Entstehung dieser Resistenzen gegen diese Hormone ist daher nötig, um weitere Therapieansätze zu entwickeln und diesen Epidemien erfolgreich zu begegnen.

Literaturhinweise

1. Belgardt, B.F., Okamura, T., and Bruning, J.C. 2009. Hormone and glucose signaling in POMC and AgRP neurons. *J Physiol* 587: 5305-5314.
2. Plum, L., Belgardt, B.F., and Bruning, J.C. 2006. Central insulin action in energy und glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation* 116.
3. Belgardt, B.F., Husch, A., Rother, E., Ernst, M.B., Wunderlich, F.T., Hampel, B., Klockener, T., Alessi, D., Kloppenburg, P., and Bruning, J.C. 2008. PDK1 deficiency in POMC-expressing cells reveals FOXO1-dependent and independent pathways in control of energy homeostasis and stress response. *Cell Metab* 7: 291-301.
4. Belgardt, B.F., Mauer, J., and Bruning, J.C. Novel roles for JNK1 in metabolism. *Aging (Albany NY)* 2: 621-626.
5. Kleinridders, A., Schenten, D., Konner, A.C., Belgardt, B.F., Mauer, J., Okamura, T., Wunderlich, F.T., Medzhitov, R., and Bruning, J.C. 2009. MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell Metab* 10: 249-259.
6. Belgardt, B.F., Mauer, J., Wunderlich, F.T., Ernst, M.B., Pal, M., Spohn, G., Bronneke, H.S., Brodesser, S., Hampel, B., Schauss, A.C., et al. 2010. Hypothalamic and pituitary c-Jun N-terminal kinase 1 signaling coordinately regulates glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 6028-6033.
7. Belgardt, B.F., and Bruning, J.C. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 1212: 97-113.
8. Moraes, J.C., Coope, A., Morari, J., Cintra, D.E., Roman, E.A., Pauli, J.R., Romanatto, T., Carvalheira, J.B., Oliveira, A.L., Saad, M.J., et al. 2009. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS One* 4: e5045.
9. Kaltschmidt, B., and Kaltschmidt, C. 2009. NF-kappaB in the nervous system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1: a001271.
10. Shoelson, S.E., Lee, J., and Goldfine, A.B. 2006. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116: 1793-1801.

Weitere Quellen:

World Health Organisation, www.who.int

Deutsche Diabetes Gesellschaft, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de