



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Der modulatorische Einfluss von Leptin auf die nahrungsmittel-
assoziierte Aktivierung des mesolimbischen Belohnungssystems**

Autor: Saskia Anna Leber
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Kiefer

Die Adipositas, eine Krankheit mit seit Jahrzehnten steigender Prävalenz und bisher unzureichenden Behandlungsmethoden, stellt gegenwärtig ein bedeutendes Feld medizinischer Forschung dar. Basierend auf Untersuchungen der letzten Dekade wird unter anderem vermutet, dass bei Adipositas die Energiehomöostase mit dem mesolimbischen Belohnungssystem assoziiert ist. Für Leptin, einem Schlüsselhormon der Energiehomöostase, konnte gezeigt werden, dass spezifische Rezeptoren nicht nur im Hypothalamus, sondern auch im ventralen Tegmentum exprimiert sind. Leptin wird physiologisch bei Nahrungsaufnahme von weißen Adipozyten ausgeschüttet und führt unter anderem zu einer Aktivitätsminderung dopaminerger Neurone, die in das ventrale Striatum projizieren. Darüber hinaus konnte durch funktionelle Magnetresonanztomographie gezeigt werden, dass der Anblick von Nahrungsbildern bei Adipösen, im Gegensatz zu Normalgewichtigen, eine Aktivitätssteigerung des Striatums verursacht. Das ventrale Tegmentum und das Striatum sind wichtige Strukturen des mesolimbischen Belohnungssystems. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher mittels Hormonanalysen und funktioneller Magnetresonanztomographie, den Einfluss des Peptids Leptin auf die Prozessierung von optischen Nahrungsreizen durch das mesolimbischen Belohnungssystems zu untersuchen.

Folgende a priori Hypothesen wurden überprüft:

1. Beim Menschen besteht ein Zusammenhang von Körpergewicht und mesolimbischer Aktivierung beim Anblick essensassoziiertes optischer Reize in Relation zu neutralen optischen Reizen.
2. Das essensassoziierte Peptidhormon Leptin hat einen regulatorischen Effekt auf die ZNS-Prozessierung von kalorischen optischen Reizen im Menschen mit Diät-induzierter Adipositas.

Hierzu wurden 21 adipöse Probanden mit einem BMI $> 30\text{kg/m}^2$ und 23 normalgewichtige und geschlechts- und altersangepasste Kontrollprobanden mit einem BMI von $18,5\text{-}24,9\text{ kg/m}^2$ rekrutiert. Zur Bestimmung des Leptin-Plasmaspiegels wurden 30ml venöses Blut aspiriert. Im Anschluss erfolgte die funktionelle MRT-Messung. Hierbei wurden mittels einer Videobrille Bilder von Nahrungsmitteln präsentiert. Die formulierten Hypothesen konnten durch die angewandten Methoden bestätigt werden. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass zwischen der Aktivierung des ventralen Striatums durch den Anblick von visuellen Nahrungsmittelreizen ein signifikanter positiver Zusammenhang mit sowohl dem BMI als auch der Leptin-Plasmakonzentration besteht.

In der Zusammenschau mit bestehenden präklinischen Daten, die eine Reduktion des inhibierenden Effektes von Leptin auf dopaminerge Neurone des ventralen Tegmentums bei adipösen Mäusen zeigen, lässt sich aus unseren Daten die Vermutung ableiten, dass es durch Adipositas zu einer Hyperreaktivität des mesolimbischen Systems gegenüber belohnungsankündigenden Reizen, wie dem Anblick von Nahrung, beim Menschen kommt. Dies könnte eine Erklärung für das Unvermögen vieler adipöser Menschen sein, ihre Kalorienaufnahme auf physiologische Bedürfnisse zu beschränken. Die vorliegende Arbeit leistet daher einen Beitrag zum Verständnis der Adipositas, aus dem sich gegebenenfalls zukünftige neue Therapiemöglichkeiten ableiten lassen.