

# Wenn das Gehirn insulinresistent wird

## Essverhalten wird zentral durch Insulin reguliert

**In bestimmten Regionen des Gehirns werden in grosser Zahl Insulinrezeptoren gefunden. Diese dürften die Stoffwechsellage und das Verhalten auf vielfältige Weise beeinflussen. Allerdings kann sich auch an diesen zentralen Rezeptoren eine Insulinresistenz entwickeln.**

**N**ahrungsaufnahme beeinflusst auf vielfältige Weise das Gehirn. Nach oraler Glukoseaufnahme kann mittels fMRI-Scans in verschiedenen Arealen des Gehirns eine Aktivierung festgestellt werden. Dazu Dr. Martin Heni, Universität Tübingen: «Woher weiss das Gehirn, dass wir gegessen haben? Was sind die Modulatoren, die entsprechende Veränderungen der Gehirnaktivität induzieren?»

Eine wesentliche Rolle dürfte dabei Insulin spielen. Das menschliche Gehirn exprimiert Insulinrezeptoren in grosser Zahl. Das wurde bereits vor mehr als 30 Jahren im Tiermodell

werden, während es umgekehrt bei Übergewichtigen zu einer verstärkten Durchblutung kam (3). Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Arealen des Gehirns gemacht. Ungeklärt ist die Frage, wann Insulinresistenz im Gehirn beginnt und was sie verursacht. Heni wies in diesem Zusammenhang auf eine Assoziation mit freien gesättigten Fettsäuren im Plasma hin, die bei viszeraler Adipositas vermehrt auftreten. Möglicherweise beginnt die Insulinresistenz unter Umständen aber bereits in utero als Reaktion des fetalen Gehirns auf einen problematischen Metabolismus der Mutter. Heni: «Wir

dachten zunächst, dass Adipositas die Ursache für Insulinresistenz des Gehirns ist. Mittlerweile gibt es jedoch auch Hinweise in die andere Richtung, dass also ein insulinresistentes Gehirn zu Übergewicht führt. Diese Hypothese muss nun in Studien überprüft werden.» Einiges

spricht für einen gemeinsamen genetischen Hintergrund von Insulinresistenz des Gehirns und Adipositas. Auch eine Insulinresistenz der Blut-Hirn-Schranke, die verhindert, dass Insulin überhaupt an die Rezeptoren im Gehirn gelangt, dürfte im Spiel sein.

### Insulinresistente Peripherie als Folge eines «adipösen Gehirns»?

Aktuelle Daten legen auch nahe, dass die Insulinsensitivität des Gehirns einen Einfluss auf die Insulinsensitivität oder die Insulinresistenz des gesamten Organismus hat. So konnte mittels hyperinsulinämischer, euglykämischer Clamp gezeigt werden, dass bei schlanken Probanden durch nasales Insulin die Insulinsensitivität in der Peripherie steigt. Bei adipösen Versuchspersonen blieb dieser Effekt hingegen aus (4). Heni: «Das heisst, ein insulinresistentes Gehirn kann die periphere Insulinsensitivität nicht mehr beeinflussen. Das erklärt teilweise, warum adipöse Menschen generell insulinresistenter sind als schlanke.» MRI-Studien legen nahe, dass die Insulinrezeptoren im Hypothalamus dabei die entscheidende Rolle spielen (5). Gegenwärtig wird auch untersucht, ob das «adipöse Gehirn» auch gegen andere Peptide, die Sättigungsgefühl vermitteln, resistent ist. Das dürfte nicht der Fall sein. Eine im Rahmen des EASD-Kongresses präsentierte Studie ergab bei Schlanken und bei Adipösen eine vergleichbare Wirkung von GLP1 auf das Gehirn (6).

**Reno Barth**

Quelle: Rising Star Symposium, Vortrag «Insulin and the human brain» im Rahmen des EASD-Kongresses, 18. September 2015 in Stockholm.

Referenzen online unter [www.rosenfluh.ch](http://www.rosenfluh.ch)

«Wir dachten zunächst, dass Adipositas die Ursache für Insulinresistenz des Gehirns ist. Mittlerweile gibt es jedoch auch Hinweise in die andere Richtung.»

gezeigt (1) und kann heute mit moderner Bildgebung auch am Menschen studiert werden. Als äussert gut geeignete Methode hierfür hat sich die Applikation von nasalem Insulin erwiesen (2). Diese führt zu einem raschen Anfluten von Insulin im Liquor, ohne dass es dadurch zu einem nennenswerten Anstieg des Insulinspiegels im Plasma kommt. Das Insulin ist im Liquor für bis zu 80 Minuten nachweisbar.

### Nur bestimmte Areale sind insulinresistent

In der Bildgebung konnte gezeigt werden, dass nur bestimmte Areale im Gehirn auf Insulin reagieren. Dazu zählt der Gyrus fusiformis, der, so Heni, mit Objekterkennung in Verbindung gebracht wird: «Der Gyrus fusiformis bewertet Nahrung hinsichtlich Geschmack und Energiegehalt.» Ebenfalls gefunden werden Insulinrezeptoren im Hippocampus, der mit dem Gedächtnis zu tun hat. Heni: «In den USA laufen bereits Studien, in denen versucht wird, Demenzen durch Insulin zu bessern.» In der präfrontalen Region sind ebenfalls Insulinrezeptoren vorhanden. Dieser Bereich des Gehirns hat unter anderem mit Impulskontrolle zu tun. Das heisst im konkreten Fall: Kontrolle des Essverhaltens. Insulin und Insulinrezeptoren sind also mit dafür verantwortlich, dass wir unser Essverhalten im Griff haben. Im Hypothalamus, wo die wichtige Kontrolle der Homöostase lokalisiert ist, werden ebenfalls Insulinrezeptoren gefunden.

Studien mit fMRI haben gezeigt, dass Gehirne Übergewichtiger substanziiell anders auf Insulin reagieren als Gehirne schlanker Personen. Beispielsweise konnte im mittleren Gyrus frontalis bei Schlanken 30 Minuten nach nasaler Insulinapplikation eine Reduktion der Durchblutung festgestellt