Psyche versus Metabolismus

Die Kontrolle von Appetit und Körpergewicht

Hans-Rudolf Berthoud

Die Adipositasepidemie hält unvermindert an (1–5). Sie verursacht sekundäre Gesundheitsrisiken wie beispielsweise Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlafapnoe und Depressionen, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und das Gesundheitssystem belasten. Da es nur wenige beziehungsweise kaum wirksame Behandlungen bei Übergewicht gibt, ist es wichtig, sowohl die physiologischen Kontrollmechanismen des Appetits und des Körpergewichts als auch die wichtigsten Faktoren, die beim Scheitern dieser Mechanismen beteiligt sind, besser zu verstehen. Genetische Veranlagungen und die Physiologie sind bestimmende Faktoren, die sicherstellen, dass diese Kontrolle funktioniert. Allerdings tragen auch die sich stetig verändernde Umwelt und der persönliche Lebensstil wesentlich zur Adipositasepidemie bei.

Metabolische Appetitkontrolle und Energiegleichgewicht

Um Essens-Entscheidungen zu treffen, überprüft das Gehirn ständig die interne Nährstoffverfügbarkeit. Dies wird auch als «nutrient sensing» bezeichnet. Obwohl die im Blut zirkulierenden Nährstoffe unseren aktuellen Bedarf decken, sind die Informationen über gespeicherte Nährstoffe und solche, die über den Darm aufgenommen werden können in vielerlei Hinsicht wichtiger, weil sie die Energieversorgung über einen längeren Zeitraum sichern und die Abhängigkeit von externen Faktoren reduzieren.

Nährstoffe im Darm signalisieren zukünftige Verfügbarkeit und Sättigung

Sowohl das Fehlen als auch das Vorhandensein von Nährstoffen im Magen-Darm-Trakt erzeugt starke Signale, die einerseits das Gehirn und andererseits periphere Organe informieren. Ghrelin, das von der Schleimhaut des leeren Magens sezerniert wird, ist das einzige Hormon von dem bekannt ist, dass es das Essverhalten in einer «feed-forward»-Weise stimuliert (6, 7). Sein Plasmaspiegel erreicht das Maximum unmittelbar vor den Mahlzeiten und nimmt rasch ab, sobald die Nährstoffe den Zwölffingerdarm erreicht haben. Ghrelin könnte eine Erklärung für das Hungergefühl sein, das möglicherweise durch Aneinanderreiben der Schleimhäute des leeren Magens verursacht wird. Ghrelin beeinflusst nicht nur den homöostatischen Energieregulator im Hypothalamus und im Hirnstamm, es hat auch einen weitreichenden Effekt auf jene kognitiven Bereiche des Gehirns, die für ein effektives Nahrungssuchverhalten entscheidend sind *(Abbildung)*.

Alle anderen bekannten Darmsignale produzieren Sättigungssignale. Es gibt wenig Beweise dafür, dass das Fehlen dieser Signale im umgekehrten Fall Hunger stimuliert. Solche Sättigungssignale schliessen im Magen zum Beispiel die Aktivierung vagaler Dehnungs- und Spannungsrezeptoren oder die lokale Bildung von Leptin und dessen Wirkung auf vagale Afferenzen ein (8–11). Der Darm produziert eine Reihe von Signalen, die teilweise spezifisch für den Makronährstoff sind. Während Fette und Eiweisse eine Sättigung hauptsächlich durch die Abgabe der Intestinalhormone Cholezystokinin (CCK) sowie möglicherweise auch durch PYY (3–36) signalisieren (12–15), könnte der durch Glukose aktivierte Signalweg über den süss-spezifischen G-Protein-gekoppelten heterodimeren Geschmacksrezeptor T1R2+3, den Natrium-Glukose-Transporter und letztlich über die Abgabe von Serotonin (5-HT) und Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) aus enteroendokrinen Zellen ablaufen (16–19). Es wird von Interesse sein festzustellen, ob «Geschmacksrezeptoren» häufiger vom Darm genutzt werden, um die nährstoffspezifische Hormonabgabe anzukurbeln und so den Makronährstoffgehalt des Darms zu kodieren. Mindestens ebenso wichtig ist die Charakterisierung weiterer Faktoren, die in der Lage sind, die Hormonabgabe aus enteroendokrinen Zellen zu modulieren. Dazu gehören beispielsweise neuronale Inputs aus dem enteralen und autonomen Nervensystem, parakrine Inputs von benachbarten Enterozyten und humorale Inputs aus der Zir-

kulation. Intestinale Nährstoffsensoren könnten so möglicherweise – zusammen mit den Darmvolumensensoren – die im Darm befindliche Menge jedes Nährstoffs überprüfen, die wenige Stunden nach dem Verzehr einer Mahlzeit zur Resorption verfügbar ist.

Zirkulierende Nährstoffe signalisieren sofortige Verfügbarkeit

Nicht nur das Gehirn, sondern auch das Pankreas interessiert sich für Informationen über Nährstoffe, die abrufbereit im Darm verfügbar sind, denn das Organ sezerniert Hormone, die für eine effiziente Aufteilung und Stabilisierung der Plasmaspiegel von Nahrungsbausteinen, insbesondere von Glukose, wichtig sind. Dieser Einfluss der Darmhormone auf das endokrine Pankreas wurde als Inkretineffekt bezeichnet. Zusammen mit den zirkulierenden Metaboliten steuern die Inkretine die Sekretion verschiedener Hormone aus dem Pankreas, die zusätzlich zu ihren vielfältigen peripheren Wirkungen auch einen erheblichen Einfluss auf das Gehirn ausüben. Aufgrund der Glukoseempfindlichkeit des endokrinen Pankreashormons Insulin und des gleichzeitig sezernierten Amylins sind diese beiden Hormone in der Lage, wichtige Informationen zur Verfügbarkeit des bevorzugten Brennstoffs Glukose an das Gehirn weiterzuleiten.

Während die meisten dieser Signale direkt auf das Gehirn einwirken, wirken einige über die vagalen beziehungsweise spinalen Neurone, die Pfortader und Leber innervieren (20–24). Besondere Aufmerksamkeit erhalten vagale Sensoren in der Pfortaderwand, die sensibel auf zirkulierende Glukose- und GLP-1-Moleküle reagieren, da sie möglicherweise den sättigenden Effekt der intestinalen Glukoneogenese und des GLP-1 vermitteln (25, 26).

Gespeicherte Nährstoffe signalisieren Langzeitverfügbarkeit

Das weisse Fettgewebe ist alles andere als ein passives Fettspeicherorgan. Es sezerniert eine Fülle von Hormonen und Zytokinen, von denen einige einen erheblichen Einfluss auf den Appetit und das Energiegleichgewicht haben (27). Leptin ist wohl das bekannteste Hormon bei der Regulation des Energiegleichgewichts, das sich jedoch nicht als Wundermittel zur Behandlung von Übergewicht erweist. Während mittlere Plasmaleptinspiegel zwar positiv mit der Adipositas korrelieren, kann Fasten die Leptinabgabe schnell reduzieren und Nahrungsaufnahme sie ebenso schnell wieder steigern, was darauf hinweist, dass der Leptinspiegel eher den akuten Nährstoffstatus anzeigt als den Grad der Adipositas.

Schlüsselneurone im Hypothalamus und ihre Funktionen

Sensoren und Rezeptoren für die nährstoffrelevanten Moleküle befinden sich in allen wichtigen Hirnarealen. Die meisten Moleküle, die für die Aufrechterhaltung des Energiegleichgewichts wichtig sind, verwenden spezifische Transportsysteme, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Diese Transporter nutzen verschiedene Lücken in dieser Barriere, vor allem im Bereich der Eminentia mediana des Hypothalamus, in der Area postrema der Medulla oblongata sowie im Subfornikalorgan (28–30). Detaillierte Kenntnisse über die Kapazität sowie über weitere beeinflussbare Faktoren dieser Transportsysteme könnten wichtige Werkzeuge liefern, mit denen sich die Spiegel relevanter Moleküle im Gehirn manipulieren lassen.

NPY/AGRP- und POMC/CART-Neuronen: beeinflussen Überleben und regeln Überfluss

Die an der Regulation des Energiegleichgewichts beteiligten hypothalamischen Neuronenverbände wurden in mehreren Übersichten eingehend diskutiert (31, 32). Zwei im Nucleus arcuatus lokalisierte Neuronenpopulationen sind für die primäre Integration der Nahrungsinformation verantwortlich. Die eine exprimiert die Hunger vermittelnden (orexigenen) Peptide NPY (Neuropeptid Y) und AgRP (Agouti related peptide), die andere die Sättigung vermittelnden (anorexigenen) Peptide POMC (Proopiomelanocortin) und CART (Cocain und Amphetamin regulierendes Transkript). Beide Neuronenpopulationen reagieren nicht nur sehr empfindlich auf im Blut zirkulierendes Leptin, sondern auch auf andere Hormone wie Insulin, Ghrelin und PYY (3–36) sowie auf zirkulierende Metabolite wie Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren (33–35).

Bei der Aufklärung der intrazellulären Signalwege, über die Wirkungen der verschiedenen Hormon-, Transmitter- und Metabolitensignale vermittelt werden, wurden in den letzten Jahren Fortschritte gemacht. Heute zeichnet es sich ab, dass die Fülle dieser intrazellulären Signalwege und deren Kopplung an Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit, der Peptidexpression und der synaptischen Bindungen das wichtigste Substrat für integrative Prozesse sein könnten. Leptin beansprucht eine Reihe von intrazellulären Signalwegen, unter anderem solche, die mit cAMP, MAPK, Stat3 und PI3K assoziiert sind (36–44). Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK), eine in der Evolution konservierte Serin-Threonin-Kinase, die durch ein hohes, vor allem bei zellulärer Energieverarmung entstehendes AMP/ATP-Verhältnis aktiviert wird (45), stimuliert die Nahrungsaufnahme (46) und scheint als wichtiger Glukosefühler für die POMC- und AgRP-Neuronen zu fungieren, nicht aber für die Effekte des Leptins (47).

Das Protein mTOR (mammalian target of rapamycin) ist ein weiterer Energiesensor, der bei der hypothalamisch gesteuerten Regulation des Energiegleichgewichts eine spezifische Funktion inne hat. mTOR ist essenziell für die Fähigkeit der Aminosäuren, die Nahrungsaufnahme zu hemmen und für die Regulation der Neuropeptidexpression. Darüber hinaus könnte das Protein auch an den Wirkungen von Leptin und Insulin auf das Energiegleichgewicht beteiligt sein (34, 48). Da mTOR auch mit AMPK interagiert, ist es auch ein möglicher Ort der Konvergenz für die durch Hormone oder Metabolite aktivierten intrazellulären Signalkaskaden (49).

Orexigene NPY/AGRP- und anorexigene POMC-Neurone interagieren auf mehreren Ebenen. Eine ist die Hemmung der POMC-Neurone über die lokalen Axonkollaterale von NPY-Neuronen (40, 50). Da

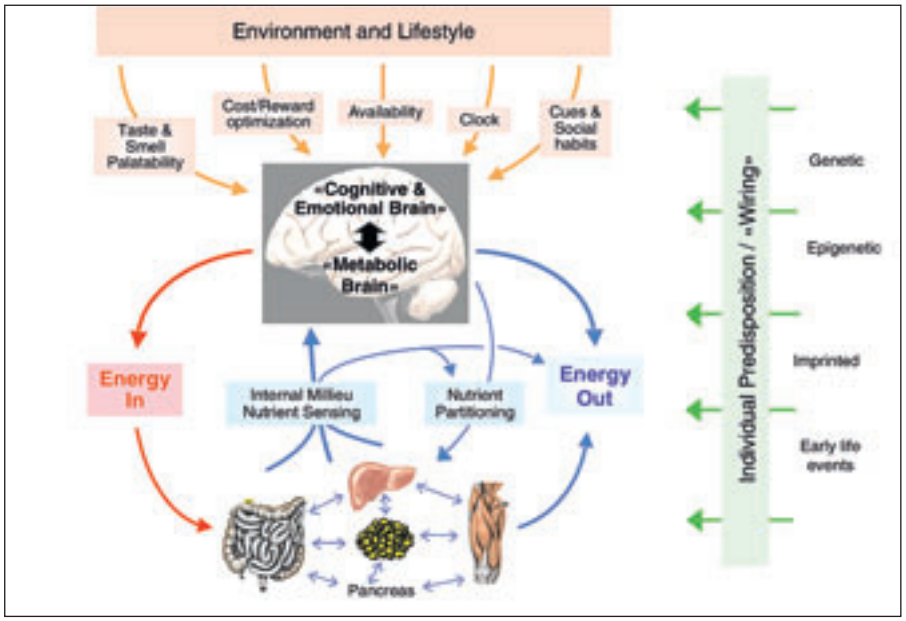

Abbildung: Das schematische Diagramm zeigt die Hauptfaktoren, die die neuronale Kontrolle des Appetits und der Regulation des Energiegleichgewichts bestimmen. Mittels zahlreicher hormonaler und neuronaler Sensing-Mechanismen überprüft das Gehirn, das ständig dem Einfluss der Umwelt und des Lebensstils ausgesetzt ist, das interne Milieu. Dabei nutzt es die Sinne und die Informationen des kognitiven und limbischen Systems. Die beiden Informationsströme werden integriert, um adaptives Verhalten (hier also die Nahrungsaufnahme) auszulösen. Autonome/endokrine Antworten bestimmen die Nahrungsaufteilung, den Energieverbrauch sowie die Gesamtenergiebilanz. Jeder der peripheren beziehungsweise zentralen Signalprozesse ist – der jeweils individuellen Veranlagung gemäss – genetischen, epigenetischen oder frühen, nicht-genetischen Imprintingmechanismen unterworfen.

NPY-Neurone auch GABA produzieren können, blockieren sie nach ihrer Aktivierung die POMC-Neurone sowohl über NPY1- als auch über $GABA_A$-Rezeptoren. Fehlt die reziproke Hemmung der NPY-Neurone durch POMC-Neurone, kann dies als ausfallsicheres (fail-save) System gesehen werden, um Essen als vorgegebene Handlungsweise zu schützen. Eine zweite Interaktionsebene findet sich an den nachgeschalteten Zielneuronen, da NPY/AgRP- und POMC-Projektionen häufig auf gemeinsame nachgeschaltete Neurone konvergieren; dies geschieht sowohl innerhalb als auch ausserhalb des Hypothalamus.

Autonome, endokrine und verhaltensspezifische Effektorwege

Die Hauptprojektionsstellen der Neurone des Nucleus arcuatus sind Neuronenpopulationen zweiter Ordnung im lateralen/perifornikalen Hypothalamusbereich (LHA) und im paraventrikulären Kern des Hypothalamus (PVH). Diese beiden Hirnregionen sind klassischerweise mit der Steuerung der Nahrungsaufnahme und dem autonomen Output assoziiert. Jede enthält unterschiedliche neuropeptid-exprimierende Neurone, die mit der Regulation des Energiegleichgewichts interagieren. Das derzeit gängige Modell geht davon aus, dass dem Input von NPY/AgRP-Neuronen durch den Input von POMC-Neuronen entgegengewirkt wird. Diese «metabolische» Information wird mit dem Input aus weiteren Hirnregionen angereichert. Die nachgeschalteten Neurone vermitteln die Informationen wiederum weiter bis zu Neuronen dritter und höherer Ordnung, die in vielen Bereichen des Gehirns und der Wirbelsäule angesiedelt sind (51).

Neurone im LHA, die den Input direkt vom Nucleus arcuatus bekommen, enthalten mehrere, die Nahrungsaufnahme regulierende Neuropeptide, einschliesslich Orexin/Hypocretin (HCRT), melaninkonzentrierendes Hormon (MCH), Cocain und amphetaminregulierendes Transkript (CART), Neurotensin (NT) und Histamin. Spezifische Neuronenpopulationen des LHA exprimieren ausserdem Leptinrezeptoren, von denen einige auch glukoseempfindlich sind. Zusätzlich zu dieser metabolischen Information erhält der LHA auch Informationen von Hirnbereichen, die mit Belohnung, Motivation, Lernen und Gedächtnis assoziiert sind sowie von Hirnstammregionen, die mit vagalem und viszeralem sensorischem Input, sensomotorischer Koordination und Erregung verknüpft sind. Diese peptidergen LHA-Neurone zweiter Ordnung haben wiederum weitverzweigte Projektionen in das gesamte Gehirn (51), von der Hirnrinde bis zur Wirbelsäule.

Neurone zweiter Ordnung im PVH sind klassischerweise mit autonomen und neuroendokrinen Funktionen assoziiert. Neurone, die die Hypothalamushormone Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) sezernieren, bekommen von den beiden im Nucleus arcuatus lokalisierten Neuronentypen AgRP/NPY und POMC/CART direkten Input. Erstere regulieren die Schilddrüse und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die zweiten die Antwort auf Stress (52).

Zusätzlich zu den Neuronen des LHA und PVH haben auch POMC/CART-Neurone weitverzweigte Projektionen in andere Hirnbereiche. Leptinsensitive POMC-Neurone projizieren zum Beispiel bis in Hirnstammbereiche, die mit der Antwort auf Sättigungssignale assoziiert sind (53, 54).

Kognitive und emotionale Appetitkontrolle

Kortikolimbische Signalwege koordinieren den metabolischen Bedarf mit der Aussenwelt

Klar ist, dass das neuronale Netzwerk, das von den zuvor beschriebenen primären Energiesensoren im Nucleus arcuatus ausgeht, in ein viel grösseres neuronales System eingebettet ist. Dies ermöglicht die Anpassung und Koordination des metabolischen Bedarfs an die Anforderungen und Komplexität der jeweiligen Umgebung. So ergibt es beispielsweise keinen Sinn, dass die hungrige Wühlmaus ihren Bau verlässt, wenn draussen ein Wiesel wartet. Seit mobile Lebensformen entstanden sind, hat ein Grossteil der Gehirnentwicklung nur stattgefunden, um den Hunger zu stillen. Obwohl die Beschaffung von Nahrung in unserer modernen Welt so einfach ist wie der Griff

nach einem Stück Geburtstagskuchen auf dem Tisch, war sie während der letzten 5 Millionen Jahre eine durchaus anspruchsvolle Aufgabe. Selbst primitivere Wirbellose wie Honigbienen und Ameisen verwenden aufwendige Navigations- und Kommunikationsstrategien, um sich Nahrungsquellen und damit das Überleben zu sichern (55–57).

Erfahrungen mit Nahrung

Wir erinnern uns an vergangene Esserfahrungen insbesondere dann, wenn sie ungewöhnlich waren. Erfahrungen, die entweder extremen Genuss oder schrecklichen Ekel hervorgerufen haben, lösen unvergessliche Erinnerungen aus. Wir erinnern uns sehr gut an ein Restaurant und alles darum herum, wo wir besonders gut gegessen haben. Wir erinnern uns sogar an mittelmässiges Essen, wenn wir uns dabei verliebt haben. Jedoch erkennen und vermeiden wir sofort jedes Essen, das uns krank gemacht hat. Zahlreiche Studien zeigen bisher, dass die Vorstellung der Essenserfahrungen im orbitofrontalen Kortex entsteht, einem Bereich des präfrontalen Kortex, in dem alle Informationen über sämtliche sensorischen Modalitäten zusammenlaufen (58). Die Vorstellungen enthalten daher auch eine Reihe sensorischer Attribute wie Form, Farbe, Geschmack und Aroma sowie Zeit, Ort, soziale Zusammenhänge, Kosten und Belohnungserwartungen (58, 59).

Es ist nicht klar, wie und wo genau solche Vorstellungen gespeichert werden. Der orbitofrontale Kortex steht in engem Kontakt mit anderen kortikalen Bereichen, insbesondere dem anterior cingulären, dem perirhinalen und dem entorhinalen Kortex, sowie dem Hippokampus und der Amygdala. Diese Areale werden gesamthaft häufig als paralimbischer Kortex bezeichnet (58). Es wird angenommen, dass in diesen Bereichen polymodale Vorstellungen existieren, die als Arbeitsspeicher für kontinuierliche Aktualisierungen dienen.

Belohnungen und Emotionen

Es wird angenommen, dass sich Emotionen als Mechanismus entwickelt haben, um positive Stimuli und Verhaltensweisen zu festigen und potenziell schädliche zu vermeiden. Zum Beispiel ist der süsse Geschmack bestimmter Lebensmittel mit positiven Emotionen verbunden. Diese erhöhen die Motivation, mehr solcher Lebensmittel zu essen – als Belohnung sozusagen. Der Belohnungswert bestimmter Lebensmittel ist mit anderen Attributen in den gespeicherten Vorstellungen verknüpft. Leben heisst also bestimmte Verhaltensweisen zu lernen, die künftig eine positive Emotion oder Belohnung versprechen. Der Begriff Belohnung ist allerdings ein unklares psychologisches Konstrukt und neurologisch schlecht definiert. Berridge hat daher vorgeschlagen, Belohnung in «Mögen», «Wollen» oder «Lernen» zu gliedern, wobei jeder Begriff separate, aber miteinander verbundene psychologische Prozesse repräsentiert, die unterscheidbaren, jeweils zugrunde liegenden neuronalen Substraten zugeordnet werden können (60).

«Mögen» ist auch bekannt als hedonischer Wert eines Nahrungsstimulus. Seine primitivste Ausdrucksform ist das sogenannte «glückliche Gesicht». Es findet sich bei Nagetieren und Primaten ebenso wie beim Menschen, wenn sie Süsses schmecken. Der aktuelle Kenntnisstand weist darauf hin, dass «Mögen» durch ein weitverbreitetes neuronales System organisiert ist, bei dem Mu-Opiat- und möglicherweise cannabinoide Rezeptorsysteme die gemeinsamen Nenner sind (61). Da das «glückliche Gesicht» auch bei anenzephalen Babys und bei Ratten beobachtet wird, bei denen die Verbindung zwischen Hirnstamm und Vorderhirn durchtrennt wurde, sind neuronale Schaltkreise im Hirnstamm ausreichend, um «Mögen» auszudrücken (62, 63). Zusätzlich sind Bereiche im ventralen Striatum und in der Amygdala zweifellos Teil des neuronalen Netzwerks, das beim «Mögen» eine Rolle spielt. Um schmackhaftes Essen bewusst zu geniessen und subjektive Bewertungen abzugeben (im Sinne des Mögens), nutzen Menschen aber offenbar auch Bereiche des präfrontalen und cingulären Kortex (64).

«Wollen» ist eine weitere von Berridge vorgeschlagene Komponente der Belohnung (60, 65). Meistens, aber nicht immer kommt sie nach dem «Mögen». Während «Mögen» den sensorischen Prozessen näher steht, hat «Wollen» eher einen direkten Bezug zum Handeln. «Wollen» lässt sich weiter unterteilen in die Entscheidung und die motorische Aktion. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des mesolimbischen Dopaminsystems exakt die Neigung widerspiegelt, ein Verhalten auf einen bestimmten Schlüsselreiz hin dem anderen vorzuziehen, um die Belohnung zu optimieren. Neurophysiologisch ist das «Wollen» daher eng mit dem mesolimbischen Dopaminsystem verbunden, welches für das Zusammenspiel von motorischen Verhaltensweisen wichtig ist, um Belohnungen zu erhalten. Dopaminerge Projektionen vom ventralen Tegmentum des Nucleus accumbens und des präfrontalen Kortex sind die wichtigsten morphologischen Komponenten des bewussten oder unbewussten «Wollens» (66–68). Manipulationen dieses Dopaminsystems können das «Wollen» (als instrumentale Leistung) beispielsweise von Drogen oder Nahrung ausgesprochen stark beeinflussen, nicht aber das «Mögen» (60, 69–71).

Bewusste Entscheidungen versus unbewusster Antrieb

Obwohl Menschen die Fähigkeit besitzen, bewusst und freiwillig zu entscheiden und zu wählen, haben die meisten unserer Handlungen eine unbewusste Komponente, die nicht unserer willentlichen Kontrolle unterliegt. Dies ist der Grund dafür, dass wir schmackhafte Nahrung, wie Schokolade, ohne metabolischen Bedarf essen, auch wenn wir wissen, dass es vielleicht besser wäre, dies nicht zu tun. Der rechte präfrontale Kortex scheint für die Verhaltensbeherrschung und moralische Selbstkontrolle entscheidend zu sein, indem er den belohnungsgenerierenden Mechanismus unter Kontrolle hält (72, 73). Der präfrontale Kortex bekommt endogene und exogene sensorische Informationen sowie emotionale und kognitive Informationen über das limbische System. Er ist zudem eng mit den kortikalen Bereichen verbunden, die beim motorischen Planen und Ausführen beteiligt

sind. Daher ist der präfrontale Kortex in der idealen Lage, alle verfügbaren homeostatischen und umweltbedingten Informationen in adaptive Verhaltensantworten zu übertragen – kurz gesagt, eine Wahl und Entscheidungen zu treffen (74, 75). Schädigungen des rechten frontalen Kortex können demzufolge einen generellen Verlust der Beachtung negativer Langzeitkonsequenzen von Entscheidungen bewirken und so zu erhöhter Risikobereitschaft und exzessiver Nahrungsaufnahme führen (72). Das «Gourmand-Syndrom», also die Leidenschaft für schmackhaftes Essen, wurde in zwei Fallstudien bei Menschen mit Schädigungen der rechten frontalen Hemisphäre beschrieben (76, 77).

Studien mit modernen bildgebenden Verfahren unterstützen ebenfalls die Bedeutung einer ausgewogenen Kontrolle der Nahrungsaufnahme durch bestimmte Bereiche des präfrontalen Kortex. Menschen, die erfolgreich Diäten durchführen, zeigen im Vergleich zu solchen, die keine Diäten absolvieren, ein signifikant höheres Mass an Zurückhaltung beim Essen und weisen nach dem Essen eine entsprechend gesteigerte neuronale Aktivität im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex auf (78). Im Gegensatz dazu zeigen Übergewichtige nach Mahlzeiten eine geringere Aktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (79). Patienten, die am Prader-Willi-Syndrom leiden, das mit schweren Störungen der Appetitkontrolle, das heisst Hyperphagie und Adipositas einhergeht, zeigen eine erhöhte Aktivität des ventromedialen präfrontalen Kortex, wenn sie nach dem Verzehr von Glukose Bilder von Lebensmitteln betrachten (80). Dieser Befund stimmt mit einer Rolle des ventromedialen präfrontalen Kortex bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme durch konditionierte (erlernte) Reize überein (81).

Einfluss metabolischer Signale auf kognitive und belohnungsrelevante Prozesse

Ursprünglich wurde angenommen, dass klassische Feedback-Signale bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme und Regulation der Energiehomöostase wie Leptin, Insulin, Darmhormone sowie die zirkulierenden Nährstoffe selbst, nur auf wenige Hirnareale wirken. Hierzu gehören bestimmte Areale des Hypothalamus und des Hirnstamms *(siehe oben)*. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass diese metabolischen Signale einen viel grösseren Einfluss auf die Gehirnfunktion haben.

So wurde zum Beispiel gezeigt, dass Leptin nahrungsspezifische sensorische Signale aller Art beeinflusst, auch in frühen Stadien der neuronalen Verarbeitung. So können selbst geringe Leptinspiegel die Detektionsschwelle externer Stimuli, welche die Verfügbarkeit von Nährstoffen signalisieren, dramatisch herabsetzen (82–85). Leptin und Insulin können auch direkt auf mesolimbische Neurone wirken und so das «Wollen» der Nahrung beeinflussen (86–88). Neuronale Aktivitäten im Nucleus accumbens, ausgelöst durch visuelle Nahrungsstimuli, sind bei genetisch leptindefizienten Jugendlichen sehr hoch. Nach Gabe von Leptin geht diese Aktivität sofort auf Normalwerte zurück. Im Stadium des Leptinmangels korrelierte die Aktivierung des Nukleus accumbens positiv mit dem Zustand des «Mögens» und zwar sowohl im nüchternen Zustand als auch nach dem Essen; nach Leptinbehandlung beziehungsweise bei normalen Personen war dies nur in nüchternem Zustand der Fall (89). Für das Darmhormon PYY(3–36) wurde überzeugend gezeigt, dass es die Nahrungsaufnahme bei Mensch und Nagern unterdrückt (90). Darüber hinaus moduliert es die Aktivität des ventralen Tegmentumbereichs (VTA) sowie des ventralen Striatum (91). Im Gegensatz zu Leptin scheint das Magenhormon Ghrelin die Nahrungssuche zu fördern und die Belohnungserwartung als Teil seiner orexigenen Aktion zu erhöhen (92–95).

Folgerungen und Perspektiven

Die neuronalen Systeme, denen wir den fundamentalen Antrieb zum Essen verdanken, sind stark, dezentralisiert und redundant und erwiesen sich bislang als relativ hartnäckig gegenüber pharmakologischen Adipositasinterventionen und -präventionsmassnahmen. Das liegt daran, dass bei den meisten Übergewichtigen nicht nur ein einziger identifizierbarer Systemdefekt besteht, der mit Medikamenten korrigiert werden kann. Stattdessen gibt es eine Diskrepanz zwischen der eher «sparsam» agierenden Evolution einer grossen Anzahl von Genen und deren Produkten und der momentanen Umwelt mit Überfluss und physisch inaktivem Lebensstil. Es ist daher unwahrscheinlich, dass eine Monotherapie, die nur einen einzigen Schritt in einem komplexen Signalweg beeinflusst, erfolgreich gegen Übergewicht sein wird. Kombinationstherapien, die mehrere Prozesse in unterschiedlichen Signalwegen beeinflussen und eine Veränderung des Lebensstils einschliessen, sind diesbezüglich weitaus vielversprechender. Momentan ist die effektivste Behandlung der morbiden Adipositas eine Operation. Interessanterweise scheint es, dass ein Roux-en-Y-Magenbypass eher durch die verstärkte physiologische Kommunikation zwischen Darm und Gehirn funktioniert als durch mechanische Beeinträchtigung und Malabsorption. Unerwarteterweise kann uns dieses Verfahren somit möglicherweise helfen, die kritischen Signalwege zu verstehen, die es gleichzeitig zu manipulieren gilt, um den Körper im positiven Sinn zu überlisten.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Hans-Rudolf Berthoud
Pennington Biomedical Research Center
Neurobiology of Nutrition Laboratory
6400 Perkins Road, Baton Rouge, LA 70808
Tel. 225-763-2688, Fax 225-763-0260
E-Mail: berthohr@pbrc.edu

Literatur:

1. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. Pediatrics 2006; 118(5): e1390–1398.
2. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. Obesity (Silver Spring) 2007; 15(1): 216–224.
3. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Am J Med Sci 2006; 331 (4): 166–174.
4. Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents – the next epidemic? Curr Med Res Opin 2006; 22 (2): 297–306.
5. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, dia-

betes, and obesity-related health risk factors, 2001. Jama 2003; 289 (1): 76–79.
6. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001; 50 (8): 1714–1719.
7. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. Physiol Behav 2006; 89 (1): 71–84.
8. Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. J Physiol 2001; 534 (Pt 1): 255–268.
9. Phillips RJ, Powley TL. Tension and stretch receptors in gastrointestinal smooth muscle: re-evaluating vagal mechanoreceptor electrophysiology. Brain Res Brain Res Rev 2000; 34 (1–2): 1–26.
10. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y et al. The stomach is a source of leptin. Nature 1998; 394 (6695): 790–793.
11. Wang YH, Tache Y, Sheibel AB, Go VL, Wei JY. Two types of leptin-responsive gastric vagal afferent terminals: an in vitro single-unit study in rats. Am J Physiol 1997; 273 (2 Pt 2): R833–837.
12. Lal S, Kirkup AJ, Brunsden AM, Thompson DG, Grundy D. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281 (4): G907–915.
13. Raybould HE, Glatzle J, Freeman SL, Whited K, Darcel N, Liou A, Bohan D. Detection of macronutrients in the intestinal wall. Auton Neurosci 2006; 125 (1–2): 28–33.
14. Geary N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. Physiol Behav 2004; 81 (5): 719–733.
15. Smith GP, Jerome C, Norgren R. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. Am J Physiol 1985; 249 (5 Pt 2): R638–641.
16. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 (38): 15069–15074.
17. Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. J Physiol 2007; 582 (Pt 1): 379–392.
18. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na^+-glucose cotransporter 1. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 (38): 15075–15080.
19. Freeman SL, Bohan D, Darcel N, Raybould HE. Luminal glucose sensing in the rat intestine has characteristics of a sodium-glucose cotransporter. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 291 (3): G439–445.
20. Fujita S, Donovan CM. Celiac-superior mesenteric ganglionectomy, but not vagotomy, suppresses the sympathoadrenal response to insulin-induced hypoglycemia. Diabetes 2005; 54 (11): 3258–3264.
21. Berthoud HR, Kressel M, Neuhuber WL. An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system. Anat Embryol (Berl) 1992; 186 (5): 431–442.
22. Niijima A. Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea-pig. J Physiol 1982; 332: 315–323.
23. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. Diabetes 2001; 50 (8): 1720–1728.
24. Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Glucose sensing by the hepatoportal sensor is GLUT2-dependent: in vivo analysis in GLUT2-null mice. Diabetes 2000; 49 (10): 1643–1648.
25. Nakabayashi H, Nishizawa M, Nakagawa A, Takeda R, Niijima A. Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1. Am J Physiol 1996; 271 (5 Pt 1): E808–813.
26. Mithieux G, Misery P, Magnan C, Pillot B, Gautier-Stein A, Bernard C, Rajas F, Zitoun C. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. Cell Metab 2005; 2 (5): 321–329.
27. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. J Nutr 2006; 136 (7 Suppl): 1935S–1939S.
28. Banks WA, Farr SA, Morley JE. The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaptation? Physiol Behav 2006; 88 (3): 244–248.
29. Banks WA. Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. Curr Pharm Des 2003; 9 (10): 801–809.
30. Hoyda TD, Smith PM, Ferguson AV. Gastrointestinal hormone actions in the central regulation of energy metabolism: potential sensory roles for the circumventricular organs. Int J Obes (Lond) 2009;33 Suppl 1: S16–21.
31. Gao Q, Horvath TL. Neurobiology of feeding and energy expenditure. Annu Rev Neurosci 2007; 30: 367–398.
32. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. Annu Rev Psychol 2008; 59: 55–92.
33. Obici S, Rossetti L. Nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. Endocrinology 2003.
34. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. Science 2006; 312 (5775): 927–930.
35. Akabayashi A, Zaia CT, Silva I, Chae HJ, Leibowitz SF. Neuropeptide Y in the arcuate nucleus is modulated by alterations in glucose utilization. Brain Res 1993; 621 (2): 343–348.
36. Munzberg H, Myers MG, Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. Nat Neurosci 2005; 8 (5): 566–570.
37. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 1996; 98 (5): 1101–1106.
38. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. Diabetes 1997; 46 (12): 2119–2123.
39. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. Nature 1997; 390 (6659): 521–525.
40. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. Nature 2001; 411 (6836): 480–484.
41. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Jr., Schwartz MW. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. Nature 2001; 413 (6858): 794–795.
42. Zhao AZ, Huan JN, Gupta S, Pal R, Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. Nat Neurosci 2002; 5 (8): 727–728.
43. Morrison CD, Morton GJ, Niswender KD, Gelling RW, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and Agrp gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289 (6): E1051–1057.
44. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Intracellular mechanisms involved in leptin regulation of sympathetic outflow. Hypertension 2003; 41 (3 Pt 2): 763–767.
45. Xue B, Kahn BB. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. J Physiol 2006; 574 (Pt 1): 73–83.
46. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foufelle F, Ferre P, Birnbaum MJ et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. Nature 2004; 428 (6982): 569–574.
47. Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LG, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW et al. AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. J Clin Invest 2007; 117 (8): 2325–2336.
48. Morrison CD, Xi X, White CL, Ye J, Martin RJ. Amino acids inhibit Agrp gene expression via an mTOR-dependent mechanism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293 (1): E165–171.
49. Marshall S. Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. Sci STKE 2006; 2006 (346): re7.
50. Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, Cai X, Friedman JM. Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. Neuron 2004; 41 (5): 711–722.
51. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2002; 26 (4): 393–428.
52. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. Prog Brain Res 2006; 153: 209–235.
53. Zheng H, Patterson LM, Berthoud HR. Orexin-A projections to the caudal medulla and orexin-induced c-Fos expression, food intake, and autonomic function. J Comp Neurol 2005; 485 (2): 127–142.
54. Berthoud HR, Sutton GM, Townsend RL, Patterson LM, Zheng H. Brainstem mechanisms integrating gut-derived satiety signals and descending forebrain information in the control of meal size. Physiol Behav 2006; 89 (4): 517–524.
55. von Frisch K. Dance language and orientation of Bees. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1967.
56. Riley JR, Greggers U, Smith AD, Reynolds DR, Menzel R. The flight paths of honeybees recruited by the waggle dance. Nature 2005; 435 (7039): 205–207.
57. Franks NR, Richardson T. Teaching in tandem-running ants. Nature 2006; 439 (7073): 153.
58. Verhagen JV. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: Consciousness. Brain Res Brain Res Rev 2006.
59. de Araujo IE, Rolls ET, Velazco MI, Margot C, Cayeux I. Cognitive modulation of olfactory processing. Neuron 2005; 46 (4): 671–679.
60. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. Trends Neurosci 2003; 26 (9): 507–513.
61. Cooper SJ. Endocannabinoids and food consumption: comparisons with benzodiazepine and opioid palatability-dependent appetite. Eur J Pharmacol 2004; 500 (1–3): 37–49.
62. Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. Brain Res 1978; 143 (2): 281–297.
63. Steiner JE. The gustofacial response: observations on normal and anancephalic newborn infants. Bosma JF, editor. Bethesda: U.S.Department of Health, Edu-

cation, and Welfare; 1973. pp.125–167 p.
64. Kringelbach ML. Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. Neuroscience 2004; 126 (4): 807–819.
65. Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. Neurosci Biobehav Rev 1996; 20 (1): 1–25.
66. Dayan P, Balleine BW. Reward, motivation, and reinforcement learning. Neuron 2002; 36 (2): 285–298.
67. Wyvell CL, Berridge KC. Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward «wanting» without enhanced «liking» or response reinforcement. J Neurosci 2000; 20 (21): 8122–8130.
68. Kaczmarek HJ, Kiefer SW. Microinjections of dopaminergic agents in the nucleus accumbens affect ethanol consumption but not palatability. Pharmacol Biochem Behav 2000; 66 (2): 307–312.
69. Pecina S, Cagniard B, Berridge KC, Aldridge JW, Zhuang X. Hyperdopaminergic mutant mice have higher «wanting» but not «liking» for sweet rewards. J Neurosci 2003; 23 (28): 9395–9402.
70. Cannon CM, Palmiter RD. Reward without dopamine. J Neurosci 2003; 23 (34): 10827–10831.
71. Wyvell CL, Berridge KC. Incentive sensitization by previous amphetamine exposure: increased cue-triggered «wanting» for sucrose reward. J Neurosci 2001; 21 (19): 7831–7840.
72. Alonso-Alonso M, Pascual-Leone A. The right brain hypothesis for obesity. Jama 2007; 297 (16): 1819–1822.
73. Lee D, Rushworth MF, Walton ME, Watanabe M, Sakagami M. Functional specialization of the primate frontal cortex during decision making. J Neurosci 2007; 27 (31): 8170–8173.
74. Balleine BW. The Neural Basis of Choice and Decision Making. J Neurosci 2007; 27 (31): 8159–8160.
75. Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G. What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. J Neurosci 2007; 27 (31): 8166–8169.
76. Regard M, Landis T. «Gourmand syndrome»: eating passion associated with right anterior lesions. Neurology 1997; 48 (5): 1185–1190.
77. Uher R, Treasure J. Brain lesions and eating disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (6): 852–857.
78. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, Hill JO, Wing RR, Reiman EM, Tataranni PA. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. Int J Obes (Lond) 2007; 31 (3): 440–448.
79. Le DS, Pannacciulli N, Chen K, Del Parigi A, Salbe AD, Reiman EM, Krakoff J. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. Am J Clin Nutr 2006; 84 (4): 725–731.
80. Miller JL, James GA, Goldstone AP, Couch JA, He G, Driscoll DJ, Liu Y. Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader-Willi syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78 (6): 615–619.
81. Petrovich GD, Ross CA, Holland PC, Gallagher M. Medial prefrontal cortex is necessary for an appetitive contextual conditioned stimulus to promote eating in sated rats. J Neurosci 2007; 27 (24): 6436–6341.
82. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K, Ninomiya Y. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. Endocrinology 2004; 145 (2): 839–847.
83. Julliard AK, Chaput MA, Apelbaum A, Aime P, Mahfouz M, Duchamp-Viret P. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. Behav Brain Res 2007.
84. Uher R, Treasure J, Heining M, Brammer MJ, Campbell IC. Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. Behav Brain Res 2006; 169 (1): 111–119.
85. Getchell TV, Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ, Getchell ML. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in ob/ob mice. Physiol Behav 2006; 87 (5): 848–856.
86. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 284 (4): R882–892.
87. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. Neuron 2006; 51 (6): 801–810.
88. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. Neuron 2006; 51 (6): 811–822.
89. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin Regulates Striatal Regions and Human Eating Behavior. Science 2007.
90. Chelikani PK, Haver AC, Reeve JR, Jr., Keire DA, Reidelberger RD. Daily, intermittent intravenous infusion of peptide YY (3–36) reduces daily food intake and adiposity in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006; 290 (2): R298–305.
91. Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, Williams SC. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. Nature 2007; 450 (7166): 106–109.
92. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. Nat Neurosci 2006; 9 (3): 381–388.
93. Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. Neuropsychopharmacology 2005; 30 (6): 1187–1192.
94. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschop MH et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. J Clin Invest 2006; 116 (12): 3229–3239.
95. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. Addict Biol 2007; 12 (1): 6–16.