

ZUSAMMENFASSUNG

Übergewicht und Adipositas sind eine zunehmende gesundheitliche Bedrohung in der heutigen Gesellschaft. Sie kommen nicht selten mit physiologischen und psychologischen Komorbiditäten wie z.B. Diabetes Typ 2 und Depressionen. AgRP-Neurone des Nucleus arcuatus des Hypothalamus sind stark Hunger induzierende Neurone, die in viele verschiedenen Gehirnareale projizieren. Es wurde bereits gezeigt, dass die anhaltenden Hunger-induzierenden Effekte von AgRP-Neuronen durch die Ausschüttung von NPY an den Synapsen in den nachgeschalteten Gehirnarealen mediiert werden. Eins dieser nachgeschalteten Gehirnarealen von AgRP-Neuronen ist der Kern des Striae terminalis (BNST von engl.: Bed Nucleus of the Strai Terminalis). Der BNST ist ein Kerngebiet für die Verarbeitung von Stress und Angst und der Generierung einer Reaktion auf beide Empfindungen. Es wurde gezeigt, dass die Stimulierung von AgRP-Neuron Projektionen in den BNST die Futteraufnahme induzieren kann, aber nur in der Gegenwart von NPY.

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde eine Neuronen-Population im anterior-medialen BNST (amBNST) identifiziert, die den NPY-Rezeptor 1 exprimiert (NPY1R^{amBNST}), ein spezifischer Rezeptor der NPY bindet und so Informationen an das nachgeschaltete Neuron vermittelt. Diese NPY1R^{amBNST} Neurone werden durch 16-stründiges Fasten inhibiert und können durch chemogenetische Aktivierung und Inhibierung die Futteraufnahme positiv und negativ beeinflussen. Darüber hinaus, können diese Stimulationen Angst-ähnliches Verhalten beeinflussen und die Lokomotion regulieren. Wir konnten zeigen, dass NPY1R^{amBNST} Neurone direkten inhibitorische Einflüsse auf dopaminerge Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNc) gaben. Dopaminerge Neurone der SNc sind stark in die Generierung und Unterdrückung von Bewegungen involviert. Zudem erhalten NPY1R^{amBNST} Neurone direkte synaptische Einflüsse von Neuronen aus dem Nucleus arcuatus, welcher stark in die Regulation der Nahrungsaufnahme involviert ist, und der Zentralen Amygdala (CeA von engl.: Central Amygdala), einem Kerngebiet für die Verarbeitung von Angst und Stress. Untersuchungen mit aktivierten GABAergen Projektionen aus der CeA im amBNST haben eine starke Unterdrückung der Nahrungsaufnahme gezeigt und darüber hinaus die Lokomotion in einem Sättigungs-abhängigen Verhältnis angehoben.

Die dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die NPY1R^{amBNST}-Neuronen als Schaltwerk zwischen Fress- und defensiven Angst-Verhalten fungieren. Somit könnten die beschriebenen NPY1R^{amBNST}-Neurone und ihre präsentierten Verbindungen als neue Ansatzpunkte für die Behandlung von Fettleibigkeit und stressbedingten Essstörungen auf neuronaler Basis dienen.