

Kerstin Paulus

In den Meerwellen 35

39128 Magdeburg

Magdeburg, den 24.04.2007

Dipl. Biologin Kerstin Paulus

## Thema

**Zentrale Bedeutung des adrenocorticotropen Hormons  
(ACTH) bei der Regulation des Körpergewichtes  
- experimentelle Untersuchungen zum Wirkmechanismus -**

## Zusammenfassung

Das melanokortinerge System des Hypothalamus ist wesentlich an der Regulation des Körpergewichtes beteiligt. Eine bedeutsame Komponente dieses Systems ist das vom Proopiomelanocortin (POMC) abstammende adrenocorticotrope Hormon (ACTH).

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst gezeigt, dass intracerebroventrikulär (i.c.v.) appliziertes ACTH die Nahrungs- und Wasseraufnahme von männlichen Wistar-Ratten signifikant reduziert. Die Entfernung der Nebennieren bei einem Teil der Tiere, um eine potentielle Stimulation der Glucocorticoid-Freisetzung und damit Erhöhung der Nahrungsaufnahme zu unterbinden, beeinflusste den anorexigen Effekt des ACTH nicht. Die i.c.v. Applikation von ACTH bewirkte eine mittels in-situ Hybridisierung nachgewiesene signifikante Erhöhung der Brain-derived neurotrophic Faktor (BDNF) mRNA-Expression im ventromedialen Hypothalamus (VMN). Die im Gegensatz dazu nachgewiesene Abnahme der Melanokortin-Rezeptor 4 (MC4-R) mRNA lässt eine kompensatorische Herunterregulation der Rezeptor-Expression in Folge der Rezeptorstimulation durch die hohen zentralnervösen ACTH-Spiegel vermuten.

Bisher lagen keine Studien vor, die sich mit der physiologischen Relevanz des endogenen ACTH für die Homöostase des Körpergewichtes beschäftigt haben. Die Untersuchung dieser Fragestellung wird dadurch erschwert, dass mittels enzymatischer Spaltung aus dem ACTH noch ein weiteres potentes anorexigen wirkendes Hormon, das alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH), entsteht. Durch den Einsatz von zuvor auf ihre Effektivität getesteten spezifischen Antikörpern (AK) konnte die Beteiligung der beiden Peptide an der Regulation des Körpergewichtes getrennt untersucht werden. Durch ein spezielles Futterregime wurden Tiere generiert, die in den Abendstunden, zum Zeitpunkt der AK-Applikation, gesättigt waren und damit hohe endogene Level der POMC-abstammenden Peptide, wie ACTH und  $\alpha$ -MSH, besaßen. Bei diesen Tieren bewirkte die zentrale Applikation der ACTH-AK und  $\alpha$ -MSH-AK durch Blockierung der endogenen Peptid-Spiegel eine Erhöhung der Nahrungsaufnahme und eine Abnahme der BDNF mRNA-Expression im VMN. Experimente mit physiologisch hungrigen Tieren am Abend zeigten, dass bei den dann geringen endogenen ACTH- und  $\alpha$ -MSH-Spiegeln die Injektion der AK in den PVN ohne Effekt auf die Nahrungsaufnahme und mRNA-Expression bleibt.

Die zweimal-tägliche Applikation (morgens und abends) der ACTH-AK über eine Woche bestätigte die Erkenntnisse aus den oben genannten Experimenten, da die Injektion nur die Nahrungsaufnahme während des Tages, also während die Tiere gesättigt und die endogenen Level der POMC Spaltprodukte hoch waren, beeinflusste.

Weiterhin zeigten wir, dass die Applikation von  $\alpha$ -MSH-AK in den Hypothalamus die Wirkung von i.c.v. applizierten ACTH nicht blockierte. Damit wurde belegt, dass der beobachtete anorexigene Effekt des ACTH durch das Peptid selbst und nicht durch sein Spaltprodukt  $\alpha$ -MSH verursacht wird.

Mit Hilfe der hier zusammengefassten Experimente konnte die physiologische Bedeutung von endogenem ACTH in der Regulation des Körpergewichtes erstmals nachgewiesen werden.