

HORMONER REGLERAR RÅTTANS ÄTBETEENDE

Mekanismerna för människans födointag troligtvis liknande

Under senare år har kunskapen om de neurohumorala mekanismerna som reglerar födointaget ökat explosionsartat. Ett flertal substanser i och utanför CNS som ger hunger respektive mättnad har identifierats. Ibland har man kunnat knyta effekterna till specifika regioner i hjärnan och/eller i kroppen.

De flesta studier om hur dessa substanser påverkar ätbeteendet har utförts i akuta försök på råttor och kunskapen om deras inverkan efter kronisk tillförsel är begränsad. Likaså vet man mycket litet om deras effekter på människa, även om de data som finns talar för att liknande mekanismer deltar i regleringen av det humana födointaget.

Det är allmänt accepterat att basala funktioner som exempelvis födointag och metabolism regleras i hypotalamus. Man ansåg länge att mättnadscentrum var lokaliserat till den ventromediala kärnan i hypotalamus och att laterala hypotalamus var säte för ett hungercentrum. Dessa slutsatser baserades på observationer som visade att skador i den ventromediala kärnan ger hyperfagi (överätande) och en minskad energiförbrukning genom att metabolism och motorisk aktivitet minskade. Omvänt hade man visat att skador i laterala hypotalamus ledde till afagi, dvs djuren slutade att äta. Djuren med skador i ventromediala hypotalamus blev feta och de med skador i laterala hypotalamus magrade [1].

Även om man inte längre talar om ett specifikt mättnadscentrum i mediala och ett specifikt hungercentrum i latera-

la hypotalamus så förblir hypotalamus ett viktigt integrerande centrum för dessa funktioner. Men förutom den ventromediala och den laterala kärnan i hypotalamus är exempelvis arcuatus-kärnan och den paraventriculära kärnan av vikt. Dessutom deltar andra delar av hjärnan i aptitkontrollen, exempelvis vagala centra i hjärnstammen.

De klassiska monoaminerga banorna i CNS har väldokumenterade effekter på födointaget. Noradrenalin (NA) utövar en aptitstimulerande effekt som medieras genom stimulering av α_2 -receptorer. Effekten av dopamin på födointag är mer komplicerad. Såväl mättnads- som hungereffekter har registrerats även om den aptitstimulerande effekten tycks dominera. Serotonerg aktivitet anses i princip utöva mättnadseffekter, eftersom de flesta serotoninagonister, liksom droger som ökar serotoninhalten, minskar födointaget. Ett undantag utgörs av 5-HT_{1A}-agonister som ökar aptiten [2, 3].

Neuropeptid Y (NPY), opiat (i synnerhet β -endorfin och dynorfin), tillväxthormonfrisättande hormon (growth hormone-releasing hormone, GHRH), somatostatin och galanin är exempel på centralnervösa, ofta hypotalama, peptider som ökar födointaget. De olika substanserna har delvis olika effektprofil. NPY tycks liksom NA i första hand stimulera kolhydratintaget och GHRH proteinintaget, medan galanin och opiat ökar preferensen för fett i kosten. Kolecystokinin, bombesin, neurotensin, insulin, tyreotropinfrisättande hormon (TRH) och kortikotropinfrisättande faktor (CRF) är exempel på centralnervösa peptider med hämmande effekt på födointaget [2, 4-8] (Figur 1).

Flera angreppspunkter

Man har försökt att identifiera de regioner i hjärnan, där ovan nämnda substanser utövar sina effekter, genom att injicera dem i specifika kärnor och genom att göra nervavskärningar. De flesta av de substanser som påverkar födointaget förefaller ha flera angreppspunkter i och utanför hypotalamus. NA, NPY, galanin, dynorfin ökar födointaget, och kolecystokinin (CCK) liksom

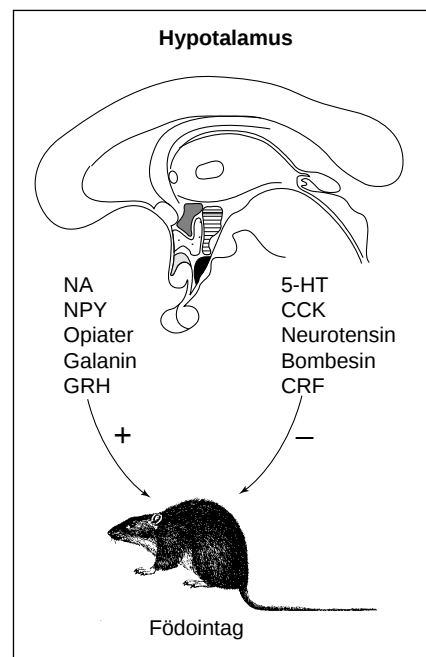


Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 1-2/96, 3/96, 4/96, 6/96, 12/96, 16/96, 17/96, 23/96 och 24/96.

serotonin har en hämmande effekt på födointaget, om de administreras i den paraventriculära kärnan, som därigenom – förutom den ventromediala och den laterala hypotalama kärnan – får en integrerande funktion i aptitkontrollen. Det är möjligt att CRF, som bildas i parvocellulära neuron i den paraventriculära kärnan och som hämmar födointag, kan vara en gemensam mekanism via vilka nyss nämnda substanser påverkar aptiten genom att frisättningen av CRF stimuleras eller motverkas [2].

Oxytocin, en annan peptid som också bildas i den paraventriculära kärnan,

Figur 1. Schematisk bild av de viktigaste centrala mekanismerna involverade i regleringen av födointaget.



Författare

KERSTIN UVNÄS-MOBERG

professor, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm.

ANNONS

ANNONS

minskar födoointaget under några timmar, medan samma peptid kan stimulera aptiten mer långsiktigt [9, 10].

De centrala aminerga och peptiderga mekanismerna som kontrollerar födoointaget påverkas av faktorer i den inre och den yttre miljön. Det finns t ex kraftfulla perifera kontrollmekanismer som underrättar CNS om hur närings-tillståndet ser ut. Halten av näringsämnen i blodet kan direkt påverka aktiviteten i kroppens hunger-mättnadssystem, liksom neurogena eller humoral impulser från mag-tarmkanalen och pankreas. Fettväven förmedlar också information till hjärnan via humoral faktorer som på ett mer långsiktigt sätt reglerar födoointaget. Steroidhormonerna, inte minst östrogen och progesteron, påverkar födoointaget och metabolism men även omgivningsfaktorer. Kyla, värme, stress, lugn leder till olika aktivitet i hunger-mättnadsaxeln.

Perifera mekanismer i kontrollen av födointag

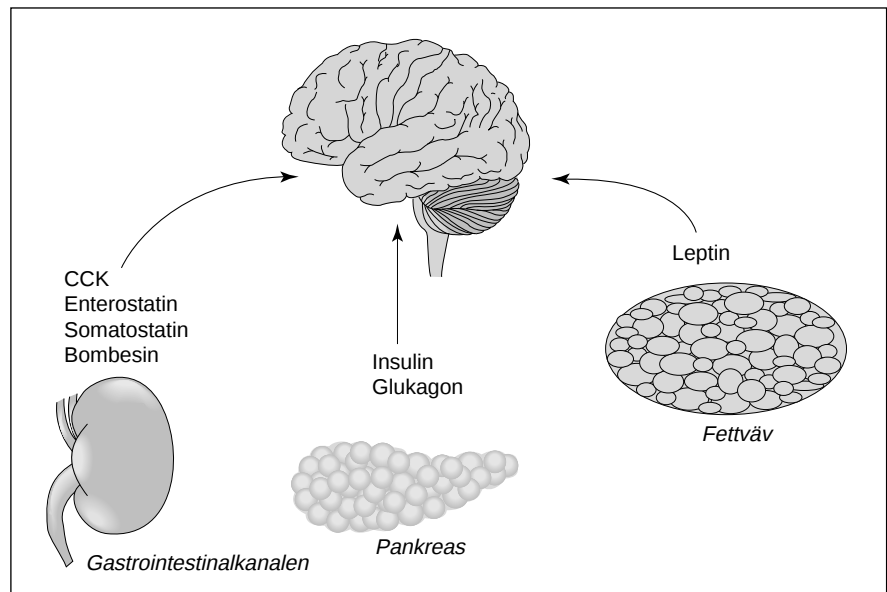
Naturligt nog är mag-tarmkanalen säte för en mängd mekanismer som påverkar födoointaget. Den mättnadseffekt som utövas av CCK frisatt från endokrina celler i tunntarmen är en av de mest välstuderade mekanismerna. När föda, framför allt fett, når ner i tarmen frisätts CCK.

Förutom att detta hormon främjar matsmältningen genom att stimulera tömningen av gallblåsan och produktionen av pankreasenzym stänger CCK pylorus och relaxerar magsäcken. Vagala afferenter aktiveras antingen direkt genom att CCK binds till CCK-A-receptorer på de vagala afferenterna eller indirekt via CCK-utlöst aktivering av sträckreceptorer då magsäcken relaxerar. Från den sensoriska vaguskärnan nucleus tractus solitarius (NTS) förmedlas informationen sedan via den parabrakiala kärnan vidare till paraventriculära kärnan.

Såväl födointag som perifera injektioner av CCK ökar halten av CRF och oxytocin-mRNA i den paraventriculära kärnan – den kärna som vi tidigare beskrivit som viktig för kontrollen av födointag. Via denna CCK-medierade mekanism får hjärnan således omedelbar information om hur mycket näring som tillförts kroppen [2].

Nyligen har en substans som hämmar aktiviteten av ett CCK-nedbrytande peptidas syntetiserats. Tillförsel av denna substans minskar födointag hos både möss och råttor och effekten blockerar med CCK-A-antagonist, vilket starkt talar för att endogent CCK verkligen har en mättnadseffekt [11].

Även andra gastrointestinala peptider, såsom somatostatin och bombesin, hämmar aptiten. I dessa fall är verk-



Figur 2. Schematisk bild av de perifera mekanismerna involverade i regleringen av födointaget.

ningsmekanismerna inte helt klarlagda. Såväl humoral som neurogena mekanismer bidrar [2]. Enterostatin är en tarmpeptid som i djurexperiment framför allt visats hämma intag av fett. Denna penta-peptid bildas som en biprodukt när pankreasenzymet procolipas bryts ner till lipas i duodenum, men utövar sannolikt centrala effekter efter att ha absorberats och nått hjärnan via blodbanan [12-14].

De pankreatiska hormonerna glukagon och insulin påverkar också aptiten. Insulinhalter som leder till hypoglykemi stimulerar födoointaget bland annat via receptorer i levern, medan lägre halter av insulin som ej är associerade med hypoglykemi ger upphov till mättnad. Glukagon har en väl dokumenterad mättnadseffekt som tycks vara knuten till glukagonets metabola aktivitet i levern, en effekt som eventuellt är medierad via vagala leverafferenter [2].

Man har nyligen påvisat ett helt nytt protein, leptin, som bildas i fettväv. Leptin frisätts från fettvävnad efter födointag, t ex sekundärt till måltidsinducerad insulinfrisättning. När sedan leptinet når hjärnan, bland annat via arcuat-kärnan i hypothalamus som ligger utanför blod-hjärnbarriären, hämmas aptiten och den katabola metabolismen ökar. Leptinets uppgift tycks vara att informera hjärnan om fettdepåernas storlek. Genetiskt obesa möss (ob/ob möss) har för låg leptinaktivitet – antingen på grund av att leptin saknas, eller på grund av att ett inaktivt leptin produceras. Denna defekt skulle kunna förklara varför dessa djur blir feta, och som stöd för detta kan nämnas att om dessa djur tillförs leptin, normaliseras vikten [15-18].

Leptinhalten har befunnits vara positivt relaterad till kroppsmasseindex, BMI, hos obesa människor, vilket skulle kunna tala för en okänslighet av lep-

tinreceptorn (alternativt att leptinet är defekt) hos överviktiga individer [19]. En mer alldaglig förklaring kan också vara att leptinhalten blir högre hos de obesa eftersom de har mer fettväv där leptinet bildas.

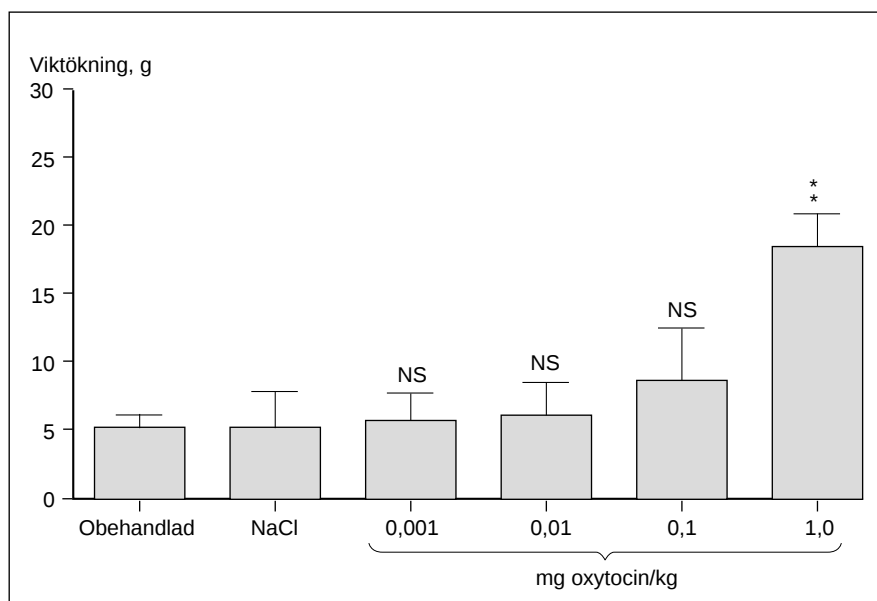
Om man jämför leptin- och CCK-systemen, förefaller CCK-systemet ha en mer kortsiktig funktion såtillvida att det förmedlar omedelbar information om tillförseln av näring. Leptinsystemet arbetar mer långsiktigt, eftersom det informerar om storleken av kroppens näringsförråd, dvs fettvävnaden (Figur 2).

Steroid- och omgivnings-inducerade effekter

En individs vikt är beroende av hur mycket näring hon eller han intar samt av hur näringen används. Stora variationer i vikten kan uppstå utan att mängden intagen näring eller fysisk aktivitet ändras, eftersom kalorier i olika utsträckning kan förbrännas och omvandlas till termisk energi eller lagras exempelvis i form av fett. De olika delkomponenterna i viktökningen är inte oberoende av varandra, men kan kombineras på olika sätt eller integreras till olika mönster. Detta kan ske genom att halten av steroidhormoner varierar eller genom aktivering av centrala styrsystem som svar på yttre stimuli [20].

Det är väl känt att kortisonbehandling leder till en ökad ansamling av fett, framför allt abdominellt fett, och en förlust av protein. Effekten är i huvudsak av metabol natur, men NA-stimulerad ökning av födointag potentiernas samtidigt [2, 20, 21].

Testosteron ökar såväl tillväxten som den katabola metabolismen och



Figur 3. Viktökning under fem dagar hos honråttor: obehandlade, injicerade med saltlösning subkutan samt injicerade med 0,001, 0,01, 0,1 mg respektive 1,0 mg oxytocin/kg subkutan

aptiten. Hanråttor äter således mer och växer fortare än honråttor, samtidigt som de har en högre ämnesomsättning [2].

En rattas vikt varierar under den fyra dagar långa östruscykeln. Under östrus, dvs när östrogenhalten är som högst, stagnerar viktuppgången (honan kan till och med gå ner i vikt). När sedan progesteronpåslaget kommer under met- och diöstrus ökar födointaget och rattorna går upp i vikt [22].

Viktförändringarna under cykeln beror på att östrogen hämmar födointaget samt att metabolismen påverkas, vilket bland annat avslöjas i profilen av gastrointestinala och pankreatiska hormoner. En råtta i di- eller metöstrus har således högre insulinivåer och lägre CCK-nivåer än en råtta som är i östrus. Den östrogeninducerade ökningen av CCK-halten perifert och centralt kan vara en bidragande faktor till det minskade födointaget under östrus [18]. En ovariektomerad råtta betar sig ur viktsynpunkt som en råtta i di- och metöstrus: den ökar i vikt, sannolikt som en konsekvens av östrogenbortfallet [20].

Vissa typer av stress åtföljs av minskad aptit och ökad katabol metabolism, vilket leder till viktminskning. Stressinducerad CRF-frisättning kan ge upphov till ett sådant mönster, eftersom CRF minskar födointaget och ökar förbränningen genom att den sympatoadrenala axeln stimuleras [20]. Vid andra former av stress ökar födointaget, exempelvis som en konsekvens av förhöjda halter av opiat, NA och NPY, samtidigt som den perifera förbränningen ökar. Vid denna typ av stress vidmakthålls vikten genom att det ökade födointaget kompenserar för de perifera förlusterna [2].

I samband med köldstress utlöses en annan kombination av autonoma effekter. Tyreotropinfrisättande hormon har

visats ge en ökad förbränning via frisättning av tyreoidhormon och förhöjd sympatikusaktivitet så att temperaturen kan hållas uppe. Samtidigt behövs näring för den ökade förbränningen och därför optimeras matsmältning och anabol metabolism genom att TRH ökar den vagala kolinerga aktiviteten i den dorsala vaguskärnan (DMX) samtidigt som aptiten ökar [2].

Oxytocinerga mekanismer

I andra fysiologiska situationer, t ex graviditet och amning, följs ökad aptit och ökad näringsinlagring åt (om man ser mor och barn som en enhet även i amningssituationen). Centrala oxytocinerga mekanismer spelar härvidlag en viktig integrerande roll, eftersom oxytocin kan ge upphov till såväl en aptitökning som en ökad tendens till näringsinlagring. Oxytocinets viktökande effekt går att åskådliggöra även under icke reproduktiva perioder på vissa typer av honråttor med spontant låg tillväxthastighet. Hos dessa rattor gav tillförsel av oxytocin bestående viktuppgång som inte enbart kunde förklaras med ökat födointag, varför effekten delvis måste ha varit av metabol natur [22] (Figur 3).

Den till oxytocinbehandlingen knutna näringsinlagringen kan delvis vara en konsekvens av att oxytocin ger upphov till ökad frisättning av insulin samt sänkning av CCK- och somatostatinfrysättningen [23, 24]. Denna effekt utövas via oxytocinerga neuron som utgår från paraventriculära kärnan och som projicerar till kolinerga neuron i den dorsala vagala motorkärnan.

Oxytocinfrisättningen i paraventriculära kärnan står bland annat under inflytande av serotonerga neuron utgående från Raphe-kärnorna. 5-HT_{1A}-agonisten 8-OH-DPAT stimulerar frisättningen av kortikotropinfrisättande hormon och därmed ACTH och kortisol, men även oxytocinfrisättningen stimuleras. Samtidigt erhålls av 8-OH-DPAT samma effekt på vagalt reglerade hormoner som efter oxytocintillförsel, dvs en höjning av insulinivån och sänkning av CCK- och somatostatinnivån. Denna 5-HT_{1A}-agonistinducerade effekt blockeras efter tillförsel av oxytocinantagonist, vilket antyder att dessa serotonerga effekter medieras via oxytocinerga neuron [24]. 5-HT_{1A}-agonisten 8-OH-DPAT ger således upphov till ökad aptit samtidigt som det endokrina mönstret ställs om för att underlätta näringsupplagring.

Det är väl känt att obesa individer, speciellt de med abnorm fetma, har visats ha en låg aktivitet i sitt serotoninsystem, exempelvis uppmätt som för låga halter av metaboliten 5-HIAA. De har också vissa endokrina abnormiteter som en för hög kortisonfrisättning och en hämmad frisättning av tillväxthormon. De har även förhöjda oxytocinnivåer samt höga insulinivåer, låga CCK- och somatostatinnivåer [21, 25]. Det är möjligt att flera av dessa neuroendokrina särdrag liksom den ökade aptiten hänger samman med avvikelser i serotoninsättningen.

Sannolikt kommer den framtida forskningen att inte bara finna nya substanser som påverkar födointaget utan även i högre grad kunna knyta ihop de observationer man hittills gjort av ovan beskrivna natur. Fortfarande kommer dock jakten på en aptit- och viktreduce- rande substans säkerligen att vara en stark drivkraft i detta forskningsfält.

Referenser

1. Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system: motivation. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles in Neuroscience, third edition. Amsterdam: Elsevier, 1991: 750-60.
2. Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev* 1987; 8: 256-87.
3. Dourish CT. 5-HT receptor subtypes and feeding behaviour. *Advances in the Biosciences* 1992; 85: 179-202.
4. Dickson PR, Vaccarino FJ. GRF-induced feeding: evidence for protein selectivity and opiate involvement. *Peptides* 1994; 15: 1343-52.
5. Feifel D, Vaccarino FJ. Growth hormone-regulatory peptides (GHRH and somatostatin) and feeding: a model for the integration of central and peripheral function. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18: 421-33.
6. Plamondon H, Merali Z. Push-pull perfusion reveals meal-dependent changes in the release of bombesin-like peptides in the rat paraventricular nucleus. *Brain Res* 1994; 668: 54-61.
7. Kow LM, Pfaff DW. The effects of the TRH

metabolite cyclo(His-Pro) and its analogs on feeding. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 359-64.

8. Glowa JR, Barrett JE, Russell J, Gold PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992; 13: 609-21.
9. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989; 10: 89-93.
10. Björkstrand E, Uvnäs-Moberg K. Central oxytocin increases food intake and daily weight gain in rats. *Physiol Behav* 1996; 59: 947-52.
11. Rose C, Vargas F, Facchinetti P, Bourgeat P, Bambal RB, Bishop PB et al. Characterization and inhibition of a cholecystokinin-inactivating serine peptidase. *Nature* 1996; 380: 403-9.
12. Okada S, Lin L, York DA, Bray GA. Chronic effects of intracerebral ventricular enterostatin in Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet. *Physiol Behav* 1993; 54: 325-9.
13. Sörhede M, Mei J, Erlanson-Albertsson C. Enterostatin: a gut-brain peptide regulating fat intake in rat. *J Physiol Paris* 1993; 87: 273-5.
14. Mei J, Erlanson-Albertsson C. Effect of enterostatin given intravenously and intracerebroventricularly on high-fat feeding in rats. *Regul Pept* 1992; 41: 209-18.
15. Meister B, Arvidsson U. Hormonet leptin minskar kroppsvikten. Muterad gen gör mus fet. *Läkartidningen* 1996; 93: 247-51.
16. He Y, Chen H, Quon MJ, Reitman M. The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *J Biol Chem* 1995; 270: 2887-91.
17. MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Nat Acad Sci* 1995; 92: 9034-7.
18. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Le-turque A, Girard J, Staels B et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-9.
19. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
20. Bray GA. Food intake, sympathetic activity, and adrenal steroids. *Brain Res Bull* 1993; 32: 537-41.
21. Strömbom U, Krotkiewski M, Blennow K, Månsson JE, Ekman R, Björntorp P. The concentrations of monoamine metabolites and neuropeptides in the cerebrospinal fluid of obese women with different body fat distribution. *Int J Obes* 1996; 28: 361-8.
22. Uvnäs-Moberg K, Alster P, Petersson M. Dissociation of oxytocin effects on body weight in two variants of female Sprague-Dawley rats. *Integr Physiol Behav Sci* 1996; 31: 44-55.
23. Björkstrand E, Eriksson M, Uvnäs-Moberg K. Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 377-83.
24. Björkstrand E, Ahlenius S, Smedh U, Uvnäs-Moberg K. The oxytocin receptor antagonist 1-deamino-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin inhibits effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on plasma levels of insulin, cholecystokinin and somatostatin. *Regul Pept* 1996; 63: 47-52.
25. Stock S, Granström L, Backman L, Matthiesen AS, Uvnäs-Moberg K. Elevated plasma levels of oxytocin in obese subjects before and after gastric banding. *Int J Obes* 1989; 13: 213-22.

Fallbeskrivning

DÖDSFALL GENOM AKUT FLUOXETINFÖRGIFTNING

Ett fall av dödlig förgiftning med fluoxetin beskrivs, där den rättsmedicinska utredningen och polisens undersökningar indikerar självmord genom överdos.

Fallet har särskilt intresse mot bakgrund av att dödsfallet skedde innan fluoxetin fanns registrerat i Sverige och patienten inte heller fått medlet förskrivet på licens av någon läkare. Det tjänar också som exempel på att även den nya generationen antidepressiva av så kallad SSRI-typ kan användas i suicidsyfte.

Intoxikationer med läkemedel och andra droger utgör omkring 24 procent av det totala antalet säkra suicid i Sverige [1]. Endast hängning är vanligare suicidmetod och svarar för 29 procent. Möjligen är dödsfall genom intoxication något underskattade, eftersom inte alla dödsfall blir polisanmälda och föremål för rättskemisk undersökning.

Intoxikation med antidepressiva

Bland de medel som används vid intoxicationer märks framför allt analgetika och sömnmedel av olika slag. Självmord där intoxication med antidepressiva använts som metod utgör blott 5 procent av totala antalet säkra och osäkra suicid [2, 3]. De tricykliska antidepressiva läkemedlen har ju annars fått rykte om sig att vara farliga i höga doser, och deras kardiotoxiska effekter är välkända.

Den nya generationen antidepressiva omfattar dels så kallade SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare), dels några läkemedel med effekter som signifikant skiljer sig från tricykliska. Vid marknadsföringen av SSRI-preparaten har framför allt betonats deras lägre toxicitet visavi tricykliska, medan jämförande undersökningar avseende terapeutisk effektivitet givit varierande resultat [4-7].

Fluoxetin

Fluoxetin, som i USA marknadsförts under namnet Prozac, togs i bruk i Dan-

mark redan 1988 [8]. Substansen rönt stor uppmärksamhet i media, där särskilt dess eventuella stämningshöjande effekt på normala personer diskuterades. Läkemedelsverket konstaterade dock vid sin genomgång av antidepressiva läkemedel att fluoxetin inte märkligt avvek i effekt eller biverkningsprofil från övriga SSRI-preparat.

Vid den allmänna registreringen i september 1995 framhöll man att fluoxetin skilde sig från övriga, liknande preparat genom sin långa halveringstid. Denna egenskap betraktades som en nackdel ur terapeutisk synvinkel, eftersom det medför en fördröjning vid byte till annat medel på grund av interaktionsrisker [9].

FALLBESKRIVNING

Den avlidna patienten var en 54-årig kvinna med neurotiska besvär sedan 20-årsåldern. Hon anträffades i sin säng av en granne, som kom in för att hälsa på. Kvinnan var då fortfarande vid liv men var kraftigt påverkad och ville att grannen skulle gå därifrån. Hon hade kräkts och blev småningom medvetslös. När ambulans anlände hade kvinnan avlidit.

På köksbordet låg ett avskedsbrev och på diskbänken tre tomma medicinburkar samt tre hela kartor Aurorix. Etiketterna på medicinburkarna var bortrivna, men burkarna kunde på ett apotek identifieras som Doloxene och Aurorix. I slasken fanns uppkastningar, som innehöll tabletter. På köksbordet låg också en uppslagen veckotidning med en artikel om »lyckopiller».

Vid den rättsmedicinska undersökningen anträffades en riklig mängd ta-

Författare

HENRIK DRUID

rättsläkare, avdelningen för rättsmedicin, Hälsouniversitetet, Linköping

PER HOLMGREN

kemist, rättskemiska avdelningen, Rättsmedicinalverket, Linköping.