

De invloed van neurotransmitters op eetlust, voedselkeuze en verzadiging

De balans tussen honger, voedselinname en gevoel van verzadiging is een complex samenspel tussen verschillende hormonale systemen en neurotransmitters, met positieve en negatieve centrale feedback van verschillende hormonen en neurotransmitters. Er zijn twee centrale regelsystemen: het 'homeostatische' en het 'hedonische' regelsysteem. Het homeostatische regelsysteem gaat voornamelijk om centrale integratie van hormonen als ghreline, leptine, insuline, amyline, 'glucagon-like' peptide-1, adinopectine, cholecystokinine en polypeptide YY, die vrijkomen in het maag-darmstelsel, de pancreas, vetcellen en de hypothalamus. In de hypothalamus hebben neurotransmittersystemen als serotonine, acetylcholine, histamine en dopamine een regulerende rol bij voedselinname en gevoel van verzadiging. Bij het hedonische systeem worden actief op zoek gaan naar voedsel, voedselkeuze en cognitieve controle in belangrijke mate bepaald door het beloningssysteem. Antipsychotica en antidepressiva verstoren dit precare evenwicht, waarbij mensen meer hongergevoel hebben en een vertraagd gevoel van verzadiging, maar ook meer trek in koolhydraat- en vetrijk voedsel. Het nettoresultaat is dat mensen meer en calorierijker eten met toename van gewicht.

Maarten Bak, Selene Veerman

Dr. M. Bak, psychiater, FACT, Mondriaan, Maastricht, Vakgroep Psychiatrie en neuropsychologie, FHML, Maastricht University, Maastricht

Dr. S.R.T. Veerman, psychiater GGZ team Schagen Hollands Kroon-Noord, GGZ Noord-Holland-Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep en Commissie Medicatiebeleid NVVP

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel

- weet u dat er een homeostatisch en een hedonisch regelsysteem bestaat en dat die elkaar beïnvloeden
- bent op de hoogte van basale principes van de regulatie van factoren die de inname van voedsel bevorderen en beperken
- bent u op de hoogte van de effecten van neurotransmitters op het homeostatische en hedonische regelsysteem
- weet u dat serotonine de belangrijkste neurotransmitter van het homeostatische systeem is en dopamine van het hedonische regelsysteem
- begrijpt u hoe antipsychotica en antidepressiva de balans in het homeostatische systeem kunnen ontregelen, richting stimulatie van eetlust en onderdrukking van verzadiging
- begrijpt u hoe het hedonische systeem het homeostatische systeem kan overheersen
- ziet u in hoe het hedonische regelsysteem bij mensen met psychische problemen een grote rol speelt, met als risico gewichtstoename

Inleiding

Dat mensen die een antipsychoticum (AP) gebruiken zwaarder worden, is inmiddels wel bekend.^{1,2} En dat een deel van de antidepressiva (AD) geassocieerd is met gewichtstoename mag ook bekend worden verondersteld.^{3,4} Alleen, hoe lichamelijke regelsystemen onder invloed van AP en AD veranderen waardoor mensen zwaarder worden, is vaak veel minder bekend. Het begrijpen van de neurobiologische werkingsmechanismen hoe gebruik van AP en/of AD tot gewichtstoename kan leiden is belangrijk. Dit helpt de behandelaar immers om potentieel ongewenste werkingen te verklaren, betere voorlichting te geven aan patiënten, therapietrouw te bevorderen en gerichte preventie ter voorkoming van overgewicht mogelijk te maken. In een serie van drie artikelen leggen we eerst in dit overzichtsartikel uit hoe de lichamelijke regelsystemen rondom voedselinname en verzadiging werken, waardoor balans bestaat tussen voedselinname en verzadiging en we zo dus een redelijk stabiel gewicht behouden. In het tweede artikel gaan we nader in op hoe een AP of AD deze balans kan verstoren en hoe dit tot meer voedselinname of veranderde verzadiging en dus tot gewichtstoename leidt. In het laatste artikel gaan we nader in op de vraag waarom mensen met obesitas zoveel moeite hebben om gewicht te verliezen, in het bijzonder natuurlijk de mensen die zwaar zijn geworden door een AP of AD. Om te begrijpen waarom mensen te zwaar worden, ook door AP en AD, moeten we weten hoe de voedselinname (hoeveel we eten en wat we eten) en verzadiging (de prikkel om te stoppen met eten) in ons lichaam perifeer en centraal (brein) worden gereguleerd. Naast hormonale regelmechanismen spelen ook neurotransmitters een belangrijke rol, met name in de centrale aansturing en regulering van de balans tussen voedselinname en verzadiging. We onderscheiden om te beginnen twee basale voedselinname regelsystemen.

Twee basale voedselinname-regelsystemen

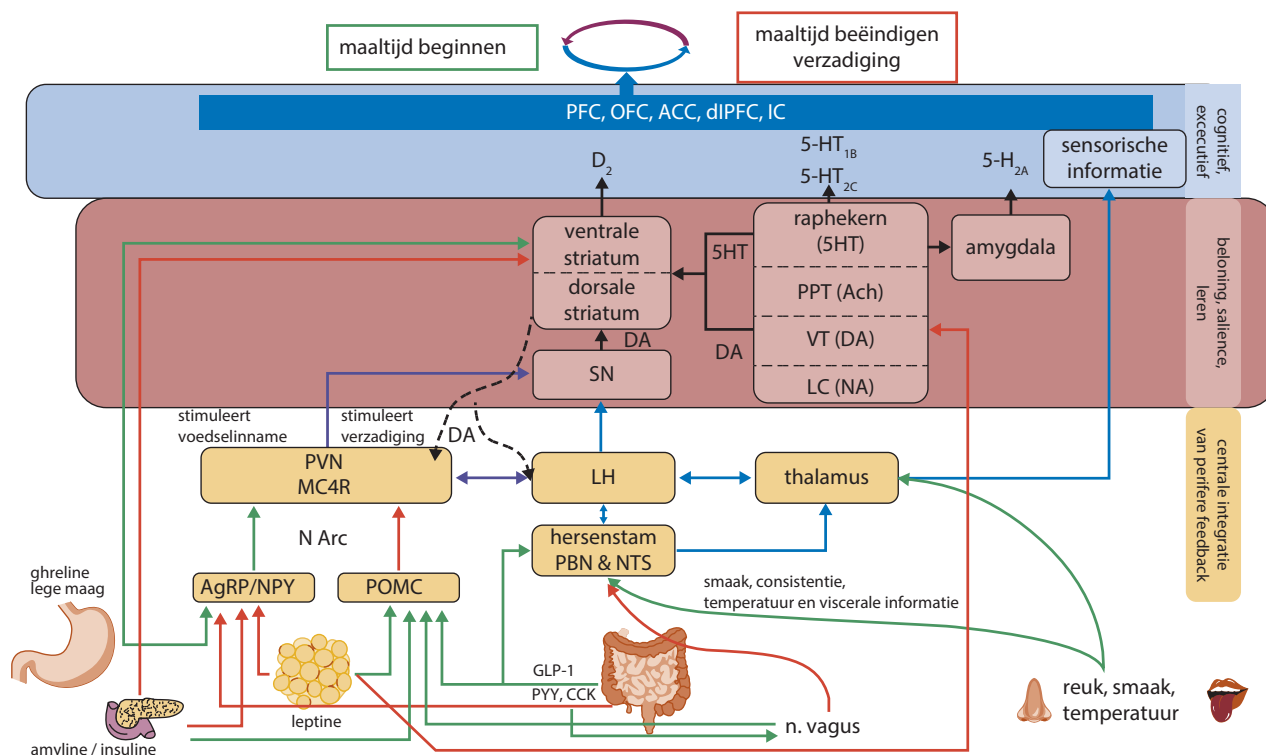
Twee regelsystemen sturen voedselinname en verzadiging aan, het homeostatische systeem en het hedonische systeem.⁵⁻⁷

Het *homeostatische* systeem reguleert onbewust voedselinname en verzadiging. Dit systeem zet via een hormonaal netwerk en meerdere neurotransmitters aan tot eetlust en verzadiging en reguleert zo de voedselinname (figuur 1). Het homeostatische regelsysteem is gelegen in de nucleus arcuatus (N Arc) in het ventromediale deel van de hypothalamus (VMH) en projecteert naar de nucleus paraventricularis (PVN). Deze PVN ligt in de hypothalamus aangrenzend aan de

derde ventrikel. Ze medieert via hormonen processen van waakzaamheid, slaperigheid, eetlust en lichamelijke reacties op stress. Binnen de N Arc onderscheiden we twee systemen, die enerzijds voedselinname stimuleren en anderzijds voedselinname remmen of, anders gezegd, verzadiging stimuleren. Agouti-gerelateerd peptide (AgRP) en neuropeptide Y (NPY) stimuleren voedselinname via melanocortine-4-receptoren (MC4R) in de PVN. Aan de andere kant stimuleert pro-opiomelanocortine (POMC) verzadiging en remt het de voedselinname via remming van de MC4R. Een aantal perifeer werkende hormonen (zoals ghreline, leptine, insuline en andere hormonen, die we hierna apart zullen bespreken), versterken of remmen enerzijds AgRP/NPY en anderzijds POMC.⁵⁻⁷ Kortom, door stimulatie van AgRP/NPY gaan mensen meer eten en in geval van remming van deze peptiden zullen ze minder gaan eten. Door stimulatie van POMC gaan mensen ook minder eten. Het aanzetten tot eten en de verwerking van signalen die leiden tot stoppen van voedselinname zijn onbewuste processen. Deze balans ontstaat door het samenspel van sensorische prikkels, perifere hormonale informatie uit het maag-darmstelsel (die allemaal verzadigend werken met uitzondering van ghreline), uit de pancreas (insuline en amyline), uit vetcellen (m.n. leptine) en neurotransmitters, als serotonine, acetylcholine, histamine en dopamine.⁵ We zullen hier verderop in dit artikel meer in detail op terugkomen. Bij het *hedonische regelsysteem* staan beloning en motivationele aspecten van voedselinname en eetlust centraal. Dit hedonische systeem wordt via verschillende neurotransmittersystemen gereguleerd en gaat over de motivationele en emotionele kanten van eetlust en verzadigingsregulatie. In wezen gaat het over het beloningssysteem, dat deels dopaminerg en deels serotonerg wordt gereguleerd. Beloning is te verdelen in 'liking', 'wanting' en lerende ervaringen.⁸ Het gaat respectievelijk om iets lekker vinden en daar plezier van hebben, iets graag willen ofwel nastreven en daar een goed gevoel van krijgen en het leren hoe deze ervaringen te verkrijgen en te behouden. De voedselkeuze wordt dus sterk beïnvloed door eerdere ervaringen met voedsel. Hierin spelen leren, geheugen, belonende ervaringen, maar ook emoties een belangrijke rol. Het hedonische systeem kan het homeostatische systeem overrulen, waardoor ondanks een gevoel van verzadiging eten toch wordt voortgezet.

Hormonen

Als hierboven al aangekondigd zijn er een tal van cruciale hormonen die van belang zijn voor het begrijpen van voedselinname, verzadiging en ontregeling bij obesitas.



Figuur 1 Schematische weergave van de belangrijkste systemen betrokken bij de regulatie van eetlust en verzadiging. De groene pijlen betekenen stimulatie en de rode pijlen betekenen inhibitie. De paarse pijlen zijn de resultante van stimulatie en inhibitie. Bedenk dat remming van eetlust neerkomt op verzadiging. Zo betekenen groene pijlen naar POMC stimulatie en de rode pijl naar MC4R en PVN remming van de eetlust.

PFC = prefrontale cortex; OFC = orbitofrontrale cortex; ACC = anterieure cingulaire cortex; dl PFC = dorsolaterale prefrontale cortex; IC = insulaire cortex; D₂ = dopamine-2-receptor; 5-HT_{1B} = serotonine-1B-receptor; 5-HT_{2C} = serotonine-2C-receptor; 5-HT_{2A} = serotonine-2A-receptor; 5-HT = serotonine; DA = dopamine; NA = noradrenaline; SN = substantia nigra; PPT = pedunculopontine tegmentale nucleus; VTA = ventrale tegmentale gebied; LC = locus caeruleus; PVN = nucleus paraventricularis; MC4R = melanocortine-4-receptor; LH = laterale hypothalamus; N Arc = nucleus arcuatus; N Acc = nucleus accumbens; AgRP = Agouti-gerelateerd peptide; NPY = neuropeptide-Y; POMC = pro-opiomelanocortine; PBN = parabrachiale kern; NTS = nucleus tractus soletarius; GLP-1 = 'glucagon-like' peptide-1; CCK = cholecystokinine.

Bewerking van ref. 5

Ghreline

Ghreline komt vrij als de maag krimpt en leeg is. Ghreline wordt geproduceerd door gastro-endocriene cellen in de maagwand. Het wordt daarom ook wel het *hongerhormoon* genoemd en stimuleert eetlust. Ghreline bevordert de eetlust door projectie naar de N Arc via AgRP/NPY en functioneert als een endogene antagonist van MC4R (figuur 1).⁵ Als de maag leeg is, stimuleert ghreline ook het actief op zoek gaan naar voedsel via het hedonische systeem, zowel dopaminerg via het ventrale tegmentale gebied (VTA) als serotonerg via de dorsale raphekerne (DRN) in de hersenstam.⁹ Naast invloed op eetlust heeft ghreline ook invloed op de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as, waarbij

het via bijnierschorsstimulerend hormoon (ACTH) de afgifte van cortisol stimuleert, thyroxine verhoogt en thyroïdstimulerend hormoon (TSH) verlaagt.

Leptine

Leptine komt vrij vanuit witte vetcellen en wordt in kleinere concentraties geproduceerd door bruin vet, de placenta, foetaal weefsel, de maag, spieren, het beenmerg, tanden en het brein. De concentraties van leptine hebben een circadiaan ritme met de hoogste niveaus gedurende de nacht en de laagste niveaus rond het begin van de middag.¹⁰ Leptine reguleert de dagelijkse variatie in verzadiging, waardoor we doorgaans niets 's nachts eten bij een lege maag maar pas in de ochtend.

Leptine verhoogt de transcriptie van POMC en is een polipeptide-precursor voor de endogene melanocortine receptor agonist alfa-melanocystimulerend hormoon (α -MSH). Dit α -MSH activeert neuronen via binding aan MCR4, resulterend in een gevoel van verzadiging (figuur 1). Verder geeft leptine onderdrukking van de eetlust door remming van het AgRP en NPY. Bij lage leptineconcentraties wordt het lichaam aangezet tot voedselintake. De secretie van leptine is gerelateerd aan de hoeveelheid vetweefsel in het lichaam. De concentratie leptine daalt namelijk tijdens hongerperioden.¹¹ Leptineconcentraties worden ook gereguleerd door andere hormonen als insuline en glucagon (zie verderop) en door geslachtshormonen. Invloeden van oestrogeen en testosteron op leptineconcentraties zijn complex. Vrouwen hebben hogere leptineconcentraties dan mannen, zelfs na correctie voor lichaamsvet. Leptine lijkt door oestrogeen te stijgen en door testosteron te verlagen, maar variërende effecten verschillen per leeftijd, geslacht en gezondheidscondities.

Insuline

Het hormoon insuline komt vrij uit de bètacellen van eilandjes van Langerhans in de pancreas onder invloed van verhoogde glucoseconcentraties.⁵ Insuline stimuleert glucoseopname in lichaamscellen en het gebruik van glucose in verschillende organen met stimulatie van de synthese van glycogeen, vetzuren en eiwitten. Tegelijkertijd remt insuline de gluconeogenese en glycogenolyse. Insuline wordt continu in kleine hoeveelheden afgescheiden door de pancreas.⁶ Het niveau van insulinesecretie wordt gereguleerd door de hoeveelheid lichaamsvet. Hoe meer lichaamsvet, hoe meer insuline er nodig is om het glucose te reguleren.¹² Insuline is ook een belangrijke regulator van de leptineconcentratie. Bij lang durende hyperinsulinemie of insuline-infusie zal de leptineconcentratie toenemen, met remming van de eetlust en afname van voedselinname tot gevolg.⁶ Toename van het insulineniveau verlaagt dopamineafgifte uit het VTA waardoor iemand minder gemotiveerd raakt om hedonisch (zoet of vet) voedsel te eten.¹³ In de amygdala heeft insuline een anorectisch effect, wat een associatie heeft met de emotionele kant van eten. Bij stress of heftige emotie ontstaat disregulatie van insuline en voor veel mensen betekent dat minder tot geen eetlust, bijvoorbeeld bij angst of depressie.

Amyline

Tegelijk met insuline scheiden de bètacellen van de pancreas ook amyline uit als reactie op voedselinname. Amyline speelt een rol bij verzadiging doordat het de

maagontlediging vertraagt en voorkomt postprandiale hyperglykemie via remming van glucagonsecretie door de alfacellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas.^{14,15} Amylinereceptoren zijn wijdverbreid in het brein, waarbij de meeste activiteit gevonden wordt in het postrema-gebied van de hersenstam en in het VTA. Bij mensen met obesitas versterkt amyline resensitisatie van leptineongevoeligheid.

Adiponectine

Bij afname van de hoeveelheid vet in wit vetweefsel wordt adiponectine afgegeven in de bloedcirculatie. Adiponectine stimuleert vetzuuroxidatie en verhoogt insulinegevoeligheid in perifere weefsels via activatie van adenosinemonofosfaat-geactiveerd proteïnekinase (AMPK), waardoor het lichaam effectiever omgaat met insuline en de glucosespiegel daalt. Via adiponectine neemt het AMPK-niveau in de N Arc toe, wat leidt tot een verminderd gevoel van verzadiging via remming van POMC en dus meer voedselinname.¹⁶

'Glucagon-like' peptide-1

Het verzadigingshormoon 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1) wordt gesynthetiseerd in de L-entero-endocriene cellen (vooral aan het einde) van de dunne darm en pre-proglucagon (PPG)-neuronen in de hypothalamus.¹⁷ GLP-1 remt de eetlust en voedselintake, vertraagt de lediging van de maag en remt de afscheiding van maagzuren.¹² De toename van verzadiging en afname van hongergevoel komt door directe stimulatie door GLP-1 van POMC en cocaine- en amfetamine-gereguleerd transcript (CART) en indirect door inhibitie van NPY en AgRP.¹⁸ GLP-1 vermindert tevens de motivatie om te gaan eten en actief te zoeken naar voedsel via een inhiberende input in het VTA en de paraventriculaire thalamus (PVT).¹⁹

Cholecystokinine

Cholecystokinine (CCK) is een 'verzadigingshormoon' dat postprandiaal wordt uitgescheiden door L-entero-endocriene cellen van de dunne darm, vooral na vetrijke (korteketenvezuren) maaltijden. Het vermindert voedselintake door stimulatie van het verzadigingsgevoel via afferente receptoren op de nervus vagus, die eindigen bij POMC-neuronen in de N Arc en de nucleus tractus solitarius (NTS) in de hersenstam.⁶ Hierdoor wordt een signaal tot beëindiging van de maaltijd afgegeven. Het effect van CCK wordt versterkt door oestrogeen.¹⁴ Om deze reden verandert het verzadigingsgevoel tijdens de menstruele cyclus en ontwikkelen postmenopauzale vrouwen minder snel een gevoel van verzadiging.

Peptide YY

Peptide YY (PYY) komt net als het CCK vooral bij vetrijke maaltijden postprandiaal vrij uit L-entero-entodocriene cellen, maar wordt ook geproduceerd in de pancreas.⁵ Dit darmhormoon heeft een remmend effect op de NPY-receptoren in de N Arc, waardoor het hongergevoel vermindert.

Centrale integratie van perifere signalen

De hypothalamus en de hersenstam zijn de belangrijkste centra waar perifere signalen worden verwerkt. De hypothalamus bestaat uit meerdere nuclei: de N Arc en de ventromediale nucleus (VMN) in de ventromediale hypothalamus (VMH), de paraventriculaire nucleus (PVN) en de laterale hypothalamus (LH).¹⁶ De VMH integreert signalen ten behoeve van regulatie van glucosemetabolisme en eetlustcontrole. Ghreline stimuleert juist voedselinname door activatie van AgRP/NPY in de N Arc. Leptine en oestrogeen remmen de voedselinname door inhibitie van AgRP/NPY en activatie van POMC/CART in de N Arc.⁵ Anorexigene hormonen als GLP-1, CCK en PYY projecteren zowel naar de parabrachiale kern (PBN) en NTS, gelegen in de hersenstam als naar de POMC/CART-receptoren en/of AgRP/NPY-receptoren in de N Arc.⁶ Het eetluststimulerende AgRP/NPY-pad en het eetlustremmende POMC/CART-pad hebben een tegengestelde regulerende functie wat betreft de energie-inname. Op haar beurt integreert de PVH afferente signalen van orexigene neuropeptiden NPY en AgRP en anorexigene neuropeptiden POMC en CART.^{5,6,12}

Neurotransmitters en voedselinnameregulatie

Het homeostatische systeem heeft meerdere serotonerge, cholinerge en histaminerge receptorbindingsplaatsen die AgRP/NPY en POMC/CART stimuleren of remmen. Figuur 2 is een uitvergroting van het homeostatische systeem. Het serotonerge systeem is sterk verbonden met hongergevoel. Acetylcholine (ACh) stimuleert eetlust en remt verzadiging. Histamine remt het eetlustremmende POMC-pad, wat leidt tot meer eetlust. Het dopaminerge en deels ook het serotonerge systeem zijn verbonden met het mesolimbische belonings-systeem en behoren zo tot het hedonische systeem.

Serotonerge systeem

We onderscheiden centrale en perifere serotonerge effecten. Perifere effecten stimuleren energieabsorptie en -opslag door stimulatie van thermogenese in bruin vet.²⁰ Centrale serotonerge effecten zijn in beginsel anorectisch (geven minder hongergevoel) met toename van energieverbruik, omdat ze meer het POMC stimu-

leren. Daarentegen worden AgRP-neuronen serotonerg gestimuleerd voorafgaand aan voedselconsumptie.⁵ We bespreken hieronder de verschillende serotonine-subgroepen die geassocieerd zijn met verandering van hongergevoel en gewichtstoename. Het gaat dan om 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C}. AP hebben een variërende invloed op deze serotonerge subgroepen door blokkade (antagonisme) of stimulatie (agonisme). AD verhogen de beschikbaarheid van serotonine door heropnameremming en hebben doorgaans – hoewel minder sterk – een antagonistisch effect op serotonerge subgroepen.

5-HT_{1A}

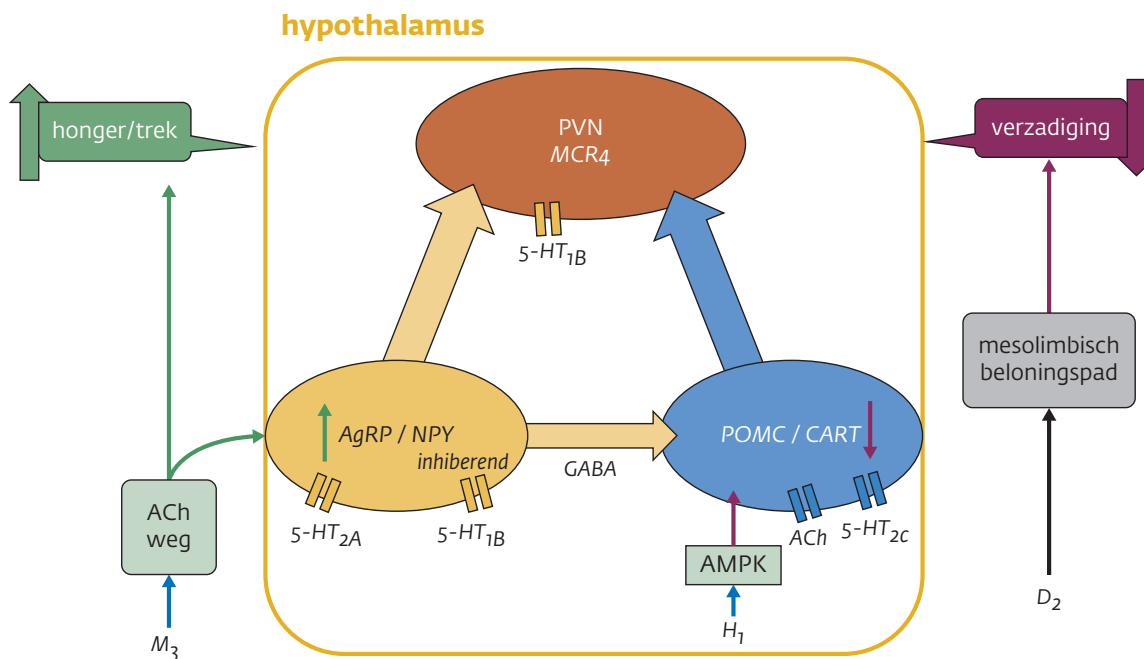
De rol van 5-HT_{1A} is wisselend qua effect, afhankelijk van welke kern of systeem wordt geactiveerd, maar ook of de 5-HT_{1A}-receptoren presynaptisch of postsynaptisch zijn gelokaliseerd. Presynaptisch 5-HT_{1A}-agonisme in de raphekern geeft toename van voedselinname door afname van serotonineafgifte, terwijl postsynaptisch 5-HT_{1A}-agonisme in de PFC, hippocampus en amygdala juist vermindering van voedselinname geeft door verhoogde serotonineactiviteit. Verder vindt via een negatief feedbackmechanisme afname van voedselinname plaats bij agonisme van presynaptische autoreceptoren in de N Acc.²⁰ Er zijn aanwijzingen dat antagonisme van postsynaptische 5-HT_{1A}-receptoren specifiek in de laterale hypothalamus (LH) de serotonine-gemedieerde inhibitie van orexigene neuron tenietdoet.²⁰ Dit betekent dat 5-HT_{1A}-antagonisme in de LH juist geassocieerd is met verhoogde voedselinname.

5-HT_{1B}

5-HT_{1B}-receptoren kunnen zowel pre- als postsynaptisch betrokken zijn bij de regulatie van honger en verzadiging. Agonisme van presynaptische 5-HT_{1B}-receptoren remt het AgRP/NPY-pad met als gevolg afname van honger en eetlust.²⁰ Indien 5-HT_{1B}-receptoren worden geantagoneerd, betekent dit dat deze inhibitie wordt opgeheven, resulterend in meer honger en eetlust. Bovendien neemt een gevoel van verzadiging af bij antagonisme van presynaptische 5-HT_{1B}-receptoren via NPY en AgRP door beperkte GABA-erge transmissie met remming van alfa-melanocytenstimulerend hormoon (α -MSH) en POMC.^{21,22} Anderzijds kan directe stimulatie van het verzadigingsgevoel ook optreden bij postsynaptisch 5-HT_{1B}-agonisme via de PVN van het verzadigingscentrum in de hypothalamus.^{20,23}

5-HT_{2A}

Redelijk overeenkomend met 5-HT_{1B} lijken de effecten van 5-HT_{2A}-receptoren. In het algemeen leidt



Figuur 2 Schematische weergave van het homeostatische systeem.

Detail van het homeostatische systeem en plaatsen waar de verschillende neuroreceptoren op aangrijpen. Voor alle receptoren geldt dat ze een activerende werking hebben op het systeem, behalve voor 5-HT_{1B} -receptoren. Het betreft hier de ventromediale hypothalamus (VMH).

postsynaptisch 5-HT_{2A} -agonisme tot verminderde voedselinname en antagonisme tot toename van voedselinname. Farmacologische inactivatie van postsynaptische 5-HT_{2A} -receptoren in de hypothalamus onderdrukt hyperfagie.^{20,21,24,25} Maar er zijn ook aanwijzingen dat langdurig postsynaptisch 5-HT_{2A} -antagonisme (bijvoorbeeld door olanzapine) tot down-regulatie van NPY-receptoren leidt.²⁶ Hierdoor worden orexigene signalen minder onderdrukt, waardoor de voedselinname toeneemt.²⁷ Tevens blijkt 5-HT_{2A} -antagonisme direct van invloed op de glucoseresistentie met een verhoogd risico op hyperglykemie.^{28,29} Tot slot blijkt dat na voedselinname 5-HT_{2A} -activiteit in de amygdala bijdraagt aan een positieve emotionele bekrachtiging van eten. Daarmee heeft 5-HT_{2A} dus ook een rol in het hedonische (of motivationele) systeem.

5-HT_{2C}

5-HT_{2C} -receptoren hebben een hoge expressie in de hypothalamus, vooral bij POMC-neuronen. Postsynaptisch antagonisme van 5-HT_{2C} leidt tot minder activiteit van POMC-neuronen met hyperfagie door afname van verzadiging en verminderde insulinegevoeligheid als gevolg.^{16,17,30-32} In dierexperimenteel onderzoek bleken 5-HT_{2C} -knock-out muizen hyperfaag te zijn

en werden ze al op jonge leeftijd obees.³³⁻³⁶ Bovendien heeft 5-HT_{2C} ook invloed op het beloningssysteem. Uit functioneel MRI-onderzoek bleek dat de 5-HT_{2C} -agonist meta-chloorfenylpiperazine (mCPP) na visuele voedselcues een verminderde respons gaf in breingebieden, verbonden met het beloningssysteem. Hierdoor vermindert trek en consumptie van calorierijk voedsel in de afwezigheid van honger.^{37,38} Bij antagonisme treedt dan het tegenoverstelde effect op, waarbij honger een sterke prikkel is tot consumptie van hoogcalorisch voedsel.

Cholinerge systeem

Voor acetylcholine (ACh) bestaan twee receptoren: muscarine- en nicotinereceptoren. Vanuit het pedunculopontine tegmentale (PPT) gebied en het laterodorsale tegmentale (LDT) gebied ontvangt de hypothalamus ACh-signalen. De hypothalamus heeft postsynaptische ACh-receptoren die signalen geven aan POMC-neuronen.^{25,39} Dit geeft ACh een mediërende rol in het zoekgedrag naar voedsel, waarbij snellere aanpassing aan veranderende omstandigheden in de voedselbeschikbaarheid mogelijk is. Anders gezegd, in geval van meer of minder aanbod van voedsel speelt ook ACh een rol in het adaptieve vermogen aan een snel veranderde context. ACh is meer actief bij rijkelijk aanwezig

Perifere regelsysteem

- Hormonen sturen dynamisch over de tijd het homeostatische systeem en zijn afkomstig uit het maag-darmstelsel (ghreline, CCK en GLP-1), de pancreas (insuline, amyline en PYY), vetcellen (leptine en adiponectine) en hypothalamus (GLP-1).
- Een lege maag geeft toename van ghreline-afgifte en stimuleert eetlust (maaltijd-initiatie).
- Maaltijdbeëindiging wordt geregeld op de niveaus van de hersenstam en hypothalamus met een belangrijke rol voor het verzadigingshormoon CCK.
- De andere anorexigene hormonen remmen het eetlust stimulerende AgRP/NPY-pad (PYY en GLP-1) en stimuleren het eetlustremmende POMC-pad in de VMH (leptine en GLP-1).
- Insuline en glucagon reguleren leptineconcentraties.
- Amyline remt glucagonsecretie postprandiaal.

Centrale regelsysteem

- De mate van hongergevoel wordt serotonerg en cholinerg gereguleerd via het AgRP/NPY-pad in de N Arc en serotonerg via 5-HT_{2A}- en 5-HT_{1B}-receptoren van het verzadigingscentrum.
- Damping van verminderde eetlust met hongergevoel tot gevolg vindt plaats in het POMC/CART in de hypothalamus via 5-HT_{2C}, histaminerge en cholinerge receptoren.
- D₂ en 5HT_{2A} zijn van invloed op de motivationele kant van de eetlustbalans.

Interactie tussen perifere en centrale regelsystemen

- Ghreline versterkt dopaminerge en serotonerge effecten ten behoeve van hedonische voedselinname.
- Insuline geeft *saliency* van calorierijk voedsel door verlaging van dopamine in het VTA en leidt via de amygdala tot een anorectisch effect door verminderd emotioneel genieten van voedsel.
- CCK en PYY geven verzadiging door een dempend effect op het mesolimbische beloningssysteem.
- GLP-1 geeft via demping van de N Acc minder zoekgedrag naar voedsel.

hedonisch (koolhydraat en vetrijk) voedsel en juist minder actief bij schaarste van voedsel, resulterend in actief op zoek gaan naar voedsel.^{40,41} Dit verloopt vooral via nicotinereceptoren. Activatie van nicotinereceptoren in de N Acc-interneuronen en -cellen in het VTA leidt

tot toename van dopamine in de N Acc.⁴² In situaties waar het voordelig is om meer te eten (bijvoorbeeld ondergewicht), zijn de Ach-niveaus in de N Acc niet toegenomen. Hierdoor treedt minder snel verzadiging op en kan men meer eten.⁴² Kortom, het stimuleren van ACh in de N Acc verlengt de voedselinname door uitstel van verzadiging.⁴³

Zowel centraal (hypothalamus) als perifeer (β -cel van de pancreas) controleren muscarine-3 (M₃)-receptoren metabole hormonen via de nervus vagus. Deze hersenzenuw is verbonden met hyperfagie, gewichtstoename en glucosehuishouding.⁴⁴ Door uitzetting van de maag wordt de dorsale motor nucleus van de nervus vagus (DMV) gestimuleerd met hyperfagie tot gevolg. Via vagale afferente zenuwprojecties vanuit de wanden van de maag en dunne darm naar de nucleus solitarius (NTS) wordt ACh afgegeven naar doelorganen als de lever en pancreas ten behoeve van de glucoseregulatie.

Histaminerge systeem

Histaminerge neuronen komen voort uit de tuberomammillaire kernen van de hypothalamus met projecties naar veel breengebieden. Dierexperimenteel onderzoek laat zien dat histaminedeficiëntie leidt tot obesitas, toegenomen visceraal vet, hyperleptinemie en insulinemie. Bij middelen met een sterke H₁-receptorbinding neemt het *adenosinemonofosfaat-geactiveerde proteïne kinase* (AMPK)-enzym fors toe. Histamine onderdrukt de mesolimbische baan, dat de inname van smakelijk eten stimuleert via een negatief feedbackmechanisme met antagonisme van presynaptische histamine 3 (H₃)-autoreceptoren.⁴⁵ Anderzijds leidt blokkade van postsynaptische H₁-receptoren in de ventromediale kern (VMN) en de paraventriculaire kern (PVN) juist tot meer voedselinname en daarmee tot toename van het lichaamsgewicht.^{46,47}

Dopaminerge systeem

In wezen is dopamine geënt op overleving, waarbij het essentieel is om te leren waar welk voedsel te vinden is. Het genieten van voedsel is een mechanisme om te leren welk voedsel lekker en voedzaam is. Hierin zit dan meteen de verleiding in verborgen om bij overdaad meer voedsel in te nemen dan nodig is. Dat is immers belonend, wat maakt dat cognitieve correctie nodig is om de juiste balans te bewaren. Presynaptische dopamineneuronen (D₂-receptoren) in het ventrale tegmentale gebied (VTA) reageren op prikkels die beloning voorstellen en zijn betrokken bij beloning en bekrachtiging, ofwel de motivationele aspecten van voedselinname.^{48,49} Er is een voorkeur voor meer smakelijk, koolhydraat en vetrijk eten, wat doorgaans meer calorierijk is. De

dopaminerge beloningsstimuli zijn eigenlijk anticipatoire signalen (zoals zien, ruiken of denken aan eten), die beloning voorspellen en zo geconditioneerd gedrag geven.⁵⁰ Na de maaltijd vindt dopamineafgifte plaats in de ventrale posterieure mediale hypothalamus, insula en de basolaterale amygdala. Deze perifere metabole feedbackmechanismen in het beloningssysteem verdiepen het leren en maken van beslissingen over welk soort voedsel een goed gevoel geeft. Op deze manier wordt eetgedrag gestuurd.⁵ In het volgende artikel laten we zien dat ook de oudere antipsychotica bijvoorbeeld geassocieerd zijn met gewichtstoename, juist vanwege de demping van het beloningssysteem.

Interacties met hormonen en neurotransmitters

Ghreline

Ghreline is niet alleen een belangrijk hormoon binnen het homeostatische regelsysteem, maar projecteert ook naar de dopaminerge neuronen in het VTA om het actief zoeken naar voedsel en de inname van hedonisch (zoet of vet) voedsel te stimuleren.^{9,51} Via deze weg speelt ghreline een rol bij psychiatrische aandoeningen, als verslavingsproblematiek, stemmingsstoornissen en eetstoornissen.⁵² De afgifte van dit darmhormoon wordt ook gestimuleerd door dopamine, noradrenaline, adrenaline, glucagon en mogelijk cannabidoiden. Bovendien projecteert ghreline naar serotonerge neuronenvan de DRN in de hersenstam en stimuleert zo via die weg tevens voedselintake (zie ook figuur 1).

Insuline

Insuline geeft door passage door de bloed-breinbarrière (BBB) direct signalen aan hersenstructuren, die eetlust en voedselinname reguleren. Insulinereceptoren zijn wijdverbreid in het brein, zoals in de amygdala, het cerebellum, de hypothalamus, het striatum en de hippocampus.⁵³ Het effect van insuline op voedselvoorkeuren en smakelijkheid wordt gemoduleerd door dopaminerge mesolimbische interacties in de N Acc en het VTA. In de centrale kern van de amygdala zijn insulinereceptoren rijk vertegenwoordigd en leidt infusie met insuline tot een anorexisch effect. De amygdala integreert sensorische en hormonale informatie en is vooral geassocieerd met de emotionele kant van eten, namelijk stress-geïnduceerd eten, beloning, *liking* en voedselvoorkeuren.

Maag-darmhormonen

Hoge niveaus van *cholecystokinine* (CCK) onder invloed van zeer vetrijke maaltijden geven verzadiging door het

dempen van het beloningssysteem.⁵ Peptide YY (PYY) heeft een dempend effect op de beloningservaring van voedselcues. ‘Glucagon-like’ peptide-1 (GLP-1) geeft een vermindering van de motivatie om te gaan eten. GLP-1-signalen beperken zoekgedrag naar voedsel via een inhiberende input in de VTA en paraventriculaire thalamus (PVT). Zo vermindert GLP-1 sterk hedonische voedselcues via het VTA en PVT naar de N Acc.¹⁹

Conclusie

De metabole balans tussen regulatie van eetlust, voedselinname en verzadiging wordt gereguleerd door het onbewuste homeostatische systeem en het hedonische systeem dat de motivationele aspecten van eten reguleert. Hormonen projecteren naar de N Arc in de VMH en beïnvloeden indirect het hedonische systeem, dat centraal wordt gereguleerd. In de PVH vindt integratie plaats van de orexigene neuropeptiden AgRP/NPY en anorexigene neuropeptiden POMC/CART. Naast het perifere hormonale systeem spelen neurotransmitters een cruciale rol in het homeostatische en hedonische regelsysteem, waarbij honger en eetlust serotonerg, histaminerg en cholinerg worden beïnvloed en actief zoeken naar voedsel, voedselkeuze en verzadiging met name dopaminerg en deels serotonerg worden gereguleerd. AP en AD hebben agonistische of antagonistische effecten op verschillende neurotransmittersystemen. Hoe hormonen en neurotransmittersystemen de voedselinnamebalans reguleren, helpt begrijpen hoe AP en AD deze balans verstoren en aanleiding geven tot honger, afgenomen verzadiging, meer en calorierijker eten en dus gewichtstoename.

Relevant Psyfarartikel

De Boer NM, Wilting I, Luykx JJ, Cahn W. Medicamenteuze interventies bij antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename. *Psyfar* 2022;17(3): 36-44.

Literatuur

Voor de literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.