

## Zusammenfassung

Untersuchungen vergangener Jahre zeigen, dass Entzündungsmediatoren, sogenannte Zytokine, eine wichtige Rolle bei der Regulation der peripheren Energie- und Glukosehomöostase spielen und mit Übergewicht und Typ 2 Diabetes assoziiert sind.

Obwohl Zytokin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) ausgeprägt sind, sind die genauen Signalwege der Zytokin-Rezeptoren im ZNS in Hinblick auf die Regulation der peripheren Energiehomöostase nicht bekannt.

Das Ziel dieser Studie war, die Funktion von Zytokinen in der zentralnervösen Steuerung der Energieaufnahme sowie der peripheren Glukosehomöostase und die daraus folgende Bedeutung von Zytokinen für die Entstehung von Übergewicht und Typ 2 Diabetes zu untersuchen.

In dieser Studie konnte mithilfe verschiedener genetisch modifizierter Mausmodelle und durch direkte ZNS-Applikation von Zytokinen gezeigt werden, dass die Stimulation von Zytokin-Rezeptoren im ZNS einen grossen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme sowie auf die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität hat. Zudem konnte gezeigt werden, dass die zentrale Zytokinwirkung in Mäusen mit Diät-induzierter Adipositas (DIA) verändert ist.

Zusammenfassend, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Zytokine im ZNS eine Schlüsselrolle in der Regulation des Energie- und Glukosemetabolismus einnehmen. Der Zytokinwirkung im ZNS könnte somit eine Rolle bei der Behandlung von Adipositas und Typ 2 Diabetes zukommen.

## Abstract

Recent research has revealed a critical role for inflammatory mediators, so-called cytokines, in the regulation of peripheral energy and glucose homeostasis as well as its subsequent implications in obesity and type 2 diabetes mellitus.

Despite the broad expression of cytokine receptors in the central nervous system (CNS), the precise function of the cytokine signaling in the CNS, especially regarding the regulation of energy homeostasis, remains elusive.

In this study, we aimed to decipher the role of central cytokine receptor activation in the regulation of food intake and peripheral glucose homeostasis both under physiological and pathophysiological conditions, such diet induced obesity (DIO) and diabetes mellitus.

By using different genetically modified mouse models as well as direct cytokine application to the brain we could demonstrate that stimulation of central cytokine receptors has a strong impact not only on food intake but also on peripheral glucose tolerance and insulin sensitivity. Furthermore, we found that the central cytokine action is altered in DIO mice.

In summary, we could demonstrate central cytokines play a key role in regulating food intake and peripheral glucose metabolism. Therefore targeting of central cytokine receptors might be a useful tool for the treatment of obesity and type 2 diabetes in the future.