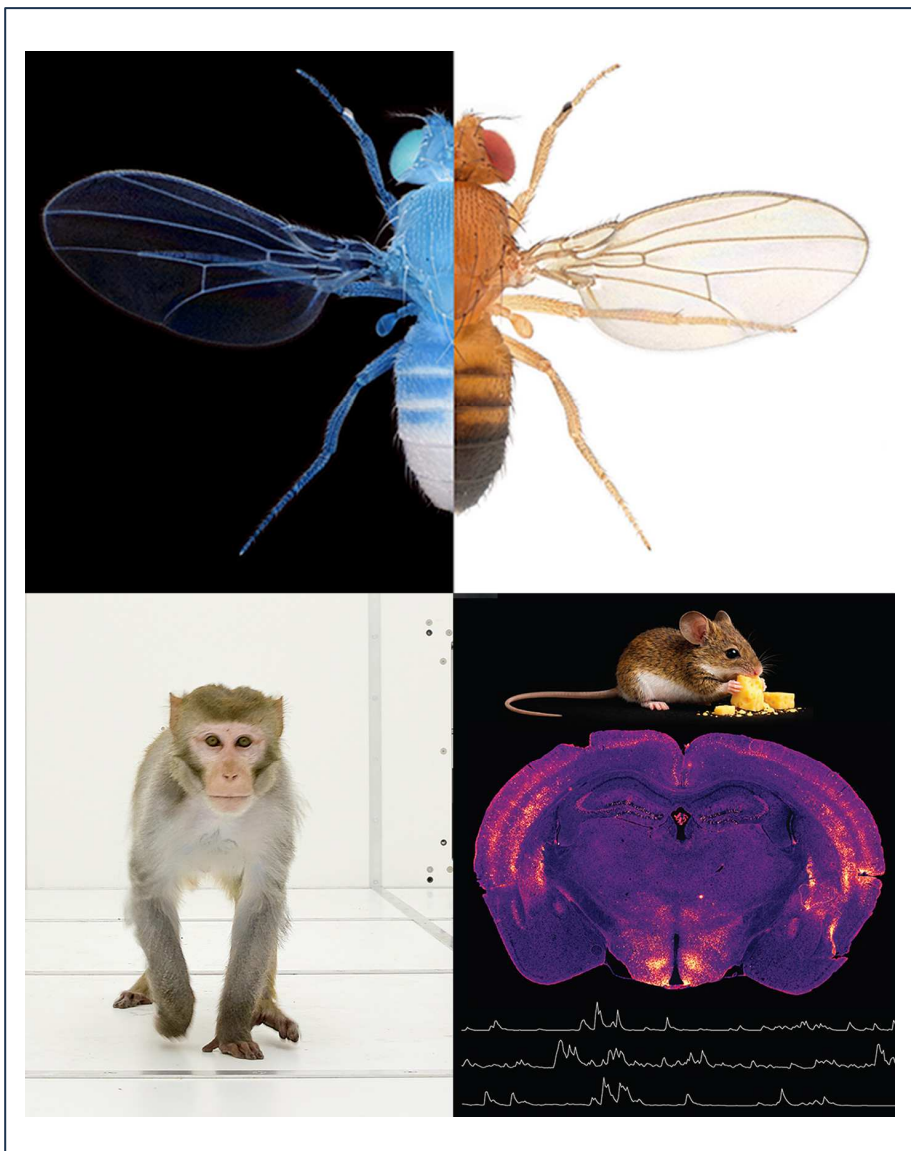


2026 VOLUME 32 ISSUE 1
e-ISSN 2363-7013

NEUROFORUM

Organ der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Herausgegeben von der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

NEUROFORUM

2026 Volume 32 Issue 1

März 2026

e-ISSN 2363-7013

Herausgegeben von:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG),
Kontakt: Stefanie Korthals, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-
Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel. +49 30 9406 3336, korthals@mdc-berlin.de,
<https://www.nwg-info.de>

Chefredaktion:

Prof. Dr. Ilka Diester, Optophysiologie - Optogenetik and Neurophysiologie, IMBIT //
BrainLinks-BrainTools // BrainWorlds, Universität Freiburg, Georges-Köhler-Allee 201,
79110 Freiburg im Breisgau, Tel. +49 761 203 8440, ilka.diester@biologie.uni-freiburg.
de, <https://www.optophysiology.uni-freiburg.de>

Redaktion:

Solveyg Blanke, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Max-Delbrück-Centrum
für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin,
Tel. +49 30 9406 3127, solveyg.blanke@mdc-berlin.de

Umschlagfoto:

Drosophila: Urheber - Nicolas Gompel (<http://gompel.org>)
Maus: Urheber - Anne Petzold
Affe: Urheber - Sensomotorik Gruppe, Deutsches Primatenzentrum

© 2026 Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V., Berlin

Vorstand der Amtsperiode 2025-2027

Präsident

Prof. Dr. Ansgar Büschges

Vizepräsident

Prof. Dr. Andreas Nieder

Generalsekretär

Prof. Dr. Gary Lewin

Schatzmeisterin

Prof. Dr. Christine R. Rose

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Frank Bradke

jNWG (junge NWG)

Dr. Jonas Fisch

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Sven Meuth

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Katharina von Kriegstein

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Tobias Böckers

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Franziska Richter Assencio

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Ilka Diester

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Silke Sachse

Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Jochen Roeper

Ehrenpräsident

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

Inhaltsverzeichnis

Editorial

Prof. Dr. Ilka Diester

Flexibles Verhalten verstehen: Systemneurowissenschaften aus Mechanismus-, Modell- und Krankheitsperspektive	5
--	---

Wissenschaftliche Beiträge

Annika Cichy, Ilona Grunwald Kadow

Neuromodulation – der Schlüssel für flexibles Verhalten	6
---	---

Gabriela Neubert da Silva, Anne Petzold

Vom Stoffwechsel zur Stimmung: Leptin verbindet metabolische Homöostase und psychische Gesundheit	13
From metabolism to mood: leptin links metabolic homeostasis to mental health	19

Jessica Grunwald, Alexander Gail

Frontoparietale Netzwerke zur Planung zielgerichteter Arm- und Ganzkörperbewegungen	29
--	----

Nachrichten aus der Gesellschaft

Symposienauswahl für die 17. Göttinger Tagung vom 17. bis 19. März 2027	36
Lehrerfortbildung	37

Ehrungen – Preise – Würdigungen

Frank Bradke durch Massachusetts General Hospital geehrt	37
--	----

Buchbesprechung

Robert Nitsch

Frank W. Stahnisch: Great Minds in Despair. The Forced Migration of German-Speaking Neuroscientists to North America, 1933 to 1989	38
---	----

Editorial

Flexibles Verhalten verstehen: Systemneurowissenschaften aus Mechanismus-, Modell- und Krankheitsperspektive

Liebe Leserinnen und Leser, liebe Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

flexibles Verhalten ist eine der zentralen Leistungen des Nervensystems. Es erlaubt Organismen, sich an wechselnde Umweltbedingungen anzupassen, Ziele zu verfolgen, Prioritäten zu setzen und innere Zustände mit äußeren Anforderungen in Einklang zu bringen. Die Beiträge dieser Ausgabe des Neuroforums beleuchten diese Flexibilität aus unterschiedlichen Perspektiven – auf verschiedenen Organisationsebenen, mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen und in unterschiedlichen Tiermodellen.

So spannt das Heft einen thematischen Bogen von der Kopplung metabolischer Prozesse und emotionaler Zustände über neuromodulatorische Mechanismen der Verhaltensanpassung bis hin zu den neuronalen Netzwerken, die komplexe zielgerichtete Bewegungen ermöglichen. Dass hierbei Modelle wie Fruchtfliege, Maus und Rhesusaffe gleichermaßen zum Einsatz kommen, ist kein Zufall, sondern Ausdruck eines zentralen Aspekts der Systemneurowissenschaften: Grundlegende Prinzipien neuronaler Funktion lassen sich oft nur im Vergleich über Spezies hinweg erkennen. Gleichzeitig erlauben unterschiedliche Tiermodelle jeweils spezifische experimentelle Zugänge – von genetischer Präzision über großskalige Netzwerkdynamiken bis hin zu kognitiv anspruchsvollem Verhalten.

Die in diesem Heft zusammengestellten Arbeiten machen zudem deutlich, dass dieselben Mechanismen, die flexible Verhaltenssteuerung ermöglichen, bei Störungen aus dem Gleichgewicht geraten können. Fehlanpassungen in neuromodulatorischen Systemen, gestörte Interaktionen zwischen Stoffwechsel und Gehirn oder dysfunktionale Netzwerkdynamiken tragen wesentlich zur Entstehung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen bei. Ein tiefes mechanistisches Verständnis ist daher nicht nur von grundlagenwissenschaftlichem Interesse, sondern auch Voraussetzung für neue therapeutische Ansätze.

Deutschland verfügt über eine außergewöhnlich breite und international sichtbare Forschungslandschaft in den Systemneurowissenschaften. Diese Vielfalt – thematisch, methodisch und modellorganismisch – ist ein hohes Gut, für das wir uns glücklich schätzen können. Sie zu erhalten und weiterzuentwickeln erfordert verlässliche Rahmenbedingungen für exzellente Forschung, einschließlich der verantwortungsvollen Nutzung tierexperimenteller Ansätze. Die Vielseitigkeit und Aussagekraft dieser Ansätze machen sie unverzichtbar für das Verständnis komplexer Hirnfunktionen. Dieses Heft soll nicht nur Einblicke in aktuelle Forschungsfragen geben, sondern auch daran erinnern, wie wertvoll diese Breite für den wissenschaftlichen Fortschritt ist – und wie wichtig es ist, sie nachhaltig zu sichern.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen!
Ilka Diester



Foto: Jürgen Gocke

Prof. Dr. Ilka Diester

NWG-Sektionssprecherin „Systemneurobiologie“

Optophysiology - Optogenetik and Neurophysiology
IMBIT // BrainLinks-BrainTools // BrainWorlds
Universität Freiburg
Georges-Köhler-Allee 201
79110 Freiburg im Breisgau

Tel. +49 761 203 8440

ilka.diester@biologie.uni-freiburg.de

Wissenschaftlicher Beitrag

Annika Cichy¹, Ilona Grunwald Kadow^{2*}

Neuromodulation – der Schlüssel für flexibles Verhalten

Abstract

In order to survive, organisms have to adapt their behavior not only to environmental conditions, but also to current physiological needs. This poses the challenge to prioritize among multiple essential behaviors such as reproduction, food acquisition and threat avoidance. Although these behaviors are often considered hard-wired, their execution hierarchy is flexible and strongly depends on the current internal state as well as previous experience, which modulate the interpretation of sensory cues and therefore action selection. This becomes especially apparent in conflicting situations, for example, when an animal forages for food, but encounters a predator. This continuous challenge to adapt behavioral strategies requires a system that is capable of altering the functional properties of neural circuits across spatial and temporal scales. Neuromodulatory systems are perfectly suited to fulfill these requirements by shaping circuit functions and thereby influence behavioral output. Malfunctions of these systems therefore have massive consequences and underlie many neurological disorders such as depression, anxiety disorders and Parkinson's.

Here, we provide an overview of neuromodulatory systems with a focus on dopamine and its role in integrating internal states and external stimuli using olfactory-driven behaviors as a model. We conclude with a discussion of recent advances in the development of sensors and probes for monitoring and interrogating neuromodulatory actions.

Keywords: Dopamine, experience, hunger, internal state, state-dependency

Zusammenfassung

Reproduktion, Nahrungsaufnahme, Vermeidung von Fressfeinden – dies sind nur einige Verhaltensweisen, die essenziell für das Überleben jedes Organismus sind. Es gibt jedoch keine angeborene Hierarchie, in der diese abgerufen werden. Im Gegenteil, oft konkurrieren verschiedene Bedürfnisse und Verhalten, zum Beispiel bei der Nahrungsaufnahme in Gegenwart von Fressfeinden. Welches Verhalten priorisiert wird, hängt nicht nur von den externen sensorischen Reizen ab. Insbesondere der interne Zustand sowie vorherige Erfahrungen beeinflussen, wie ein Reiz interpretiert wird und welches Verhalten am erfolgversprechendsten wäre. Daher müssen unsere Verhaltensabläufe kontinuierlich an zahlreiche, sich ständig verändernde Anforderungen angepasst werden. Dies geschieht durch neuromodulatorische Systeme, die die Eigenschaften neuronaler Schaltkreise weitreichend modulieren können und so eine dynamische Feinjustierung der Informationsprozessierung im Gehirn und eine flexible Kontrolle unseres Verhaltens ermöglichen. Fehlfunktionen

dieser Systeme haben daher massive Auswirkungen und sind Ursache zahlreicher neurologischer Erkrankungen wie Depressionen, Angstzuständen oder Parkinson.

Wir geben hier eine Übersicht über neuromodulatorische Systeme mit einem Fokus auf Dopamin und seiner Rolle bei der Integration von internen Zuständen und externen Reizen anhand des olfaktorischen Systems. Abschließend stellen wir neue Werkzeuge vor, um die Funktion dieser Systeme gezielt zu untersuchen.

Schlüsselwörter: Dopamin, Erfahrung, Hunger, physiologischer Zustand, Zustandsabhängigkeit

Einleitung

Um zu überleben, müssen Lebewesen sowohl angeborene als auch erlernte Verhaltensweisen dynamisch an die aktuellen Umwelthanforderungen anpassen. Dies erfordert nicht nur einen ständigen Abgleich des physiologischen Zustands mit Umgebungsfaktoren, sondern auch das Einbeziehen vorheriger Erfahrungen. Dieses Konzept ist evolutionär hoch konserviert und findet sich durchweg im Tierreich.¹⁻⁴ Auch beim Menschen spielt es eine fundamentale Rolle, zum Beispiel wenn wir abwägen müssen, ob wir ein Lebensmittel noch einmal zu uns nehmen, obwohl uns beim letzten Mal danach übel wurde. Solange wir nicht hungrig sind oder andere Nahrung zur Verfügung steht, werden wir dies vermeiden. Gibt es jedoch keine anderen Optionen, wird diese Entscheidung mit zunehmendem Hunger anders ausfallen. Unser Verhalten wird dynamisch an die internen Bedürfnisse und externen Faktoren angepasst. Wie ist es möglich, dass das Nervensystem so flexibel und teils in Sekundenbruchteilen die Prioritäten von Verhaltensweisen verschiebt? Eine einflussreiche, bereits in den 1950er Jahren entwickelte Idee postuliert eine hierarchische Kontrolle instinktiver und erlernter Verhaltensweisen durch modulatorische Systeme. Dieses Konzept erlangte in den 1980er Jahre eine breite Akzeptanz, als umfangreiche Arbeiten von Pionieren wie Eve Marder und Cori Bargmann aufzeigten, dass verschiedene, körpereigene Substanzen die Eigenschaften neuronaler Schaltkreise weitreichend verändern können.⁵⁻⁸ Diese werden heute als „Neuromodulatoren“ bezeichnet und umfassen eine Gruppe sehr diverser Substanzen, die sowohl synaptisch als Co-Transmitter als auch extrasynaptisch freigesetzt werden können.^{9, 10} Zu ihnen zählen verschiedene Monoamine, Neuropeptide und Hormone, aber auch ATP, Endocannabinoide und Ionen wie Zink.¹¹⁻¹⁶

Neuromodulatorische Systeme besitzen aufgrund ihrer weitreichenden Projektionen und vielfältigen Wirkkinetiken die räumlichen und zeitlichen Voraussetzungen, neuronale Schaltkreise lokal und im gesamten Gehirn flexibel zu rekonfigurieren. Dies geschieht beispielsweise durch Modulation intrinsischer elektrophysiologischer Eigenschaften der Neurone und/oder der Effektivität der synaptischen Übertragung,¹⁷⁻¹⁹ wodurch die Generierung, Weiterleitung und Übertragung von neuronalen Informationen (zum Teil drastisch) verändert wird und so das resultierende Verhalten angepasst wird.^{8, 20, 21}

Fehlfunktionen dieser Systeme haben daher massive Auswirkungen auf die Informationsprozessierung im Gehirn und bedingen zahlreiche Erkrankungen wie Depressionen, Angstzustände und Suchterkrankungen, aber auch Parkinson, Schizophrenie und ADHD. Dies macht neuromodulatorische Systeme zu einer der wichtigsten Zielstrukturen medikamentöser Behandlungen.²¹

Nachfolgend diskutieren wir zunächst die Definition von Neuromodulatoren, erläutern ihre Klassifikationen und beschreiben

* Corresponding author: **Ilona Grunwald Kadow**

Universität Bonn, Medizinische Fakultät, Institut für Physiologie II, Nussallee 11, 53115 Bonn

1 cichy@uni-bonn.de, ORCID: 0000-0002-4620-7854

2 ilona.grunwald@ukbonn.de, ORCID: 0000-0002-9085-4274

beispielhaft die Eigenschaften einiger Systeme. Im Anschluss stellen wir anhand des dopaminergen Systems und seiner Rolle bei olfaktorisch-getriebenen Verhaltensweisen vor, wie neuromodulatorische Systeme den inneren physiologischen Zustand mit externen sensorischen Reizen integrieren können und so eine flexible Priorisierung verschiedener Verhaltensweisen ermöglichen. Abschließend diskutieren wir die neuesten methodischen Entwicklungen, um neuromodulatorische Systeme mittels Sensoren und Manipulatoren gezielt zu untersuchen.

Neurotransmitter versus Modulatoren: Eine Frage von Raum und Zeit?

Neurotransmitter werden klassischerweise in den präsynaptischen Endigungen von Neuronen gespeichert und bei ausreichender Erregung lokal in den synaptischen Spalt ausgeschüttet,²² wo sie mit postsynaptischen Rezeptoren interagieren. Diese sind typischerweise ionotrop, was bedeutet, dass sie Ionenkanäle sind und direkt durch den Einstrom von positiven oder negativen Ionen das Potential der Zelle innerhalb einer Millisekunde erregen oder hemmen können.²³ Zusammenfassend kann man Neurotransmitter daher als ein sehr schnelles und lokal begrenztes An/Aus-Signal für die nachfolgende Zelle beschreiben.

Neuromodulatoren hingegen wirken als Feinjustierung neuronaler Systeme, indem sie die Wirkung von Neurotransmittern modulieren und so die Anpassung neuronaler Schaltkreise an verschiedene Faktoren ermöglichen. Ihre Effekte werden meist durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) vermittelt, welche keine direkten Ionenkanäle sind, sondern intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren. Ihr Effekt setzt daher oft langsamer ein (mehrere hundert Millisekunden), ist aber auch langanhaltender. Hierbei kann derselbe Neuromodulator sowohl eine erregende als auch dämpfende Wirkung auf das Nervensystem haben, je nachdem welche Rezeptortypen in den Zielzellen exprimiert werden.²⁴

Neuromodulatoren können sowohl lokal am synaptischen Spalt als auch über Volumentransmission freigesetzt werden. Bei der lokalen Ausschüttung werden sie oft zusammen mit Neurotransmittern oder anderen Neuromodulatoren freigesetzt, was aus denselben Vesikeln („co-release“) oder getrennten Vesikelpopulationen („co-transmission“) erfolgt. Letzteres bietet den Vorteil, dass verschiedenen Molekültypen zeitlich oder räumlich getrennt freigesetzt werden können, was ihre Wirkungsmöglichkeiten weiter diversifiziert.⁹ Bei der Volumentransmission werden Neuromodulatoren aus neuronalen Varikositäten (Verdickungen) ohne spezifische synaptische Struktur freigesetzt und können durch Diffusion auch in großen Distanzen von bis zu einigen Millimetern wirken.¹⁰ Diese Art der Freisetzung ermöglicht auch, dass mehrere Zielzellen gleichzeitig moduliert werden können. Neben der Freisetzung im zentralen Nervensystem können Neuromodulatoren auch in zahlreichen anderen Geweben, beispielsweise dem Magen-Darm-Trakt oder Fettgewebe synthetisiert werden und weitreichende Wirkungen über den Blutkreislauf entfalten.^{25, 26}

Abschließend ist zu erwähnen, dass die Unterscheidung in Neurotransmitter und Neuromodulatoren nicht exklusiv ist. Dopamin kann zum Beispiel sowohl schnelle, eng begrenzte synaptische Effekte haben, als auch langsamere, weitreichendere Wirkungen durch Volumentransmission.²⁷

Klassifikationen von Neuromodulatoren

Neuromodulatoren umfassen eine große und sehr vielfältige Gruppe von Substanzen.^{28, 29} Bisher hat sich keine einheitliche

Klassifikation durchgesetzt und ihre Einteilung kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen. Meist wird die molekulare Struktur zugrunde gelegt (Monoamine, Peptide etc.), es werden aber auch Einteilungen nach Ursprung und Wirkungsmechanismus verwendet.^{14, 21, 16} Nachfolgend gehen wir auf gängige Klassifikationen ein und erläutern beispielhaft die monoaminergen und neuropeptidergen Systeme.

Klassische neuromodulatorische Systeme

Zu den vier klassischen neuromodulatorischen Systemen gehören das (nor)adrenerge, cholinerge, dopaminerge und serotonerge System.^{30, 21} Sie werden auch als aufsteigend bezeichnet, da sie von ihrem Ursprung im Hirnstamm, sowie dem basalen Vorder- und Mittelhirn, aufsteigend zu weiten Teilen des Nervensystems projizieren.³¹

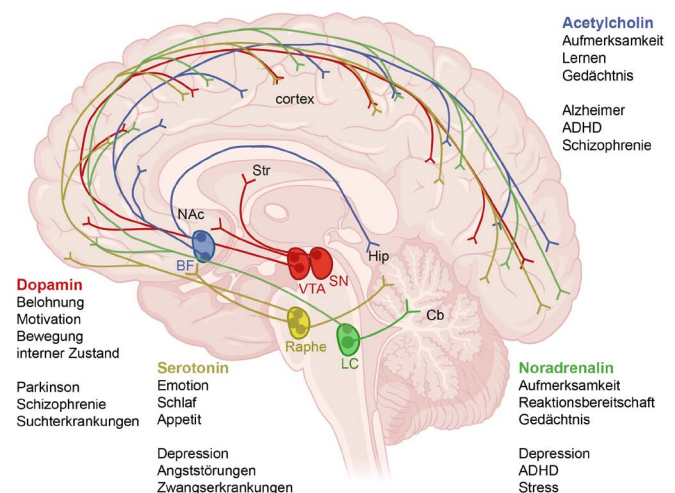


Abbildung 1: Die klassischen aufsteigenden neuromodulatorischen Systeme. Dargestellt sind die typischen zentralen Kerngebiete und Projektionen des dopaminergen, serotonergen, cholinergen und noradrenergen Systems sowie ihre Rolle in verschiedenen zentralen Prozessen und Erkrankungen. (Diese Abbildung wurde in Teilen mit Biorender erstellt. BioRender. [2026] <https://BioRender.com/ske7cn0>). BF, basal forebrain; Cb, Cerebellum; LC, Locus coeruleus; Nac, Nucleus accumbens; SN, substantia nigra; Str, Striatum; VTA, ventral tegmental area.

Monoaminerge Systeme

Aminosäuren bilden die Grundlage vieler Neuromodulatoren,^{32, 33} zum Beispiel der Monoamine, die anhand der zugrunde liegenden Aminosäure in weitere Unterklassen eingeteilt werden.¹⁵

Katecholamine

Katecholamine haben ihren Ursprung in Tyrosin bzw. Phenylalanin, wobei die Konvertierung von Tyrosin in L-DOPA den begrenzenden Schritt darstellt.³⁴ Zu ihnen zählen Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, wobei letzteres überwiegend in der Nebenniere synthetisiert wird und eher zu den Hormonen gezählt wird.³⁵ Dopamin wird in Kerngebieten des Mittelhirns produziert und typischerweise mit Belohnung, Motivation und Motorik assoziiert, besitzt aber weitere vielfältige Funktionen.^{36, 27, 37} Noradrenalin und Adrenalin werden vom sympathischen Teil des vegetativen Nervensystems ausgeschüttet, wobei das noradrenerge System seinen Ursprung im Locus Coeruleus des Hirnstamms hat, und sind an weitreichenden Wirkungen im Rahmen der „Kampf- und Fluchtreaktion“ beteiligt.³⁸

Indolamine

Die Grundlage der Indolamine bildet Tryptophan, welches zunächst zu Serotonin und anschließend zu Melatonin umgesetzt werden kann. Serotonin wird im Raphekern des Hirnstamms synthetisiert und wirkt allgemein stimmungsaufhellend.²¹ Es spielt eine wichtige Rolle bei emotionalen Prozessen sowie bei der Thermoregulation, Appetit und Schlaf.²¹ Neben seiner zentralen Funktion ist Serotonin ein wichtiger Regulator der Darmperistaltik und des Herz-Kreislaufsystems und wird von chromaffinen Darmzellen produziert und in Thrombozyten gespeichert.³⁹ Melatonin wird in Vertebraten zentral von der Epiphyse synthetisiert und ist entscheidend in die Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus involviert.⁴⁰

Imidazolamine

Histamin wird aus L-Histidin synthetisiert und ist vor allem für seine Rolle in der peripheren Immunantwort bekannt, wo es als Reaktion auf Pathogene und Allergene ausgeschüttet wird und unter anderem Rötungen und Juckreiz verursacht.⁴¹ Im Gehirn ist bisher nur der Tuberomammillarkern des Hypothalamus als Quelle für Histamin bekannt, von wo weitreichende Projektionen zu fast allen Teilen des Gehirns führen.⁴² Histamin fördert Wachheit und Aufmerksamkeit, hat aber auch wichtige Funktionen bei der Regulation von emotionalen Zuständen, Schmerzwahrnehmung und Appetitkontrolle.⁴³

Spurenamine („Trace amines“)

Neben den beschriebenen Monoaminen gibt es eine Reihe von Aminen, die nur in sehr geringen Konzentrationen (<100 nM, „Spuren“) im Nervensystem von Wirbeltieren vorkommen. Hierzu zählen Phenylethylamin, Tyramin, Tryptamin und Octopamin.⁴⁴⁻⁴⁶ Sie können wie klassische Monoamine direkt aus Phenylalanin, Tyrosin, und Tryptophan synthetisiert werden und sind wichtige kurzlebige Regulatoren dieser Systeme. In Invertebraten fungieren Spurenamine hingegen überwiegend als klassische Neurotransmitter und liegen in deutlich höheren Konzentrationen vor. Octopamin und sein Vorläufer Tyramin weisen hierbei analoge Funktionen zum adrenergen System in Vertebraten auf.⁴⁷

Neuropeptide

Neuropeptide stellen die größte und diverseste Klasse an Neuromodulatoren dar und bestehen wie viele Peptidhormone aus nur wenigen Aminosäuren.^{11, 48, 29} Die Zuordnung zu einer der beiden molekularen Klassen ist daher oft fließend, je nach Synthese- und Wirkungsort.⁴⁹ Neuropeptide werden als Peptide definiert, die innerhalb des Nervensystems synthetisiert werden und ihre Effekte vor allem auf ihre unmittelbare Umgebung ausüben. Im Gegensatz zu Peptidhormonen, die vom Ursprungsort der Synthese mittels des Blutkreislaufes zu weiter entfernten Zielorganen transportiert werden oder diffundieren.^{50, 51, 49} Zahlreiche Neuropeptide werden im Hypothalamus synthetisiert, aber auch viele weitere Gehirnareale wie Amygdala, Hippocampus und Kortex weisen eine Vielzahl von Neuropeptiden und ihren Rezeptoren auf.^{11, 52, 53, 28, 54}

Neuropeptide werden in verschiedenen enzymatischen Schritten aus einer Vorläuferform, dem „Pre-Pro-Peptid“, durch Abspaltung von Aminosäuren in die aktive Form konvertiert,⁵⁵ wodurch aus einem einzelnen Gen verschiedene Neuropeptide synthetisiert werden können, was ihre Diversität zusätzlich vergrößert. Nachfolgend stellen wir daher nur einige Neuropeptid Familien exemplarisch vor.

Opioid Gen Familie

Zu den bekanntesten Mitgliedern der endogenen Opiode zählen Endorphin, Enkephalin und Dynorphin. Insgesamt umfasst diese Familie über 20 aktive Neuropeptide, die unter anderem im Hypothalamus, Amygdala und Hirnstamm produziert werden und wichtige Rollen bei der Modulation von Schmerz und emotionalen Zuständen spielen.^{56, 57}

Vasopressin/Oxytocin Gen Familie

Diese Familie ist nach ihren beiden bekanntesten Vertretern Vasopressin und Oxytocin benannt, welche vor allem im paraventriculären Kern des Hypothalamus synthetisiert werden und in soziale Bindungen und Sexualverhalten involviert sind.⁵⁸

Cholecystokin/Gastrin Gen Familie

Cholecystokin wurde ursprünglich im Magen-Darm-Trakt für seine Rolle in Verdauungsprozessen beschrieben. Heutzutage gilt es als am weitesten verbreiteter Neuromodulator im Gehirn. Dementsprechend vielfältig sind seine Effekte, unter anderem bei Angstzuständen, Gedächtnisbildung und vielem mehr.⁵⁹

F- und Y-amid Gen Familie

Diese Genfamilie umfasst über 15 aktive Neuropeptide, wobei der bekannteste Vertreter – Neuropeptid Y – vor allem für seine orexigene Eigenschaften (Stimulation von Appetit und Nahrungsaufnahme) sowie seine stressreduzierende und angstlösende Wirkung bekannt ist.^{60, 61}

Weitere neuromodulatorische Faktoren

Neben den beschriebenen Klassen gibt es zahlreiche weitere neuromodulatorische Substanzen, die weitreichende Effekte im zentralen Nervensystem ausüben. Hierzu zählen unter anderem das Endocannabinoid System, Adenosintriphosphat, neurotrophe Faktoren und Ionen, wie Zink.¹¹⁻¹⁶

Die Rolle von Neuromodulatoren in der hierarchischen Priorisierung von Verhaltensweisen – Dopamin und das olfaktorische System im Fokus

Wie beschrieben besitzen neuromodulatorische Systeme die Kapazität, bestehende neuronale Schaltkreise in Abhängigkeit vom physiologischen Zustand des Organismus sowie vorausgegangenen Erfahrungen zu rekonfigurieren und so verschiedene Signale zu integrieren. Auf diese Weise kann die Interpretation sensorischer Informationen optimal an die aktuellen Bedürfnisse angepasst werden und die erfolgversprechendste Verhaltensstrategie ausgewählt werden. Nachfolgend erläutern wir dies beispielhaft anhand des evolutionär hochkonservierten dopaminergen Systems,^{62, 63} was vor allem als „Belohnungssystem“ sowie für seine ursächliche Rolle bei der Parkinson Erkrankung bekannt ist. Es hat jedoch weitere vielfältige Funktionen im Bereich von Lernen, Gedächtnisbildung und Motivation,^{3, 64} sowie bei der Integration des physiologischen und verhaltensrelevanten Zustands mit sensorischen Umgebungsreizen,^{65, 66} wodurch es Entscheidungsprozesse und Verhalten steuern kann. Diese Rolle von Dopamin wurde unter anderem bei olfaktorisch-vermitteltem Verhalten untersucht, da dies überlebenswichtige, aber oft konkurrierende Verhaltensweisen wie Reproduktion, Nahrungssuche und Vermeidung von Gefahren antreibt. Zahlreiche Studien haben sich hierzu auf die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* fokussiert, die sich aufgrund methodischer Vorteile besonders gut für solche sys-

temischen neurophysiologischen Fragestellungen eignet.³ Die Fliege besitzt knapp über 100 dopaminerge Neurone, verteilt auf 13 Cluster pro Gehirnhemisphäre,^{67–69} die durch verschiedenste sensorische Reize (u.a. Duftstoffe, Temperatur) aktiviert werden, wobei der Aktivitätslevel durch den internen Zustand (z.B. reproduktiv, metabolisch), sowie Bewegung moduliert wird, was letztendlich zu einer Anpassung des Verhaltens führt.^{70–74, 65} Lewis et al. haben beispielsweise gezeigt, dass hungrige (aber nicht satte) Fliegen ihre natürliche Aversion gegenüber CO₂ bei der Futtersuche unterdrücken können und dass diese Priorisierung des Verhaltens in Abhängigkeit vom metabolischen Zustand entscheidend von dopaminergen Neuronen angetrieben wird.⁷⁵ Auch die Motivation, einem Futterduft für längere Zeit zu folgen, ohne die Nahrungsquelle zu finden, ist sowohl abhängig vom metabolischen Zustand als auch dopaminergem Aktivität.⁷⁶ Ebenfalls spielen dopaminerge Neurone eine wichtige Rolle bei der Integration des reproduktiven Zustands mit Umweltreizen, wo sie entscheidend zur Ausbildung von Duftstoff-Präferenzen in trächtigen, aber nicht naiven Fliegen beitragen.⁷⁷ Neben zahlreichen Arbeiten in der Fruchtfliege, wurde das do-

Studien in anderen Spezies hoch aufschlussreiche Details über neuromodulatorische Systeme im Allgemeinen und Dopamin im Speziellen geliefert haben.^{6, 88, 89}

Untersuchung neuromodulatorischer Systeme: Neue molekularbiologische Werkzeuge bringen Licht ins Dunkel

So spannend die vielfältigen Mechanismen und Verhaltens-effekte von Neuromodulatoren sind, sie erschweren es auch, einzelne Funktionen gezielt im lebenden Organismus zu untersuchen. Die enorme Anzahl an Molekülen und Rezeptor-Subtypen sowie die hohe zeitliche und räumliche Varianz bei der oft gleichzeitigen Freisetzung mehrerer Modulatoren haben bislang verhindert, einzelne Effekte zu isolieren und so kausale Zusammenhänge zu analysieren. Erst durch modernste Erkenntnisse in der molekularen Biochemie ist es möglich geworden, spezielle Sensoren und Manipulatoren zu entwickeln, um spezifische Neuromodulatoren zu visualisieren oder deren Wirkung zu verändern und so gezielt einzelne Effekte zu untersuchen.

Sensoren für Neuromodulatoren^{90–92}

Diese neuen „Werkzeuge“ basieren auf einem Sensorteil („sensing domain“), an den ein fluoreszentes Protein fusioniert ist. Die Bindung des Neuromodulators an den Sensor bewirkt eine Konformationsänderung, die wiederum ein fluoreszentes Signal auslöst, was mit verschiedenen mikroskopischen Techniken detektiert werden kann, sogar während frei beweglicher Verhaltensversuche. Diese Sensoren können anhand unterschiedlicher Kriterien in verschiedene Klassen eingeteilt werden.

Das Fluoreszenzprotein

Basierend auf der Konstruktion des fluoreszenten Proteins wird zwischen ratiometrischen und intensimetrischen Sensoren unterschieden. Ratiometrische Sensoren bestehen aus zwei Fluoreszenzproteinen. Nach Anregung des ersten Proteins (Donor) mit Licht wird die Energie auf ein zweites Protein (Akzeptor) via FRET (Forster resonance energy transfer) übertragen, welches fluoresziert. Diese Übertragung geschieht nur dann effektiv, wenn Donor und Akzeptor in räumlicher Nähe sind, was erst durch die Bindung des Neuromodulators an den Sensor zustande kommt. Da die Fluoreszenz des Donors und des Akzeptors im Verhältnis betrachtet wird, werden diese Sensoren als ratiometrisch bezeichnet.

Intensimetrische Rezeptoren besitzen hingegen nur ein Fluoreszenzprotein, dessen Struktur so verändert wurde („circular permuted“), dass der innen liegende Chromophor unter Ruhebedingungen kaum fluoresziert. Erst die Bindung des Neuromodulators an den Sensor rearrangiert die Proteinstruktur so, dass der Chromophor effektiv fluoreszieren kann. Da nur die Intensität eines Fluoreszenzproteins ausgelesen wird, spricht man von intensimetrischen Sensoren.

Der Sensor

Die Bindung von Neuromodulatoren an den Sensor kann über verschiedene Proteine erfolgen. Die allerersten Sensoren basierten auf periplasmatischen Bindungsproteinen (PBP) aus Bakterien, die eine sog. Venusfliegenfalle-Domäne besitzen, die sich nach Bindung des Neuromodulators schließt und das gebundene Fluoreszenzprotein aktiviert. Diese Sensoren werden auch als SnFR (sensing fluorescent protein) bezeichnet. Der Glutamat detektierende iGluSnFR war einer der ersten Sensoren, der auf diese Weise konstruiert wurde.⁹³

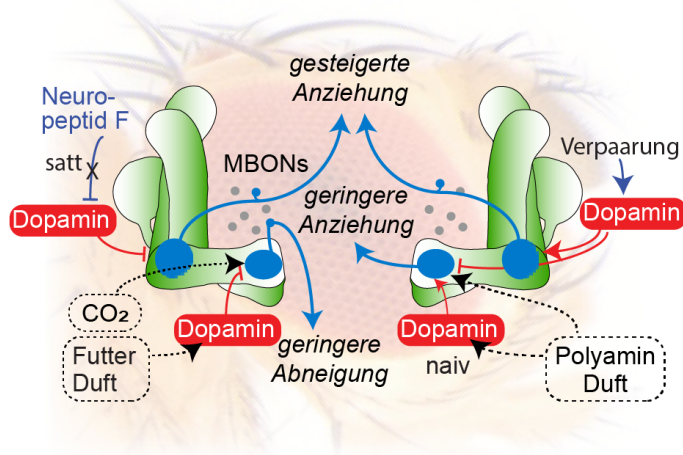


Abbildung 2: Die Rolle des dopaminergen Systems bei der Priorisierung von olfaktorisch-vermittelten Verhaltensweisen in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Links, in hungrigen (aber nicht satten) Fliegen wird die natürliche Aversion gegenüber CO₂ durch einen attraktiven Futterduft in Abhängigkeit von dopaminergem Aktivität unterdrückt. Rechts, in naiven (aber nicht verpaarten) weiblichen Fliegen unterdrücken bestimmte dopaminerge Neurone die Anziehung gegenüber Polyamin-Duftstoffen, die eine wichtige Nährstoffquelle während der Trächtigkeit signalisieren. MBON, mushroom body output neuron.

paminerge System auch in anderen Spezies, insbesondere in der Maus *Mus musculus*, untersucht, wo es etwa 30.000 Neurone im ventralen Mittelhirn,^{78–80} sowie ca. 90.000 Neurone im olfaktorischen Bulbus aufweist.⁸¹ Für lange Zeit wurden diese Neurone als eine einheitliche Population angesehen, die vor allem auf Bewegung und Belohnung anspricht.^{82–85} Neuere Studien zeigen jedoch zunehmend, dass dopaminerge Neurone auch in Säugetieren eine große funktionale Heterogenität aufweisen und auf verschiedene sensorische Reize wie Futter und Artgenossen sowie aversive Stimuli reagieren.^{86, 66} Zudem wird ihre Aktivität, wie in der Fliege, durch den physiologischen Zustand und vorausgegangene Erfahrungen moduliert.^{37, 66} Interessanterweise können sich dopaminerge Schaltkreise geschlechtsabhängig unterscheiden, beispielsweise bei der Priorisierung von sozialen Verhaltensweisen unter Stress.⁸⁷

Abschließend möchten wir betonen, dass zahlreiche weitere

Neben PBPs dienen vor allem GPCRs als Sensoren, die auch natürlicherweise die Rezeptoren für Neuromodulatoren darstellen. Durch verschiedene Modifikationen und Fusion mit einem Fluoreszenzprotein konnten eine Reihe neuer Sensoren für verschiedenste Neuromodulatoren konstruiert werden. Die meisten Sensoren basieren hierbei auf einem von zwei Designs, den GRAB (GPCR activation-based)⁹⁴ und Light Sensoren⁹⁵, die ursprünglich aus Dopaminrezeptoren entwickelt wurden. Basierend auf diesen Designs wurden durch Austausch der Rezeptordomäne Sensoren für verschiedenste Neuromodulatoren wie Opiode und Noradrenalin konstruiert.

Manipulatoren⁹²

Die beschriebenen Sensoren haben weitreichende Erkenntnisse über die Ausschüttung von Neuromodulatoren im lebenden Organismus ermöglicht. Sie können jedoch keinen kausalen Zusammenhang zu bestimmten Verhaltensweisen aufzeigen. Hierzu ist es notwendig, entweder den Neuromodulator oder seinen Rezeptor zu manipulieren und die direkten Auswirkungen auf das Verhalten zu untersuchen. Um dies zu erreichen, haben sich vor allem zwei Strategien durchgesetzt.

Zum einen wurden Rezeptoren konstruiert, die nur durch synthetische Liganden, also nicht-natürlich vorkommende Moleküle, aktiviert werden („designer receptors exclusively activated by designer drugs“, DREADDs). Indem die Expression dieser Rezeptoren durch weitere genetische und/oder virale Methoden auf bestimmte Gehirnstrukturen oder Zelltypen beschränkt wird, kann durch Gabe der synthetischen Liganden untersucht werden, wie sich eine Rezeptoraktivierung auf die neuronalen Schaltkreise und das Verhalten auswirkt. In einem anderen Ansatz wurden durch Fusion des lichtsensitiven Proteins Rhodopsin mit unterschiedlichen GPCRs verschiedene lichtaktivierbare Rezeptoren („OptoXRs“) konstruiert. Der Vorteil gegenüber DREADDs liegt darin, dass diese Rezeptoren weiterhin an ihre intrazelluläre Signalkaskade koppeln und man so die „natürlichen“ Effekte einer Neuromodulator-Bindung untersuchen kann. Neben der Manipulation der Rezeptoren existieren mittlerweile auch Techniken, um Neuromodulatoren selbst zu manipulieren,

indem sie in einer modifizierten inaktiven Form in den Organismus eingebracht und erst dort durch Licht aktiviert werden („uncaging“). Durch Fokussierung des Lichts auf bestimmte Gehirnstrukturen kann untersucht werden, wie sich eine lokale Freisetzung des Neuromodulators auf die neuronalen Schaltkreise und das Verhalten auswirkt.

Abschließende Bemerkungen

Der kontinuierliche Abgleich von physiologischen Bedürfnissen mit ständig wechselnden Umweltreizen erfordert ein enormes Maß an Flexibilität in unserem Verhalten. Um dem gerecht zu werden, müssen neuronale Schaltkreise ebenfalls flexibel angepasst werden und können nicht nur nach einem einfachen Ja/Nein-Prinzip operieren. Seit der Entdeckung, dass Neuromodulatoren bestehende neuronale Netzwerke neu konfigurieren können und so die Priorisierung von Verhaltensweisen verschoben können, hat dieses Forschungsgebiet zu unzähligen bahnbrechenden Erkenntnissen geführt. Die enorme Diversität der Neuromodulatoren und ihrer Effekte und die heterogenen Rollen einzelner Neuromodulatoren in unterschiedlichen Regionen haben es jedoch erschwert, gezielt einzelne Effekte zu untersuchen. Mit der Entwicklung spezialisierter Werkzeuge zur Visualisierung und Manipulation von Neuromodulatoren eröffnen sich nun weitreichende Möglichkeiten, detaillierte Wirkungsmechanismen zu untersuchen. Dieses Verständnis ist nicht nur essenziell, um den kausalen Zusammenhang zwischen neuromodulatorischer Aktivität und der Priorisierung von Verhaltensweisen zu enthüllen, sondern eröffnet auch neue wichtige Möglichkeiten, Fehlfunktionen dieser Systeme und somit psychiatrische und neurologische Erkrankungen wie Depressionen und Morbus Parkinson gezielter und effektiver zu therapieren.

Forschungsförderung

Annika Cichy und Ilona Grunwald Kadow sind beide Pis in der DFG Forschungsgruppe FOR 5424 *Modulation in olfaction: How recurrent circuits govern state-dependent behaviour*.

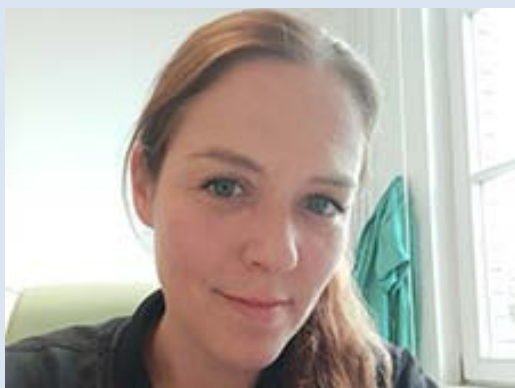
Referenzen

- [1] Filosa A, Barker AJ,...Baier H (2016) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2016.03.014
- [2] Stern S, Kirst C,...Bargmann CI (2017) Cell. doi:10.1016/j.cell.2017.10.041
- [3] Siju KP, De Backer JF,...Grunwald Kadow IC (2021) Cell Tissue Res. doi:10.1007/s00441-020-03371-x
- [4] Cichy A (2022) Neuroforum. doi:10.1515/nf-2022-0003
- [5] Kaczmarek LK (1987) New York: Oxford University Press
- [6] Bargmann CI (2012) Bioessays. doi:10.1002/bies.201100185
- [7] Dayan P (2012) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.027
- [8] Marder E (2012) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.010
- [9] Vaaga CE, Borisovska M,...Westbrook GL (2014) Curr Opin Neurobiol. doi:10.1016/j.conb.2014.04.010
- [10] Ozcete OD, Banerjee A,...Kaeser PS (2024) Mol Psychiatry. doi:10.1038/s41380-024-02608-3
- [11] Hokfelt T, Broberger C,...Diez M (2000) Neuropharmacology. doi:10.1016/s0028-3908(00)00010-1
- [12] Cunha RA (2001) Neurochem Int. doi:10.1016/s0197-0186(00)00034-6
- [13] Burnstock G (2007) Physiol Rev. doi:10.1152/physrev.00043.2006
- [14] Kay AR, Toth K (2008) Sci Signal. doi:10.1126/stke.119re3
- [15] Lorincz ML, Adamantidis AR (2017) Prog Neurobiol. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.09.003
- [16] Peters KZ, Cheer JF,...Tonini R (2021) Trends Neurosci. doi:10.1016/j.tins.2021.02.001
- [17] Araneda R, Andrade R (1991) Neuroscience. doi:10.1016/0306-4522(91)90128-b
- [18] Giessel AJ, Sabatini BL (2010) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.004
- [19] Maejima T, Maseck OA,...Herlitze S (2013) Front Integr Neurosci. doi:10.3389/fnint.2013.00040
- [20] McCormick DA, Nusbaum MP (2014) Curr Opin Neurobiol. doi:10.1016/j.conb.2014.10.010
- [21] Avery MC, Krichmar JL (2017) Front Neural Circuits. doi:10.3389/fncir.2017.00108
- [22] Sudhof TC (2013) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.022
- [23] Smart TG, Paoletti P (2012) Cold Spring Harb Perspect Biol. doi:10.1101/cshperspect.a009662
- [24] Mei J, Muller E,...Ramaswamy S (2022) Trends Neurosci. doi:10.1016/j.tins.2021.12.008
- [25] Johansen VBI, Petersen J,...Clemmensen C (2025) Cell. doi:10.1016/j.cell.2025.06.010
- [26] Taj T, Kaushik M,...Ansari MY (2025) Biomed Pharmacol-

- ther. doi:10.1016/j.biopha.2025.118861
- [27] Costa KM, Schoenbaum G (2022) *Curr Biol*. doi:10.1016/j.cub.2022.06.060
- [28] Smith SJ, Sumbul U,...Hawrylycz M (2019) *Elife*. doi:10.7554/eLife.47889
- [29] Xu W, Wang L,...Wang Y (2025) *Computational Biomedicine*. doi:10.70401/cbm.2025.0001
- [30] Hasselmo ME, Sarter M (2011) *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/npp.2010.104
- [31] Gambino G, Bhik-Ghanie R,...Zaldivar D (2022) *Front Neural Circuits*. doi:10.3389/fncir.2022.1028154
- [32] Daniel PM, Moorhouse SR,...Pratt OE (1976) *Psychol Med*. doi:10.1017/s0033291700013830
- [33] Dalangin R, Kim A,...Campbell RE (2020) *Int J Mol Sci*. doi:10.3390/ijms21176197
- [34] Molinoff PB, Axelrod J (1971) *Annual review of biochemistry*
- [35] Bennett MR (1999) *Clin Auton Res*. doi:10.1007/BF02281628
- [36] Klein MO, Battagello DS,...Correa RG (2019) *Cell Mol Neurobiol*. doi:10.1007/s10571-018-0632-3
- [37] Grove JCR, Gray LA,...Knight ZA (2022) *Nature*. doi:10.1038/s41586-022-04954-0
- [38] Morilak DA, Barrera G,...Petre CO (2005) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.007
- [39] Namkung J, Kim H,...Park S (2015) *Mol Cells*. doi:10.14348/molcells.2015.0258
- [40] Andronachi V-C, Simeanu C,...Simeanu D (2025) *Agriculture*. doi:10.3390/agriculture15030273
- [41] Borriello F, Iannone R,...Marone G (2017) *Handb Exp Pharmacol*. doi:10.1007/164_2017_18
- [42] Brown RE, Stevens DR,...Haas HL (2001) *Prog Neurobiol*. doi:10.1016/s0301-0082(00)00039-3
- [43] Scammell TE, Jackson AC,...Dauvilliers Y (2019) *Sleep*. doi:10.1093/sleep/zsy183
- [44] Berry MD (2004) *J Neurochem*. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02501.x
- [45] Pei Y, Asif-Malik A,...Canales JJ (2016) *Front Neurosci*. doi:10.3389/fnins.2016.00148
- [46] Gainetdinov RR, Hoener MC,...Berry MD (2018) *Pharmacol Rev*. doi:10.1124/pr.117.015305
- [47] Roeder T (1999) *Prog Neurobiol*. doi:10.1016/s0301-0082(99)00016-7
- [48] Nassel DR, Zandawala M (2022) *Open Biol*. doi:10.1098/rsob.220174
- [49] Zup SL, Park JH,...Dominguez JM (2022) *Front Behav Neurosci*. doi:10.3389/fnbeh.2022.886591
- [50] Starling E (1905) *The Lancet*
- [51] Burbach JPH (2011) *What Are Neuropeptides? In: Neuropeptides: Methods and Protocols* (Merighi A, ed), pp 1-36. Totowa, NJ: Humana Press.
- [52] Parker JA, Bloom SR (2012) *Neuropharmacology*. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.02.004
- [53] Bakos J, Zatkova M,...Ostatnikova D (2016) *Neural Plast*. doi:10.1155/2016/3276383
- [54] van den Burg EH, Stoop R (2019) *Cell Tissue Res*. doi:10.1007/s00441-018-2862-6
- [55] Russo AF (2017) *Headache*. doi:10.1111/head.13084
- [56] Cesselin F (1995) *Fundam Clin Pharmacol*. doi:10.1111/j.1472-8206.1995.tb00517.x
- [57] Le Merrer J, Becker JA,...Kieffer BL (2009) *Physiol Rev*. doi:10.1152/physrev.00005.2009
- [58] Stoop R (2012) *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.025
- [59] Rehfeld JF (2017) *Front Endocrinol (Lausanne)*. doi:10.3389/fendo.2017.00047
- [60] Beck B (2006) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. doi:10.1098/rstb.2006.1855
- [61] Reichmann F, Holzer P (2016) *Neuropeptides*. doi:10.1016/j.npep.2015.09.008
- [62] Yamamoto K, Vernier P (2011) *Front Neuroanat*. doi:10.3389/fnana.2011.00021
- [63] Scaplen KM, Kaun KR (2016) *J Neurogenet*. doi:10.1080/01677063.2016.1180385
- [64] Speranza L, di Porzio U,...Volpicelli F (2021) *Cells*. doi:10.3390/cells10040735
- [65] Siju KP, Stih V,...Grunwald Kadow IC (2020) *Curr Biol*. doi:10.1016/j.cub.2020.04.037
- [66] Willmore L, Minerva AR,...Witten IB (2023) *bioRxiv*. doi:10.1101/2023.05.17.541104
- [67] Budnik V, White K (1988) *J Comp Neurol*. doi:10.1002/cne.902680309
- [68] Nassel DR, Elekes K (1992) *Cell Tissue Res*. doi:10.1007/BF00318701
- [69] Mao Z, Davis RL (2009) *Front Neural Circuits*. doi:10.3389/neuro.04.005.2009
- [70] Tomchik SM (2013) *J Neurosci*. doi:10.1523/JNEUROSCI.3933-12.2013
- [71] Berry JA, Cervantes-Sandoval I,...Davis RL (2015) *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2015.05.027
- [72] Cohn R, Morante I,...Ruta V (2015) *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2015.11.019
- [73] Tsao CH, Chen CC,...Lin S (2018) *Elife*. doi:10.7554/eLife.35264
- [74] Aimon S, Katsuki T,...Greenspan RJ (2019) *PLoS Biol*. doi:10.1371/journal.pbio.2006732
- [75] Lewis LP, Siju KP,...Grunwald Kadow IC (2015) *Curr Biol*. doi:10.1016/j.cub.2015.07.015
- [76] Sayin S, De Backer JF,...Grunwald Kadow IC (2019) *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2019.07.028
- [77] Boehm AC, Friedrich AB,...Grunwald Kadow IC (2022) *Elife*. doi:10.7554/eLife.77643
- [78] German DC, Schlusberg DS,...Woodward DJ (1983) *J Neural Transm*. doi:10.1007/BF01248996
- [79] Blum M (1998) *Nat Neurosci*. doi:10.1038/1584
- [80] Hegarty SV, Sullivan AM,...O'Keeffe GW (2013) *Dev Biol*. doi:10.1016/j.ydbio.2013.04.014
- [81] Parrish-Aungst S, Shipley MT,...Puche AC (2007) *J Comp Neurol*. doi:10.1002/cne.21205
- [82] Schultz W (1999) *News Physiol Sci*. doi:10.1152/physiology-online.1999.14.6.249
- [83] Eshel N, Tian J,...Uchida N (2016) *Nature Neuroscience*. doi:10.1038/nn.4239
- [84] Coddington LT, Dudman JT (2019) *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2019.08.036
- [85] Dabney W, Kurth-Nelson Z,...Botvinick M (2020) *Nature*. doi:10.1038/s41586-019-1924-6
- [86] Azcorra M, Gaertner Z,...Dombeck DA (2023) *Nat Neurosci*. doi:10.1038/s41593-023-01401-9
- [87] Wei A, Zhao A,...Wang C (2025) *Science*. doi:10.1126/science.adq7001
- [88] Marder E, O'Leary T,...Shruti S (2014) *Annu Rev Neurosci*. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-013958
- [89] Cools R, Arnsten AFT (2022) *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/s41386-021-01100-8
- [90] Wang H, Jing M,...Li Y (2018) *Curr Opin Neurobiol*. doi:10.1016/j.conb.2018.03.010
- [91] Leopold AV, Shcherbakova DM,...Verkhusha VV (2019) *Front*

- Cell Neurosci. doi:10.3389/fncel.2019.00474
[92] Muir J, Anguiano M,...Kim CK (2024) Science. doi:10.1126/science.adn6671
[93] Marvin JS, Borghuis BG,...Looger LL (2013) Nat Methods. doi:10.1038/nmeth.2333

- [94] Sun F, Zeng J,...Li Y (2018) Cell. doi:10.1016/j.cell.2018.06.042
[95] Patriarchi T, Cho JR,...Tian L (2018) Science. doi:10.1126/science.aat4422



Dr. Annika Cichy

Universität Bonn
Medizinische Fakultät
Physiologie II
Nussallee 11
53115 Bonn

cichy@uni-bonn.de

ORCID: 0000-0002-4620-7854

Annika Cichy studierte Biologie mit dem Master-Schwerpunkt Neurobiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Nach ihrer Promotion im Bereich Neurowissenschaften an der RWTH Aachen (*summa cum laude*) forschte sie mehrere Jahre an der Northwestern University, USA, gefördert durch die DFG, wo sie sich zunehmend für die zustandsabhängige Modulation der sensorischen Wahrnehmung interessierte. Für ihre Arbeit erhielt sie 2019 den Polak Young Investigator award der Association for Chemoreception Sciences sowie 2020 den Early career award R21 des NIH/NIDCD. Seit 2022 ist sie Projektgruppenleiterin am Institut für Physiologie II der medizinischen Fakultät der Universität Bonn. Hier erforscht sie, wie der aktuelle physiologische Zustand sowie vorherige Erfahrungen unsere Wahrnehmung beeinflussen und somit Entscheidungsprozesse und Verhaltensmuster steuern.



Prof. Dr. Ilona Grunwald Kadow

Universität Bonn
Medizinische Fakultät
Physiologie II
Nussallee 11
53115 Bonn

ilona.grunwald@ukbonn.de

ORCID: 0000-0002-9085-4274

Ilona Grunwald Kadow promovierte 2002 am EMBL und an der Universität Heidelberg (*summa cum laude*). Von 2003 bis 2008 forschte sie als Postdoktorandin an der University of California, Los Angeles, und am Howard Hughes Medical Institute, gefördert durch EMBO- und HFSP-Stipendien. 2009 gründete sie ihre eigene Forschungsgruppe als Max-Planck-Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Von 2017 bis 2021 war sie Professorin an der Technischen Universität München. Seit 2022 ist sie Direktorin des Instituts für Physiologie II an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn und seit August 2024 zudem Prorektorin für Forschung und Karriereentwicklung. Ihre Forschung untersucht, wie neuronale Schaltkreise und genetische Mechanismen adaptive Verhaltensweisen in unterschiedlichen internen Zuständen ermöglichen. Für ihre Arbeiten erhielt sie zahlreiche Auszeichnungen, darunter die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft, den EMBO Young Investigator Award, einen Emmy-Noether- und einen ERC Starting Grant. Seit 2024 ist sie Mitglied von EMBO.

Wissenschaftlicher Beitrag

Gabriela Neubert da Silva¹, Anne Petzold^{1,2,3*}

Vom Stoffwechsel zur Stimmung: Leptin verbindet metabolische Homöostase und psychische Gesundheit

Zusammenfassung / Abstract »

Leptin ist ein aus dem Fettgewebe stammendes Hormon, das eine bedeutende Rolle für die Regulation des Energiehaushaltes und den Stoffwechsel spielt. Hierbei moduliert Leptin motivationale und affektive Zustände, um Verhaltensweisen zu fördern, die auf die Aufrechterhaltung der Homöostase abzielen, wie beispielsweise hungerbedingtes Essen. Eine Störung der Leptin-vermittelten Signalwege steht im Zusammenhang mit ungesunden Verhaltensweisen wie übermäßigem Essen und Fettleibigkeit sowie mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie der Depressionen und Angststörungen. In den vergangenen Jahren kann die Forschung erhebliche Fortschritte im Verständnis der neurobiologischen Mechanismen für die Leptin-abhängige Verhaltenskontrolle unter physiologischen wie auch pathologischen Bedingungen verzeichnen. Wir fassen hier die wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Bedeutung der Leptin-vermittelten Signalwege für Entstehung, Fortschreiten und mögliche Behandlung von neuropsychiatrischen Erkrankungen zusammen.

Schlüsselwörter: Leptin, Stoffwechsel, Depression, Angststörung, Hypothalamus, Homöostase

Eine kurze Einführung in Leptin-vermittelte Signalwege

Die Entdeckung von Leptin geht auf Untersuchungen der ob-Mutation (ob = obese) zurück, die 1949 in einem Mausstamm des Jackson Laboratory identifiziert wurde. Betroffene Tiere zeigten eine schnelle und massive Gewichtszunahme nach ihrer Geburt und erreichten schließlich das Vierfache der Körpermasse normaler, ausgewachsener Tiere (Ingalls et al., 1950). Nachfolgende Parabiose-Experimente lieferten erste Hinweise darauf, dass der adipöse Phänotyp auf das Fehlen eines zirkulierenden Sättigungsfaktors zurückzuführen war (Coleman, 1978). Diese Hypothese wurde 1994 bestätigt, als Jeffrey Friedman das ob-Gen der Maus klonierte und nachwies, dass es für ein aus dem Fettgewebe stammendes Signalmolekül kodiert (Zhang et al., 1994). Die Verabreichung von rekombinantem Leptin an Leptin-defiziente ob-ob-Mäuse führte zu einer deutlichen Verringerung der Nahrungsaufnahme und zu einem erhöhten Energieverbrauch. Dieser Umstand verweist auf Leptin als wichtigen Regulator des Körpergewichts, der als langfristiges „Sättigungs-

signal“ fungiert (Friedman, 2019). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen entwickeln Menschen mit angeborenem Leptinmangel (CLD) eine schwere, früh einsetzende Adipositas, die dem Phänotyp von ob-ob-Mäusen sehr ähnlich ist. Unter einer Leptinersatztherapie zeigen viele CLD-Patienten einen schnellen und anhaltenden Gewichtsverlust (Farooqi et al., 1999). Einige Jahrzehnte später wurde im Jackson Laboratory eine andere spontane Mutantenlinie entdeckt, die db-Maus (db = Diabetes), die einen nahezu identischen Adipositas-Phänotyp aufweist (Hummel et al., 1966), was auf eine Störung desselben Signalwegs hindeutet. Tatsächlich wurde später gezeigt, dass das db-Gen für den Leptinrezeptor (LepR) kodiert (Chen et al., 1996).

Der Plasmaspiegel von Leptin unter gesunden und pathologischen Bedingungen

Die Leptinkonzentrationen im Plasma korrelieren sowohl bei Mäusen als auch beim Menschen stark positiv mit der Fettmasse (Considine et al., 1996; Maffei et al., 1995), da weißes Fettgewebe der Hauptort der Leptinproduktion ist. Bei Leptin-defizienten ob-ob-Mäusen geht Fettleibigkeit mit einer Reihe von physiologischen Anomalien einher, die für einen chronischen Hungerzustand charakteristisch sind, darunter Unterkühlung, Hyperphagie, verminderte Bewegungsaktivität, beeinträchtigte Immunfunktion und Unfruchtbarkeit. Dieser Phänotyp weist darauf hin, dass das Fehlen von Leptin kritisch niedrige Energiereserven signalisiert (Friedman, 2019). Unter physiologischen Bedingungen liefert die tonische Ausschüttung von Leptin aus dem Fettgewebe einen relativ stabilen Indikator für die Energiespeicher des Körpers. Darüber hinaus wird Leptin in der Zeit nach dem Essen akut freigesetzt (z. B. Kolaczynski et al., 1996). Dieser vorübergehende Anstieg des Leptinspiegels trägt zur akuten Regulierung des Essverhaltens und des Energiehaushaltes bei. Bei Frauen ist die Leptinausschüttung mit dem Zyklus synchronisiert und erreicht ihren Höhepunkt während des Östradiolanstiegs vor dem Eisprung (Ahrens et al., 2014). Darüber hinaus ist die Leptinausschüttung pulsartiger Natur und weist ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen auf, mit einem nächtlichen Anstieg von etwa 50 % (Licinio et al., 1997). Dem entsprechend reflektiert der zirkulierende Leptinspiegel den Zustand der Energiespeicher, die kürzliche Nährstoffaufnahme, den Reproduktionsstatus und die Tageszeit.

Die Leptin-Signalübertragung hat pleiotrope Wirkungen entlang verschiedener metabolischer, physiologischer, verhaltensbezogener und emotionaler Dimensionen, die der Aufrechterhaltung der Homöostase dienen. Dazu gehören die Regulierung des Glukosestoffwechsels, der Insulinsensitivität, des Energieverbrauchs und der Thermogenese, der sexuellen Reifung und der Fortpflanzungsfunktion sowie der Stimmung und der affektiven Zustände (Abb. 1A). In Tiermodellen, bei denen durch eine fettreiche Ernährung eine Adipositas induziert wird, sind die Leptinspiegel chronisch erhöht (> 150 ng/ml Plasma-Leptin nach 16 Wochen unter einer fettreichen Ernährung im Vergleich zu ~3 ng/ml unter einer fettarmen Ernährung, Münzberg et al., 2004). Dies ist auch bei Patienten mit Adipositas der Fall (Abbildung 1B). Bei chronisch erhöhtem Leptinspiegel (Hyperleptinämie) ist die Reaktionsfähigkeit des Körpers auf Leptin deutlich vermindert (Halaas et al., 1997). Diese beeinträchtigte Reaktionsfähigkeit, die als Leptinresistenz bezeichnet wird, ist mit einer Vielzahl von Stoffwechsel- und physiologischen Störungen verbunden, darunter Insulinresistenz und Dyslipidämie (Friedman, 2019). Die Mechanismen, die der Leptinresistenz zugrunde liegen, sind noch weitgehend unbekannt und wahrscheinlich vielschichtig. Bemerkenswert ist, dass ob-ob-Mäuse, sofern sie bei niedrigen Leptin-Plasmakonzentrationen (~ 5 ng/ml) gehalten werden, zwar weiterhin Adipositas entwickeln, aber selbst nach

* Corresponding author: Anne Petzold
a.petzold@eni-g.de

¹ Europäisches Neurowissenschaftliches Institut, eine gemeinsame Initiative der Universitätsmedizin Göttingen und dem Max-Planck-Institut für Naturwissenschaften, Göttingen

² Göttingen Campus Institut für Dynamik biologischer Netzwerke (CIDBN)

³ Else Kröner Fresenius Zentrum für Optogenetische Therapien, Göttingen

längerer Fütterung mit fettreicher Nahrung weiterhin auf Leptin reagieren (Knight et al., 2010). Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass die Leptinresistenz direkt (aber nicht unbedingt ausschließlich) durch chronische Hyperleptinämie verursacht wird, und deuten auf die Existenz eines engen plasmatischen Bereichs für zirkulierendes Leptin hin.

Vor diesem Hintergrund wurden therapeutische Strategien zur Senkung des zirkulierenden Leptinspiegels vorgeschlagen mit dem Ziel, eine Leptin-Resensibilisierung zu erreichen und die Leptin-Reaktionsfähigkeit wiederherzustellen (Andreoli et al., 2019). In diesem Sinne entwickelten Zhao und Kollegen (2019) einen Leptin-neutralisierenden Antikörper, um die Hyperleptinämie von ernährungsbedingter Adipositas bei Mäusen zu mildern. Tatsächlich stellte diese Antikörperbehandlung die Sensitivität des Hypothalamus gegenüber exogenem Leptin wieder her und eröffnete neue Wege für die Behandlung von Adipositas (Zhao et al., 2019). Bislang wurde jedoch noch keine Leptin-neutralisierende Antikörpertherapie für den allgemeinen klinischen Einsatz zugelassen. Ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper – Mibavademab (REGN4461) – befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung (Altarejos et al., 2023; Gewirtz et al., 2024). Frauen weisen in allen Entwicklungsstadien einen deutlich höheren Leptinspiegel pro Fettmasseeinheit auf als Männer, mit durchschnittlichen Plasmaspiegeln von ~9 ng/ml bei schlanken erwachsenen Frauen im Vergleich zu ~2 ng/ml bei schlanken erwachsenen Männern (Abbildung 1B) und durchschnittli-

chen Plasmaspiegeln von ~37 ng/ml bei erwachsenen adipösen Frauen im Vergleich zu ~19 ng/ml bei erwachsenen adipösen Männern (definiert durch einen Body-Mass-Index/BMI > 25 und ermittelt von Brandt-Heunemann et al., 2025) (Abb. 1B). Dieser sexuelle Dimorphismus hat zu der Hypothese geführt, dass Frauen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Leptinresistenz haben (Hickey et al., 1996; Kennedy et al., 1997).

Leptin-empfindliche Signalwege des zentralen Nervensystems

Leptin entfaltet seine biologische Wirkung in erster Linie über die lange Isoform des Leptinrezeptors (LepRb), einen Typ-I-Zytokinrezeptor, der zur Familie der Interleukin-6-Rezeptoren gehört. Nach der Leptinbindung aktiviert LepRb die Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT)-Signalkaskade, was zur Rekrutierung und Aktivierung von nachgeschalteten Effektoren wie STAT3 und STAT5 sowie SHP2, MAPK und SOCS3 führt (Villanueva & Myers, 2008) (Abb. 1C). Die Reaktionen unterschiedlicher LepRb-Populationen auf Leptin unterscheiden sich stark voneinander, wobei die Mechanismen, die dieser zellulären Spezifität zugrunde liegen, nicht vollständig geklärt sind. Bemerkenswert ist, dass die Re-Expression von LepRb in Leptinrezeptor-defizienten db/db-Mäusen ausreicht, um deren metabolischen Phänotyp vollständig zu normalisieren (De Luca et al., 2005), was die wichtige Rolle der LepRb-Signalübertragung für die Energiehomöostase verdeutlicht.

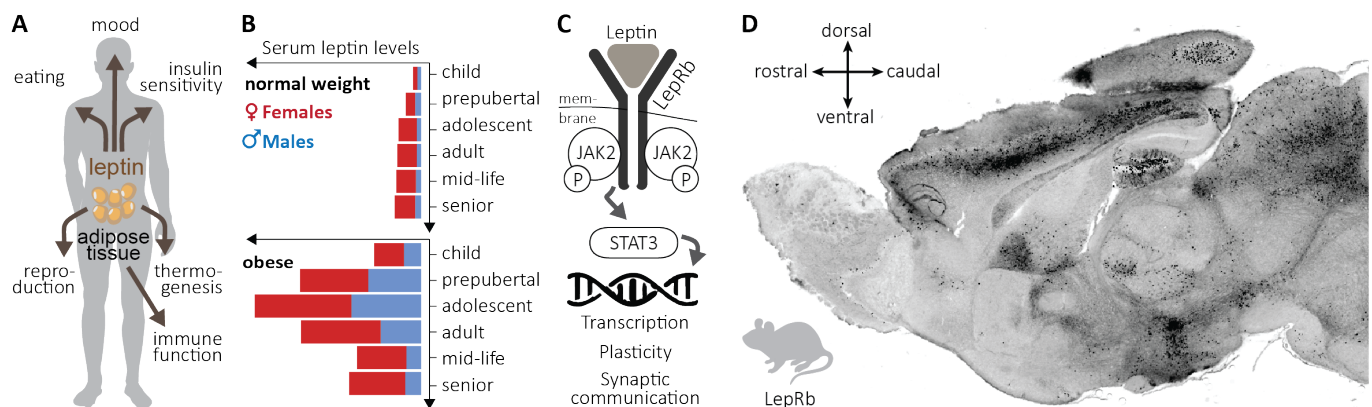


Abbildung 1: Leptin-Signalweg.

A Leptin wirkt entlang vieler metabolischer, physiologischer, verhaltensbezogener und emotionaler Achsen, um die Homöostase des Körpers aufrechtzuerhalten. **B** Serum-Leptinspiegel bei Männern und Frauen mit Normalgewicht und Adipositas. Die zur Veranschaulichung verwendeten Werte basieren auf den in Brandt-Heunemann et al., 2025 angegebenen Leptin-Referenzwerten. **C** Die Bindung von Leptin an LepRb löst eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die die Genexpression moduliert. **D** Übersicht über Zellpopulationen, die im Laufe der Entwicklung oder im Erwachsenenalter LepRb exprimieren; Sagittalschnitt eines erwachsenen Gehirns einer LepR-Cre-Maus, die den Cre-abhängigen fluoreszierenden Reporter DIO-tdTomato exprimiert.

Frühe Studien zeigten, dass die Verabreichung von Leptin direkt in die Gehirnv ventrikel sowohl bei schlanken als auch bei adipösen Mäusen die gleichen Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme und die Regulierung des Körpergewichts hat wie eine systemische Applikation (Pellemounter et al., 1995), was darauf hindeutet, dass das Gehirn der Hauptwirkungsort von Leptin ist. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung wird LepRb besonders im zentralen Nervensystem produziert (Abb.

1D), wobei besonders starke LepRb-Expression in hypothalamischen Bereichen zu finden sind, einschließlich des Nucleus Arcuatus und des lateralen Hypothalamus sowie in mehreren Hirnstammregionen, wie dem Nucleus tractus solitarius und dem Nucleus parabrachialis. Geringere LepRb-Expression ist auch im gesamten Kortex zu finden, sowie im Hippocampus, im ventralen Tegmentum, im Kleinhirn und im periaquäduktalen Grau (Scott et al., 2009). Die Leptin-Signalübertragung

umfasst ein komplexes Netzwerk unterschiedlicher neuronaler Populationen, die teils große anatomische und funktionelle Unterschiede aufweisen. Die funktionelle Bedeutung dieser heterogenen Leptin-empfindlichen Systeme wird erst seit Kurzem mit Hilfe moderner neurowissenschaftlicher Techniken aufgeklärt. Unser mechanistisches Verständnis davon, wie Leptin hier die neuronale Verarbeitung moduliert, ist nach wie vor sehr begrenzt. Am besten ist die Rolle von Leptin für die Regulierung des Essverhaltens durch den Nucleus Arcuatus (ARC) beschrieben: Im ARC hemmt Leptin die Aktivität von appetitanregenden Neuronen, die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Protein (AGRP) exprimieren, während es die Aktivität von appetithemmenden Neuronen stimuliert, die Pro-Opiomelanocortin (POMC) exprimieren. Aktivierte POMC-Neuronen fördern wiederum die nachgeschaltete Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R)-Signalübertragung, was den Energieverbrauch erhöht und die Nahrungsaufnahme unterdrückt. Umgekehrt werden bei reduzierten Leptinspiegeln die NPY/AgRP-Neuronen enthemmt und die POMC-Neuronen gehemmt, was zu einer verminderten MC4R-Signalübertragung, einem erhöhten Nahrungskonsum und einem reduzierten Energieverbrauch führt (Münzberg et al., 2024). Im ARC manifestiert sich auch früh eine deutliche ernährungsbedingte Leptinresistenz (Münzberg et al., 2004). Trotz seiner entscheidenden Rolle bei der Leptin-vermittelten Kontrolle der Nahrungsaufnahme führt die selektive Wiederherstellung der LepR-Expression im ARC von db/db-Mäusen nicht zu einer vollständigen Normalisierung des metabolischen Phänotyps, verbessert aber die Glukosehomöostase erheblich (Coppari et al., 2005). Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung zusätzlicher Leptin-empfindlicher neuronaler Populationen, die neben oder in Zusammenarbeit mit dem ARC das Essverhalten regulieren und für bestimmte physiologische Funktionen verantwortlich sind (Myers Jr. et al., 2009). Dazu gehören die Initiierung und zeitliche Modulation des Essverhaltens (Laque et al., 2013; Y. H. Lee et al., 2023; Leininger et al., 2009), das Gleichgewicht zwischen Essverhalten und anderen homöostatischen Verhaltensweisen (Petzold et al., 2023), die zentrale Regulierung der Glukosehomöostase (Morton & Schwartz, 2011) und die Modulation des Genusswertes von Essen (Cota et al., 2006).

Bedeutung einer gestörten Leptin-Signalübertragung für neuropsychiatrische Störungen

Die Beobachtung, dass Leptin auf funktionell sehr unterschiedliche neuronale Substrate wirkt, deutet darauf hin, dass die Leptin-Signalübertragung ein breites Spektrum von Funktionen unterstützt, das über die Regulierung der Energiehomöostase hinausgeht. Tatsächlich gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Leptin ein wichtiger Modulator der Motivation und Stimmung ist und dass eine gestörte Leptin-Signalübertragung zur Entstehung und zum Fortschreiten neuropsychiatrischer Störungen beitragen kann.

Auswirkungen der Leptin-Signalübertragung auf Stimmung und Motivation

Eine Dysregulation des Leptinspiegels steht im Zusammenhang mit Veränderungen affektiver Zustände, darunter Angstzustände und Stimmungsschwankungen. Beim Menschen wurden tägliche Schwankungen des Leptinspiegels im Plasma mit emotionalen Zuständen in Verbindung gebracht, wobei höhere Leptinkonzentrationen mit positiveren Gefühlen korrelierten (Licinio et al., 2014). Umgekehrt beinhalten niedrige Leptinspiegel (Hypoleptinämie) oder Leptinresistenz ein physiologisches Signal für Energiemangel und lösen eine Reihe koordinierter metabolischer, verhaltensbezogener und emotionaler Anpassungen aus. Ein besonders aufschlussreiches Beispiel

für Anpassungen an Hungerzustände liefert das Minnesota Starvation Experiment, bei dem gesunde Männer mehrere Monate lang einer Hunger-Diät unterzogen wurden. Neben einem deutlichen Gewichtsverlust zeigten die Teilnehmer tiefgreifende Verhaltens- und psychologische Anpassungen, darunter obsessive Gedanken über Essen, langwierige und ritualisierte Essgewohnheiten, sozialen Rückzug, emotionale Instabilität und depressive Symptome (Franklin et al., 1948). Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Phänotypen überein, die bei Tiermodellen mit Leptinmangel beobachtet wurden. Beispielsweise zeigen Leptin-defiziente ob/ob-Mäuse ein verstärktes angstähnliches Verhalten, das durch die Verabreichung von Leptin gemildert werden kann, was auf eine anxiolytische Rolle der Leptin-Signalübertragung hindeutet (Asakawa et al., 2003). In Übereinstimmung mit diesen präklinischen Befunden berichten klinische Studien, dass niedrige Leptinspiegel im Blutkreislauf bei Patienten mit Depressionen mit erhöhten Angstsymptomen assoziiert sind (Lawson et al., 2012). Eine weitere aufschlussreiche, aber seltene Erkrankung mit niedrigem bis fehlendem Leptinspiegel ist der angeborene Leptinmangel (CLD), der durch Mutationen im Leptin-Gen verursacht wird. Analog zu ob/ob-Mäusen zeigen Patienten mit CLD eine ausgeprägte Hyperphagie sowie schwere Adipositas (Montague et al., 1997) und haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für affektive Störungen (Hebebrand et al., 2022). Bei Kindern mit CLD verbesserte die Metreleptin-Therapie innerhalb der ersten Behandlungstage die Stimmung, die soziale Interaktion, die Emotionalität und die körperliche Aktivität, mit erheblichen langfristigen Verbesserungen; die Unterbrechung der Behandlung führte zu einem erneuten Anstieg der negativen Symptomwerte (von Schnurbein et al., 2023). Insgesamt stützen diese Befunde Überlegungen zur Rolle von Leptin als integrativem Signal, das den Energiestatus mit emotionalen und motivationalen Zuständen verbindet, und heben die Leptin-Dysregulation als potenziellen Faktor für affektive Pathologien hervor.

Die Rolle von Leptin in der Depression und ihrer Komorbidität mit Adipositas

Die zirkulierenden Leptinspiegel sind bei Depressionen häufig dysreguliert (Ge et al., 2018), wobei die Berichte über Richtung, Ausmaß und klinische Korrelate uneinheitlich sind (Abb. 2). Erste Studien berichteten über einen Zusammenhang zwischen geringem Leptinspiegel und depressiven Symptomen (Cordas et al., 2015; Eikelis et al., 2006; Jow et al., 2006; Kraus et al., 2001; Westling et al., 2004; Yang et al., 2007). Bei Patienten mit Diabetes wurden bei schlanken Männern und Frauen mit Depressionen niedrigere Leptinspiegel festgestellt, während sie bei übergewichtigen Männern und Frauen mit Depressionen im Vergleich zu Kontrollpersonen mit gleichem Gewicht, aber ohne Depressionen, erhöht waren (Haleem et al., 2017), was auf die Relevanz des Stoffwechselstatus für den Zusammenhang zwischen Leptin und Depressionen hinweist. Im Gegensatz dazu haben mehrere Studien einen Anstieg der zirkulierenden Leptinspiegel bei weiblichen Patienten mit Depressionen, jedoch nicht bei Männern, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt, wobei die Leptinkonzentrationen positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten (Esel et al., 2005; Pasco et al., 2008). Paradoxerweise stiegen die Leptinspiegel weiter an, während sich die depressiven Symptome während der Behandlung verbesserten, was darauf hindeutet, dass eine beeinträchtigte Leptinempfindlichkeit zur Pathophysiologie der Erkrankung beiträgt (Esel et al., 2005). Höhere Leptinspiegel wurden auch bei Frauen mit melancholischer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Cizza et al., 2012) sowie bei Patienten mit atypischen depressiven Merkmalen (Milaneschi et al., 2017) festgestellt. Diese schein-

bar widersprüchlichen Ergebnisse spiegeln wahrscheinlich die methodische Heterogenität und die erhebliche Variabilität in den Patientengruppen wider, einschließlich der Unterschiede in der Geschlechterverteilung, dem Depressionstyp, dem Schweregrad der Erkrankung, der Behandlungsgeschichte und der metabolischen Gesundheit. Beispielsweise könnten die bei Frauen typischerweise höheren Leptin-Ausgangswerte die Ergebnisse in Studien mit unausgewogener Geschlechterverteilung verzerren. Darüber hinaus tritt Depression häufig zusammen mit Adipositas auf, und mit Adipositas verbundene metabolische Veränderungen – insbesondere chronische Hyperleptinämie und Leptinresistenz – könnten erheblich zu dem beobachteten Zusammenhang zwischen Leptin und Depression beitragen (Milaneschi et al., 2014; Morris et al., 2012). Tatsächlich berichtete eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse, dass adipöse Patienten mit einer um 32 % höheren Wahrscheinlichkeit depressive Symptome aufweisen als normalgewichtige Probanden (Pereira-Miranda et al., 2017). Angesichts dieser Beobachtungen wird Leptin als mechanistischer Link zwischen Adipositas und Depression diskutiert (Hontecilla-Prieto et al., 2025), insbesondere bei weiblichen Patienten (Ul-Haq et al., 2014).

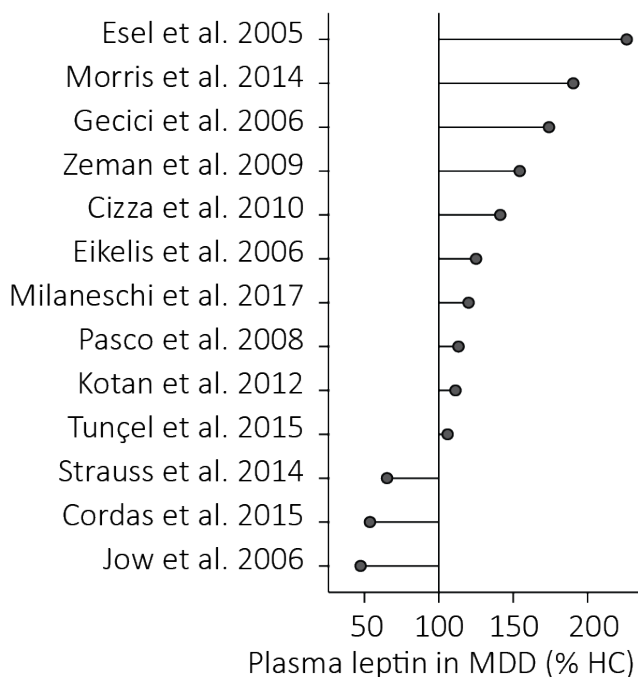


Abbildung 2: Plasma-Leptinspiegel bei Patienten mit schwerer Depression (MDD), ausgedrückt als Prozentsatz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (HC).

Darüber hinaus stehen Adipositas, Leptin und Typ-II-Diabetes mellitus (T2DM) in engem Zusammenhang. Unter physiologischen Bedingungen erhöht Leptin die periphere Insulinsensitivität; umgekehrt fördert die Leptinresistenz, die häufig bei hyperleptinämischer Adipositas beobachtet wird, die Insulinresistenz und trägt zur Entwicklung von T2DM bei. Bemerkenswert ist, dass T2DM und Depressionen erhebliche genetische Überschneidungen aufweisen (Kan et al., 2016) und Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden ist, wobei bei Frauen höhere Komorbiditätsraten beobachtet werden (Haleem et al., 2017).

Der Zusammenhang zwischen gestörter Leptin-Signalübertragung und depressivem Verhalten wurde in präklinischen Tiermodellen umfassend untersucht. Leptin-defiziente ob/ob-Mäuse zeigen depressive Phänotypen, darunter verstärkte

Reglosigkeit im Porsolt-Schwimmtest, welche gemeinhin als „Hoffnungslosigkeit“ (behavioural despair) gewertet wird (Collin et al., 2000; Yamada et al., 2011). LepR-defiziente db/db-Mäuse zeigen vergleichbare depressive Verhaltensweisen und sind resistent gegen herkömmliche Antidepressiva wie Fluoxetin (Guo & Lu, 2014). Die pharmakologische Hemmung von LepR unter Verwendung eines LepR-Antagonisten (Peg-LRA) bei Ratten induziert Hyperphagie, Gewichtszunahme sowie einige depressive Verhaltensweisen (Macht et al., 2017). Umgekehrt hat die Verabreichung von Leptin eine anxiolytische Wirkung und fördert die soziale Interaktion bei Nagetieren (Liu et al., 2010). Die geschlechtsspezifischen und vom Zyklus abhängigen Wirkungen der Leptinbehandlung wurden bisher noch nicht gründlich untersucht. Erste präklinische Studien deuten darauf hin, dass die antidepressive Wirkung der Leptinbehandlung – wie z. B. die Verringerung von depressivem Verhalten im Porsolt-Schwimmtest – auf die folliculäre Phase des Zyklus beschränkt ist. Diese Effekte wurden durch Ovariectomie aufgehoben, aber durch Estradiol-Behandlung wiederhergestellt, was auf die Relevanz von Sexualhormonen für die Modulation der Leptin-Signalwege hinweist (Carrier et al., 2015). Gängige Nagetiermodelle für Depressionen, darunter chronischer unvorhersehbarer Stress und chronischer sozialer Stress, induzieren zuverlässig depressionsähnliche Symptome wie sozialen Rückzug, Anhedonie, erhöhte Angst und vermehrte Reglosigkeit im Porsolt-Schwimmtest. Diese Depression-induzierenden Paradigmen führen typischerweise zu einer Verringerung des zirkulierenden Leptinspiegels (Lu et al., 2006), wohingegen eine Leptinbehandlung depressionsähnliche Verhaltensweisen verbessert, darunter die vermehrte Reglosigkeit im erzwungenen Schwimmtest, Anhedonie im Saccharose-Präferenztest (Yamada et al., 2011) und Defizite in der sozialen Motivation (Lei et al., 2022). Bemerkenswert ist, dass diese positiven Wirkungen von Leptin sowohl bei ob/ob-Mäusen als auch bei ernährungsbedingt fettleibigen Mäusen beobachtet wurden (Yamada et al., 2011). Darüber hinaus kann chronischer Stress die Leptinempfindlichkeit beeinträchtigen. So reduzieren Leptininjektionen das Körpergewicht bei sozial gestressten Mäusen weniger effektiv als bei nicht gestressten Mäusen (Chuang et al., 2010). Des Weiteren verschlimmert die Kombination von ernährungsbedingter Adipositas mit einem stressbedingten Depressionsmodell die depressive Symptome, was auf eine synergistische Wirkung von Stoffwechselstörungen und stressbedingten Störungen auf die Stimmungsregulation hindeutet (Yamada et al., 2011).

Die Rolle von Leptin in der Lipodystrophie

Am häufigsten treten extrem niedrige Leptinspiegel bei Erkrankungen auf, die mit einer starken Verringerung des Fettgewebes einhergehen, wie beispielsweise angeborene oder erworbene Lipodystrophie. Lipodystrophie, eine Stoffwechselerkrankung, die durch einen teilweisen oder vollständigen Verlust des Fettgewebes gekennzeichnet ist, ist in der Regel bei Frauen stärker ausgeprägt (Fiorenza et al., 2011). Während die meisten Lipodystrophie-Syndrome erworben sind – als Folge von Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder einer antiretroviralen Therapie für HIV – gibt es auch seltene angeborene Formen. Die Schwere der Symptome korreliert im Allgemeinen mit dem Ausmaß des Fettgewebeverlusts und der daraus resultierenden Verringerung des Leptinspiegels, was zu Insulinresistenz, Diabetes und Lebersteatose beiträgt (Fiorenza et al., 2011). In Mausmodellen für angeborene generalisierte Lipodystrophie verbessert die Verabreichung von Leptin die Insulinresistenz und den Diabetes mellitus (Shimomura et al., 1999). Klinisch erhöht die Therapie mit rekombinantem Leptin (Metreleptin) die Leptinkonzentrationen im Serum, verbessert die Insulinsensitivität und die Leberfunktion und reduziert die Kalorienaufnahme (Oral et al., 2002).

Bis heute ist Metreleptin die primäre zugelassene Behandlung für generalisierte Lipodystrophie (Sinha, 2014).

Patienten mit Lipodystrophie leiden häufig an neuropsychiatrischen Erkrankungen. Sie haben insbesondere eine erhöhte Prävalenz von Angstzuständen, Stimmungsstörungen, chronischen Schmerzen und Essstörungen (Ajluni et al., 2017; Calabrò et al., 2020). In einer aktuellen Kohortenstudie wurde bei über einem Viertel der Lipodystrophie-Patienten eine psychiatrische Störung diagnostiziert, vorwiegend depressive oder Angststörungen (Demir et al., 2024). Ob diese Erkrankungen in erster Linie auf einen niedrigen Leptinspiegel, die mit Lipodystrophie verbundenen körperlichen Veränderungen oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sind, ist noch unklar. Bemerkenswert ist, dass Hyperphagie bei Lipodystrophie-Patienten weitgehend durch Leptinmangel verursacht wird; eine Metreleptin-Therapie reduziert das Hungergefühl, erhöht das Sättigungsgefühl und stabilisiert das Essverhalten (McDuffie et al., 2004). Farooqi und Kollegen (2007) zeigten, dass die Metreleptin-Therapie die ernährungsbezogene Gehirnaktivität bei lipodystrophischen Patienten normalisiert: Vor der Leptinbehandlung wurden Nahrungsreize als attraktiver bewertet, selbst wenn die Patienten satt waren, und aktivierten belohnungsbezogene Gehirnregionen wie das ventrale Striatum. Umgekehrt ähnelten die neuronalen Reaktionen und Bewertungen nach der Leptinbehandlung denen der fastenden Kontrollgruppe (Farooqi et al., 2007). Dieser Befund deutet darauf hin, dass Leptin den Essensdrang bei lipodystrophischen Patienten verringert. Über diese metabolischen und verhaltensbezogenen Effekte hinaus hat die Behandlung mit Metreleptin bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit partieller Lipodystrophie eine schnelle antidepressive Wirkung gezeigt (Vieira et al., 2022), was sein Potenzial zur Linderung neuropsychiatrischer Symptome bei hypoleptinämischen Zuständen unterstreicht.

Die Rolle von Leptin in der Anorexia Nervosa

Restriktive Essstörungen wie Anorexia nervosa (AN) sind eine weitere häufige Ursache für extrem niedrige Leptinspiegel. AN ist eine schwere psychiatrische Störung, die durch drei Kernmerkmale gekennzeichnet ist: ein im Verhältnis zu Alter, Geschlecht, Entwicklungsverlauf und körperlicher Gesundheit deutlich zu niedriges Körpergewicht, eine intensive Angst vor Gewichtszunahme oder „Fettwerden“ und ein übermäßiger Einfluss des Körpergewichts oder der Körperform auf das Selbstwertgefühl oder die Unfähigkeit, die Schwere des Untergewichts zu erkennen (APA, 2013). AN betrifft vorwiegend Frauen, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern etwa 10:1 beträgt, und ist mit hohen Sterblichkeitsraten verbunden (APA, 2013). AN weist ähnliche Verhaltens-, Stoffwechsel- und neuronale Merkmale auf wie ein starker Hungerzustand (Hebebrand et al., 2007). Ähnlich wie gesunde Personen mit erheblichem Gewichtsverlust zeigen Patienten mit AN einen reduzierten Energieverbrauch und einen verminderten Tonus des sympathischen Nervensystems. Der starke Abbau des Fettgewebes führt zu extrem niedrigen Leptinspiegeln im Blutkreislauf, sogar unter 0,1 ng/ml (Milos et al., 2020). Diese physiologischen Anpassungen tragen zusammen mit dem Leptinmangel zu Bradykardie, Hypothermie und Amenorrhö bei (Hebebrand et al., 2007; Rosenbaum et al., 2005). Jüngste Genomassoziationsstudien weisen auf einen bidirektionalen Kausalzusammenhang zwischen dem AN-Risiko und einem niedrigen BMI hin, was darauf hindeutet, dass genetische Varianten, die die Anfälligkeit für AN erhöhen, auch zu einem niedrigeren BMI prädisponieren und umgekehrt (Watson et al., 2019). Diese Studien berichten auch über eine negative genomische Korrelation zwischen Leptinspiegeln und AN-Risiko und Einzelnukleotid-Polymorphismus-Analysen weisen auf eine geringe endogene Leptinsynthese als potenziellen Risikofaktor

für die Entwicklung von Anorexie hin (Peters et al., 2021; Watson et al., 2019). Darüber hinaus zeigen Patienten mit AN häufig abweichende Verhaltensmerkmale, die an die halbverhungerten Männer im Minnesota Starvation Experiment erinnern, darunter eine obsessive Beschäftigung mit Essen, sozialer Rückzug, emotionale Instabilität und depressive Verstimmungen (Franklin et al., 1948).

Tatsächlich sind komorbide psychiatrische Erkrankungen bei AN sehr häufig: Die Prävalenz von Angststörungen über das Leben hinweg erreicht bei Patienten mit restriktiver AN etwa 71 %, gegenüber etwa 13 % bei vergleichbaren Kontrollpersonen (Godart et al., 2003). Die Prävalenz von affektiven Störungen liegt über die Lebenszeit hinweg bei ~76 %, wobei ~64 % der Patienten schwere depressive Episoden erleben, gegenüber etwa ~14 % bei gesunden, vergleichbaren Kontrollpersonen (Godart et al., 2015).

Hyperaktivität ist ein weiteres häufiges Merkmal von AN und steht sowohl bei Menschen (Holtkamp et al., 2003) als auch bei Versuchstieren (Exner et al., 2000) in engem Zusammenhang mit Hypoleptinämie. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass die Leptin-Signalübertragung über dopaminerge Neuronen im ventralen Tegmentum die belohnende Wirkung des Laufens verringert (Fernandes et al., 2015). Niedrige Leptinspiegel könnten somit den Motivationsdrang für Bewegung als evolutionären Mechanismus zur Steigerung der Nahrungssuche verstärken – eine sinnvolle Anpassung in Zeiten geringer Nahrungsverfügbarkeit und Hunger, im Zusammenhang mit AN jedoch kontraproduktiv. Dabei dient körperliche Aktivität auch als anxiolytischer Puffer (Holtkamp et al., 2004). Studien an präklinischen Tiermodellen für AN replizieren dessen Hauptmerkmale: die Induktion von maladaptivem, übermäßigem Bewegungsdrang während Hungerperioden, der das Energiedefizit verschlimmert. Eine Leptinbehandlung während der Hungerphase verhindert übermäßige Bewegung in präklinischen AN-Modellen (Exner et al., 2000), obwohl die Mechanismen und neuronalen Substrate, die dieser Verbesserung zugrunde liegen, unbekannt blieben. Wir haben kürzlich gezeigt, dass LepRb-exprimierende Neuronen im lateralen Hypothalamus stark auf angstausslösende Reize reagieren. Diese Reaktion war besonders ausgeprägt in Tieren mit einem hohen basalen Angstniveau. Die Aktivierung dieser Leptin-empfindlichen Zellpopulation wirkte dem übermäßigen, maladaptiven Bewegungsdrang im präklinischen Tiermodell der AN entgegen und weist damit darauf hin, dass sie mitverantwortlich sein könnte für die positive therapeutische Wirkung der Leptinbehandlung bei AN (Figge-Schlensock & Petzold et al., 2025). In Übereinstimmung mit präklinischen Befunden stützen erste klinische Erkenntnisse das antidepressive Potenzial von Leptin bei AN. In einer kleinen Studie mit drei schwer erkrankten weiblichen AN-Patientinnen mit ausgeprägter Hyperaktivität führte eine bis zu 14-tägige Behandlung mit Metreleptin zu erheblichen Verbesserungen: Alle Patientinnen berichteten über eine Verringerung der depressiven Symptome und eine Zunahme des Sozialverhaltens; bei zwei Patientinnen kam es zu einer Abnahme der Hyperaktivität, Unruhe, zwanghaften Gedanken über Essen und Angst vor Gewichtszunahme; und eine Patientin erreichte einen BMI von 20 kg/m², der normale Menstruationszyklus stellte sich wieder ein und sie kehrte sechs Monate nach der Behandlung in den Alltag zurück (Milos et al., 2020). Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wird derzeit in einer klinischen Studie untersucht, ob die Metreleptin-Therapie sowohl die Stimmung als auch das Gewicht von Patienten mit AN verbessern kann (NCT06305182). Bemerkenswert ist, dass bei den mit Metreleptin behandelten AN-Patientinnen trotz minimaler Gewichtszunahme eine Verbesserung der Stimmung und des Sozialverhaltens beobachtet wurde (Milos et al., 2020), was auf eine direkte Rolle von Leptin für die Linderung depres-

siver Symptome unabhängig vom Körpergewicht hindeutet. Tatsächlich zeigen Bevölkerungsstudien, dass niedrige Leptinspiegel bei Frauen mit erhöhten depressiven und Angstsymptomen über das gesamte Gewichts-Spektrum hinweg assoziiert sind (Lawson et al., 2012).

Mechanistische Zusammenhänge zwischen Leptin-Signalübertragung und neuropsychiatrischen Symptomen

Die Mechanismen, die der potenziellen Rolle von dysregulierten Leptinspiegeln bei neuropsychiatrischen Störungen zugrunde liegen, sind umstritten.

Stress ist ein wichtiger Auslöser für viele neuropsychiatrische Störungen, und Leptin steht in enger Wechselwirkung mit Stresswegen und Stresshormonen. Insbesondere moduliert Leptin die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), ein neuroendokrines System, das Stressreaktionen koordiniert und gleichzeitig den Energiehaushalt, die Stimmung, die Immunfunktion und den Tagesrhythmus als Reaktion auf Stress reguliert. Hierbei schütten hypothalamische Neuronen das Corticotropin-freisetzende Hormon (CRH) aus, das die Hypophyse zur Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) anregt. ACTH wiederum löst die Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde aus, beim Menschen vor allem Cortisol. Glukokortikoide haben weitreichende Auswirkungen auf den Stoffwechsel, die Gehirnfunktion und die Immunantwort und bewirken eine negative Rückkopplung an den Hypothalamus und die Hypophyse. Eine Dysregulation der negativen Rückkopplung der HPA-Achse ist stark mit stressbedingten Störungen wie Depressionen und Angstzuständen verbunden (Cui et al., 2024; Vinkers et al., 2021). Leptin wirkt als zustandsabhängiger inhibitorischer Modulator der HPA-Achse. Beispielsweise unterdrückt die Verabreichung von Leptin an hungrige Tiere die Aktivität der erregungsfördernden Hypocretin/Orexin-Neuronen (HONs) über LepRb-exprimierende Neuronen im Hypothalamus und schränkt damit die Fähigkeit der HONs ein, die Freisetzung von Glukokortikoiden zu stimulieren (Bonnavion et al., 2015). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Leptin eine übermäßige Aktivierung der HPA-Achse hemmt, wenn ausreichend Energie zur Verfügung steht (Bonnavion et al., 2015). Bei Leptinmangel oder gestörter Leptin-Signalübertragung kann die inhibitorische Kontrolle der HPA-Achse durch Leptin geschwächt sein, was zu hyperaktiven oder verlängerten HPA-Achsen-Reaktionen und erhöhten Glukokortikoidspiegeln führen würde. Eine solche chronische Hyperaktivität der HPA-Achse wirkt sich negativ auf die Stimmung, die Kognition und die neuronale Plastizität aus. Somit kann ein Versagen der angemessenen Leptin-vermittelten inhibitorischen Kontrolle über die HPA-Achse anhaltende Stressreaktionen und eine veränderte Emotionsregulation begünstigen (Stieg et al., 2015). Eine gestörte Leptin-Signalübertragung kann auch das Gleichgewicht zwischen appetitanregenden und appetitzügelnden Neuropeptiden verschieben und die Aktivität des Belohnungssystems verändern, wodurch ein metabolisches Ungleichgewicht mit einem maladaptiven Essverhalten entsteht (Bonnavion et al., 2015). Diese neuronalen Störungen können zwanghafte Essgewohnheiten und die Anfälligkeit für Stimmungs- und Verhaltensstörungen verstärken. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aufrechterhaltung einer präzisen Leptin-LepRb-Signalübertragung im Gehirn für die Integration von Stress, Belohnung und homöostatischer Kontrolle unerlässlich ist und dass ihre Störung Aspekten der neuropsychiatrischen Pathophysiologie zugrunde liegen kann.

Auf zellulärer Ebene kann eine gestörte Leptin-Signalübertragung die Neuroplastizität in stimmungsrelevanten Hirnregionen

wie dem Hippocampus und dem präfrontalen Kortex beeinträchtigen, wo Leptin normalerweise die synaptische Funktion, die Neurogenese und das Überleben von Neuronen unterstützt. Leptin moduliert die NMDA-Rezeptor-vermittelte synaptische Plastizität und beeinflusst sowohl die Langzeitpotenzierung (LTP) als auch die Langzeitdepression (LTD), die wichtige Prozesse darstellen, die Lernen und Gedächtnis zugrunde liegen (Durakoglugil et al., 2005; Shanley et al., 2001). Leptin-defiziente db/db-Mäuse zeigen neben Defiziten im räumlichen Gedächtnis auch beeinträchtigte LTP und LTD im Hippocampus (Li et al., 2002). Umgekehrt verbessert die Verabreichung von Leptin im Hippocampus nach Lerntests die Gedächtniskonsolidierung und -erhaltung sowohl bei gesunden Mäusen als auch bei Amyloidose-Modellen (Farr et al., 2006). Angesichts dieser Überlegungen kann eine verminderte Leptin-Signalübertragung oder Leptinresistenz die für die synaptische Funktion wesentlichen intrazellulären Signalwege abschwächen und so zu affektiven Dysregulationen und depressiven Symptomen beitragen. Beispielsweise fördert Leptin normalerweise die Expression des neurotrophen Faktors BDNF (brain-derived neurotrophic factor) und aktiviert nachgeschaltete Signalwege wie ERK- und GSK-3 β /Catenin-Kaskaden. Dementsprechend reduziert eine Störung der Leptin-Signalübertragung die BDNF-Spiegel und die TrkB-vermittelten Signalwege. Diese metabolische Dysregulation neurotropher Prozesse wird mit einer beeinträchtigten Stimmungsregulation und einer erhöhten Anfälligkeit für Depressionen in Verbindung gebracht (Ge et al., 2018). Insgesamt kann festgestellt werden, dass eine gestörte Leptin-Signalübertragung zu neuropsychiatrischen Störungen beitragen könnte, indem sie die Regulation der HPA-Achse beeinträchtigt, Schaltkreise für Belohnungs- und Essverhalten verändert und die Neuroplastizität in stimmungsrelevanten Hirnregionen durch Defizite in der synaptischen Funktion und der neurotrophen Prozesse verringert.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Wir beschreiben hier Leptin als ein pleiotropes, aus dem Fettgewebe stammendes Hormon, das nicht nur den Energiehaushalt über hypothalamische Schaltkreise reguliert, sondern auch über verteilte Hirnnetzwerke weitreichende Auswirkungen auf Motivation, Stimmung und übergeordnetes Verhalten hat. Übereinstimmende Erkenntnisse aus Tiermodellen und Studien an Menschen deuten darauf hin, dass eine Dysregulation der Leptin-Signalübertragung nicht nur mit Störungen der Nahrungskontrolle sondern auch mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen, Angstzuständen sowie mit Adipositas verbundenen Stimmungsstörungen, Lipodystrophie und Anorexia nervosa in Zusammenhang steht. Sowohl hypo- als auch hyperleptinämische Zustände sind mit charakteristischen affektiven und motivationalen Phänotypen verbunden, was darauf hindeutet, dass eine optimale Leptinwirkung von einem engen physiologischen Bereich und einer intakten zentralen Sensitivität abhängt. Geschlechtsunterschiede, Hormonstatus und metabolischer Kontext erweisen sich als kritische, aber noch wenig erforschte Modulatoren der neuronalen und verhaltensbezogenen Wirkungen von Leptin. Aktuelle präklinische und frühe klinische Studien deuten darauf hin, dass Leptin oder Leptin-modulierende Therapien die Stimmung, Motivation und maladaptive Verhaltensweisen schnell verbessern können, in einigen Fällen unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts.

In Zukunft wird eine große Herausforderung darin bestehen, die schaltkreis- und zelltypspezifischen Wirkungen von Leptin über den Nucleus Arcuatus hinaus zu untersuchen, insbesondere in limbischen, belohnungs- und stressbezogenen Netzwerken wie dem lateralen Hypothalamus, dem ventralen Tegmentum und

der Amygdala. Die Integration moderner Ansätze der systemischen Neurowissenschaft mit longitudinalen, nach Geschlecht stratifizierten präklinischen Studien wird für die Klärung von Kausalitäten und therapeutischen Zeitfenstern von entscheidender Bedeutung sein. Letztendlich könnte die Neudefinition von Leptin als Neuromodulator des motivationalen und affektiven Zustands – und nicht nur als Sättigungshormon – neue Wege für die Behandlung von Stoffwechsel- und neuropsychiatrischen Störungen eröffnen, welche häufig gemeinsam auftreten.

Gabriela Neubert da Silva¹, Anne Petzold^{1,2,3*}

From metabolism to mood: leptin links metabolic homeostasis to mental health

Abstract / Zusammenfassung »

Leptin is an adipose tissue-derived hormone with important functions in energy balance and metabolism. Thereby, leptin modulates motivational and affective states to promote behaviours that maintain homeostasis, most prominently hunger-driven food seeking and consumption. Dysregulation of leptin signalling is associated not only with maladaptive metabolic states, such as overeating and obesity, but also with neuropsychiatric conditions including depression and anxiety disorders. Despite its relevance for both metabolic and mental health, the neurobiological mechanisms by which leptin shapes behaviour in physiological and pathological contexts are only beginning to be understood. In this review, we synthesize current evidence implicating leptin signalling in the aetiology, progression and potential treatment of neuropsychiatric disorders.

Keywords: leptin, metabolism, depression, anxiety, hypothalamus, homeostasis

A short introduction to leptin signalling pathways

The discovery of leptin originated from studies of the *obese (ob)* mutation identified in a Jackson Laboratory mouse stock in 1949. Affected animals exhibited rapid and massive postnatal weight gain, ultimately reaching four times the body mass of normal adults (Ingalls, et al., 1950). Subsequent parabiosis experiments provided early evidence that the *obese* phenotype resulted from the absence of a circulating satiety factor (Coleman, 1978). This hypothesis was confirmed in 1994, when Jeffrey Friedman cloned the mouse *ob* gene and demonstrated that it encodes an adipose tissue-derived signalling hormone (Zhang et al., 1994). Administration of recombinant leptin to leptin-deficient *ob/ob* mice robustly decreased food intake and increased energy expenditure, establishing leptin as a key regulator of body weight that acts as a long-term “satiety signal”

Forschungsförderung

Unsere Forschung wird unterstützt durch interne Mittel der Universitätsmedizin Göttingen und des Max-Planck-Instituts für Naturwissenschaften sowie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Emmy-Noether-Programms (Projekt-ID 555348169, an AP), des SFB1436 (Projekt-ID 425899996, A09, an AP) und des SFB1451 (Projekt-ID 431549029, A04, an AP).

(Friedman, 2019). Consistent with these findings, humans with congenital leptin deficiency (CLD) develop severe early-onset obesity, closely phenocopying *ob/ob* mice, and many CLD patients show rapid and sustained weight loss in response to leptin replacement therapy (Farooqi et al., 1999). In parallel, another spontaneous mutant line identified in the Jackson Laboratory, the *diabetes (db)* mouse, displayed a nearly identical obesity phenotype (Hummel et al., 1966), suggesting disruption of the same signalling pathway. Indeed, the *db* gene was later shown to encode the leptin receptor (LepR) (Chen et al., 1996).

Relevance of plasmatic range under healthy and pathological conditions.

Plasma leptin concentrations are highly positively correlated with fat mass in both mice and humans (Considine et al., 1996; Maffei et al., 1995), reflecting that white adipose tissue is the main site of leptin production. In leptin-deficient *ob/ob* mice, obesity is accompanied by a range of physiological abnormalities characteristic of a chronic starvation state, including hypothermia, hyperphagia, reduced locomotor activity, impaired immune function, and infertility. This phenotype indicates that the absence of leptin signals that energy reserves are critically low (Friedman, 2019). Under physiological conditions, the tonic secretion of leptin from adipose tissue provides a relatively stable indicator of the body's energy stores. In addition, leptin is acutely released in the postprandial period (e.g., Kolaczynski et al., 1996). This transient elevation of leptin levels contributes to the acute regulation of eating behaviour and short-term energy balance. In females, leptin secretion is synchronised with the estrous cycle, reaching peak levels during the estradiol surge preceding ovulation (Ahrens et al., 2014). Moreover, leptin secretion is pulsatile and exhibits pronounced diurnal variation, with nocturnal increases of approximately 50% (Licinio et al., 1997). Accordingly, circulating leptin levels integrate information about both energy storage, recent nutrient intake, reproductive status and circadian time. Leptin signalling exerts pleiotropic effects across multiple metabolic, physiological, behavioural and emotional dimensions to maintain homeostasis. These include regulation of glucose metabolism, insulin sensitivity, energy expenditure and thermogenesis, sexual maturation and reproductive function, as well as mood and affective states (Fig. 1A).

In diet-induced animal models of obesity, leptin levels are chronically elevated (> 150 ng/mL plasma leptin after 16 weeks under a high-fat diet compared to ~3 ng/mL under a low-fat diet, Münzberg et al., 2004). This is also the case in patients with obesity (Figure 1B). In states of chronically elevated leptin (hyperleptinemia), responsiveness to leptin is markedly diminished (Halaas et al., 1997). This impaired responsiveness, termed leptin resistance, is associated with a broad range of metabolic and physiological disturbances, including insulin resistance and dyslipidemia (Friedman, 2019). The mechanisms underlying

* Corresponding author: Anne Petzold

a.petzold@deni-g.de

1 European Neuroscience Institute, A Joint Initiative of the University Medical Center Göttingen and the Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences, Göttingen

2 Göttingen Campus Institute for Dynamics of Biological Systems (CIDBN)

3 Else Kröner Fresenius Center for Optogenetic Therapies, Göttingen

ing leptin resistance are still poorly understood and likely multifaceted. Notably, when *ob/ob* mice are maintained at lean leptin plasma concentrations (~5 ng/mL), they still develop obesity but remain highly sensitive to leptin treatment, even after prolonged exposure to a high-fat diet (Knight et al., 2010). These findings support the notion that leptin resistance is directly (but not necessarily only) driven by chronic hyperleptinemia and suggest the existence of a narrow plasmatic range of circulating leptin required for optimal leptin sensitivity. Consequently, therapeutic strategies aimed at reducing circulating leptin levels have been proposed as a means to achieve leptin resensitization and restore leptin responsiveness (Andreoli et al., 2019). In this vein, Zhao and colleagues (2019) developed a leptin-neutralizing antibody to attenuate hyperleptinemia in diet-induced obese mice. This antibody treatment restored hypothalamic sensitivity to exogenous leptin and opened new avenues for obesity treatment (Zhao et al., 2019). To date, however, no leptin-neutralizing antibody therapies have been approved for general clinical use. A fully human monoclonal antibody – mibavademab (REGN4461) – is currently under clinical investigation (Altarejos et al., 2023; Gewitz et al., 2024). Importantly, women exhibit substantially higher leptin levels per fat mass unit than men at all stages of development, with average plasma levels of ~9 ng/mL in lean adult women compared to ~2 ng/mL in lean adult men (Figure

1B) and average plasma levels of ~37 ng/mL in adult obese women compared to ~19 ng/mL in adult obese men (defined by a body mass index/BMI > 25 and reported in Brandt-Heunemann et al., 2025) (Fig. 1B). This sexual dimorphism has led to the hypothesis that women may be at an increased risk for leptin resistance (Hickey et al., 1996; Kennedy et al., 1997).

Distributed leptin-responsive sites in the central nervous system.

Leptin exerts its biological effects primarily through the long isoform of the leptin receptor (LepRb), a type I cytokine receptor belonging to the interleukin-6 receptor family. Upon leptin binding, LepRb activates the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signalling cascade, leading to recruitment and activation of downstream effectors including STAT3 and STAT5 as well as SHP2, MAPK and SOCS3 (Villanueva & Myers, 2008) (Fig. 1C). Although leptin signalling elicits distinct functional outcomes across different LepRb populations, the mechanisms underlying this cellular specificity are not well understood. Notably, re-expression of LepRb in leptin receptor-deficient *db/db* mice is sufficient to fully rescue the metabolic phenotype (De Luca et al., 2005), underscoring the important role of LepRb signalling in energy homeostasis.

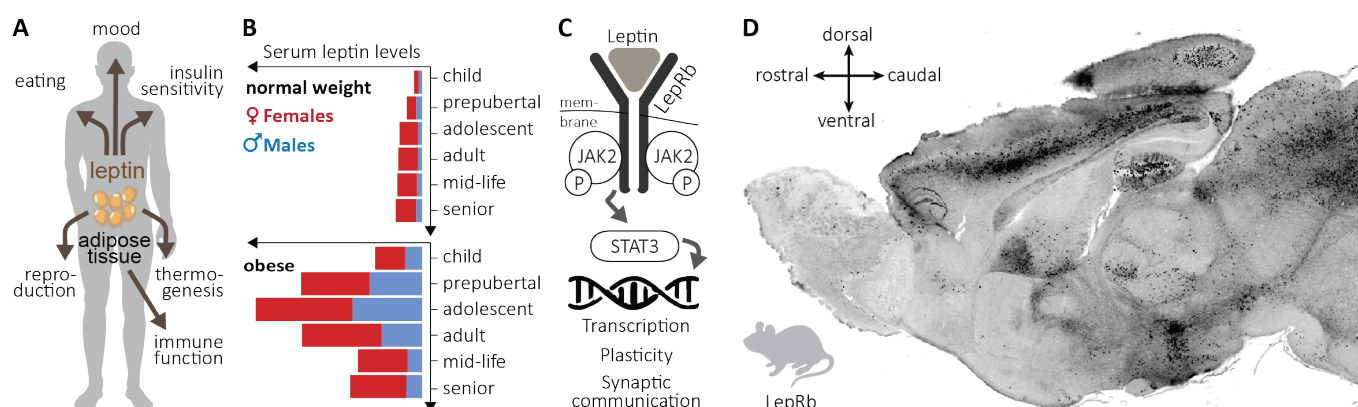


Figure 1: Leptin signalling pathway.

A Leptin acts across many metabolic, physiological, behavioural and emotional dimensions to maintain homeostasis. **B** Serum leptin levels in men and women under normal weight and obese conditions. Values used for illustration are based on leptin reference values reported in Brandt-Heunemann et al., 2025. **C** Binding of leptin by LepR triggers an intracellular signalling cascade to control gene expression. **D** Overview of cell populations expressing LepR at some point during development or adulthood; sagittal view of an adult brain of a LepR-Cre mouse expressing the Cre-dependent, fluorescent reporter DIO-tdTomato.

Early studies showed that intracerebroventricular administration of leptin in both lean and obese mice recapitulates the effects of peripheral leptin delivery on food intake and body weight regulation (Pellemounter et al., 1995), indicating that the brain is the principal site of leptin action. Consistent with this observation, LepRb expression is highly enriched in the central nervous system (Fig. 1D), with particularly high levels of LepRb expression in hypothalamic areas, including the arcuate nucleus and the lateral hypothalamic area, as well as in several brainstem regions such as the nucleus of the solitary tract and the parabrachial nucleus. Lower levels of LepRb expression are also present in further extra-hypothalamic sites – throughout cortex, the hippocampal formation, ventral tegmental area, cerebellum and periaqueductal grey (Scott et al., 2009). Leptin signalling

engages a complex network of anatomically and functionally diverse neuronal populations. The functional implications of distributed leptin-sensitive systems are just beginning to be elucidated with the advent of modern neuroscience techniques. Our mechanistic understanding of how leptin modulates neuronal processing remains very limited, with the best-characterized effects observed in the regulation of feeding behaviour within the arcuate nucleus (ARC). In the ARC, leptin inhibits the activity of orexigenic neurons which express neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AGRP), while stimulating the activity of anorectic neurons which express pro-opiomelanocortin (POMC). Activated POMC neurons, in turn, promote downstream melanocortin-4-receptor (MC4R) signalling, thereby conveying a state of energy sufficiency, increasing energy expenditure and

suppressing food intake. Conversely, under reduced circulating leptin levels, NPY/AgRP neurons are disinhibited and POMC neurons are inhibited, resulting in diminished MC4R signalling, increased food consumption, and reduced energy expenditure (Münzberg et al., 2024). ARC is also an early and prominent site of diet-induced leptin resistance in animal models (Münzberg et al., 2004). However, despite its critical role in leptin-mediated control of feeding, selective restoration of LepR expression in the ARC of *db/db* mutant mice fails to fully normalize the metabolic phenotype, but substantially improves glucose homeostasis (Coppari et al., 2005). This observation highlights the importance of additional leptin-responsive neuronal populations that, alongside or in concert with ARC, regulate feeding behaviour and execute distinct physiological functions (Myers Jr. et al., 2009). These include the initiation and temporal modulation of feeding behaviour (Laque et al., 2013; Y. H. Lee et al., 2023; Leininger et al., 2009), balancing feeding with other homeostatic behaviours (Petzold et al., 2023), central regulation of glucose homeostasis (Morton & Schwartz, 2011) and modulation of the rewarding properties of food (Cota et al., 2006).

Implication of disrupted leptin signalling in neuro-psychiatric disorders

The observation that leptin acts on functionally highly diverse neuronal substrates indicates that leptin signalling supports a broad spectrum of functions extending beyond the regulation of energy homeostasis. Indeed, an emerging body of evidence implicates leptin as an important modulator of motivation and mood, and suggests that disrupted leptin signalling may contribute to the development and progression of neuropsychiatric disorders.

Implications of leptin signalling in mood and motivation.

Dysregulation of leptin levels is associated with alterations in affective states, including anxiety and mood disturbances. In humans, daily fluctuations in plasma leptin levels have been linked to emotional states, with higher leptin concentrations correlating with more positive feelings (Licinio et al., 2014). Conversely, low leptin levels (hypoleptinemia) or leptin resistance convey a physiological signal of energy deficiency, triggering a coordinated set of metabolic, behavioural and emotional adaptations. A particularly insightful illustrative example of adaptations to starvation states is provided by the Minnesota Starvation Experiment, in which healthy men were subjected to a semi-starved diet for several months. In addition to marked weight loss, participants exhibited profound behavioural and psychological adaptations, including obsessive thoughts about food, prolonged and ritualistic patterns of eating behaviour, social withdrawal, emotional instability and depressive symptoms (Franklin et al., 1948). These findings closely parallel phenotypes observed in leptin-deficient animal models. For instance, leptin-deficient *ob/ob* mice display heightened anxiety-like behaviour, which can be ameliorated by leptin administration, indicating an anxiolytic role for leptin signalling (Asakawa et al., 2003). Consistent with these preclinical findings, clinical studies reported that low circulating leptin levels in patients with depression are associated with increased anxiety symptoms (Lawson et al., 2012). Another insightful yet rare condition of low to absent leptin levels is congenital leptin deficiency (CLD), caused by mutations in the *lep* gene. Analogous to *ob/ob* mice, patients with CLD exhibit hyperphagia and severe obesity (Montague et al., 1997) and may be at an increased risk for mood disorders (Hebebrand et al., 2022). In children with CLD, metreleptin therapy improved mood, social engagement, emotionality and physical activity within the first days of treatment, with substantial long-term benefits; dis-

continuation of treatment led to a rebound increase in negative symptom scores (von Schnurbein et al., 2023). Together, these considerations support a role for leptin as an integrative signal linking energy status to emotional and motivational states, and highlight leptin dysregulation as a potential contributor to affective pathology.

Insights from depression and its comorbidity with obesity.

Circulating leptin levels are frequently dysregulated in depression (Ge et al., 2018), although reports on the direction, magnitude and clinical correlates are inconsistent (Fig. 2). Initial studies reported an association between reduced leptin levels and depressive symptoms (Cordas et al., 2015; Eikelis et al., 2006; Jow et al., 2006; Kraus et al., 2001; Westling et al., 2004; Yang et al., 2007). Among patients with diabetes, leptin levels were found to be lower in lean men and women with depression compared to healthy controls, yet elevated in obese men and women with depression compared to weight-matched, non-depressed controls (Haleem et al., 2017), underscoring the relevance of metabolic status for the association between leptin and depression. In contrast, several studies have reported increased circulating leptin levels in female patients with depression, but not in males, compared to healthy control subjects, with leptin concentrations positively correlating with disease severity (Esel et al., 2005; Pasco et al., 2008). Paradoxically, leptin levels continued to rise as depressive symptoms improved during treatment, suggesting a contribution of impaired leptin sensitivity to disease pathophysiology (Esel et al., 2005). Higher leptin levels have also been reported in women with melancholic depression compared to healthy controls (Cizza et al., 2012), as well as in patients presenting with atypical depressive features (Milaneschi et al., 2017). These seemingly contradictory findings likely reflect methodological heterogeneity and substantial variability in patient populations, including differences in sex distribution, depression subtype, disease severity, treatment history, and metabolic

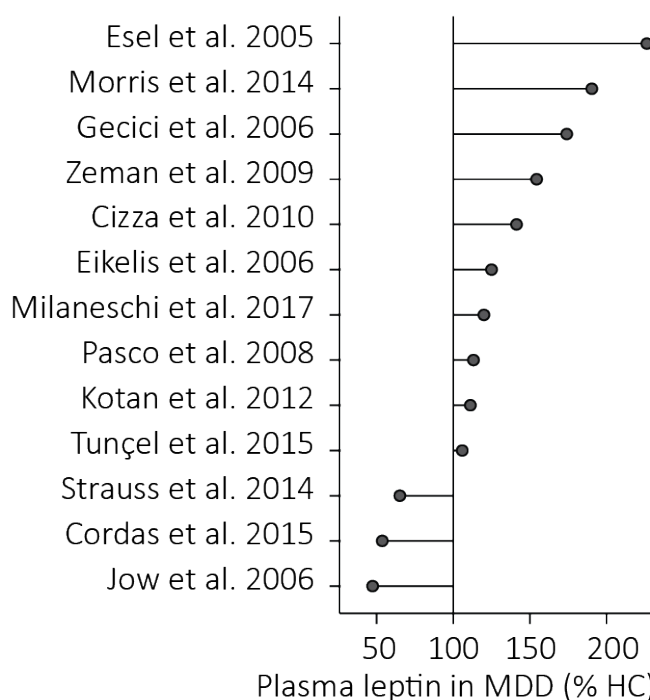


Figure 2: Plasma leptin levels reported in patients with major depressive disorder (MDD) expressed as percentage from healthy control subjects (HC).

health. For instance, the higher baseline leptin concentrations observed in women may bias outcomes in studies with imbalanced sex representation. Moreover, depression frequently co-occurs with obesity, and obesity-linked metabolic alterations – most notably chronic hyperleptinemia and leptin resistance – may substantially contribute to the observed link between leptin and depression (Milaneschi et al., 2014; Morris et al., 2012). In fact, a recent meta-analysis reported that obese patients were 32% more likely to present with depressive symptoms than normal-weight subjects (Pereira-Miranda et al., 2017). In light of these observations, leptin has been proposed as a mechanistic link between obesity and depression (Hontecilla-Prieto et al., 2025), particularly in female patients (Ul-Haq et al., 2014).

Furthermore, obesity, leptin and type II diabetes mellitus (T2DM) are tightly connected. Under physiological conditions, leptin enhances peripheral insulin sensitivity; conversely, leptin resistance – commonly observed in hyperleptinemic obesity – promotes insulin resistance and contributes to the development of T2DM. Notably, T2DM and depression share significant genetic overlap (Kan et al., 2016) and diabetes is associated with an increased risk of depression, with higher rates of comorbidity observed in females (Haleem et al., 2017).

The relationship between disrupted leptin signalling and depressive-like behaviour has been extensively studied in preclinical animal models. Leptin-deficient ob/ob mice exhibit depressive phenotypes, including behavioural despair in the forced swim test (Collin et al., 2000; Yamada et al., 2011). LepR-deficient db/db mice display comparable depressive-like behaviours and are resistant to conventional antidepressants such as fluoxetine (Guo & Lu, 2014). Pharmacological inhibition of LepR using a LepR antagonist (Peg-LRA) in rats induces hyperphagia, weight gain, as well as some depressive-like behaviours (Macht et al., 2017). Conversely, exogenous leptin administration exerts anxiolytic effects and enhances social interaction in rodents (Liu et al., 2010). Sex-specific and estrous cycle-dependent effects of leptin administration have not yet received thorough investigation. Initial preclinical studies suggest that the antidepressant effects of leptin treatment – such as reductions in behavioural despair – are restricted to the proestrus phase of the estrous cycle. These effects were abolished by ovariectomy but restored with estradiol supplementation, highlighting the relevance of gonadal hormones for modulating leptin signalling pathways (Carrier et al., 2015). Common rodent models of depression, including chronic unpredictable stress and chronic social defeat stress, reliably induce depressive-like phenotypes such as social withdrawal, anhedonia, increased anxiety, and behavioural despair. These paradigms typically reduce circulating leptin levels (Lu et al., 2006), whereas leptin treatment alleviates depressive-like behaviours, including behavioural despair in the forced swim test, anhedonia in the sucrose preference test (Yamada et al., 2011) and deficits in social motivation (Lei et al., 2022). Notably, these beneficial effects of leptin have been observed in both ob/ob mice and in diet-induced obese mice (Yamada et al., 2011). Chronic stress can also impair leptin sensitivity. For instance, leptin injections reduce body weight less effectively in socially stressed compared to unstressed mice (Chuang et al., 2010). Moreover, the combination of diet-induced obesity with stress-induced depression paradigms exacerbates depressive-like symptoms, suggesting a synergistic effect of metabolic and stress-related disruptions on mood regulation (Yamada et al., 2011).

Insights from lipodystrophy.

Most commonly, extremely low leptin levels arise from conditions associated with severe reductions in adipose tissue, such as congenital or acquired lipodystrophy. Lipodystrophy, a metabolic condition characterised by partial or total loss of adipose tissue,

is typically more severe in women (Fiorenza et al., 2011). While most lipodystrophy syndromes are acquired – resulting from infections, autoimmune diseases, antiretroviral therapy for HIV – rare congenital forms exist. Symptom severity generally correlates with the degree of adipose tissue loss and the consequent reduction of leptin levels, which contribute to insulin resistance, diabetes, and hepatic steatosis (Fiorenza et al., 2011). In mouse models of congenital generalised lipodystrophy, leptin administration ameliorates insulin resistance and diabetes mellitus (Shimomura et al., 1999). Clinically, recombinant leptin therapy (metreleptin) increases serum leptin concentrations, improves insulin sensitivity and liver function, and reduces caloric intake (Oral et al., 2002). As of today, metreleptin remains the primary approved treatment for generalised lipodystrophy (Sinha, 2014). Importantly, neuropsychiatric comorbidities are common among lipodystrophic patients, especially elevated prevalence of anxiety, mood disorders, chronic pain and eating disorders (Ajluni et al., 2017; Calabrò et al., 2020). In a recent cohort, over one-quarter of lipodystrophy patients was diagnosed with a psychiatric disorder, predominantly depressive or anxiety disorders (Demir et al., 2024). Whether these conditions arise primarily from low leptin levels, the altered physical appearance associated with lipodystrophy, or a combination of both remains unclear. Notably, hyperphagia in lipodystrophic patients is largely driven by leptin deficiency; metreleptin therapy reduces hunger, increases satiety and stabilizes eating behavior (McDuffie et al., 2004). Farooqi and colleagues (2007) showed that metreleptin therapy normalises food-related brain activity in lipodystrophic patients: before leptin treatment, food cues were rated as more appealing even when patients were sated and activated reward-related brain regions such as the ventral striatum. Conversely, after leptin treatment, neural responses and ratings resembled those of fasted controls (Farooqi et al., 2007). This finding suggests that leptin reduces the motivational salience of food in lipodystrophic patients. Beyond these metabolic and behavioural effects, metreleptin treatment has demonstrated rapid antidepressant effects in a small cohort of patients with partial lipodystrophy (Vieira et al., 2022), highlighting its potential to ameliorate neuropsychiatric symptoms in hypoleptinemic states.

Insights from anorexia nervosa.

Restrictive eating disorders such as anorexia nervosa (AN) are another common cause for extremely low leptin levels. AN is a severe psychiatric disorder characterized by three core features: markedly low body weight relative to age, sex, developmental trajectory, and physical health; intense fear of gaining weight or becoming fat; and undue influence of body weight or shape on sense of self-worth, or lack of recognition of the seriousness of low body weight (APA, 2013). AN predominantly affects women, with a female-to-male ratio of approximately 10:1, and is associated with high mortality rates (APA, 2013). AN shares behavioural, metabolic and neural characteristics with semi-starved states (Hebebrand et al., 2007). Similar to healthy individuals with substantial weight loss, patients with AN exhibit reduced energy expenditure and sympathetic nervous system tone. Severe depletion of adipose tissue leads to extremely low circulating leptin levels, even below 0.1 ng/mL (Milos et al., 2020). These physiological adaptations, together with leptin deficiency, contribute to bradycardia, hypothermia and amenorrhea (Hebebrand et al., 2007; Rosenbaum et al., 2005). Recent genome association studies indicate a bidirectional causal relationship between AN risk and low BMI, suggesting that genetic variants increasing AN susceptibility also predispose to lower BMI, and vice versa (Watson et al., 2019). These studies also report a negative genomic correlation between leptin levels and AN risk, with single nucleotide polymorphism analyses implicating low endogenous leptin

synthesis as a potential risk factor for the development of anorexia (Peters et al., 2021; Watson et al., 2019). In addition, patients with AN often display aberrant behavioural characteristics reminiscent of the semi-starved men in the Minnesota Starvation Experiment, including obsessive preoccupation with food, social withdrawal, emotional instability, and depressed mood (Franklin et al., 1948).

In fact, comorbid psychiatric conditions are highly prevalent in AN: lifetime prevalence of anxiety disorders reaches ~71 % in patients with restrictive-type AN compared to ~13 % in matched controls (Godart et al., 2003). Lifetime prevalence of mood disorders is ~76 %, with ~64 % of patients experiencing major depressive episodes compared to ~14 % in healthy, matched controls (Godart et al., 2015). Hyperactivity is another common hallmark of AN and is strongly linked to hypoleptinemia in both humans (Holtkamp et al., 2003) and animals (Exner et al., 2000). Preclinical studies suggest that leptin signalling through dopaminergic neurons in the ventral tegmental area (VTA) reduces the rewarding effects of running (Fernandes et al., 2015). Low leptin levels may thus enhance the motivational drive for exercise as an evolutionary mechanism to increase food-seeking behaviour – a sensible adaptation during periods of low food availability and starvation, yet detrimental in the context of AN. Importantly, physical activity also serves as an anxiolytic buffer (Holtkamp et al., 2004). Studies in preclinical animal models of AN replicate its main characteristics: induction of maladaptive, excessive exercise during periods of starvation, which exacerbates the energy deficit. Leptin treatment during the starvation phase of preclinical AN models prevents excessive exercise (Exner et al., 2000), although the mechanisms and neural substrates underlying this benefit remained unknown. We recently demonstrated that LepRb-expressing neurons in the lateral hypothalamus respond to anxiogenic stimuli in a state- and anxiety-dependent manner and counteract excessive exercise in AN rodent models (Figge-Schlenk & Petzold et al., 2025). Corroborating preclinical findings, initial clinical evidence supports the antidepressant potential of leptin in AN. In a small study of three severely ill female AN patients with pronounced hyperactivity, metreleptin treatment for up to 14 days produced substantial improvements: all patients reported reductions in depressive symptoms and increased social engagement; two patients experienced decreases in hyperactivity, restlessness, obsessive thoughts about food, and fear of weight gain; and one patient achieved a BMI of 20 kg/m², resumed normal menses, and reintegrated into daily life six months post-treatment (Milos et al., 2020). Based on these promising results, a clinical trial is currently underway to evaluate whether metreleptin therapy can improve both mood and weight in patients with AN (NCT06305182). Remarkably, among metreleptin-treated AN patients, improvements in mood and social behaviour were observed despite minimal weight gain (Milos et al., 2020), supporting a direct role for leptin in ameliorating depressive symptoms independent of body mass. Indeed, population-level studies show that low leptin levels are associated with increased depressive and anxiety symptoms across the full weight spectrum in women, independent of adiposity (Lawson et al., 2012).

Mechanistic links between leptin signalling and neuropsychiatric symptoms

The mechanisms underlying the potential role of dysregulated leptin levels in neuropsychiatric disorders are still under debate. Stress is a key precipitating factor in many neuropsychiatric disorders, and leptin interacts closely with stress pathways and stress hormones. In particular, leptin modulates the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, a neuroendocrine system that

coordinates stress responses while regulating energy balance, mood, immune function, and circadian rhythms in response to stress. Briefly, hypothalamic neurons release corticotropin-releasing hormone (CRH), which stimulates the pituitary to secrete adrenocorticotrophic hormone (ACTH). ACTH, in turn, triggers glucocorticoid release from the adrenal cortex, primarily cortisol in humans. Glucocorticoids exert widespread effects on metabolism, brain function, and immune responses and provide negative feedback to the hypothalamus and pituitary. Dysregulation of negative feedback to the HPA axis is strongly implicated in stress-related disorders such as depression and anxiety (Cui et al., 2024; Vinkers et al., 2021). Leptin acts as a state-dependent inhibitory modulator of the HPA axis. For instance, leptin administration in hungry animals suppresses the activity of arousal-promoting hypocretin/orexin neurons (HONs) via LepRb-expressing neurons in the hypothalamus, thereby limiting the ability of HONs to stimulate glucocorticoid release (Bonnayon et al., 2015). These findings suggest that leptin restrains excessive HPA axis activation when energy availability is sufficient (Bonnayon et al., 2015). In conditions of leptin deficiency (e.g., starvation or low adiposity) or impaired leptin signalling (e.g., hyperleptinemia with leptin resistance in obesity), inhibitory control over the HPA axis by leptin may be weakened, resulting in hyperactive or prolonged HPA axis responses and elevated glucocorticoid levels. Such chronic HPA axis hyperactivity negatively affects mood, cognition, and neural plasticity. Thus, failure of appropriate leptin-mediated inhibitory control over the HPA axis may promote sustained stress responses and altered emotional regulation (Stieg et al., 2015). Impaired leptin signalling may also shift the balance between orexigenic and anorexigenic neuropeptides and alter reward circuit activity, linking metabolic imbalance to maladaptive feeding behavior (Bonnayon et al., 2015). These neural perturbations may reinforce compulsive eating patterns and vulnerability to mood and behavioural disorders. In short, maintaining precise leptin–LepRb signalling appears essential for the integration of stress, reward, and homeostatic control, and its disruption may underlie aspects of neuropsychiatric pathophysiology.

At the cellular level, impaired leptin signalling may compromise neuroplasticity in mood-relevant brain regions such as the hippocampus and prefrontal cortex, where leptin normally supports synaptic function, neurogenesis, and neuronal survival. Leptin modulates NMDA receptor-mediated synaptic plasticity, affecting both long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), which constitute critical processes underlying learning and memory (Durakoglugil et al., 2005; Shanley et al., 2001). Leptin-deficient *db/db* mice exhibit impaired hippocampal LTP and LTD alongside spatial memory deficits (Li et al., 2002). Conversely, hippocampal leptin administration following memory tasks enhances memory consolidation and retention in both healthy and amyloidosis mouse models (Farr et al., 2006). In light of these considerations, reduced leptin signalling or leptin resistance may blunt intracellular pathways essential for synaptic function, contributing to affective dysregulation and depressive symptoms. For instance, leptin normally promotes expression of the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and activates downstream signalling such as ERK and GSK-3 β / β -catenin cascades. Disruption of leptin signalling reduces BDNF levels and TrkB-mediated neurotrophic support, linking metabolic dysregulation of neurotrophic processes to impaired mood regulation and increased vulnerability to depression (Ge et al., 2018). Taken together, disrupted leptin signalling may contribute to neuropsychiatric disorders by impairing HPA axis regulation, altering reward and feeding circuits, and reducing neuroplasticity in mood-relevant brain regions through deficits in synaptic function and neurotrophic support.

Summary and conclusion

This review highlights leptin as a pleiotropic adipose tissue-derived hormone that not only regulates energy balance via hypothalamic circuits but also exerts widespread effects on motivation, mood, and higher-order behaviour through distributed brain networks. Beyond its canonical role in feeding control, converging evidence from animal models and human studies implicates disrupted leptin signalling in neuropsychiatric conditions, including depression, anxiety, obesity-associated mood disorders, lipodystrophy, and anorexia nervosa. Both hypo- and hyperleptinemic states are associated with characteristic affective and motivational phenotypes, suggesting that optimal leptin action depends on a narrow physiological range and intact central sensitivity. Sex differences, hormonal state, and metabolic context emerge as critical but underexplored modulators of leptin's neural and behavioural effects. Importantly, recent preclinical and early clinical studies indicate that leptin or leptin-modulating therapies can rapidly improve mood, motivation, and maladaptive behaviours, in some cases independently of changes in body weight.

Looking forward, a major challenge will be to dissect circuit- and cell type-specific leptin actions beyond the arcuate nucleus, particularly in limbic, reward, and stress-related networks such as the lateral hypothalamus, ventral tegmental area, and extended amygdala. Integrating modern circuit neuroscience approaches with longitudinal, sex-stratified clinical studies will be essential to clarify causality and therapeutic windows. Ultimately, reframing leptin as a neuromodulator of motivational and affective state – not merely a satiety hormone – may open new avenues for treating metabolic and neuropsychiatric disorders which frequently co-occur.

Funding

Our research is supported by intramural funding from the University Medical Center Göttingen and the Max Planck Institute for Natural Sciences, as well as by the German Research Foundation (DFG) through the Emmy Noether programme (project ID 555348169, to AP), as well as SFB1436 (project ID 425899996, A09, to AP), and SFB1451 (project ID 431549029, A04, to AP).

References

- Ahrens, K., Mumford, S. L., Schliep, K. C., Kissell, K. A., Perkins, N. J., Wactawski-Wende, J., & Schisterman, E. F. (2014). Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(3), 248.e1-248.e9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.009>
- Ajluni, N., Meral, R., Neidert, A. H., Brady, G. F., Buras, E., McKenna, B., DiPaola, F., Chenevert, T. L., Horowitz, J. F., & Buggs-Saxton, C. (2017). Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort. *Clinical Endocrinology*, 86(5), 698–707.
- Altarejos, J. Y., Pangilinan, J., Podgrabinska, S., Akinci, B., Foss-Freitas, M., Neidert, A. H., Ray, Y., Zheng, W., Kim, S., & Kamat, V. (2023). Preclinical, randomized phase 1, and compassionate use evaluation of REGN4461, a leptin receptor agonist antibody for leptin deficiency. *Science Translational Medicine*, 15(723), eadd4897.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Andreoli, M. F., Donato, J., Cakir, I., & Perello, M. (2019). Leptin resensitisation: A reversion of leptin-resistant states. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 241, Issue 3, pp. R81–R96). BioScientifica Ltd. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0606>
- Asakawa, A., Inui, A., Inui, T., Katsuura, G., Fujino, M. A., & Kasuga, M. (2003). Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 17(2), 105–107.
- Bonnaïon, P., Jackson, A. C., Carter, M. E., & De Lecea, L. (2015). Antagonistic interplay between hypocretin and leptin in the lateral hypothalamus regulates stress responses. *Nature Communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms7266>
- Brandt-Heunemann, S., Vogel, M., Kiess, W., Körner, A., Blüher, M., Meigen, C., Stein, R., Wenzel, E., Landgraf, K., & von Schnurbein, J. (2025). Reference Values for Serum Leptin Levels in Children, Adolescents, and Adults With Normal Weight, Overweight, and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, dgaf439.
- Calabrò, P. F., Ceccarini, G., Calderone, A., Lippi, C., Piaggi, P., Ferrari, F., Magno, S., Pedrinelli, R., & Santini, F. (2020). Psychopathological and psychiatric evaluation of patients affected by lipodystrophy. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 25(4), 991–998.
- Carrier, N., Wang, X., Sun, L., & Lu, X.-Y. (2015). Sex-specific and estrous cycle-dependent antidepressant-like effects and hippocampal Akt signaling of leptin. *Endocrinology*, 156(10), 3695–3705.
- Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L. A., Woolf, E. A., Weng, X., Ellis, S. J., Lakey, N. D., Culpepper, J., More, K. J., & Breitbart, R. E. (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84(3), 491–495.
- Chuang, J.-C., Krishnan, V., Hana, G. Y., Mason, B., Cui, H., Wilkinson, M. B., Zigman, J. M., Elmquist, J. K., Nestler, E. J., & Lutter, M. (2010). A β 3-adrenergic-leptin-melanocortin circuit regulates behavioral and metabolic changes induced by chronic stress. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1075–1082.
- Cizza, G., Ronsaville, D. S., Kleitz, H., Eskandari, F., Mistry, S., Torvik, S., Sonbolian, N., Rey-nolds, J. C., Blackman, M. R., & Gold, P. W. (2012). POWER (Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression) Study Group. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. *PLoS One*, 7(1), e28912.
- Coleman, D. L. (1978). Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, 14(3), 141–148. <https://doi.org/10.1007/BF00429772>
- Collin, M., Håkansson-Ovesjö, M.-L., Misane, I., Ögren, S. O., & Meister, B. (2000). Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob/ob mouse. *Molecular Brain Research*, 81(1–2), 51–61.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Marco, C. C., McKee, L. J., Bauer, T. L., & Caro, J. F. (1996). Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5),

- 292–295. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>
- Coppari, R., Ichinose, M., Lee, C. E., Pullen, A. E., Kenny, C. D., McGovern, R. A., Tang, V., Liu, S. M., Ludwig, T., Chua Jr, S. C., Lowell, B. B., & Elmquist, J. K. (2005). The hypothalamic arcuate nucleus: A key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metabolism*, 1(1), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.004>
- Cordas, G., Gazal, M., Schuch, E. M., Spessato, B. C., Branco, J., Jansen, K., Oses, J. P., Quevedo, L. A., Souza, L. D. M., & Pinheiro, R. T. (2015). Leptin in depressive episodes: is there a difference between unipolar and bipolar depression? *Neuroendocrinology*, 101(1), 82–86.
- Cota, D., Barrera, J. G., & Seeley, R. J. (2006). Leptin in Energy Balance and Reward: Two Faces of the Same Coin? *Neuron*, 51(6), 678–680. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.009>
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- De Luca, C., Kowalski, T. J., Zhang, Y., Elmquist, J. K., Lee, C., Kilimann, M. W., Ludwig, T., Liu, S.-M., & Chua, S. C. (2005). Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(12), 3484–3493.
- Demir, T., Simsir, I. Y., Tuncel, O. K., Ozbaran, B., Yildirim, I., Pirildar, S., Ozen, S., & Akinci, B. (2024). Impact of lipodystrophy on health-related quality of life: the QuaLip study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 10.
- Durakoglugil, M., Irving, A. J., & Harvey, J. (2005). Leptin induces a novel form of NMDA receptor-dependent long-term depression. *Journal of Neurochemistry*, 95(2), 396–405. <https://doi.org/10.1111/j.1471-14159.2005.03375.x>
- Eikelis, N., Esler, M., Barton, D., Dawood, T., Wiesner, G., & Lambert, G. (2006). Reduced brain leptin in patients with major depressive disorder and in suicide victims. *Molecular Psychiatry*, 11(9), 800–801.
- Esel, E., Ozsoy, S., Tutus, A., Sofuoglu, S., Kartalci, S., Bayram, F., Kokbudak, Z., & Kula, M. (2005). Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(4), 565–570.
- Exner, C., Hebebrand, J., Remschmidt, H., Wewetzer, C., Ziegler, A., Herpertz, S., Schweiger, U., Blum, W. F., Preibisch, G., Heldmaier, G., & Klingenspor, M. (2000). Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 5(5), 476–481. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000771>
- Farooqi, I. S., Bullmore, E., Keogh, J., Gillard, J., O'Rahilly, S., & Fletcher, P. C. (2007). Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*, 317(5843), 1355.
- Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Gill, L., Lawrence, E., Cheetham, C. H., Prentice, A. M., Hughes, I. A., McCamish, M. A., & O'Rahilly, S. (1999). Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 341(12), 879–884. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204>
- Farr, S. A., Banks, W. A., & Morley, J. E. (2006). Effects of leptin on memory processing. *Peptides*, 27(6), 1420–1425. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.10.006>
- Fernandes, M. F. A., Matthys, D., Hryhorczuk, C., Sharma, S., Mogra, S., Alquier, T., & Fulton, S. (2015). Leptin Suppresses the Rewarding Effects of Running via STAT3 Signaling in Dopamine Neurons. *Cell Metabolism*, 22(4), 741–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.003>
- Figge-Schlensock, R., Petzold, A., Hugger, N., Bakhareva, A., Abdallah, A. T., Wissing, C., van den Munkhof, H. E., Witt, M. Y., Awad, D. I., & Korotkova, T. (2025). A lateral hypothalamic neuronal population expressing leptin receptors counteracts anxiety to enable adaptive behavioral responses. *Nature Neuroscience*, 28(11), 2262–2272. <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02078-y>
- Fiorenza, C. G., Chou, S. H., & Mantzoros, C. S. (2011). Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(3), 137–150.
- Franklin, J. C., Schiele, B. C., Brozek, J., & Keys, A. (1948). Observations on human behavior in experimental semistarvation and rehabilitation. *Journal of Clinical Psychology*, 4(1).
- Friedman, J. M. (2019). Leptin and the endocrine control of energy balance. In *Nature Metabolism* (Vol. 1, Issue 8, pp. 754–764). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0095-y>
- Ge, T., Fan, J., Yang, W., Cui, R., & Li, B. (2018). Leptin in depression: a potential therapeutic target. *Cell Death & Disease*, 9(11), 1096.
- Gewitz, A., Mendell, J., Wang, Y., Harris, C., Olenchok, B. A., Podgrabska, S., Zheng, W., Zhao, A., Pan, H., & Vanhoutte, F. (2024). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mibavademab (a leptin receptor agonist): Results from a first-in-human phase I study. *Clinical and Translational Science*, 17(4), e13762.
- Godart, N., Radon, L., Curt, F., Duclos, J., Perdereau, F., Lang, F., Venisse, J. L., Halfon, O., Bizouard, P., Loas, G., Corcos, M., Jeammet, Ph., & Flament, M. F. (2015). Mood disorders in eating disorder patients: Prevalence and chronology of ONSET. *Journal of Affective Disorders*, 185, 115–122. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.039>
- Godart, N. T., Flament, M. F., Curt, F., Perdereau, F., Lang, F., Venisse, J. L., Halfon, O., Bizouard, P., Loas, G., Corcos, M., Jeammet, P., & Fermanian, J. (2003). Anxiety disorders in subjects seeking treatment for eating disorders: a DSM-IV controlled study. *Psychiatry Research*, 117(3), 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00038-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00038-6)
- Guo, M., & Lu, X. Y. (2014). Leptin receptor deficiency confers resistance to behavioral effects of fluoxetine and desipramine via separable substrates. *Translational Psychiatry*, 4(12), e486–e486.
- Halaas, J. L., Boozer, C., Blair-West, J., Fidahusein, N., Denton, D. A., & Friedman, J. M. (1997). Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. In *Physiology* (Vol. 94). www.pnas.org.
- Haleem, D. J., Sheikh, S., Fawad, A., & Haleem, M. A. (2017). Fasting leptin and glucose in normal weight, over weight and obese men and women diabetes patients with and without clinical depression. *Metabolic Brain Disease*, 32(3), 757–764.
- Hebebrand, J., Muller, T. D., Holtkamp, K., & Herpertz-Dahlmann, B. (2007). The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Molecular Psychiatry*, 12(1), 23–35.
- Hebebrand, J., Zorn, S., Antel, J., Von Schnurbein, J., Wabitsch, M., & Gradl-Dietsch, G. (2022). First Account of Psychological Changes Perceived by a Female with Congenital Leptin Deficiency upon Treatment with Metreleptin. *Obesity Facts*, 15(5), 730–735. <https://doi.org/10.1159/000526169>
- Hickey, M. S., Israel, R. G., Gardiner, S. N., Considine, R. V., McCammon, M. R., Tyndall, G. L., Houmard, J. A., Marks, R. H. L., & Caro, J. F. (1996). Gender Differences in Serum Leptin Levels in Humans. *Biochemical and Molecular Medicine*, 59(1), 1–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/bmme.1996.0056>
- Holtkamp, K., Hebebrand, J., & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). The contribution of anxiety and food restriction on physical activity levels in acute anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 36(2), 163–171. <https://doi.org/10.1002/eat.20035>

- Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B., Mika, C., Heer, M., Heussen, N., Fichter, M., Herpertz, S., Senf, W., Blum, W. F., Schweiger, U., Warnke, A., Ballauff, A., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2003). Elevated Physical Activity and Low Leptin Levels Co-occur in Patients with Anorexia Nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), 5169–5174. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030569>
- Hontecilla-Prieto, L., García-Domínguez, D. J., Berlanga-Gil, C., Flores-Campos, R., Muñoz-Pacheco, R., Franco-Fernández, M. D., Flores-Cordero, J. A., Sánchez-Jiménez, F., Pérez-Pérez, A., & Vilariño-García, T. (2025). Leptin a potential link between obesity and depression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82(1), 1–11.
- Hummel, K. P., Dickie, M. M., & Coleman, D. L. (1966). Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science*, 153(3740), 1127–1128.
- Ingalls, A. M., Dickie, M. M., & Snell, G. (1950). Obese, a new mutation in the house mouse. *Journal of Heredity*, 41(12), 317–318.
- Jow, G.-M., Yang, T.-T., & Chen, C.-L. (2006). Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 90(1), 21–27.
- Kan, C., Pedersen, N. L., Christensen, K., Bornstein, S. R., Licinio, J., MacCabe, J. H., Ismail, K., & Rijsdijk, F. (2016). Genetic overlap between type 2 diabetes and depression in Swedish and Danish twin registries. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 903–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.28>
- Kennedy, A., Gettys, T. W., Watson, P., Wallace, P., Ganaway, E., Pan, Q. I. N., & Garvey, W. T. (1997). The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(4), 1293–1300.
- Knight, Z. A., Hannan, K. S., Greenberg, M. L., & Friedman, J. M. (2010). Hyperleptinemia Is Required for the Development of Leptin Resistance. *PLOS ONE*, 5(6), e11376-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011376>
- Kolaczynski, J. W., Ohannesian, J. P., Considine, R. V., Marco, C. C., & Caro, J. F. (1996). Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(11), 4162–4165.
- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., & Pollmächer, T. (2001). Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology*, 73(4), 243–247.
- Laque, A., Zhang, Y., Gettys, S., Nguyen, T.-A., Bui, K., Morrison, C. D., & Münzberg, H. (2013). Leptin receptor neurons in the mouse hypothalamus are colocalized with the neuropeptide galanin and mediate anorexigenic leptin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 304(9), E999–E1011. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00643.2012>
- Lawson, E. A., Miller, K. K., Blum, J. I., Meenaghan, E., Misra, M., Eddy, K. T., Herzog, D. B., & Klibanski, A. (2012). Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clinical Endocrinology*, 76(4), 520–525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04182.x>
- Lee, Y. H., Kim, Y.-B., Kim, K. S., Jang, M., Song, H. Y., Jung, S.-H., Ha, D.-S., Park, J. S., Lee, J., Kim, K. M., Cheon, D.-H., Baek, I., Shin, M.-G., Lee, E. J., Kim, S. J., & Choi, H. J. (2023). Lateral hypothalamic leptin receptor neurons drive hunger-gated food-seeking and consummatory behaviours in male mice. *Nature Communications*, 14(1), 1486. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37044-4>
- Lei, Y., Wang, D., Bai, Y., Nougaisse, J., Weintraub, N. L., Guo, M., & Lu, X.-Y. (2022). Leptin enhances social motivation and reverses chronic unpredictable stress-induced social anhedonia during adolescence. *Molecular Psychiatry*, 27(12), 4948–4958.
- Leininger, G. M., Jo, Y.-H., Leshan, R. L., Louis, G. W., Yang, H., Barrera, J. G., Wilson, H., Opland, D. M., Faouzi, M. A., Gong, Y., Jones, J. C., Rhodes, C. J., Chua Jr., S., Diano, S., Horvath, T. L., Seeley, R. J., Becker, J. B., Münzberg, H., & Myers Jr., M. G. (2009). Leptin Acts via Leptin Receptor-Expressing Lateral Hypothalamic Neurons to Modulate the Mesolimbic Dopamine System and Suppress Feeding. *Cell Metabolism*, 10(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.06.011>
- Li, X.-L., Aou, S., Oomura, Y., Hori, N., Fukunaga, K., & Hori, T. (2002). Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*, 113(3), 607–615. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00162-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00162-8)
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrão, A. B., Cizza, G., Wong, M.-L., Bongiorno, P. B., Chrousos, G. P., Karp, B., Allen, C., Flier, J. S., & Gold, P. W. (1997). Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function. *Nature Medicine*, 3(5), 575–579. <https://doi.org/10.1038/nm0597-575>
- Licinio, J., Negrão, A. B., & Wong, M. L. (2014). Plasma leptin concentrations are highly correlated to emotional states throughout the day. *Translational Psychiatry*, 4, e475. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.115>
- Liu, J., Garza, J. C., Bronner, J., Kim, C. S., Zhang, W., & Lu, X.-Y. (2010). Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology*, 207(4), 535–545.
- Lu, X.-Y., Kim, C. S., Frazer, A., & Zhang, W. (2006). Leptin: a potential novel antidepressant. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(5), 1593–1598.
- Macht, V. A., Vazquez, M., Petyak, C. E., Grillo, C. A., Kaigler, K., Enos, R. T., McClellan, J. L., Cranford, T. L., Murphy, E. A., & Nyland, J. F. (2017). Leptin resistance elicits depressive-like behaviors in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 60, 151–160.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., Kern, P. A., & Friedman, J. M. (1995). Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*, 1(11), 1155–1161. <https://doi.org/10.1038/nm1195-1155>
- McDuffie, J. R., Riggs, P. A., Calis, K. A., Freedman, R. J., Oral, E. A., DePaoli, A. M., & Yanovski, J. A. (2004). Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(9), 4258–4263.
- Milaneschi, Y., Lamers, F., Bot, M., Drent, M. L., & Penninx, B. W. J. H. (2017). Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biological Psychiatry*, 81(9), 807–814.
- Milaneschi, Y., Sutin, A. R., Terracciano, A., Canepa, M., Gravenstein, K. S., Egan, J. M., Vogelzangs, N., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., & Penninx, B. W. J. H. (2014). The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 1–10.
- Milos, G., Antel, J., Kaufmann, L.-K., Barth, N., Koller, A., Tan, S., Wiesing, U., Hinney, A., Libuda, L., Wabitsch, M., von Känel, R., & Hebebrand, J. (2020). Short-term metreleptin treatment of patients with anorexia nervosa: rapid on-set of beneficial cognitive, emotional, and behavioral effects. *Translational Psychiatry*, 10(1), 303. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00977-1>
- Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., Cheetham, C. H., Earley, A. R., Barnett, A. H., Prins, J. B., & O’Rahilly, S. (1997). Congeni-

- tal leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387(6636), 903–908. <https://doi.org/10.1038/43185>
- Morris, A. A., Ahmed, Y., Stoyanova, N., Hooper, W. C., De Staerke, C., Gibbons, G., Quyyumi, A., & Vaccarino, V. (2012). The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Biopsychosocial Science and Medicine*, 74(5), 483–488.
- Morton, G. J., & Schwartz, M. W. (2011). Leptin and the Central Nervous System Control of Glucose Metabolism. *Physiological Reviews*, 91(2), 389–411. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2010>
- Münzberg, H., Flier, J. S., & Bjørbaek, C. (2004). Region-Specific Leptin Resistance within the Hypothalamus of Diet-Induced Obese Mice. *Endocrinology*, 145(11), 4880–4889. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0726>
- Münzberg, H., Heymsfield, S. B., Berthoud, H.-R., & Morrison, C. D. (2024). History and future of leptin: Discovery, regulation and signaling. *Metabolism*, 161, 156026. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156026>
- Myers Jr., M. G., Münzberg, H., Leininger, G. M., & Leshan, R. L. (2009). The Geometry of Leptin Action in the Brain: More Complicated Than a Simple ARC. *Cell Metabolism*, 9(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.001>
- Oral, E. A., Simha, V., Ruiz, E., Andewelt, A., Premkumar, A., Snell, P., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., Reitman, M. L., & Taylor, S. I. (2002). Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *New England Journal of Medicine*, 346(8), 570–578.
- Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Henry, M. J., Nicholson, G. C., Kotowicz, M. A., & Berk, M. (2008). Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *Journal of Affective Disorders*, 107(1–3), 221–225.
- Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., & Collins, F. (1995). Effects of the obese Gene Product on Body Weight Regulation in ob/ob Mice. *Science*, 269(5223), 540–543. <https://doi.org/10.1126/science.7624776>
- Pereira-Miranda, E., Costa, P. R. F., Queiroz, V. A. O., Pereira-Santos, M., & Santana, M. L. P. (2017). Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(3), 223–233. <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1261053>
- Peters, T., Antel, J., Naaresh, R., Laabs, B.-H., Föcker, M., Albers, N., Bühlmeier, J., Hinney, A., Libuda, L., & Hebebrand, J. (2021). Suggestive Evidence for Causal Effect of Leptin Levels on Risk for Anorexia Nervosa: Results of a Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, Volume 12–2021. <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2021.733606>
- Petzold, A., van den Munkhof, H. E., Figge-Schlenk, R., & Korotkova, T. (2023). Complementary lateral hypothalamic populations resist hunger pressure to balance nutritional and social needs. *Cell Metabolism*, 35(3), 456–471.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.008>
- Rosenbaum, M., Goldsmith, R., Bloomfield, D., Magnano, A., Weimer, L., Heymsfield, S., Gallagher, D., Mayer, L., Murphy, E., & Leibel, R. L. (2005). Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(12), 3579–3586.
- Scott, M. M., Lachey, J. L., Sternson, S. M., Lee, C. E., Elias, C. F., Friedman, J. M., & Elmquist, J. K. (2009). Leptin targets in the mouse brain. *Journal of Comparative Neurology*, 514(5), 518–532. <https://doi.org/10.1002/cne.22025>
- Shanley, L. J., Irving, A. J., & Harvey, J. (2001). Leptin Enhances NMDA Receptor Function and Modulates Hippocampal Synaptic Plasticity. <http://www.jneurosci.org/cgi/content/full/5885>
- Shimomura, I., Hammer, R. E., Ikemoto, S., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1999). Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, 401(6748), 73–76.
- Sinha, G. (2014). Leptin therapy gains FDA approval. *Nature Publishing Group US New York*.
- Stieg, M. R., Sievers, C., Farr, O., Stalla, G. K., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 47–57. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.004>
- Ul-Haq, Z., MacKay, D. F., Fenwick, E., & Pell, J. P. (2014). Association between body mass index and mental health among Scottish adult population: A cross-sectional study of 37272 participants. *Psychological Medicine*, 44(10), 2231–2240. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002833>
- Vieira, D. B., Antel, J., Peters, T., Miehle, K., Stumvoll, M., Hebebrand, J., & Schlögl, H. (2022). Suggestive evidence for an antidepressant effect of metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Obesity Facts*, 15(5), 685–693.
- Villanueva, E. C., & Myers, M. G. (2008). Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *International Journal of Obesity*, 32(7), S8–S12. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.232>
- Vinkers, C. H., Kuzminskaite, E., Lamers, F., Giltay, E. J., & Penninx, B. W. J. H. (2021). An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 283, 139–146. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.01.051>
- von Schnurbein, J., Remy, M., Brandt, S., Manzoor, J., Kohlsdorf, K., Mahmood, S., Hebebrand, J., & Wabitsch, M. (2023). Positive effect of leptin substitution on mood and behaviour in patients with congenital leptin deficiency. *Pediatric Obesity*, 18(8), e13057.
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Medland, S. E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Hanscombe, K. B., Purves, K. L., Adan, R. A. H., Alfreðsson, L., Ando, T., ... Consortium, E. D. W. G. of the P. G. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51(8), 1207–1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
- Westling, S., Åhrén, B., Träskman-Bendz, L., & Westrin, Å. (2004). Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 81(1), 41–48.
- Yamada, N., Katsuura, G., Ochi, Y., Ebihara, K., Kusakabe, T., Hosoda, K., & Nakao, K. (2011). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*, 152(7), 2634–2643.
- Yang, K., Xie, G., Zhang, Z., Wang, C., Li, W., Zhou, W., & Tang, Y. (2007). Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1 β , tumour necrosis factor- α and leptin and their correlation in depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(3), 266–273.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- Zhao, S., Zhu, Y. I., Schultz, R. D., Li, N., He, Z., Zhang, Z., Caron, A., Zhu, Q., Sun, K., & Xiong, W. (2019). Partial leptin reduction as an insulin sensitization and weight loss strategy. *Cell Metabolism*, 30(4), 706–719.



Foto: S. Raspe

Gabriela Neubert da Silva

Europäisches Neurowissenschaftliches Institut (ENI-G)
Eine gemeinsame Initiative der Universitätsmedizin Göttingen und des Max Planck Instituts für Naturwissenschaften
European Neuroscience Institute
A Joint Initiative of the University Medical Center Göttingen and the Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences

Grisebachstr. 5
37077 Göttingen

g.neubert@eni-g.de

Gabriela Neubert da Silva erwarb ihren Bachelor-Abschluss in Biomedizin an der Universität von Paraná in Brasilien, wo ihr Interesse für Neuroendokrinologie geweckt wurde. Anschließend absolvierte sie an derselben Einrichtung einen Master-Studiengang in Pharmakologie mit Schwerpunkt auf der Neurotoxikologie von endokrinen Disruptoren. Danach arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Albert Einstein College of Medicine (USA), um ihre Fachkenntnisse in den Neurowissenschaften zu vertiefen. Vor kurzem trat Gabriela dem Brain-Body Interactions Lab am Europäischen Neurowissenschaftlichen Institut in Göttingen bei, um Geschlechtsunterschiede bei Leptin-Signalsystemen in Tiermodellen zu untersuchen.

Gabriela Neubert da Silva received her bachelor's degree in biomedicine at University Federal of Paraná in Brazil, a period that sparked her interest in neuroendocrinology. She then pursued her master's degree in pharmacology at the same institution, focusing on the neurotoxicology of endocrine disruptors. She moved on to work as a research assistant at Albert Einstein College of Medicine (US) to deepen her expertise in neuroscience. Gabriela recently joined the Brain-Body Interactions Lab at the European Neuroscience Institute in Göttingen to study sex differences of leptin signalling systems in animal models.



Foto: S. Kimmel

Dr. Anne Petzold

Europäisches Neurowissenschaftliches Institut (ENI-G)
Eine gemeinsame Initiative der Universitätsmedizin Göttingen und des Max Planck Instituts für Naturwissenschaften
European Neuroscience Institute
A Joint Initiative of the University Medical Center Göttingen and the Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences

Grisebachstr. 5
37077 Göttingen

a.petzold@eni-g.de

ORCID: 0000-0003-3558-9014

Dr. Petzold studierte Philosophie und Neurowissenschaften an der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg, bevor sie für ihre Doktorarbeit an das Imperial College London (Großbritannien) wechselte, um die molekularen Grundlagen von Schlaf zu untersuchen. Nach ihrer Postdoc-Tätigkeit am Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung und an der Universität zu Köln gründete sie das Brain-Body Interactions Lab am European Neuroscience Institute in Göttingen. Ihre Arbeit konzentriert sich auf die neuronalen Schaltkreise, die bedürfnisgerechtes Verhalten ermöglichen, unter gesunden und pathologischen Bedingungen.

Dr. Anne Petzold studied philosophy and neuroscience at Otto-von-Guericke University in Magdeburg, before moving on for her PhD studies to Imperial College London (UK) to work on the molecular genetics of sleep. After her postdoctoral studies at the Max Planck Institute for Metabolism Research and the University of Cologne, she started the Brain-Body Interactions Lab at the European Neuroscience Institute in Göttingen. Her work focuses on the neural circuits that enable behavioural adaptation according to bodily signals under healthy and pathological conditions in preclinical animal models.

Wissenschaftlicher Beitrag

Jessica Grunwald^{1,2}, Alexander Gail^{1,3,4*}

Frontoparietale Netzwerke zur Planung zielgerichteter Arm- und Ganzkörperbewegungen

Abstract

Humans and nonhuman primates are capable of surviving in and interacting with highly complex environments and can adapt to different situations flexibly. This includes the capacity to work towards goals that are further away in time or in space. To implement such goal-directed behavior, the individual constantly has to decide between different options, to plan and to execute movements. In a natural context, many factors are behaviorally relevant simultaneously. To understand the underlying neural representations of the various cognitive decision factors, it is helpful to study them in isolation in tightly controlled experimental settings. At the same time, we are interested in how multiple decision factors are integrated to achieve cognitive control during more complex natural behaviors. We therefore study the same cortical circuits during free movements in settings with high ecological relevance. With their expanded association cortices in the parietal and frontal lobes, nonhuman primates, such as rhesus macaques, are a most valuable model to test cognitive control at the neurophysiological level. Understanding how frontoparietal networks achieve context-sensitive control of behavior when interacting with our environment is key to understanding a fundamental organization principle of our brain. At the same time, it helps the goal of designing high-performance neuroprosthetic devices for patients with movement deficits.

Keywords: movement planning, brain-computer interface, decision-making, spatial cognition, natural neuroscience

Zusammenfassung

Menschen und Primaten sind in der Lage in einer komplexen Umwelt zu überleben, zu interagieren und sich flexibel an unterschiedliche Situationen anzupassen. Das beinhaltet auch auf Ziele hinzuarbeiten, die zeitlich oder räumlich weiter entfernt sind. Um zielgerichtet handeln zu können, müssen sich Individuen kontinuierlich zwischen Optionen entscheiden, Bewegungen planen und korrekt ausführen. In einem natürlichen Kontext beeinflussen viele Faktoren gleichzeitig das gezeigte Verhalten. Um die neuronalen Repräsentationen zu verstehen, die den verschiedenen kognitiven Faktoren einer Entscheidung zugrunde liegen, ist es nützlich diese isoliert in präzise kontrollierten Experimenten zu untersuchen. Gleichzeitig wollen wir verstehen, wie mehrere Faktoren gleichzeitig in komplexe, natürliche Verhaltensweisen einbezogen werden. Dafür untersuchen wir die gleichen kortikalen Netzwerke in freibeweglichen, ökologisch relevanten Kontexten. Durch ihre hoch entwickelten

Parietal- und Frontallappen sind Primaten, wie zum Beispiel Rhesusaffen, ein wertvoller Modellorganismus um kognitive Kontrolle auf neuronaler Ebene zu untersuchen. Damit wir die grundlegende Organisation unseres Gehirns verstehen können, ist es notwendig zu verstehen wie frontoparietale Netzwerke kontext-spezifisch unser Verhalten kontrollieren. Gleichzeitig helfen diese Erkenntnisse leistungsstarke Neuroprothesen für Patienten mit motorischen Defiziten zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Bewegungsplanung, Entscheidungsfindung, Gehirn-Computer-Schnittstelle, Handlungsplanung, naturnahe Neurowissenschaften

Was beeinflusst Handlungsplanung und wie können wir das untersuchen?

Tagtäglich führen wir unzählige Handlungen aus, die mehr oder weniger weitreichende Konsequenzen haben, von Alltäglichkeiten, wie dem Gang zur Kaffeemaschine, bis hin zu großen Entscheidungen, wie der Berufswahl oder einem Umzug. Alltagsentscheidungen mögen trivial erscheinen, die zugrundeliegenden Entscheidungsfindungsprozesse und die dafür nötige detaillierte Handlungsplanung und -ausführung sind aber komplexe Aufgaben für unser Gehirn. Ein Beispiel: Sie stehen in der Küche und wollen eine Tasse aus dem Schrank holen. Zunächst muss unter den vielen Optionen eine geeignete Tasse und deren Position identifiziert werden. Während der sich ständig ändernden Körperhaltung und Position der Hand im Verlauf der Bewegung muss das Handlungsziel überwacht und aktualisiert werden. Dies geschieht eventuell ohne präzise visuelle Information, falls wir beim Greifen bereits woanders hinschauen. Zusätzlich müssen weitere Handlungsschritte geplant und parallel ausgeführt werden, wie das Öffnen der Schranktür, um sich schrittweise dem übergeordneten Ziel anzunähern. Diese Handlungsabfolge planen wir oft schon, bevor wir die Küche überhaupt betreten.

All diese für sich genommen schon anspruchsvollen neuro-computationalen Leistungen muss unser Gehirn orchestrieren, damit wir zielgerichtet mit unserer Umwelt interagieren können. Dabei ist die Frage offen, wie Neurone besonders in frontalen und parietalen Bereichen des Gehirns zusammenarbeiten, um diese einzelnen Fähigkeiten in eine erfolgreiche Handlungsplanung zu integrieren oder, allgemeiner formuliert, um eine gegebene sensorische Reizsituation durch kognitive Kontrolle in eine dem Verhaltenskontext und dem übergeordneten Handlungsziel angepasste Bewegung zu übersetzen.

Um neuronale Grundlagen der Handlungsplanung und kognitiven Kontrolle zu verstehen, analysieren wir unter anderem die Aktivität des dorsalen prämotorischen Kortex (PMd), des primären Motorkortex (M1) und der parietalen Armbewegungsregion (PRR) im zerebralen Kortex von Rhesusaffen (Abb. 1A). Während Experimente mit menschlichen Probanden für gewöhnlich auf nicht-invasive Messmethoden beschränkt sind, erlauben uns tierexperimentelle Ansätze Messungen der neuronalen Aktivität mit einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung. Eine hohe Auflösung ist notwendig, um die hochgradige Selektivität einzelner Nervenzellen für spezifische Aspekte der Handlung darzustellen, zum Beispiel der Richtung einer Armbewegung (Abb. 1B). Durch ihre evolutionäre Nähe zu uns Menschen und ihre ausgeprägten Fähigkeiten zur kontextabhängigen Handlungsplanung haben sich insbesondere Rhesusaffen über Jahrzehnte als bestens geeignetes Tiermodell herausgestellt, um höhere kognitive Funktionen zu untersuchen und die Ergebnisse auf das menschliche Gehirn zu übertragen.

* Corresponding author: Alexander Gail

agail@gwdg.de

1 Forschungsgruppe Sensomotorik, Abteilung Kognitive Neurowissenschaften, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

2 Göttinger Graduiertenzentrum für Neurowissenschaften, Biophysik und Molekulare Biowissenschaften;

3 Fakultät für Biologie und Psychologie, Göttingen

4 Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience, Göttingen

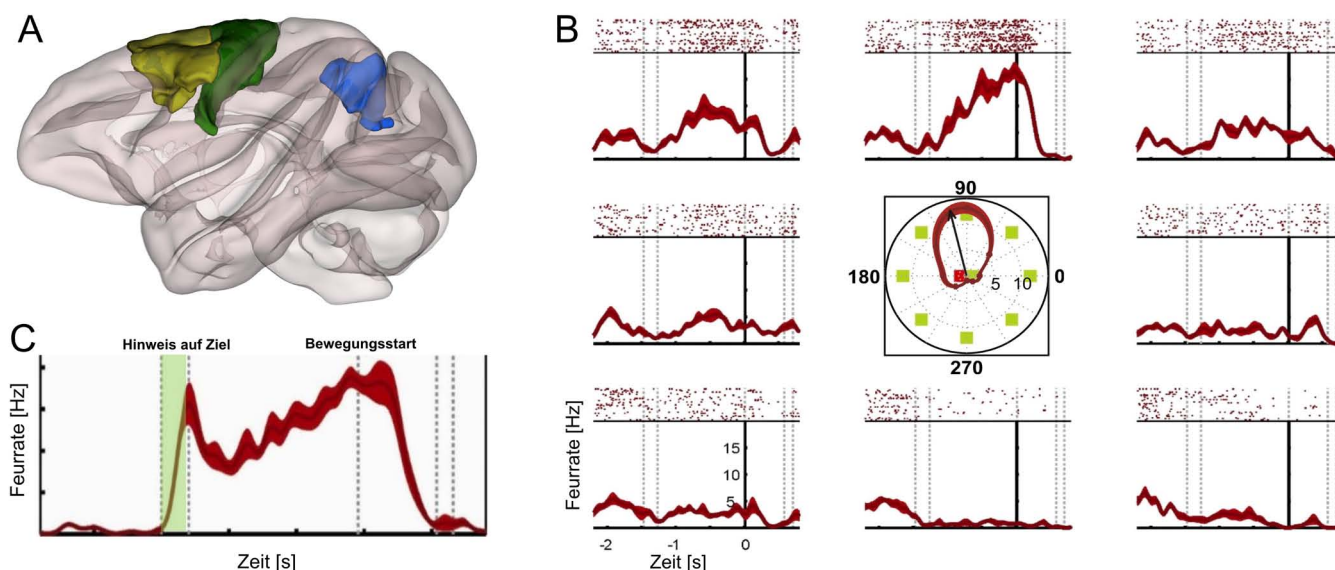


Abbildung 1: Frontoparietale sensomotorische Areale für zielgerichtete Armbewegungen.

A Schematisches Gehirn eines Rhesusaffen. Hervorgehoben sind die hier relevanten Gehirnbereiche: dorsaler prämotorischer Kortex (gelb), primärer Motorkortex (grün) und parietale Armbewegungsregion (blau). Grafik: Vladyslav Ivanov, erstellt mit AFNI_25.2.18, <https://afni.nimh.nih.gov/>, angepasst. **B** Beispiel für Richtungsselektivität in einem PRR Neuron. Der Affe führte Armbewegungen zu je einem von acht Zielen aus (grüne Kästchen). Je nach Richtung der Armbewegung verändert sich die Feuerrate von richtungsselektiven Neuronen. Das dargestellte Neuron bevorzugt eine Bewegung nach oben (90°). **C** Beispiel für erhöhte Aktivität in Neuronen während der Planungsphase. Zuvor wurde die Zielposition kurz gezeigt (Hinweisreiz; grüne Schattierung). In der Phase ohne jegliche visuelle Information behalten die Neurone, an deren bevorzugter Position das Ziel gezeigt wurde, ihre erhöhte Feuerrate bei, bis die Bewegung zum Ziel ausgeführt wird.

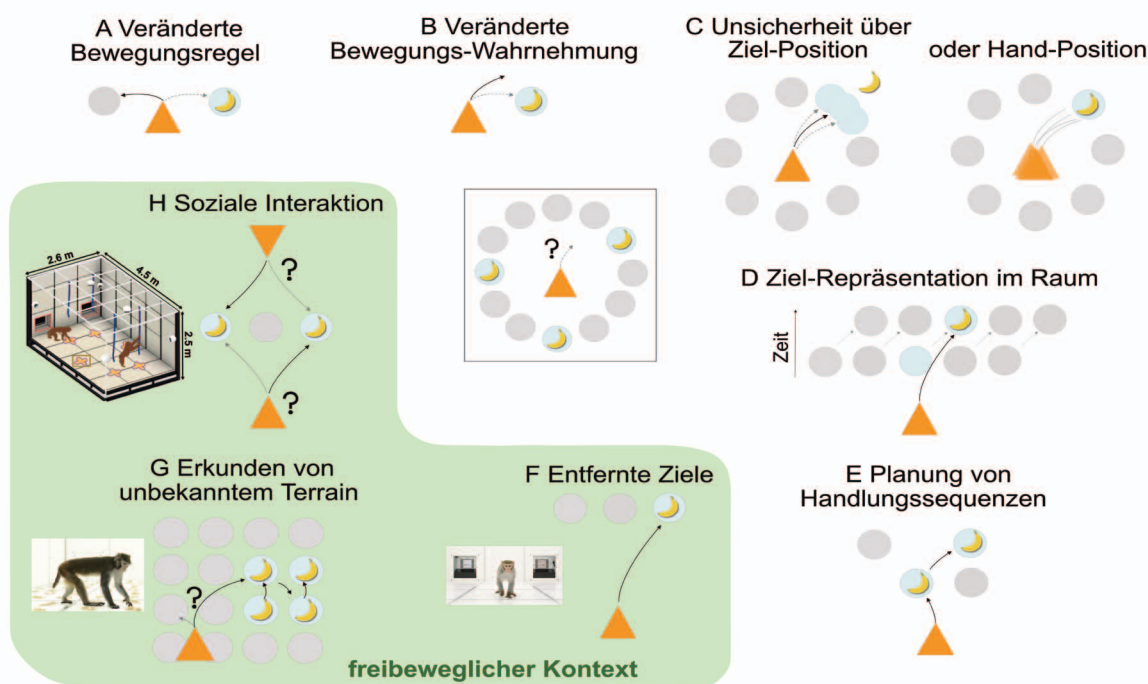


Abbildung 2: Konzeptionelle Darstellung der verschiedenen Experimente.

In verschiedenen Versuchsanordnungen untersuchen wir, wie frontoparietale Bereiche des Gehirns im Primaten dazu beitragen, kontextabhängig zielgerichtete Bewegungen auszuwählen, zu planen und auszuführen. Dabei werden jeweils spezifische Handlungsaspekte gezielt experimentell kontrolliert: **A** Bewegungen können die Anwendung abstrakter Regeln erfordern, zum Beispiel eine Bewegung nach links auszuführen in Reaktion auf einen Reiz auf der rechten Seite. **B** Visuelle Wahrnehmung der Bewegung kann verändert werden, zum Beispiel durch rotierte oder spiegelverkehrte sensorische Rückmeldung über die eigene Bewegung. **C** Die Position des Zieles oder der eigenen Hand kann ungenau dargestellt werden. **D** Die relative Position von Objekten im Raum kann mit der Zeit verändert werden. **E** Mehrere Ziele können gezeigt werden, so dass die Bewegungen dorthin gleichzeitig oder nacheinander geplant werden können. **F** Ziele können weiter entfernt positioniert werden, so dass Ganzkörperbewegungen nötig sind. **G** Futterstellen können in einem unbekannten Muster verteilt werden, so dass ein aktives Erkunden der Umwelt nötig ist. **H** Mehrere Individuen können in der gleichen Umwelt agieren, so dass soziale Koordination nötig ist. (Grafik: Dr. Zurna Ahmed) **F-H** Das Verhalten und die neuronale Aktivität freibeweglicher Affen im Kontext naturnaher Verhaltensweisen können in unserem hochgradig modular konfigurierbaren Untersuchungsraum (Exploration Room) untersucht werden.

Im Sinne eines reduktionistischen Ansatzes und aufgrund methodischer Einschränkungen wurde das frontoparietale Netzwerk über Jahrzehnte nur mit stark vereinfachten und auf Augen- oder die Vorderextremitäten beschränkten Körperbewegungen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Neurone in einer Unterregion von M1 maßgeblich an der Ausführung von Armbewegungen beteiligt sind, während PMd und PRR zusätzlich zu Armbewegungssteuerung in der Handlungsauswahl und Bewegungsplanung involviert sind. Neurone in diesen Regionen sind selektiv für verschiedene Bewegungsrichtungen (Georgopoulos et al., 1982; Abb. 1B) und anderer kinematischer Parameter. Die meisten der Neurone bleiben auch in der Planungsphase einer gedächtnis-gestützten Bewegung aktiv, d.h., nachdem das Ziel der Bewegung einmal kurz angezeigt wurde, dann aber nicht mehr durch einen visuellen Reiz erkennbar ist (Abb. 1C). Dabei kann diese erhöhte Aktivität in der Planungsphase auch mehrere mögliche Ziele repräsentieren, bevor die endgültige Position des Zieles offenbart wird (Cisek & Kalaska, 2005; Klaes et al., 2011; Suriya-Arunroj & Gail, 2019) oder wenn diese Ziele nacheinander berührt werden müssen (Shanечи et al., 2012; Zimnik & Churchland, 2021).

Mit unseren Experimenten untersuchen wir die Rolle dieser Gehirnareale in Handlungs- und Bewegungsplanung in verschiedenen Verhaltenskontexten. Befunde aus experimentell stark kontrollierten Versuchsanordnungen dienen uns dabei als Grundlage, um Verhalten in komplexeren natürlichen Kontexten zu verstehen. Die Experimente haben gemeinsam, dass die Tiere sich für das richtige räumliche Ziel entscheiden und dieses physisch erreichen müssen (Abb. 2). Dabei kann es möglich sein, dass sie abstrakte Regeln anwenden oder ihre Bewegungsmuster anpassen müssen, um die Position des Zieles zu treffen, die nur mittelbar durch die sensorische Information angezeigt wird (Abb. 2A-B). Die Zielposition kann auch absichtlich ungenau sein, sich während der Handlungsplanung verändern oder nur durch eine Sequenz von Handlungen erreichbar sein (Abb. 2C-E). Durch die technischen Möglichkeiten drahtloser Aufzeichnungen in frei-beweglichen Tieren und hochpräziser Bewegungsanalysen mit Hilfe KI-basierter Videoauswertungen können wir mittlerweile auch die Planung von gezielten Laufbewegungen zu weiter entfernten Zielen und aktive Futtersuchaufgaben in der freien Fläche untersuchen und dabei einen sozialen Kontext durch ein zweites Tier herstellen (Abb. 2F-H)

Wie passen wir Bewegungspläne an veränderte Regeln oder verändert wahrgenommene Umwelten an?

Eine zentrale Funktion von kognitiver Kontrolle besteht darin, flexibel und an den Verhaltenskontext angepasst auf äußere Reize zu reagieren. Dafür ist es wichtig, Verknüpfungen zwischen sensorischen Informationen und den passenden motorischen Aktionen zu etablieren. Wenn Handlungen nach einer neuen Regeln ausgeführt werden müssen oder Handlungen nicht mehr die geplante Wirkung erzeugen, können Verknüpfungen angepasst oder hinzugefügt werden (Shadmehr et al., 2010).

Frühere Studien zeigten, dass Aktivität im parietalen Kortex die Position eines Bewegungszieles widerspiegelt, selbst wenn das tatsächliche Ziel durch eine gelernte Regel oder durch eine Verfälschung der Sehinformation von der gezeigten Position abweicht, also Bewegungsziel und Hinweisreiz räumlich inkongruent sind (Gail & Andersen, 2006; Kuang et al., 2016). Im ersten Fall hatten Rhesusaffen eine Regel erlernt, nach der sie eine Armbewegung entgegengesetzt der angezeigten Richtung machen mussten („Anti“ Bedingung). Im zweiten Fall wurde die Armbewegung spiegelverkehrt wiedergegeben, so dass eine Bewegung nach links scheinbar nach rechts ging („Prisma“ Be-

dingung). Beide Bedingungen erfordern Flexibilität und das Erlernen einer alternativen Reiz-Reaktions-Assoziation, neben der Standardbedingung mit identischem (und damit kongruentem) Hinweisreiz und Bewegungsziel. Die beiden alternativen Bedingungen haben gemeinsam, dass die Armbewegung in die entgegengesetzte Richtung zum Hinweisreiz gemacht werden muss, um die Zielposition zu erreichen. Sie unterscheiden sich darin, dass nur im Fall des Umkehrprismas ein neues Vorhersagemodell über die sensorischen Konsequenzen der Handlung erlernt werden muss.

Eine Analyse der neuronalen Dynamiken im posterioren parietalen Kortex zeigte, dass die inkongruente Abbildung zwischen Reiz und Reaktion in der Anti- und der Prisma-Bedingung auf unterschiedliche Weise bewerkstelligt wird. Reduziert man den hochdimensionalen neuronalen Zustandsraum der neuronalen Dynamik mit Hilfe einer Hauptkomponentenanalyse auf einige wenige Dimensionen, dann kann die Varianz der neuronalen Aktivität in der Standardbedingung ähnlich gut durch die Hauptkomponenten der Anti-Bedingung erklärt werden, wie durch die eigenen Hauptkomponenten. In der Prisma-Bedingung ist das nicht der Fall (Abb. 3A). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass existierende neuronale Netzwerke mehr oder weniger unverändert dazu genutzt werden können, existierende Motorreaktionen mit einem anderen Reiz zu verknüpfen, wenn die veränderte Reiz-Reaktionszuordnung anhand einer abstrakten gelernten Regel durch kognitive Kontrolle erfolgt. Wenn allerdings das visuelle Feedback nicht mehr mit den Handlungen übereinstimmt und im Rahmen der Neuordnung durch sensomotorische Adaptation ein neues Vorhersagemodell gelernt werden muss, erzeugt dies offenbar eine veränderte Netzwerkstruktur im parietalen Kortex (Guo et al., 2025).

Werden sensomotorische Lerneffekte, wie im Fall des Prismas, durch die Manipulation visueller Rückmeldung über die eigene Bewegung ausgelöst, entsteht neben dem Vorhersagefehler über die sensorische Konsequenz der Bewegung zusätzlich auch eine Diskrepanz zwischen der (nach wie vor unveränderten) propriozeptiven Rückmeldung unserer Muskeln und der experimentell manipulierten visuellen Rückmeldung. Um den Anteil der Adaptation zu untersuchen, der unabhängig von dieser Diskrepanz rein auf der veränderten visuellen Rückmeldung beruht, trainierten wir Rhesusaffen, Cursorbewegungen mit Hilfe einer Gehirn-Computer-Schnittstelle (BCI) zu kontrollieren. Dabei wird die Bewegung eines Cursors nicht über physische Armbewegungen ausgelöst, sondern durch direkte Auswertung der neuronalen Aktivität.

Manipuliert man nun das visuelle Feedback über die durchgeführte Bewegung experimentell, indem man zum Beispiel die Cursorbewegung um einen Winkel von 30° rotiert, werden die Bewegungsbahnen zunächst gekrümmt, weil das Tier den induzierten Fehler im Verlauf der Bewegung korrigieren muss. Im Verlauf wiederholter Durchgänge adaptiert das Gehirn und die Bewegungstrajektorien verlaufen wieder geradliniger zum Ziel (Adaptation). Sobald die Bewegungsrichtung der Hand nicht mehr manipuliert wird, kommt es zunächst zu einer Abweichung der ausgeführten Armbewegung entgegen der Rotationsrichtung (negativer Nacheffekt), die mit der Zeit korrigiert wird (Re-Adaptation) (Abb. 3B).

Die neuronalen Ergebnisse lieferten zwei Befunde. Erstens, Lernveränderungen waren nicht nur in den Neuronen des motorischen Kortex festzustellen, die die Bewegung über das BCI kontrollierten, sondern auch in unabhängigen Neuronenpopulationen im motorischen und im parietalen Kortex, die keinen direkten Einfluss auf die Bewegungsausführung hatten. Zweitens, die parietalen wie die frontalen Neurone spiegelten das korrigierte Bewegungskommando wieder, nicht das visuelle Ziel oder die beobachtbare Cursorbewegung. Die Ergebnisse zeigen,

dass Bewegungsplanung und -ausführung ohne propriozeptive Information schnell an veränderte visuelle Bedingungen adaptiert und dass dafür frontale und parietale Netzwerke in äquivalenter Weise angepasst werden (Ferrea et al., 2025).

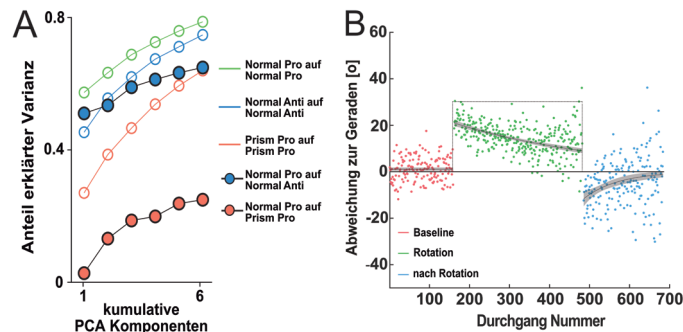


Abbildung 3: Frontoparietale Netzwerke passen sich an veränderte Umwelten an. **A** Dargestellt sind die Ähnlichkeit der neuronalen Zustandsräume im Parietalkortex in verschiedenen Verhaltenskontexten, das heißt, wie gut die mit der Hauptkomponentenanalyse bestimmten Hauptkomponenten die neuronale Aktivität innerhalb und zwischen Versuchsbedingungen erklären können (grün: Kontrollbedingung, blau: Anti, rot: Prisma). Die sechs Hauptkomponenten aus der Anti-Bedingung konnten vergleichbar viel neuronale Varianz in der Kontrollbedingung erklären (blau gefüllt vs. blau leer), die Komponenten der Prisma-Bedingung hingegen deutlich weniger (rot gefüllt vs. rot leer). Graphik aus: Guo et al., 2025; angepasst. **B** Dargestellt sind die Bewegungsfehler in einem Adaptationsexperiment mit Gehirn-Computer-Schnittstelle. Durch verfälschte visuelle Rückmeldung über die eigene Bewegung entsteht zunächst ein Fehler in der Bewegungsausführung entsprechend der Manipulation, der durch Adaptation abnimmt (grün). Nach Wegnahme der Manipulation zeigt sich die Adaptation durch einen negativen Nacheffekt, der mit der Zeit ausgewaschen wird (blau). Grafik aus Ferrea et al., 2025; angepasst.

Welchen Einfluss haben ungenaue Informationen über die Position des Zieles oder der eigenen Hand auf die Bewegungsplanung?

Inwieweit spiegeln Bewegungsplanungsareale Start- und Zielposition einer Bewegung wider und in welcher Phase der Bewegungsplanung wird die jeweilige Information hauptsächlich genutzt? Wir untersuchten diese Frage mit Experimenten, bei denen entweder die Information über die aktuelle Hand- oder die Zielposition absichtlich räumlich unsicher gemacht wurden (Amann et al. 2025). In einer Bedingung wurden zufällig um das Ziel verteilte Hinweisreize statt der exakten Zielposition gezeigt. In der anderen Bedingung wurde die Handposition statt durch einen punktgenauen Cursor durch eine sich bewegende Punktwolke symbolisiert. Um überlagernde Effekte aus propriozeptiven Informationen über die Handposition auszuschließen, wurde die Handbewegung mit Hilfe einer Gehirn-Computer-Schnittstelle gesteuert.

Die ungenaue visuelle Information wirkte sich auf das Verhalten und auf die neuronale Kodierung in konsistenter Weise aus. Die Trefferquote der Affen reduzierte sich mit ungenauer gegenüber verlässlicher visueller Information, während sich Reaktionszeit und Bewegungsdauer erhöhten. Eine ungenaue Zielposition verstärkte zusätzlich Fehler in der Anfangs- und Endbewegungsrichtung, ein Anzeichen dafür, dass die Bewegung unpräziser geplant wurde und es schwieriger ist die Bewegungsrichtung zu korrigieren. Auf der neuronalen Ebene zeigt sich, dass eine ungenaue Zielposition besonders am Anfang der Bewegungsplanung einen Einfluss auf die neuronale Aktivität in den motorischen Arealen PMd und M1 hat (Abb. 4A). Ungenaue visuelle Information über

die Handposition (bei fehlender propriozeptiver Information) in dessen beeinflusst die neuronale Repräsentation gegen Ende der Bewegungsplanung und während der Bewegungsausführung (Abb. 4B). Die Befunde sprechen dafür, dass in der frühen Phase der Bewegungsplanung hauptsächlich die Information über das Ziel maßgeblich ist, in der späteren Phase dann Information über den aktuellen Zustand des Körpers, als Ausgangspunkt für die anstehende Bewegung (Amann et al., 2025).

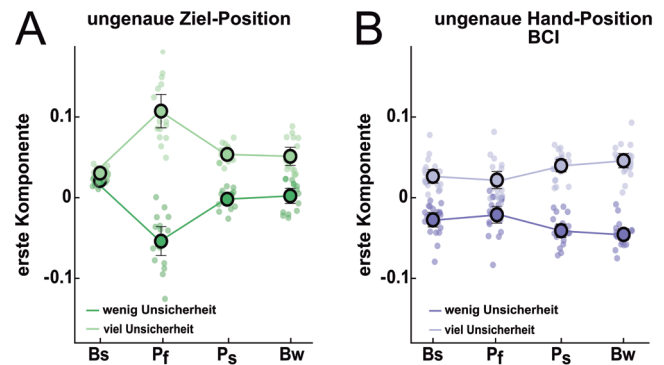


Abbildung 4: Einfluss von ungenauen visuellen Informationen auf die Dekodierbarkeit der neuronalen Aktivität. Dargestellt ist der Zeitverlauf der ersten Unsicherheits-Komponente, wenn die Ziel- oder Handposition ungenau dargestellt wurde. **A** Das Level an Unsicherheit über die genaue Zielposition beeinflusst neuronale Aktivität in der frühen Planungsphase. **B** Ungenaue Informationen über die Hand-Position beeinflusst besonders das Ende der Planungsphase und die Bewegungsphase. Bs = Baseline Phase; Pf = frühe Planungsphase; Ps = späte Planungsphase; Bw = Bewegungsphase. Beide Graphiken aus Amann et al., 2025; angepasst.

In welchem räumlichen Bezugssystem werden Arm-bewegungen im frontoparietalen Netzwerk geplant und schließt dies auch entfernte Ziele mit ein?

Positionen, zum Beispiel ein Bewegungsziel, werden in einem räumlichen Bezugssystem („Koordinatensystem“) beschrieben. In parietalen Hirnbereichen werden Ziele für eine Armbewegung vorwiegend in Koordinaten relativ zur Blickrichtung des Tieres (Batista et al., 1999) oder relativ zur Startposition der Hand (Andersen & Cui, 2009) kodiert. In beiden Fällen handelt es sich um Koordinaten relativ zum eigenen Körper (egozentrisch). Es gibt jedoch Situationen, in denen es kognitiv einfacher ist, sich ein Bewegungsziel relativ zu einer anderen Position im Raum (allozentrisch) zu merken, zum Beispiel, wenn wir uns selbst in Bewegung befinden. Damit stellt sich die Frage, ob räumliche Bezugssysteme im Parietalkortex grundsätzlich egozentrisch sind oder je nach kognitiver Anforderung auch allozentrisch sein können (Bharmuria et al., 2025; Fiehler & Karimpur, 2023; Filimon, 2015).

Um dies zu prüfen, haben wir Rhesusaffen auf eine gedächtnisgeführte Bewegungsplanungsaufgabe trainiert, in der sich die Tiere ein Bewegungsziel relativ zu einem zuvor kurz gezeigten Referenzobjekt merken mussten. Das Objekt bestand aus einer horizontalen Reihe von Boxen auf dem Bildschirm und erschien später wieder auf dem Bildschirm, allerdings unvorhersehbar, entweder an derselben Stelle oder nach links oder rechts verschoben. Erst jetzt konnten die Tiere die eigentliche Armbewegung zu der gemerkten Box planen. Bei einer allozentrischen (objektzentrierten) Positionskodierung sollte die räumliche Selektivität der Neurone für die einzelnen Boxen gleichbleiben, egal wo auf dem Bildschirm das Objekt gezeigt wird. Bei einer egozentrischen Kodierung sollten die Aktivitätsmuster für die

Boxen sich verändern, je nachdem an welcher Stelle auf dem Bildschirm sie projiziert werden.

Die Ergebnisse zeigten, entgegen der bisherigen Sicht, dass beide Formen der Kodierung in den gleichen Neuronenpopulationen möglich sind. Während der Merkphase überwog in beiden Gehirnbereichen eine allozentrische Kodierung des Ziels, während der Planungsphase wechselte die neuronale Aktivität zu einer egozentrischen Repräsentation des Zieles (Abb. 5A). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Art der Kodierung weniger vom spezifischen Hirnareal abhängt, als vielmehr von der kognitiven Anforderung, die momentan vorliegt (Taghizadeh et al., 2024).

Eine weitere offene Frage ist, wie weit räumliche Bezugssysteme reichen. Aus methodischen Gründen konnte lange nicht untersucht werden, ob weiter entfernte Bewegungsziele außerhalb der unmittelbaren Reichweite des Tieres in denselben Hirnarealen repräsentiert sind wie die bereits gut nachgewiesenen Bewegungsziele innerhalb der Reichweite. Neuropsychologische Befunde legen zum Teil eine anatomisch getrennte Repräsentation von körpernahen und -fernen raumkognitiven Bereichen nahe (van der Stoep et al., 2016).

Um die Repräsentation von körperfernen Bewegungszielen im frontoparietalen Netzwerk zu untersuchen, haben wir Methoden entwickelt, um neuronale Aktivität in freibeweglichen Tie-

ren kabellos aufzuzeichnen (Ahmed et al., 2022). Kabellose Aufzeichnungen können zum einen mit Hilfe von Kiosksystemen (Berger et al., 2018; Calapai et al., 2017) genutzt werden, um Rhesusaffen in ihrer gewohnten Haltungsumgebung kognitiv zu testen (Hansmeyer et al., 2023). Zum anderen konnten wir kombinierte Lauf- und Armbewegungen untersuchen, wenn sich die Tiere einige Schritte frei zu einem vorher angezeigten Ziel hin bewegten und wir währenddessen in mehreren frontoparietalen Hirnarealen neuronale Aktivität erfassten (Berger et al., 2020). In PMd und PRR erlaubte die neuronale Aktivität entfernte und körpernahe Bewegungsziele genauso gut zu dekodieren (Abb. 5B). Diese Befunde belegen, dass sowohl parietale wie auch prämotorische Planungsareale, die eigentlich als Armbewegungsareale gelten, nahe und fernegelegene Ziele repräsentieren, obwohl die fernegelegenen Ziele zunächst eine Laufbewegung zur Annäherung erfordern.

Wie sind frontoparietale neuronale Netzwerke in Entscheidungs-, Planungs- und Bewegungsprozesse während des Laufens involviert?

Die bisher diskutierten Experimente geben uns eine gute Grundlage Verhalten und Gehirnaktivität im Kontext experimentell stark kontrollierter, einfacher Armbewegungen zu verstehen. Die Experimente zeigen gleichzeitig, dass dieselben Hirnareale an deutlich komplexeren Ganzkörperbewegungen beteiligt sind. Wir haben einen neuartigen Untersuchungsraum etabliert, um dies näher zu untersuchen. Die Primaten können sich komplett frei bewegen, während ihr Verhalten von mehreren Kameras aus verschiedenen Richtungen in 3D erfasst wird (Exploration Room). Ähnlich wie in den Experimenten von Berger et al. (2020) messen wir neuronale Aktivität von mehreren hundert Elektroden kabellos. Der Raum kann für unterschiedlichste Versuchsanordnungen konfiguriert werden.

In einer ersten Studie im Exploration Room haben wir das Futter-Suchverhalten von Rhesusaffen analysiert (Shahidi et al., 2026). Die Tiere suchten freibestimmt in der gesamten Raumfläche versteckte Futterquellen. Wir untersuchten, wie Rhesusaffen die für die Bewegungen aufgewendete Energie möglichst gering halten, während sie trotzdem Informationen über ihre Umwelt sammeln, um Erfolg bei der Futtersuche zu haben. Dafür wurden rund 100 Futterstationen im Raum aufgebaut. Nur in einem Bruchteil davon wurde für die Tiere nicht erkennbar Futter versteckt. Die Ergebnisse zeigen, dass Affen bevorzugt kürzere Distanzen zwischen nacheinander untersuchten Stationen zurücklegten, besonders wenn die Futtersuche an einer Station erfolgreich war. Sie nahmen aber durchaus zwischendurch immer wieder auch längere Wege in Kauf, um entferntere Bereiche des Raumes zu explorieren (Abb. 6). Diese Ergebnisse legen nahe, dass Rhesusaffen aktiv Informationen über ihre Umwelt suchen und Informationsgehalt, Erfolg bei der Futtersuche und Reduktion des Energieaufwandes für Futtersuchentscheidungen gegeneinander abwägen. Die statistischen Eigenschaften ähneln dabei Mustern, die auch bei vielen Wildtierarten berichtet wurden, was dafür spricht, dass solche Labor-basierten Versuchsanordnungen naturnahe Verhaltensweisen hervorbringen können (Shahidi et al., 2026).

Die Versuchsanordnung des Exploration Room erlaubt uns, Stück für Stück naturnähere Verhaltensweisen in quantitativ detailliert überprüfbar Laborversuchen darzustellen. Damit eröffnen sich neue Möglichkeiten, komplexes, zielgerichtetes Verhalten mit hoher ökologischer Relevanz in nichthumanen Primaten zu untersuchen. Dazu zählen Entscheidungen und Anpassung der Zielorientierung von Laufrichtungen während fortlaufender Bewegungen. Mit ähnlichen experimentellen Designs wie bei Shahidi et al. (2026) können wir auch die neuronalen

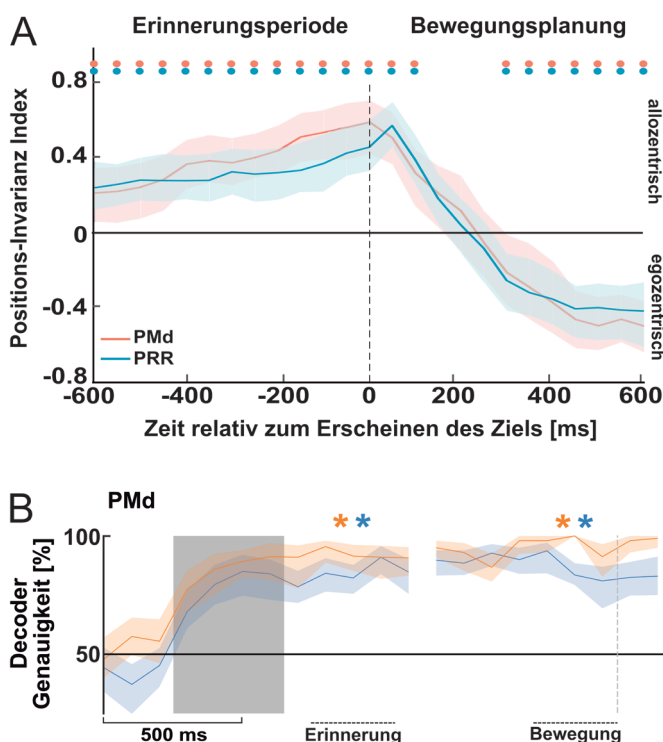


Abbildung 5: Repräsentation von relativer Zielposition und von verschiedenen Zieldistanzen. **A** Dargestellt ist der Positions-Invarianz Index, errechnet aus den Korrelationskoeffizienten zwischen neuronaler Aktivität und allozentrischer Zielposition (positiver Index) oder egozentrischer Zielposition (negativer Index). In der Erinnerungsperiode wurde die Zielposition zunächst allozentrisch codiert und wechselte in den gleichen Gehirnbereichen während der Bewegungsplanung zu einer egozentrischen Codierung. Graphik aus Taghizadeh et al., 2024; angepasst. **B** Dargestellt ist die Genauigkeit mit der die Entfernung des Zieles (blau = fern, orange = nah) aus der neuronalen Aktivität in PMd dekodiert werden konnte. Die Ziel-Distanz konnte signifikant besser aus der neuronalen Aktivität extrahiert werden als nur durch Zufall möglich wäre (schwarze Linie, 50%). Die gleichen Ergebnisse konnten in PRR repliziert werden. Nahe und ferne Ziele scheinen demnach auf vergleichbare Weise in diesen Arealen repräsentiert zu sein. Graphik aus Berger et al., 2020; angepasst.

Mechanismen untersuchen, die der Planung und Ausführung von Handlungssequenzen während der Futtersuche zugrunde liegen. Außerdem lassen sich so auch erstmals Bewegungsdynamiken im Kontext von Ganzkörperbewegung und Futtersuchentscheidungen im sozialen Kontext untersuchen.

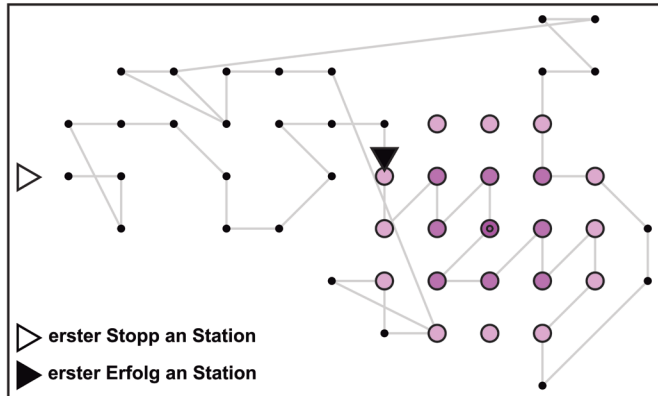


Abbildung 6: Futtersuchverhalten in einem unbekannten Gebiet. Bewegungsmuster eines Affen, während er ein unbekanntes Gelände im Exploration Room nach Futter absucht. Das Gelände bestand aus 9x9 oder 9x12 Futterstationen (schwarze Punkte), in einigen wurde in einem unbekannten Muster verschieden viel Futter versteckt (lila Punkte, Intensität = Menge). Das Tier besuchte bevorzugt benachbarte Stationen, unterbrochen von einzelnen längeren Distanzen zwischen Stationen. Graphik aus Shahidi et al., 2026; angepasst

Referenzen

- Ahmed, Z., Agha, N., Trunk, A., Berger, M., & Gail, A. (2022). Universal Guide for Skull Extraction and Custom-Fitting of Implants to Continuous and Discontinuous Skulls. *eNeuro*, 9(3), 1–12.
- Amann, L. K., Casasnovas, V., & Gail, A. (2025). Visual target and task-critical feedback uncertainty impair different stages of reach planning in motor cortex. *Nature Communications*, 16, 3372.
- Andersen, R. A., & Cui, H. (2009). Intention, Action Planning, and Decision Making in Parietal-Frontal Circuits. *Neuron*, 63(5), 568–583.
- Batista, A. P., Buneo, C. A., Snyder, L. H., & Andersen, R. A. (1999). Reach Plans in Eye-Centered Coordinates. *Science*, 285(5425), 257–260.
- Berger, M., Agha, N. S., & Gail, A. (2020). Wireless recording from unrestrained monkeys reveals motor goal encoding beyond immediate reach in frontoparietal cortex. *eLife*, 9, e51322. <https://doi.org/10.7554/eLife.51322>
- Berger, M., Calapai, A., Stephan, A., Niessing, M., Burchardt, L., & Gail, A. (2018). Standardized automated training of rhesus monkeys for neuroscience research in their housing environment. *Journal of Neurophysiology*, 119, 796–807.
- Bharmuria, V., Seo, S., & Crawford, J. D. (2025). Neural integration of egocentric and allocentric visual cues in the gaze system. *Journal of Neurophysiology*, 133, 109–120.
- Calapai, A., Berger, M., Niessing, M., Heisig, K., Brockhausen, R., Treue, S., & Gail, A. (2017). A cage-based training, cognitive testing and enrichment system optimized for rhesus macaques in neuroscience research. *Behavior Research Methods*, 49, 35–45.
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural Correlates of Reaching Decisions in Dorsal Premotor Cortex: Specification of Multiple Direction Choices and Final Selection of Action. *Neuron*, 45, 801–814.
- Ferrea, E., Morel, P., & Gail, A. (2025). Frontal and parietal planning signals encode adapted motor commands when learning to control a brain-computer interface. *PLOS Biology*, 23(9), e3003408. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003408>
- Fiehler, K., & Karimpur, H. (2023). Spatial coding for action across spatial scales. *Nature Reviews Psychology*, 2(2), 72–84.
- Filimon, F. (2015). Are All Spatial Reference Frames Ego-centric? Reinterpreting Evidence for Allocentric, Object-Centered, or World-Centered Reference Frames. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 648.
- Gail, A., & Andersen, R. A. (2006). Neural Dynamics in Monkey Parietal Reach Region Reflect Context-Specific Sensorimotor Transformations. *The Journal of Neuroscience*, 26(37), 9376–9384.
- Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R., & Massey, J. T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 2(11), 1527–1537.
- Guo, H., Kuang, S., & Gail, A. (2025). Sensorimotor environment but not task rule reconfigures population dynamics in rhesus monkey posterior parietal cortex. *Nature Communications*, 16, 1116. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56360-5>
- Hansmeyer, L., Yurt, P., Agha, N., Trunk, A., Berger, M., Calapai, A., Treue, S., & Gail, A. (2023). Home-Enclosure-Based Behavioral and Wireless Neural Recording Setup for Unrestrained Rhesus Macaques. *Eneuro*, 10(1), ENEURO.0285-22.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0285-22.2022>
- Klaes, C., Westendorff, S., Chakrabarti, S., & Gail, A. (2011). Choosing Goals, Not Rules: Deciding among Rule-Based Action Plans. *Neuron*, 70, 536–548.
- Kuang, S., Morel, P., & Gail, A. (2016). Planning Movements in Visual and Physical Space in Monkey Posterior Parietal Cortex. *Cerebral Cortex*, 26, 731–747.
- Shadmehr, R., Smith, M. A., & Krakauer, J. W. (2010). Error Correction, Sensory Prediction, and Adaptation in Motor Control. *Annual Review of Neuroscience*, 33, 89–108.
- Shahidi, N., Ahmed, Z., Badayeva, Y., Lacal, I., & Gail, A. (2026). Freely foraging macaques value information in ambiguous terrains. *Scientific Reports*, 16, 881.
- Shanechi, M. M., Hu, R. C., Powers, M., Wornell, G. W., Brown, E. N., & Williams, Z. M. (2012). Neural population partitioning and a concurrent brain-machine interface for sequential motor function. *Nature Neuroscience*, 15, 1715–1722.
- Suriya-Arunroj, L., & Gail, A. (2019). Complementary encoding of priors in monkey frontoparietal network supports a dual process of decision-making. *eLife*, 8, e47581.
- Taghizadeh, B., Fortmann, O., & Gail, A. (2024). Position- and scale-invariant object centered spatial localization in monkey frontoparietal cortex dynamically adapts to cognitive demand. *Nature Communications*, 15, 3357. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47554-4>
- van der Stoep, N., Serino, A., Farné, A., Di Luca, M., & Spence, C. (2016). Depth: The Forgotten Dimension in Multisensory Research. *Multisensory Research*, 29, 493–524.
- Zimnik, A. J., & Churchland, M. M. (2021). Independent generation of sequence elements by motor cortex. *Nature Neuroscience*, 24, 412–424.



Foto: Deutsches Primatenzentrum GmbH

Jessica Grunwald

Sensomotorik
Kognitive Neurowissenschaften
DPZ – Leibniz Institut für
Primatenforschung
Kellnerweg 4
37077 Göttingen
jgrunwald@dpz.eu

Jessica Grunwald schloss Anfang 2024 ihr Studium an der Universität mit einem Master in Neurobiologie ab. Seit Mai 2024 promoviert sie in der Arbeitsgruppe Sensomotorik im Bereich Kognitive Neurowissenschaften am Deutschen Primatenzentrum. In ihrer Doktorarbeit untersucht sie, wie Rhesusaffen ihre Wege zwischen verschiedenen Futterstationen optimieren und ihre Futtersuche untereinander koordinieren können. Dabei ist sie auch daran interessiert, inwieweit mehrere dieser Futterstationen in frontoparietalen Gehirnarealen gleichzeitig repräsentiert sind und wie die Wege zu den nächsten und übernächsten Futter-Zielen geplant werden.



Foto: Deutsches Primatenzentrum GmbH

Prof. Dr. Alexander Gail

Sensomotorik
Kognitive Neurowissenschaften
DPZ – Leibniz Institut für
Primatenforschung
Kellnerweg 4
37077 Göttingen
agail@gwdg.de

Sensomotorische Neurowissenschaften und Neuroprothetik
Georg-Elias-Müller-Institut für Psychologie
Georg-August-Universität Göttingen
Goßlerstr. 14
37073 Göttingen

Alexander Gail studierte Physik an den Universitäten in Augsburg und Marburg, wo er 1997 sein Diplom erwarb. 2002 promovierte er in Neurophysik an der Universität Marburg. Von 2003 bis 2006 war er als Postdoktorand am California Institute of Technology, Abteilung für Biologie, Pasadena, USA. Seit 2006 leitet er die Forschungsgruppe Sensomotorik im Bereich Kognitive Neurowissenschaften am Deutschen Primatenzentrum und ist seit 2012 zusätzlich Professor für Sensorimotorische Neurowissenschaften und Neuroprothetik am Fachbereich Biologie und Psychologie der Georg-August-Universität in Göttingen. Sein Forschungsschwerpunkt liegt im Bereich der neurophysiologischen Grundlagen des zielgerichteten Verhaltens von Primaten, insbesondere der räumlichen Kognition, Entscheidungsfindung und Handlungsplanung. Als Sprecher des SFB 1528 Kognition der Interaktion interessiert er sich für diese Funktionen in sozialen Kontexten und entwickelt Forschungsansätze zur Untersuchung möglichst naturnahen Verhaltens. In einem translationalen Ansatz nutzt er die Erkenntnisse aus seiner Forschung für die Weiterentwicklung von Neuroprothesen und Gehirn-Computer-Schnittstellen. Zu seinen Methoden zählen die systemische, multiregionale Neurophysiologie der Großhirnrinde von Rhesusaffen, computergestützte Modellierung und menschliche Psychophysik.

Nachrichten aus der Gesellschaft

Symposienauswahl für die 17. Göttinger Tagung vom 17. bis 19. März 2027

Mit großer Vorfreude kündigen wir die Symposien an, die das Programmkomitee am 03. März 2026 aus einer Fülle exzellenter Vorschläge ausgewählt hat. Die 55 Einreichungen präsentierten sich mit innovativen Ansätzen, renommierten Sprechern und Sprecherinnen sowie wegweisenden Themen. Seien Sie gespannt auf die Auswahl von 30 weit gefächerten Symposien auf der Göttinger Tagung 2027, die aktuelle Diskurse aufgreifen, neue Perspektiven eröffnen und den wissenschaftlichen Austausch bereichern werden:

Adult neurogenesis in injury and aging

Becker, Catherina (Dresden, Deutschland) | Fernandez Hernandez, Ismael (Göttingen, Deutschland)

Behavioral regulation by hippocampal circuits: subcortical inputs, outputs, and state-dependent network dynamics

Barnstedt, Oliver (Göttingen, Deutschland) | Petzold, Anne (Göttingen, Deutschland)

Beyond neurons: oxytocin signaling in glial cells

Althammer, Ferdinand (Heidelberg, Deutschland) | Charlet, Alexandre (Straßburg, Frankreich)

Breathing the enigmatic yet essential brain function: A tribute to Professor Diethelm W. Richter

Ramirez, Jan-Marino (Seattle, USA) | Dutschmann, Mathias (Cleveland, USA)

Computational neuroscience of group behavior: social brains, swarms, and multi-agent AI

Naderi, Amir (Göttingen, Deutschland) | Ravindran Nair, Sarath (Göttingen, Deutschland)

Computational neuroscience: from cellular dynamics and organoids to sensory processing and cognition

Heckmann, Johanna Rosa (Würzburg, Deutschland) | Kremser, Florian (Göttingen, Deutschland) | Studer, Luna Amanda (München, Deutschland)

Cross-Species Perspectives on pesticide neurotoxicity

Corthals, Kristina (Lund, Schweden) | Rigosi, Elisa (Lund, Schweden)

From burden to benefit: translating model-tailored severity assessment into scientific value

Mallien, Anne (Mannheim, Deutschland) | Munk, Anna (München, Deutschland)

From genomes to circuits: engineering non-model insects for systems neuroscience

Di Cristina, Giulia (Köln, Deutschland) | Nawrot, Martin Paul (Köln, Deutschland) | Smith, Brian H. (Tempe, USA)

Functional phase transitions shaping neuronal physiology

Milovanovic, Dragomir (Berlin, Deutschland) | Reshetniak, Sofiia (Göttingen, Deutschland)

Illuminating neural networks: integrating connectomics with molecular and behavioural neuroscience

Eichler, Katharina (Leipzig, Deutschland) | Stürner, Tomke (Cambridge, Großbritannien)

Inside and outside the synapse - challenging dogmas of synaptic signalling and neuromodulation

Henneberger, Christian (Bonn, Deutschland) | Schoch McGovern, Susanne (Bonn, Deutschland)

Molecular tempo in the developing and aging brain: mechanisms and evolutionary insights

Ambrozkiwicz, Mateusz (Calgary, Kanada) | Kraushar, Matthew (Berlin, Deutschland)

Networks and areas in cognitive neuropsychology

Weiller, Cornelius (Freiburg, Deutschland)

Neuronal control of adaptive locomotion in flies and mice

Ache, Jan M. (Würzburg, Deutschland) | Dietrich, Stephan (Kopenhagen, Dänemark)

Neuroscience and cancer

Bähr, Mathias (Göttingen, Deutschland) | Westphal, Manfred (Hamburg, Deutschland)

New evidence for functional and causal roles of oscillatory activity in cognition and behavior

Drebitz, Eric (Bremen, Deutschland) | Veit, Julia (Bremen, Deutschland)

Next level optical approaches to interrogate neural network modulation, function and behavior

Dieter, Alexander (Mannheim, Deutschland) | Gottschalk, Alexander (Frankfurt, Deutschland) | Soba, Peter (Erlangen, Deutschland)

On Error

Gerber, Bertram (Magdeburg, Deutschland) | Tobler, Philippe N. (Zürich, Schweiz)

Real-time perception and the role of fast neuronal response adaptations in animals and humans

de Hoz, Livia (Berlin, Deutschland) | Onorato, Irene (Berlin, Deutschland)

Reconciling stable memory and perception with representational drift

Sauer, Jonas-Frederic (Homburg/Saar, Deutschland) | Sigurdsson, Torfi (Frankfurt, Deutschland)

Sensors and circuits for magnetic orientation in animals

Keays, David (Planegg-Martinsried, Deutschland) | Malkemper, Pascal (Bonn, Deutschland)

Smelling back and forth: modulation of olfaction via recurrent circuits across phylae

Egger, Veronica (Regensburg, Deutschland) | Sachse, Silke (Würzburg, Deutschland)

Subcellular crosstalk: organelle interactions in neural physiology and development

Bonekamp, Nina (Mannheim, Deutschland) | Bülow, Margret (Potsdam, Deutschland) | Kucharowski, Nicole (Düsseldorf, Deutschland)

Synaptic heterogeneity in the flexibility and robustness of nervous system function

Heine, Martin (Mainz, Deutschland) | Krueger-Burg, Dilja (Mainz, Deutschland)

The emerging neuroimmunological role of the skull

Glass, Rainer (München, Deutschland)

The glial blood-brain barrier in circumventricular organs

Schwaninger, Markus (Lübeck, Deutschland)

The thalamus as a hub for cognitive control and network reorganization

Pleger, Burkhard (Bochum, Deutschland) | Stockert, Anika (Leipzig, Deutschland)

Vocal sequences as windows onto the neurobiology of vocal communication

Knörnschild, Mirjam (Berlin, Deutschland) | Veit, Lena (Tübingen, Deutschland)

Lehrerfortbildung



Retinale Bildgebung: Das Auge als Fenster zum Gehirn

Ort: Online via Zoom

Datum: 27. Mai 2026

Anmeldeschluss: 25. Mai 2026

Programm:

Bei vielen Volkskrankheiten der Inneren Medizin (wie Diabetes, Bluthochdruck) und der Neurologie (z.B. Multipler Sklerose) kommt es zu Veränderungen in der Netzhaut. Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren, mit dem Forschende typische Schädigungsmuster dieser Erkrankungen im Auge früh und kostengünstig erkennen und im Verlauf beobachten können. In diesem Kurs erklären sie verschiedene Anwendungen der OCT. Der Fokus liegt dabei auf der Neurologie. Denn die neuen OCT- Bildverarbeitungsmethoden machen die Netzhaut zu einem Fenster zum Gehirn.

45 - bis 60-minütiger Vortrag + Diskussion (insg. 90 Minuten)

Kontakt: „Labor trifft Lehrer*in“ - Fortbildungsprogramm für Lehrkräfte, Max Delbrück Center Berlin, Andrea Florez Jurado, Tel: +49 30 9406 2512, labortrifftlehrerin@mdc-berlin.de

Ehrungen – Preise – Würdigungen

Frank Bradke durch Massachusetts General Hospital geehrt

Prof. Dr. Frank Bradke hat in den USA den mit 40.000 US-Dollar dotierten „Drs. Ayeez and Shelena Lalji & Family ALS Endowed Award for Innovative Healing“ erhalten. Die Auszeichnung würdigt seine Forschung über das Wachstum von Nervenverbindungen. Die Arbeitsgruppe um Frank Bradke forscht zu der Frage, was bei Schädigung der Verbindungen passiert und wie sie nachwachsen können.

Der Preis wird vom Sean M. Healey and AMG Center for ALS des Massachusetts General Hospital verliehen, das Preisgeld von der Familie Lalji gestiftet.

Dezember 2025

Quelle: » [DZNE](#)



Bild: DZNE / Frommann

Buchbesprechung

Robert Nitsch*

Frank W. Stahnisch: Great Minds in Despair. The Forced Migration of German-Speaking Neuroscientists to North America, 1933 to 1989

Great Minds in Despair: The Forced Migration of German-Speaking Neuroscientists to North America, 1933 to 1989 von Frank W. Stahnisch, AMF/Hannah-Professor für Medizingeschichte und die Geschichte des Gesundheitswesens an der University of Calgary in Kanada, ist eine ambitionierte, akribisch recherchierte historische Studie, die den bedeutenden intellektuellen Wandel untersucht, der sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts vollzogen hat: die erzwungene Migration deutschsprachiger (weiblicher und männlicher) Neurowissenschaftler sowie biologischer Psychiater nach Nordamerika im Schatten des Nationalsozialismus und des Holocausts. Das Buch, das einen Zeitraum von mehr als einem halben Jahrhundert – von der Machtergreifung der Nationalsozialisten im Jahr 1933 bis zum Ende des Kalten Krieges 1989 – abdeckt, zeichnet nicht nur die Leben und Karrieren von fast vierhundert emigrierten Neurowissenschaftlern nach, sondern beleuchtet auch die umfassenden wissenschaftlichen, kulturellen und institutionellen Auswirkungen dieser Zwangsmigration auf die Entwicklung der biomedizinischen Wissenschaften in den Vereinigten Staaten und Kanada.

Im Kern bietet diese Monographie eine zutiefst menschliche historische Erzählung über die individuelle Widerstandsfähigkeit von Zwangsmigranten inmitten einer Zeit anhaltender sozialer und politischer Umwälzungen. Stahnisch gelingt es hervorragend, die persönlichen Herausforderungen, denen sich diese medizinischen Experten in den Kontext der professionellen Netzwerke und der institutionellen Geschichte nordamerikanischer Universitäten und Forschungszentren gegenübersehen, herauszuarbeiten. Leserinnen und Leser erfahren sowohl von den wissenschaftlichen Errungenschaften als auch von den gravierenden Schwierigkeiten, die die vertriebenen Wissenschaftler und Ärzte bei ihrer Ankunft in einer ihnen völlig fremden intellektuellen Umgebung bewältigen mussten – Schwierigkeiten, die mit kultureller Anpassung, der Anerkennung ihrer Berufsqualifikationen, erzwungener Internierung und gesundheitlichen Problemen verbunden waren. Nachdem sie in Mitteleuropa ihre Arbeitsgruppen, Labore, Bibliotheken und technische Ausstattung verloren hatten, mussten viele von ihnen ihre Karrieren von Grund auf neu aufbauen, sich mit einschüchternden bürokratischen Hürden auseinandersetzen und sich in Systemen etablieren, die ihnen in den Jahrzehnten nach der Weltwirtschaftskrise oft nicht wohlgesonnen waren.

Stahnischs chronologische und thematische Struktur im Buch bietet Einblicke und Analysen auf vielen theoretischen, interpretativen und gesellschaftlichen Ebenen. Die ersten Kapitel liefern den notwendigen politischen und akademischen Kontext der Weimarer Republik und des nationalsozialistischen Deutschlands und zeigen, wie dynamisch die frühen neurowissenschaftlichen Gemeinschaften waren, bevor sie durch ideologische Ausgrenzung und rassistische Verfolgung systematisch zerstört wurden. Von dort aus verfolgt Stahnischs Darstellung den Weg der vertriebenen Wissenschaftler und Forschungsgruppen

durch verschiedene Phasen der Verfolgung, der Emigration sowie der akademischen und beruflichen Neuorientierung. Dabei beleuchtet er sowohl bekannte Forscher wie Frederic Henry Lewey (1885–1950), Franz Josef Kallmann (1897–1965) und Lothar B. Kalinowsky (1899–1992) als auch weniger bekannte Wissenschaftler, die Bereiche wie Neurorehabilitation, Gerontopsychiatrie und Neurogenetik maßgeblich geprägt haben.

Einer der überzeugendsten Aspekte von *Great Minds in Despair* ist die aktive Auseinandersetzung mit der gängigen Sichtweise, die die Zwangsmigration lediglich als intellektuellen „Brain Gain“ für Nordamerika betrachtet hat. Diese Perspektive war in der Migrationsforschung lange Zeit vorherrschend, da sie sich oft ausschließlich auf die wissenschaftlichen Vorteile konzentrierte, welche die neuen Gastländer der akademischen Flüchtlinge erzielten. Stahnisch hingegen betont darüber hinaus auch die komplexen Dynamiken der Akkulturation sowie die geschlechts- und altersbedingten Erfahrungen in Wissenschaft und Medizin, da diese Perspektiven die Interaktionen zwischen den Emigranten sowie den einheimischen Forschungskulturen beeinflusst haben. Er zeigt beispielsweise, wie internationale Netzwerke, Flüchtlingshilfsorganisationen und der Einfluss nationaler Förderinstitutionen die beruflichen Karrieren dieser Wissenschaftler und Ärzte auf Weisen prägten, die weder vorhersehbar noch durchweg positiv waren.

Das Buch zeichnet sich auch durch seinen historiographischen Ansatz aus: Stahnisch stützt seine Analyse auf eine umfangreiche biografische Forschungsdatenbank und Archivquellen und liefert so detaillierte empirische Informationen, ohne die Lesbarkeit des Buches zu beeinträchtigen. Sein umfassender Ansatz verbindet Geistesgeschichte, Wissenschaftsgeschichte und Migrationsgeschichte, was dieses Werk besonders wertvoll für eine Leserschaft aus den Neurowissenschaften und der Psychiatrie sowie für Wissenschaftler anderer Fachgebiete macht. Mit seinen 660 Seiten ist das Buch anspruchsvoll, aber äußerst lohnend und bietet sowohl weitreichende Einblicke als auch detaillierte Fallstudien, die veranschaulichen, wie wissenschaftliches Wissen im 20. Jahrhundert von historischen Kräften geprägt wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass *Great Minds in Despair* einen herausragenden und unverzichtbaren Beitrag zur Geschichte der Neurowissenschaften und der Psychiatrie im Allgemeinen darstellt. Es verändert unser Verständnis davon, wie die politische Katastrophe des Nationalsozialismus und Faschismus in Europa zur erzwungenen akademischen Migration führte und nicht nur einzelne Leben, sondern ganze Forschungsgruppen und -kulturen verändert hat. Das Buch wird Neurowissenschaftler, Ärzte, Historiker und alle an den sozialen Dimensionen moderner Wissensproduktion Interessierte ansprechen.

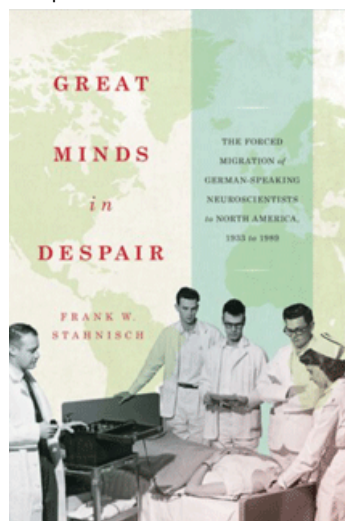


Bild:
<https://www.mqup.ca/Books/G/Great-Minds-in-Despair2>

Frank W. Stahnisch
Great minds in despair. The forced migration of German-speaking neuroscientists to North America, 1933 to 1989
McGill-Queens University Press, Montreal, PQ and Kingston, ON (Canada) 2025
660 pp, CAN\$ 75
ISBN 978-0-228-02459-0

Rezensiert von Robert Nitsch, Universität Münster, Institut für Translationale Neurowissenschaften, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, E-Mail: nitschr@uni-muenster.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) - Beitrittserklärung -

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (NWG).

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name

Vorname

Titel

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma

Straße

PLZ/Ort

Land

Telefon/Email

Privatadresse

Straße

PLZ/Ort

Telefon

Rechte und Pflichten der Mitgliedschaft siehe Satzung (nwg-info.de/de/ueber_uns/satzung).
 Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich die Satzung sowie die Datenschutzrichtlinie
 (nwg-info.de/de/datenschutz) zur Kenntnis genommen habe und diese anerkenne.

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur NWG e.V.

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Bitte senden Sie Ihren Antrag an die Geschäftsstelle der NWG:

Stefanie Korthals
 Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
 MDC
 Robert-Rössle-Str. 10
 13092 Berlin

Email: korthals@mdc-berlin.de
 Tel.: +49 30 9406 3336

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

- ☐ Computational Neuroscience
☐ Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik
☐ Klinische Neurowissenschaften
☐ Kognitive Neurowissenschaften
☐ Molekulare Neurobiologie
☐ Neuropharmakologie und -toxikologie
☐ Systemneurobiologie
☐ Verhaltensneurowissenschaften
☐ Zelluläre Neurobiologie

Ich optiere für die junge NWG (jNWG):

☐ ja ☐ nein

Ich bin Student ☐ ja ☐ nein

Ich bin ☐ weiblich ☐ männlich ☐ divers

Geburtsjahr _____

☐ Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Daten zum Zwecke wissenschaftlicher Informationsvermittlung (z.B. FENS-Mitgliedschaft) weitergegeben werden.
 Diese Entscheidung kann jederzeit über die Geschäftsstelle oder das Mitgliederportal auf der Website widerrufen werden.

Jahresbeitrag (bitte ankreuzen):

- ☐ 100,- €/Jahr Seniors (Prof., PD, PI, etc.)
☐ 80,- €/Jahr Postdocs (PhD, Dr., etc.)
☐ 40,- €/Jahr Studenten, Doktoranden, Mitglieder in Elternzeit oder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG
 IBAN: DE55 1007 0848 0463 8664 05
 BIC: DEUTDE33HAN

SEPA-Lastschriftmandat:

(Gläubiger-IdentNr: DE64NWG00001110437)

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank: _____

IBAN: _____

BIC: _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen und weise mein Kreditinstitut an, die von der NWG auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Kontoinhaber: _____

Anschrift: _____

oder Einzug über Kreditkarte (VISA/Mastercard):

Kartennr.: _____

gültig bis: _____ Betrag: _____

Dreistellige Sicherheitsnr.: _____

Karteninhaber: _____

Unterschrift: _____