

I. Warum wir nicht essen, was wir nicht essen

Um die Frage des Verzichts beantworten zu können, muss geklärt werden, wie es überhaupt zu einer Entscheidung für oder gegen das Essen kommt. Wir alle müssen essen, um zu überleben. Aber woher wissen wir, wann wir etwas essen müssen und wann nicht? Diese Frage untersucht *Rahel N. Lippert* in ihrem Beitrag „Das Gehirn: Wie ein Organ unsere Entscheidung zu essen steuert“ unter physiologischen Gesichtspunkten. Sie zeichnet den Weg der Signalketten im menschlichen Körper nach, die zum Ziel haben, das Gleichgewicht zwischen zugefügter und abgegebener Energie stabil zu halten. Sie zeigt, dass es nicht nur *ein* sog. Hungerhormon gibt, sondern dass ein sehr komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Botenstoffen dafür verantwortlich ist, eine Essentscheidung auszulösen. An vielen Stellen finden zudem Wechselwirkungen mit anderen physiologischen Reaktionen wie Stress oder Belohnung statt. Essen dient ganz wesentlich dazu, dem Körper die benötigte Energie zuzuführen, dies ist aber nicht der einzige entscheidende Faktor. Außerdem ist damit noch wenig darüber ausgesagt, *was* gegessen wird, schließlich kann der Energiebedarf durch viele verschiedene Lebensmittel gedeckt werden.

„Woher wir wissen, was (noch) als essbar gilt?“ beantwortet *Tina Bartelmeß* unter einer ernährungssoziologischen Perspektive. Sie erläutert die verschiedenen Phasen, in denen der Mensch lernt, was er wie und wozu essen kann und was nicht. Was sind Grundnahrungsmittel, was Nahrungsmittel, die bestimmte gesundheitsförderliche Eigenschaften haben, und was Nahrungsmittel, die besonderen Anlässen vorbehalten sind? Sie geht dabei besonders auf die Rolle von Sozialisationsagenten_innen in den unterschiedlichen Phasen ein und erläutert, welchen Einfluss die sozialen Medien auf die Ernährungssoziologie jüngst nehmen. Sie zeigt, wie etwa auf Instagram exotische Lebensmittel als „Superfoods“ Karriere machen, während andere altbewährte als „No-Go-Foods“ ausgeschlossen werden.

Obwohl sich der hiesige Speiseplan nicht zuletzt durch die neuen Medien erheblich diversifiziert hat, werden weiterhin bestimmte Lebensmittel kaum konsumiert. Dies betrifft zum Beispiel Insekten. Viele Menschen in Europa schrecken davor zurück, sie auf ihren Speiseplan zu setzen, obwohl ihnen bekannt ist, dass etliche Insektenarten grundsätzlich essbar sind und sich in anderen Teilen der Welt großer Beliebtheit erfreuen. *Florian Schweigert* stellt in seinem Beitrag „Hässlich aber gut“ heraus, dass auch in Europa bis ins letzte Jahrhundert hinein Insekten gegessen wurden. Er rekonstruiert, wodurch der aktuelle Ekel vor ihnen verursacht wurde und zeigt Wege auf, wie und warum Insekten wieder gegessen werden sollten.

Eine Gesellschaft schließt nicht nur hartnäckig bestimmte Lebensmittel vom Verzehr aus, sie bringt auch immer wieder Personen hervor, die Nahrungsverzicht in herausgehobener Weise praktizieren. Diesem Phänomen geht *Bernadett Bigalke*

in ihrem Beitrag „Essen oder nicht essen? Handlungsfelder radikaler Nahrungsabstinenz im 19. und 20. Jahrhundert“ nach. Sie untersucht die Funktionen von und Motivationen für kompletten oder zeitweiligen radikalen Nahrungsverzicht anhand von vier Beispielgruppen. Diese sind die Nahrungslosigkeit als religiöse Praxis in katholischen Milieus, den medizinischen Diskurs, der als Ergebnis die Krankheitskategorie „Anorexie“ hervorbringt, das temporäre Extremfasten in der Athletikszene und die sog. Hungerkünstler in der Unterhaltungsbranche.

Je nach Gesellschaft werden unterschiedliche Nahrungsmittel ausgeschlossen. Zudem sind es auch innerhalb einer Gesellschaft verschiedene Personengruppen, die sich durch ihre radikale Abstinenz auszeichnen. Gibt es nicht aber doch *eine* mögliche Nahrungsquelle, auf die *alle* Menschen verzichten? Die Vermutung liegt nahe, dass dies der Kannibalismus sein könnte, dass Menschen also grundsätzlich darauf verzichten, andere Menschen, d. h. Wesen derselben Art zu essen. Auch hier zeigen sich jedoch erhebliche Unterschiede, wer in die Kategorie „Wesen derselben Art“ eingeschlossen wird und daher nicht gegessen werden darf. *Ulrike Kollodzeiski* zeigt in ihrem Beitrag „Keine Seele von euch soll Blut essen!“ am Beispiel der jüdisch-christlich-islamischen Tradition des Blutverbots, dass dies auch Tiere betrifft.

In seinem Beitrag „Kaschrut“ gibt *Daniel Krochmalnik* einen Einblick in die komplexen jüdischen Vorschriften, die darüber entscheiden, ob und wie etwas zum Verzehr geeignet ist. Da es sich hierbei um eine Wissenschaft für sich handelt, können hier nur einige Grundlinien der Gebote und der Umgang mit ihnen herausgearbeitet werden. Da sich diese auch historisch gewandelt haben, zeichnet Krochmalnik ihre religionsgeschichtliche Entwicklung nach. Dabei geht er besonders auf die Koscherliste in Lev 11 ein und vertritt die These, dass die Kaschrut ursprünglich als universalistisches Ernährungsprogramm angelegt war, das sich an alle Menschen gerichtet und einen starken Bezug zur gesamten Schöpfungsordnung hat.

Kadir Sanci und *Arhan Kardas* gehen in ihrem Beitrag „Die islamische Speiseordnung – Alles *halāl* oder *ḥarām*?“ verwandten Fragen nach. Sie erläutern die verschiedenen Rechtsauffassungen in Bezug auf Fleisch und Alkohol und zeichnen deren Entwicklung im Koran nach. Im Anschluss daran gehen sie auf die Vielfalt der *halāl*-Zertifikate ein, die in Deutschland Orientierung in der Lebensmittelwahl bieten, aber auch vor Entscheidungsprobleme stellen. Um diese zu lösen, schlagen die beiden Autoren einige Kriterien für ein aussagekräftiges *halāl*-Zertifikat vor.

Das Gehirn. Wie ein Organ unsere Essentscheidung steuert

Die physiologische Kontrolle des Essverhaltens verstehen

Rachel N. Lippert

Warum essen wir, was wir essen?

Essen ist ein wesentlicher Teil der menschlichen Erfahrung. Speisen dienen nicht nur der Ernährung, sondern sind auch ein kultureller, sozialer und psychologischer Aspekt unseres Lebens. Unsere Ernährungsgewohnheiten können zudem einen erheblichen Einfluss auf unsere Gesundheit und unser Wohlbefinden haben und sich positiv und negativ auf unseren körperlichen, geistigen und emotionalen Zustand auswirken. In ihrer elementarsten Form ist die Nahrungsaufnahme jedoch ein physiologisches Grundbedürfnis, das für unser Überleben unbedingt erforderlich ist. Dies wirft die grundlegende Frage auf: Warum essen wir überhaupt? Im Folgenden soll es um die physiologischen Dynamiken gehen, die unser Essverhalten regulieren. Wenn wir die körpereigenen Prozesse besser verstehen, die unsere Entscheidung zu essen steuern, dann kann dies auch einen Beitrag leisten zur Entwicklung wirksamer Strategien zur Förderung gesunder Ernährungsgewohnheiten und zur Vorbeugung bzw. Behandlung ernährungsbedingter Krankheiten.

Physiologisch gesehen gibt es viele Faktoren, die unser Verhalten bei der Nahrungsaufnahme bestimmen und damit letztlich unsere Energiebilanz steuern. Jeder dieser Faktoren kommt in der so genannten Sättigungskaskade zum Tragen.¹ Dazu gehören kognitive, sensorische und absorptive Signale, die den Zeitpunkt der Mahlzeiten regulieren, sowie den Prozess der Sättigung und die Aufrechterhaltung des Sättigungsgefühls.² Einer dieser Mechanismen kann durch die Aktivierung von Mechanorezeptoren im Magen ausgelöst werden. Diese Rezeptoren spüren den Druck, der durch die Nahrung im Magen entsteht, und senden ein Signal an den Körper, um ihm mitzuteilen, dass eine Mahlzeit eingenommen wurde.³

Mechanische Aspekte sind die grundlegendsten Kontrollfaktoren im Netzwerk der Regulierung der Nahrungsaufnahme, aber es gibt noch viele weitere komplexe Ebenen. Zu den Schlüsselfaktoren gehören beispielsweise der Blutzuckerspiegel oder die Wirkung von peripheren Hormonen, die von Organen wie der Leber oder dem Darm ausgeschüttet werden. Diese peripheren Signale können

¹ Blundell et al. 2010.

² Ebd. Bilman/van Trijp 2017.

³ Bai et al. 2019.

komplexe Auswirkungen im Körper haben. So gibt es beispielsweise bestimmte Hormone, die von verschiedenen Organen in der Peripherie ausgeschüttet werden und unser Verhalten bei der Nahrungsaufnahme stimulieren oder hemmen können. Ghrelin, das so genannte Hungerhormon, wird vom Magen ausgeschüttet.⁴ Kurz vor dem Essen steigt der Ghrelin-Hormonspiegel an und kann das Hungergefühl anregen. Es ist das einzige bisher bekannte Hormon, das unser Hungergefühl direkt anregen kann. Ein weiteres Hormon, das Leptin, wird von den Fettzellen unseres Körpers ausgeschüttet.⁵ Je mehr Fett unser Körper speichert, desto höher ist der Leptinspiegel in unserem Blut. Das Hormon dient als langfristiger Indikator für die Verfügbarkeit von Energie. Wenn der Leptinspiegel extrem niedrig ist, kann dies zu einem Hungergefühl und Heißhungerattacken führen. Die Frage ist, wie genau führen eigentlich diese Peptide zu just diesen Veränderungen in unserem Essverhalten?

Wenn wir uns weiter mit diesen peripheren Signalen beschäftigen, die an der Nahrungsaufnahme und dem Energiegleichgewicht beteiligt sind, werden viele weitere Hormone relevant, die vom Verdauungssystem und insbesondere vom Darm ausgeschüttet werden. Hormone wie Cholecystokinin (CCK) und Peptid YY (PYY) werden von bestimmten Zelltypen im Darm als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme ausgeschüttet und als Sättigungssignale bezeichnet.⁶ Diese Hormone signalisieren dem Gehirn, die Nahrungsaufnahme zu verringern und den Stoffwechsel anzuregen.

Eines der klassischen Hormone, das in Bezug auf die Steuerung des Energiehaushaltes bisher untersucht wurde, ist das Insulin. Es ist den meisten Menschen bekannt, dass es bei der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels eine Rolle spielt und bei Funktionsstörungen mit Diabetes in Zusammenhang steht. Das 1921 entdeckte Insulin wird von den Betazellen freigesetzt, einer Untergruppe von Zellen in der Bauchspeicheldrüse.⁷ Die Freisetzung von Insulin erfolgt als Reaktion auf Niveaus des zirkulierenden Blutzuckerspiegels. Das Hormon kann Gewebe aktivieren, mehr Glukose zur Speicherung aufzunehmen.

All diese peripheren Faktoren und viele weitere, die hier nicht behandelt werden, laufen letztlich auf die Kontrolle der Energieaufnahme und des Energieverbrauchs hinaus. Dieses Gleichgewicht wird als Energiehomöostase bezeichnet, d.h. die Aufrechterhaltung eines stabilen Körperegewichts über die Zeit. Wenn die Energiezufuhr den Energieverbrauch übersteigt, speichert der Körper die überschüssige Energie als Fett, was letztlich zu Gewichtszunahme führt. Übersteigt dagegen der Energieverbrauch die Energieaufnahme, verbrennt der Körper das gespeicherte Fett zur Energiefreisetzung, was zu Gewichtsabnahme führt. Wo aber wirken diese Hormone und peripheren Signale im Körper, um solche Veränderungen in unserem Essverhalten und Stoffwechsel zu bewirken? Letztlich

⁴ Tschop/Smiley/Heiman 2000. Kojima et al. 1999.

⁵ Friedman 2016.

⁶ Chaudhri/Small/Bloom 2006.

⁷ Banting/Best/Collip/Campbell/Fletcher 1922.

muss jeder dieser Faktoren, die auf die Nahrungsaufnahme oder den Energiestatus reagieren, das wichtigste Erfolgsorgan erreichen, das Gehirn.

Wie die peripheren Signale in das zentrale Nervensystem gelangen

Um im zentralen Nervensystem eine Wirkung zu entfalten, müssen die peripheren Signale in den Blutkreislauf gelangen und schließlich Zugang zu den Neuronen im Gehirn erhalten. Das Gehirn ist jedoch durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) geschützt. Die BHS ist eine spezielle Struktur, die das zirkulierende Blut vom Gehirn trennt und es so vor potenziell schädlichen Stoffen aus der peripheren Blutversorgung schützt.⁸ Diese selektive Barriere besteht aus Endothelzellen, die durch enge Verbindungsstellen dicht miteinander verbunden sind, sowie aus spezialisierten Zellen, den Astrozyten und Perizyten, die zusätzliche Unterstützung und Regulierung bieten. Diese Gesamtoberfläche der BHS kontrolliert genau den Übergang von Molekülen und Nährstoffen in das und aus dem Gehirn, einschließlich derjenigen, die an der Regulierung der Energiehomöostase beteiligt sind. Entlang der Mikrogefäße des Gehirns gibt es nur wenige Stellen, an denen Signale aus der Peripherie in das Gehirn gelangen können. Die Stellen, an denen man annimmt, dass die BHS durchlässiger oder „undichter“ ist, befinden sich in so genannten zirkumventrikulären Organen oder in Regionen in der Nähe der Hirnventrikel, d.h. mit Liquor gefüllte Hohlräume im Inneren des Gehirns, die für periphere Signale durchlässiger sind.⁹

Eine dieser spezialisierten Strukturen, die so genannte Eminentia mediana (ME), befindet sich an der Basis des Hypothalamus (siehe Abb. 1), einer Region in der Mitte des Gehirns, die bei allen tierischen Lebewesen stark konserviert ist.¹⁰ Die ME besitzt keine vollständig ausgebildete BHS und ermöglicht daher den Durchgang von Molekülen und Hormonen in das und aus dem Gehirn, was einen Interaktionspunkt zwischen der Peripherie und dem Gehirn darstellt.¹¹ Angesichts dieses Zugangs von peripheren Hormonen und Faktoren zum Gehirn gilt der Hypothalamus als die Region im Gehirn, welche die Energiehomöostase steuert. Das bedeutet, dass jedes peripheres Signal, welches das Ernährungsverhalten und den Stoffwechsel verändern soll, über den Hypothalamus wirken muss, um diese Effekte zu entfalten.

Die ME spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Energiehomöostase, indem sie den bereits erwähnten peripheren Signalen (d.h. Leptin, Insulin, Ghrelin und Glukose) Zugang zum Hypothalamus ermöglicht und die Aktivität der am Energiehaushalt beteiligten Neuronen beeinflusst.¹² Interessanterweise spielen die ME und darüber hinaus der Hypothalamus auch eine Rolle

⁸ Dyrna/Hanske/Krueger/Bechmann 2013.

⁹ Kiecker 2018.

¹⁰ Reichlin 1966. Korf/Moller 2021.

¹¹ Romano et al. 2023.

¹² Ebd. Morita-Takemura/Wanaka 2019.

bei der Regulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), die an der Reaktion auf Stress beteiligt ist. Die ME ermöglicht den Transport des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) vom Hypothalamus zur Hypophyse, wo es die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und schließlich die Freisetzung von Glucocorticoiden aus der Nebenniere stimuliert.¹³ Diese Interaktion mit der Stressreaktion wird hier zwar nicht erörtert, kann aber auch einen Faktor für das Verhalten bei der Nahrungsaufnahme darstellen. Umweltbedingte Stressoren oder Belohnungen verleihen unserem Essverhalten eine zusätzliche Komplexität, gehen aber über das Ziel dieses Beitrags hinaus, die Steuerung der Nahrungsaufnahme im Allgemeinen zu verstehen. Dieses Thema ist jedoch faszinierend und steht im Mittelpunkt vieler Untersuchungen an Tieren und Menschen, die darauf abzielen, genau diese Wechselwirkungen zu verstehen.

Die peripheren Organe, die freigesetzten Faktoren (z. B. Hormone und Moleküle) und ihr Zugang zum zentralen Nervensystem bilden zusammen ein gut orchestriertes peripheres Netzwerk, das den ganzen Tag über zusammenarbeitet, um den Zeitpunkt der Mahlzeiten, die Wahl der Nahrungsmittel und die Nahrungsaufnahme insgesamt zu steuern. Doch wie beeinflussen diese Faktoren unseren Stoffwechsel, nachdem sie über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn und in den Hypothalamus gelangt sind? Tatsächlich wurde vor vielen Jahrzehnten eine ganz bestimmte Untergruppe von Neuronen identifiziert, die auf diese Signale reagiert. Diese spezifischen Subpopulationen von Neuronen werden als Agouti-related Peptide (AgRP) und Proopiomelanocortin (POMC) Neuronen bezeichnet.

AgRP und POMC

AgRP- und POMC-Neuronen (siehe Abb. 1) sind zwei Arten von Neuronen im Hypothalamus des Gehirns, die eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs spielen.¹⁴ Sie befinden sich vor allem im medio-basalen Hypothalamus in einer Region, die als Nucleus arcuatus bekannt ist. Während AgRP-Neuronen nur im Nucleus arcuatus zu finden sind, befindet sich eine weitere Population von POMC-Neuronen auch im Hinterhirn.¹⁵

POMC-Neuronen sind als solche bekannt, weil sie ein Präprohormon namens Proopiomelanocortin produzieren.¹⁶ Präprohormone sind sehr große Hormone, die durch spezifische Enzyme gespalten werden können, woraufhin eine Reihe von einzelnen Peptiden erzeugt werden, die alle verschiedene Funktionen im Körper haben. POMC selbst wird durch die Wirkung von Enzymen, den so genannten Prohormonkonvertasen, in mehrere kleinere Peptide gespalten, darunter das α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), ACTH, β -Endorphin und

¹³ Papadimitriou/Priftis 2009.

¹⁴ Cone 2006.

¹⁵ Wang et al. 2015.

¹⁶ Anderson et al. 2016.

viele andere. Auf der anderen Seite produzieren AgRP-Neuronen AgRP. Die Freisetzung von AgRP führt zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem geringeren Energieverbrauch. Darüber hinaus produzieren AgRP-Neuronen auch Neuropeptid Y (NPY), ein starkes orexigenes (appetitanregendes) Peptid, sowie den Neurotransmitter GABA.¹⁷

Die Aktivität der AgRP- und POMC-Neuronen wird durch eine Vielzahl von Signalen, darunter die bereits erwähnten peripheren Hormone und Nährstoffe, streng reguliert, um die Energiehomöostase aufrechtzuerhalten. Es handelt sich um eine Art Tauziehen: Wenn eine der Neuronenpopulationen aktiv ist, ist die andere inaktiv. Das bedeutet, dass bei niedrigen Energiespeichern die AgRP-Neuronen aktiviert werden, was zu einem erhöhten Signal für Nahrungsaufnahme und einem geringeren Energieverbrauch führt, während die POMC-Neuronen gehemmt werden. AgRP-Neuronen werden durch Signale von Energiemangel aktiviert, wie z. B. Ghrelin, das Hungerhormon, und einen niedrigen Glukosespiegel. Umgekehrt werden bei hohen Energiespeichern die POMC-Neuronen durch die freigesetzten Signale der Energiezufuhr, wie Leptin, Insulin und Glukose, aktiviert, was zu einem geringeren Signal für Nahrungsaufnahme und einem höheren Energieverbrauch führt, während die AgRP-Neuronen gehemmt werden. Dieser ständige Wechsel von Aktivierung und Hemmung dieser Neuronenpopulationen führt letztlich zu Schwankungen im Verhalten bei der Nahrungsaufnahme und beim Energieverbrauch, was wiederum zur Aufrechterhaltung der Energiehomöostase über die Zeit führt.

Funktionsstörungen von AgRP- und POMC-Neuronen werden mit der Entstehung von Fettleibigkeit und Stoffwechselstörungen in Verbindung gebracht. So wird beispielsweise der Verlust von POMC-Neuronen mit Fettleibigkeit assoziiert,¹⁸ während Mutationen im AgRP-Gen oder der Verlust von AgRP-Neuronen mit Magerkeit in Verbindung stehen können.¹⁹ Das Verständnis der Mechanismen, durch die AgRP- und POMC-Neuronen die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch regulieren, kann zur Entwicklung neuer Therapien für Fettleibigkeit und andere Stoffwechselstörungen führen. Obwohl es sich nur um zwei Neuronenpopulationen im Gehirn handelt, spielen diese eine bedeutende Rolle bei der Regulierung der Energiehomöostase. Sie funktionieren jedoch nicht unabhängig, sondern sind vielmehr Teil eines größeren Netzwerks von Proteinen, das als Melanocortin-System bezeichnet wird.

¹⁷ Krashes/Shah/Koda/Lowell 2013.

¹⁸ Challis et al. 2004. Kuhnen et al. 2016.

¹⁹ Wortley et al. 2005.

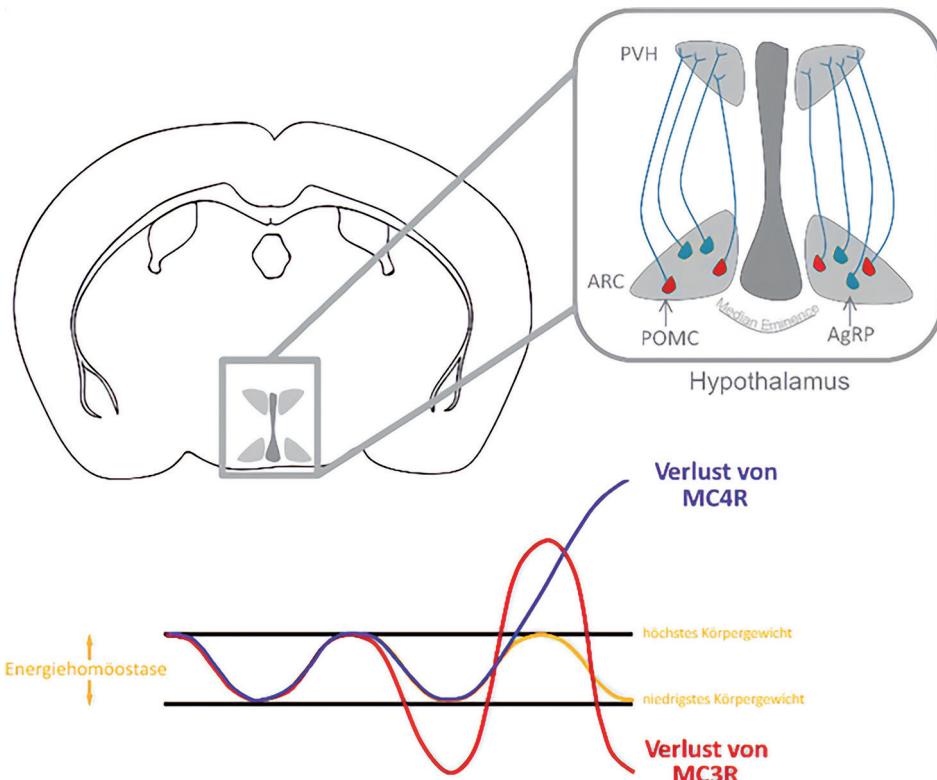


Abb. 1: Der Hypothalamus, das Melanocortin-System und die Kontrolle der Energiehomöostase

Das Melanocortin-System

Die Familie der Melanocortinrezeptoren ist eine Gruppe von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR), die an einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt sind, darunter Energiehomöostase, Entzündung und Sexualfunktion.²⁰ GPCRs sind sieben Transmembranproteine, die in der Zellmembran sitzen und auf freigesetzte Peptide an der Synapse oder im Blutkreislauf reagieren können. Es gibt fünf bekannte Mitglieder der Melanocortin-Rezeptorfamilie: MC1R, MC2R, MC3R, MC4R und MC5R.²¹ In dieser Familie von Proteinen ist von zweien bekannt, dass sie überwiegend im Gehirn vorkommen. Diese beiden Rezeptoren sind MC3R und MC4R.

MC3R und MC4R spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Energiehomöostase und des Körpergewichts. Sie werden in erster Linie im Gehirn exprimiert und üben viele ihrer Funktionen in der Physiologie über dieses Organ aus; beide Rezeptoren sind jedoch auch in peripheren Geweben wie dem Fettgewebe

²⁰ Laiho/Murray 2022.

²¹ Cone 2006.

und dem Magen-Darm-Trakt zu finden.²² Beide Rezeptoren werden durch die Bindung des POMC-Derivats α -MSH aktiviert. α -MSH ist der endogene Ligand von MC3R und MC4R und kann nach der Bindung die Produktion von zyklischem AMP (cAMP) stimulieren, das dann eine Vielzahl von nachgeschalteten Signalwegen aktiviert.

MC4R gilt als der dominantere zentrale Melanocortinrezeptor, der die Energiehomöostase vermittelt.²³ Die jahrzehntelange Forschung an diesem Rezeptor hat dazu beigetragen, den häufigsten zentralen Mechanismus der Nahrungsaufnahme zu erklären. Insbesondere die Aktivierung des MC4R im Hypothalamus, in einer Region, die als paraventrikulärer Nukleus des Hypothalamus (PVH) bezeichnet wird, führt zu einem verringerten Signal zur Nahrungsaufnahme und einem erhöhten Energieaufwand. Bei Menschen und bei Tieren führen Funktionsverlustmutationen im MC4R-Gen zu einer ausgeprägten Hyperphagie, d. h. zu übermäßigem Verlangen nach Essen, und zu dramatischer, früh einsetzender Fettleibigkeit. Dies unterstreicht die entscheidende Rolle von MC4R bei der Regulierung des Körperfanges.²⁴

MC3R ist aktuell weniger gut erforscht, spielt aber ebenfalls eine Rolle bei der Regulierung der Energiehomöostase, wenngleich seine genaue Funktion nicht so gut bekannt ist wie die des MC4R.²⁵ Studien an Mausmodellen deuten darauf hin, dass eine MC3R-Aktivierung die Nahrungsaufnahme anregen und den Energieverbrauch senken kann, wobei die Auswirkungen möglicherweise kontextabhängig sind. In einem Tiermodell mit MC3R-Mangel führt eine Fastenkur im Vergleich zu Wildtyp-Tieren zu einem starken Gewichtsverlust und, umgekehrt, eine fettreiche Diät zu einer starken Gewichtszunahme. Dies deutet darauf hin, dass MC3R als physiologischer Widerstand fungieren kann, der als Reaktion auf bestimmte Ernährungs- und Umweltherausforderungen obere und untere Körperfangesgrenzen aufrechterhält (siehe Abb. 1).²⁶

Das gesamte Melanocortin-System, von POMC und AgRP bis hin zu MC3R und MC4R, integriert periphere Signale und sorgt für eine verfeinerte Kontrolle des Energiehaushalts. Es sollte daher nicht überraschen, dass dieses System häufig untersucht wird, um potenzielle pharmakologische Angriffspunkte für die Entwicklung von Therapien zur Behandlung der sich immer weiter verschärfenden Adipositas-Krise in der Welt zu finden. Das gesamte Netzwerk von Energiebilanz, Nahrungsaufnahmeverhalten und Stoffwechsel ist jedoch viel komplexer als nur dieses eine System. Tatsächlich wurden innerhalb des Melanocortin-Systems eine Reihe anderer Neuropeptide und Signalmoleküle identifiziert, die nachweislich auch den Stoffwechsel und das Verhalten bei der Nahrungsaufnahme beeinflussen.

²² Roselli-Rehfuß et al. 1993. Liu et al. 2003. Kishi 2003.

²³ Tao 2010.

²⁴ Huszar et al. 1997. Farooqi 2000.

²⁵ Renquist/Lippert/Sebag/Ellacott/Cone 2011.

²⁶ Ghamari-Langroudi et al. 2018. Renquist et al. 2012.

Weitere Neurotransmitter und Neuropeptide im Nucleus arcuatus

NPY

NPY, oder Neuropeptid Y, ist ein Peptid-Neurotransmitter, der im Gehirn und in peripheren Geweben weit verbreitet ist. Er wird auch in den AgRP-Neuronen im Hypothalamus exprimiert. NPY ist auch für seine orexigene Wirkung bekannt, die den Appetit anregt und die Nahrungsaufnahme insgesamt erhöht.²⁷ Wenn NPY freigesetzt wird, kann es an einen der vier NPY-Rezeptoren binden, die beim Menschen Y1, Y2, Y4 und Y5 heißen (bei Mäusen sind 5 Rezeptoren vorhanden, wobei y6 der fünfte ist). Dies geschieht durch Bindung an NPY-Rezeptoren, die sich auf hypothalamischen Neuronen befinden, die den Hunger fördern und das Sättigungsgefühl verringern. Interessanterweise können die NPY-Rezeptoren auch durch das Peptid YY (PYY) und das Pankreas-Polypeptid (PP) aktiviert werden, die beide aus der Peripherie stammen. Im Gegensatz zu den Melanocortinrezeptoren führt die Bindung von NPY an den nachgeschalteten Rezeptor zu einer Hemmung der Neuronen. Die Y-Rezeptoren sind an G_i und G_o G-Proteine gekoppelt, was zu einer Hemmung der Adenylzyklase und einem daraus resultierenden Rückgang von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat; second-messenger-Molekül) in der Zelle führt. Im Hypothalamus kann NPY die Aktivität der POMC-Neuronen hemmen, was wiederum zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme führt, indem es die anorektischen Signale im Gehirn unterdrückt. Interessanterweise gilt NPY auch als angstlösendes Hormon, und der Spiegel dieses Peptids kann durch Stress beeinflusst werden, was diese stoffwechselregulierenden Systeme mit weiteren komplexen Situationen wie Stress in Verbindung bringt.

CART

CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) ist ein Peptid-Neurotransmitter, von dem bekannt ist, dass er auch eine Rolle bei der Regulierung des Essverhaltens spielt.²⁸ Es ist bekannt, dass CART eine anorexigene Wirkungen hat, d. h. er kann den Appetit unterdrücken und die Nahrungsaufnahme verringern. Im Hypothalamus ist CART hauptsächlich in Neuronen zu finden, die das POMC-Gen exprimieren. CART und α-MSH werden von aktivierten POMC-Neuronen gemeinsam freigesetzt und aktivieren ähnliche Signalwege zur Verringerung der Nahrungsaufnahme. Interessanterweise wurde erst kürzlich ein Rezeptor identifiziert, an den CART binden kann, nämlich GPR160.²⁹ Angesichts dieser neuen Entdeckung können die Wirkungen von CART auf die

²⁷ Loh/Herzog/Shi 2015.

²⁸ Murphy 2005.

²⁹ Yosten et al. 2020.

Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel sowie eine Vielzahl anderer physiologischer Prozesse genauer beschrieben werden.

Andere neuronale Systeme, die den Energiehaushalt, die Nahrungsaufnahme und die Wahl der Nahrungsmittel kontrollieren

So wie POMC- und AgRP-Neuronen selbst alternative Neuropeptide produzieren und absondern können, die ebenfalls in der Lage sind, die Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel zu beeinflussen, so können auch andere Neuropeptid- und Neurotransmittersysteme im Gehirn den Energiehaushalt modulieren. Von Dopamin bis hin zu Endocannabinoiden und Serotonin können diese Signale die basale Reaktion auf die Nahrungsaufnahme beeinflussen, indem sie Aspekte der Belohnung, Angst und andere emotionale und physiologische Reaktionen auf die Nahrungsaufnahme einbeziehen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Komplexität dieser neuronalen Systeme im Gehirn und zeigen, wie eine Vielzahl anderer umweltbedingter und pharmakologischer Einflüsse den Stoffwechsel auch indirekt verändern kann.

Monogenetische Formen der Adipositas

In dem Maße, in dem jeder Schritt der Signalkaskade vom peripheren Gewebe über freigesetzte Faktoren bis hin zu Aktionen im Gehirn identifiziert wurde, haben sich neue Erkenntnisse über Krankheiten beim Menschen ergeben. Durch den Einsatz von Tiermodellen konnten viele dieser Faktoren identifiziert werden, was unsere Fortschritte bei der Übertragung und Nutzung von Grundlagenforschung auf die menschliche Gesundheit fördert.

Ein Hauptbeispiel für eine solche Entdeckung ist das Hormon Leptin, das bereits beschrieben wurde. Es wird aus den Fettspeichern im Verhältnis zu deren Menge freigesetzt und wirkt in erster Linie auf die AgRP- und POMC-Neuronen im Gehirn, um die Energiehomöostase zu beeinflussen. Das Hormon wurde erstmals aufgrund einer zufälligen Mutation in einer Tierkolonie identifiziert, die dazu führte, dass die Mäuse stark fettleibigen waren.³⁰ Durch zahlreiche Studien und fast 60 Jahre Arbeit wurde das Hormon charakterisiert. Korrelate beim Menschen sind auch bereits identifiziert.³¹ Kinder, die eine Mutationen in diesem Hormon oder seinem Rezeptor haben, leiden an schwerer, früh einsetzender monogener Fettleibigkeit.³² Als dieses Hormon in den 1990er Jahren isoliert wurde, glaubte man, dass es möglicherweise Fettleibigkeit heilen könnte. Tatsächlich verloren Menschen mit Mutationen im Hormon selbst nach einer Hormontherapie zur Wiederherstellung des Hormonspiegels rasch an Gewicht und stabilisierten ein

³⁰ The Jackson Laboratory 2018.

³¹ Zhang et al. 1994.

³² Clement et al. 1998. Montague et al. 1997.

normales, gesundes Körpergewicht und Nahrungsaufnahmeverhalten.³³ In vielen klinischen Studien zum Einsatz des Hormons bei idiopathischer Fettleibigkeit, d. h. Fettleibigkeit ohne bekannte Ursache oder genetische Veränderung, wurde jedoch keine positive Wirkung festgestellt.³⁴ Dies ist auf das Auftreten einer so genannten Leptinresistenz zurückzuführen, bei der das Hormon aufgrund von Veränderungen in der physiologischen Reaktion auf das Hormon nicht mehr in der Lage ist, seine Wirkung zu entfalten.

Seit der Entdeckung von Leptin-Mutationen beim Menschen wurden weitere Mutationen entdeckt, die mit Fettleibigkeit in Verbindung stehen.³⁵ Mutationen im MC4R beim Menschen führen zu krankhafter Fettleibigkeit. Es handelt sich dabei um die häufigste Form der monogenen Adipositas, die bisher bekannt ist. Kürzlich wurde der erste menschliche Proband mit einem Mangel an MC3R identifiziert, was das Potenzial für ein besseres Verständnis der Physiologie dieses Rezeptors sowie für therapeutische Maßnahmen in den von Veränderungen der Rezeptorexpression und -funktion betroffenen Bevölkerungsgruppen erhöht.³⁶ Auf der Suche nach allen Proteinkomponenten, aus denen das Melanocortin-System besteht, hat sich gezeigt, dass auch Mutationen im POMC beim Menschen zu Fettleibigkeit führen.³⁷ Vor kurzem wurde ein neuartiges Therapeutikum, Setmelanotid, für diese Patientengruppe zugelassen. Es wirkt als POMC- oder genauer gesagt als alpha-MSH-Mimetikum und kann die Melanocortinrezeptoren stimulieren, um den Stoffwechsel bei Menschen mit POMC-Mangel zu stabilisieren.³⁸

Einflüsse auf die Aktivität dieser Neuronen

Die Aktivität der hypothalamischen AgRP- und POMC-Neuronen sowie ihre Neuropeptidfreisetzung in nachgelagerten Hirnregionen wird stark durch den Energiezustand eines Menschen beeinflusst. Veränderungen des Energiezustands durch Fasten und Überernährung haben entgegengesetzte Auswirkungen auf diese Neuronen und ihre Neuropeptidfreisetzung.

Während des Fastens oder der Kalorienrestriktion werden die AgRP-Neuronen im Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus aktiviert, entweder aufgrund eines verringerten zirkulierenden Glukosespiegels, eines erhöhten Ghrelin-Spiegels oder einer Kombination aus mehreren Faktoren. Die erhöhte Aktivität führt zu einer Freisetzung von NPY und AgRP in nachgeschalteten Zielregionen, was zu einer verringerten Aktivität oder Hemmung der Neuronen führt, welche die Zielrezeptoren exprimieren. Während die anschließende Kaskade der Aktivierung des neuronalen Netzwerks noch ziemlich unbekannt ist, führt die daraus

³³ DePaoli 2014. Gibson et al. 2004.

³⁴ Heymsfield et al. 1999.

³⁵ Farooqi et al. 2003.

³⁶ Lam et al. 2021.

³⁷ Farooqi/O’Rahilly 2008. Krude et al. 1998.

³⁸ Kuhnen et al. 2016. Kuhnen/Clement 2022.

resultierende Veränderung der Aktivität dieser hypothalamischen AgRP-Neuronen letztlich zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem geringeren Energieverbrauch, da der Körper versucht, Energie zu sparen und die Homöostase aufrechtzuerhalten.

Im Gegensatz dazu werden die POMC-Neuronen im ARC bei Überernährung aktiviert. Dies ist auf einen Zufluss von Glukose zum Gehirn, auf eine Erhöhung der Darmpeptide, die das Sättigungsgefühl beeinflussen, oder auf andere physiologische Faktoren zurückzuführen, die alle zusammenwirken. Dies führt zu einem Anstieg der Freisetzung von dem α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α -MSH) und β -Endorphin sowie CART in nachgelagerten Gehirnregionen. Durch die Bindung an die Melanocortinrezeptoren, die Opioidrezeptoren und an GPR160 führen diese Peptide zu einer verringerten Nahrungsaufnahme und einem erhöhten Energieverbrauch in einer noch nicht gut verstandenen komplexen Kaskade der Aktivierung neuronaler Netzwerke.

Durch die Wirkung dieser neuronalen Peptide im PVH, im lateralen Hypothalamus (LH) und im ventromedialen Hypothalamus (VMH) sowie an weiteren noch zu untersuchenden Stellen im Gehirn wird die Energiehomöostase eines Organismus im Gleichgewicht gehalten.

Einflüsse auf die Entwicklung dieser Schaltkreise im Gehirn

Die Ernährung ist nicht nur in unserem Erwachsenenleben wichtig, sondern kann auch schon die frühe Entwicklung des Gehirns entscheidend mitbeeinflussen. Schon während der Schwangerschaft kann die Entwicklung des Fötus durch ungesunde Ernährung oder mangelnden Zugang zu bestimmten Speisen beeinträchtigt werden.

Mütterliche Fettleibigkeit und Schwangerschaftsdiabetes können sich sowohl während der Schwangerschaft als auch nach der Geburt negativ auf die Entwicklung des Gehirns des Babys auswirken. Die Exposition gegenüber einer überhöhten Ernährung, die durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel, vermehrte gesättigte Fettsäuren und erhöhte Stoffwechselhormone gekennzeichnet ist, kann zu einer Reihe von makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen des sich entwickelnden Fötus führen. Insbesondere können Kinder im großen Gestationsalter (LGA) geboren werden oder die Mütter können aufgrund des fetalen Überwachstums Geburtskomplikationen erleiden. Auf molekularer Ebene kann sich dies auch auf die Entwicklung des Gehirns des Babys auswirken und zu strukturellen und funktionellen Veränderungen führen.³⁹ Studien haben gezeigt, dass Säuglinge fettleibiger Mütter eine geringere Integrität der weißen Substanz und niedrigere kognitive Werte aufweisen als Säuglinge normalgewichtiger Mütter. Die mütterliche Fettleibigkeit wurde auch mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen wie Autismus-Spektrum-Störungen und

³⁹ Rasmussen et al. 2023.

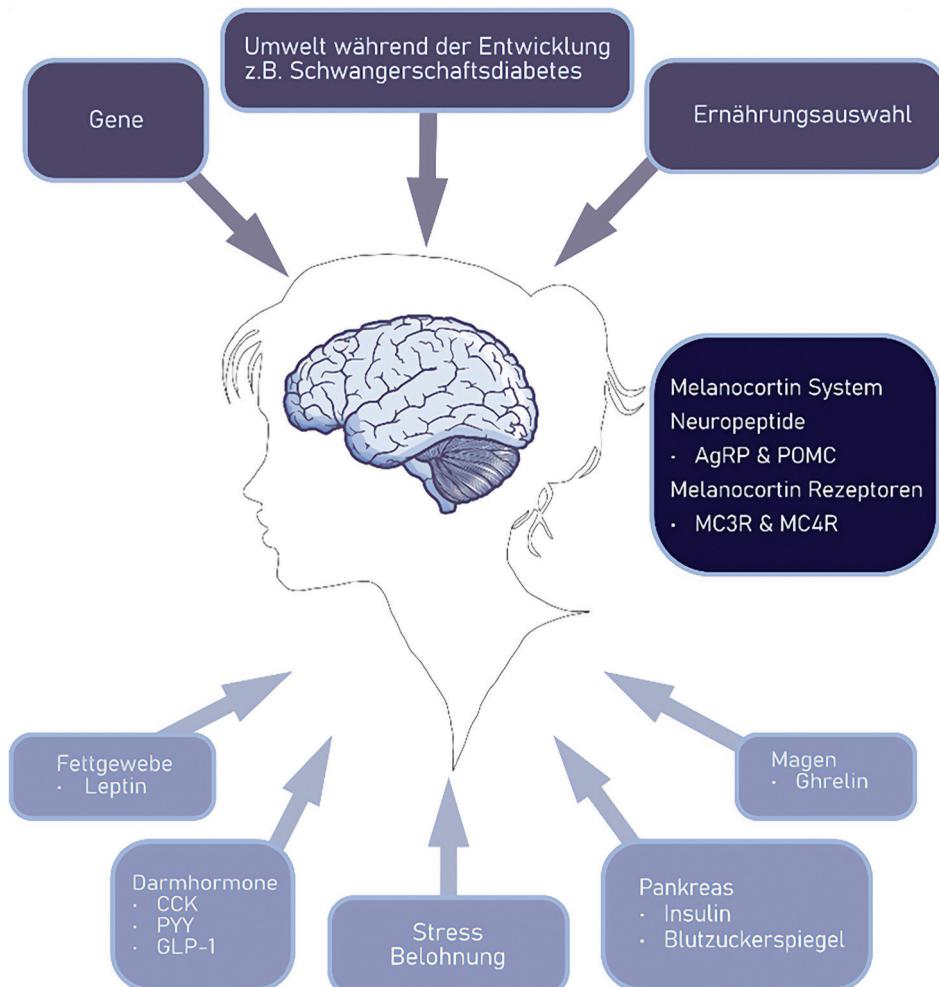


Abb. 2: Externe und interne Einflüsse auf das Essverhalten über das Melanocortin-System

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei den Nachkommen in Verbindung gebracht.⁴⁰

Schwangerschaftsdiabetes, eine Stoffwechselerkrankung, die normalerweise im dritten Schwangerschaftsdrittelpunkt festgestellt wird, kann ebenfalls die Gehirnentwicklung des Babys beeinträchtigen.⁴¹ Wenn bei einer Frau Schwangerschaftsdiabetes diagnostiziert wird, ist ihr Blutzuckerspiegel erhöht, welcher die Plazenta passieren und Wachstum und Entwicklung des Fötus beeinträchtigen kann. Dies ist auf eine Überproduktion von Insulin durch den sich entwickelnden Fötus

⁴⁰ Rodriguez et al. 2008. Andersen/Thomsen/Nohr/Lemcke 2018. Kong/Chen/Gissler/Lavebratt 2020. Kong/Norstedt/Schalling/Gissler/Lavebratt 2018. Li et al. 2016. Lippert/Bruning 2021.

⁴¹ Kong/Norstedt/Schalling/Gissler/Lavebratt 2018. Huy/Loerbroks/Hornemann/Rohrig/Schneider 2012. Kelstrup et al. 2015.

zurückzuführen, was zu einer Stimulierung des Wachstums führt. Kinder von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko, später im Leben an Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes zu erkranken, was sich wiederum negativ auf die Gesundheit des Gehirns auswirken kann.

Anhand von Tiermodellen haben unabhängige Studien einen Zusammenhang zwischen der mütterlichen Ernährung und Veränderungen in den oben genannten Neurotransmittersystemen herausgefunden. Dabei handelt es sich um Veränderungen in der hypothalamischen Konnektivität der AgRP- und POMC-Neuronen sowie um Veränderungen im Serotonin- und Dopaminsystem, die ein Leben lang bestehen bleiben.⁴² Diese Studien unterstreichen, wie wichtig eine gesunde Ernährung während der Schwangerschaft ist, damit die richtige Architektur des Gehirns aufgebaut werden kann, die ein normales Wachstum und gesunde Stoffwechselergebnisse bei den Nachkommen ermöglicht.

Zusammenfassung

Warum essen wir? Diese Frage stand am Beginn dieses Beitrags. Man kann festhalten, dass die zentrale Wirkung von AgRP und POMC an den einzelnen Melanocortinrezeptoren wahrscheinlich einen großen Teil unseres Essverhaltens vermittelt. Diese Prozesse wirken aber nicht allein. Auch periphere Peptide und andere Neurotransmittersysteme können unsere Reaktionen in Bezug auf die Nahrungsaufnahme feinabstimmen. Darüber hinaus kann die Art und Weise, wie diese ganzen Netzwerke ausgebildet werden und funktionieren, bereits in der frühen Entwicklung – schon im Mutterleib – verändert werden. Die physiologische Steuerung der Nahrungsaufnahme ist entsprechend einer Integration von frühen Entwicklungseinflüssen, Genetik, peripheren Signalen und letztlich der Art und Weise, wie all diese Faktoren das Gehirn beeinflussen, um uns zum Essen zu bewegen.

Bemerkenswert ist zudem, dass die Regulierung der Nahrungsaufnahme an mehreren Stellen in der Interaktion in Wechselwirkung mit physiologischen Reaktionen wie Stress und Belohnung stattfindet. Insgesamt ist die Steuerung unseres Essverhaltens durch eine hohe Komplexität und Verschaltung mit anderen Bereichen charakterisiert. Dieser Umstand erschwert es, Essentscheidungen als isolierte physiologische Prozesse zu beschreiben und lässt das Forschungsfeld für ein besseres Verständnis des Essverhaltens offen.

⁴² Vogt et al. 2014. Lippert et al. 2020. Ceasrine et al. 2022.

Bibliographie

- Andersen, C. H., Thomsen, P. H., Nohr, E. A. & Lemcke, S., 2018, Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 139-148, doi:10.1007/s00787-017-1027-6.
- Anderson, E. J. et al., 2016, 60 YEARS OF POMC: Regulation of feeding and energy homeostasis by alpha-MSH. *J Mol Endocrinol* 56, T157-174, doi:10.1530/JME-16-0014.
- Bai, L. et al., 2019, Genetic Identification of Vagal Sensory Neurons That Control Feeding. *Cell* 179, 1129-1143 e1123, doi:10.1016/j.cell.2019.10.031.
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R. & Fletcher, A. A., 1922, Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J* 12, 141-146.
- Bilman, E., van Kleef, E. & van Trijp, H., 2017, External cues challenging the internal appetite control system – Overview and practical implications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57, 2825-2834, doi:10.1080/10408398.2015.1073140.
- Blundell, J. et al., 2010, Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev* 11, 251-270, doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00714.x.
- Cearns, A. M. et al., 2022, Maternal diet disrupts the placenta-brain axis in a sex-specific manner. *Nat Metab* 4, 1732-1745, doi:10.1038/s42255-022-00693-8.
- Challis, B. G. et al., 2004, Mice lacking pro-opiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY(3-36). *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4695-4700, doi:10.1073/pnas.0306931101.
- Chaudhri, O., Small, C. & Bloom, S., 2006, Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361, 1187-1209, doi:10.1098/rstb.2006.1856.
- Clement, K. et al., 1998, A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392, 398-401, doi:10.1038/32911.
- Cone, R. D., 2006, Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* 27, 736-749, doi:10.1210/er.2006-0034.
- DePaoli, A. M., 2014, years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol* 223, T71-81, doi:10.1530/JOE-14-0258.
- Dyrna, F., Hanske, S., Krueger, M. & Bechmann, I., 2013, The blood-brain barrier. *J Neuroimmune Pharmacol* 8, 763-773, doi:10.1007/s11481-013-9473-5.
- Farooqi, I. S. & O'Rahilly, S., 2008, Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4, 569-577, doi:10.1038/ncpendmet0966.
- Farooqi, I. S. et al., 2000, Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 106, 271-279, doi:10.1172/JCI9397.
- Farooqi, I. S. et al., 2003, Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348, 1085-1095, doi:10.1056/NEJMoa022050.

- Friedman, J., 2016, The long road to leptin. *J Clin Invest* 126, 4727-4734, doi:10.1172/JC191578.
- Ghamari-Langroudi, M. et al., 2018, Regulation of energy rheostasis by the melanocortin-3 receptor. *Sci Adv* 4, eaat0866, doi:10.1126/sciadv.aat0866.
- Gibson, W. T. et al., 2004, Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 4821-4826, doi:10.1210/jc.2004-0376.
- Heymsfield, S. B. et al., 1999, Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282, 1568-1575, doi:10.1001/jama.282.16.1568.
- Huszar, D. et al., 1997, Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88, 131-141, doi:10.1016/s0092-8674(00)81865-6.
- Huy, C., Loerbroks, A., Hornemann, A., Rohrig, S. & Schneider, S., 2012, Prevalence, Trend and Determining Factors of Gestational Diabetes in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 72, 311-315, doi:10.1055/s-0031-1298390.
- Kelstrup, L. et al., 2015, Incretin and glucagon levels in adult offspring exposed to maternal diabetes in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 1967-1975, doi:10.1210/jc.2014-3978.
- Kiecker, C., 2018, The origins of the circumventricular organs. *J Anat* 232, 540-553, doi:10.1111/joa.12771.
- Kishi, T. et al., 2003, Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 457, 213-235, doi:10.1002/cne.10454.
- Kojima, M. et al., 1999, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402, 656-660, doi:10.1038/45230.
- Kong, L., Chen, X., Gissler, M. & Lavebratt, C., 2020, Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *Int J Obes (Lond)* 44, 1981-2000, doi:10.1038/s41366-020-0609-4.
- Kong, L., Norstedt, G., Schalling, M., Gissler, M. & Lavebratt, C., 2018, The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes. *Pediatrics* 142, doi:10.1542/peds.2018-0776.
- Korf, H. W. & Moller, M., 2021, Arcuate nucleus, median eminence, and hypothalamic pars tuberalis. *Handb Clin Neurol* 180, 227-251, doi:10.1016/B978-0-12-820107-7.00015-X.
- Krashes, M. J., Shah, B. P., Koda, S. & Lowell, B. B., 2013, Rapid versus delayed stimulation of feeding by the endogenously released AgRP neuron mediators GABA, NPY, and AgRP. *Cell Metab* 18, 588-595, doi:10.1016/j.cmet.2013.09.009.
- Krude, H. et al., 1998, Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19, 155-157, doi:10.1038/509.
- Kuhnen, P. & Clement, K., 2022, Long-Term MC4R Agonist Treatment in POMC-Deficient Patients. *N Engl J Med* 387, 852-854, doi:10.1056/NEJMc2207442.

- Kuhnen, P. et al., 2016, Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med* 375, 240-246, doi:10.1056/NEJMoa1512693.
- Laiho, L. & Murray, J. F., 2022, The Multifaceted Melanocortin Receptors. *Endocrinology* 163, doi:10.1210/endocr/bqac083.
- Lam, B. Y. H. et al., 2021, MC3R links nutritional state to childhood growth and the timing of puberty. *Nature* 599, 436-441, doi:10.1038/s41586-021-04088-9.
- Li, M. et al., 2016, The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics* 137, e20152206, doi:10.1542/peds.2015-2206.
- Lippert, R. N. & Bruning, J. C., 2021, Maternal Metabolic Programming of the Developing Central Nervous System: Unified Pathways to Metabolic and Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*, doi:10.1016/j.biopsych.2021.06.002.
- Lippert, R. N. et al., 2020, Maternal high fat diet during lactation reprograms the dopaminergic circuitry in mice. *J Clin Invest*.
- Liu, H. et al., 2003, Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter. *J Neurosci* 23, 7143-7154.
- Loh, K., Herzog, H. & Shi, Y. C., 2015, Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends Endocrinol Metab* 26, 125-135, doi:10.1016/j.tem.2015.01.003.
- Montague, C. T. et al., 1997, Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387, 903-908, doi:10.1038/43185.
- Morita-Takemura, S. & Wanaka, A., 2019, Blood-to-brain communication in the hypothalamus for energy intake regulation. *Neurochem Int* 128, 135-142, doi:10.1016/j.neuint.2019.04.007.
- Murphy, K. G., 2005, Dissecting the role of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the control of appetite. *Brief Funct Genomic Proteomic* 4, 95-111, doi:10.1093/bfgp/4.2.95.
- Papadimitriou, A. & Priftis, K. N., 2009, Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* 16, 265-271, doi:10.1159/000216184.
- Rasmussen, J. M. et al., 2023, Maternal pre-pregnancy body mass index is associated with newborn offspring hypothalamic mean diffusivity: a prospective dual-cohort study. *BMC Med* 21, 57, doi:10.1186/s12916-023-02743-8.
- Reichlin, S., 1966, Functions of the median-eminence gland. *N Engl J Med* 275, 600-607, doi:10.1056/NEJM196609152751109.
- Renquist, B. J. et al., 2012, Melanocortin-3 receptor regulates the normal fasting response. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, E1489-1498, doi:10.1073/pnas.1201994109.
- Renquist, B. J., Lippert, R. N., Sebag, J. A., Ellacott, K. L. & Cone, R. D., 2011, Physiological roles of the melanocortin MC(3) receptor. *Eur J Pharmacol* 660, 13-20, doi:10.1016/j.ejphar.2010.12.025.
- Rodriguez, A. et al., 2008, Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes (Lond)* 32, 550-557, doi:10.1038/sj.ijo.0803741.

- Romano, N. et al., 2023, Median eminence blood flow influences food intake by regulating ghrelin access to the metabolic brain. *JCI Insight* 8, doi:10.1172/jci.insight.165763.
- Roselli-Rehfuss, L. et al., 1993, Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 8856-8860, doi:10.1073/pnas.90.19.8856.
- Tao, Y. X., 2010, The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 31, 506-543, doi:10.1210/er.2009-0037.
- The Jackson Laboratory, 2018, B6.Cg-Lep^{ob}/J, <https://www.jax.org/strain/000632>
- Tschop, M., Smiley, D. L. & Heiman, M. L., 2000, Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407, 908-913, doi:10.1038/35038090.
- Vogt, M. C. et al., 2014, Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell* 156, 495-509, doi:10.1016/j.cell.2014.01.008.
- Wang, D. et al., 2015, Whole-brain mapping of the direct inputs and axonal projections of POMC and AgRP neurons. *Front Neuroanat* 9, 40, doi:10.3389/fnana.2015.00040.
- Wortley, K. E. et al., 2005, Agouti-related protein-deficient mice display an age-related lean phenotype. *Cell Metab* 2, 421-427, doi:10.1016/j.cmet.2005.11.004.
- Yosten, G. L. et al., 2020, GPR160 de-orphanization reveals critical roles in neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest* 130, 2587-2592, doi:10.1172/JCI133270.
- Zhang, Y. et al., 1994, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-432, doi:10.1038/372425a0.

