

Aus dem  
Charité-Centrum für Innere Medizin und Dermatologie  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Rose

## **Habilitationsschrift**

### **Die Interaktion der neuroendokrinen Regulationswege von Nahrungsaufnahme und emotionaler Stressantwort am Beispiel von Nesfatin-1**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Tobias Hofmann**

**geboren in Heidelberg**

**Eingereicht: Juli 2017**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

**1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Bernd Löwe**

**2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Paul Enck**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	3
1 Einleitung.....	4
2 Eigene Arbeiten .....	10
2.1 Ghrelin und NUCB2/Nesfatin-1 werden in derselben Magenzelle exprimiert und korrelieren gegenläufig mit dem Body Mass Index adipöser Patientinnen und Patienten .....	10
2.2 NUCB2/Nesfatin-1 ist bei adipösen Patientinnen mit erhöhten Angstwerten assoziiert .....	21
2.3 NUCB2/Nesfatin-1 ist bei Patientinnen mit Anorexia nervosa mit erhöhten Angstwerten assoziiert.....	31
2.4 Geschlechtsspezifische Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 mit gegenläufigen Funktionen hinsichtlich Angsterleben bei Männern und Frauen .....	47
2.5 Veränderungen zirkulierender NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel unter therapeutischer Verbesserung von Angst bei stationären Patientinnen und Patienten mit Adipositas .....	56
3 Diskussion .....	67
Ghrelin und NUCB2/Nesfatin-1 entstammen derselben Magenzelle .....	67
Zusammenhang von NUCB2/Nesfatin-1 mit Angst, Depressivität und Stresserleben .....	68
Geschlechtsspezifische Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 .....	68
Therapeutische Beeinflussbarkeit der peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel .....	70
4 Zusammenfassung.....	72
5 Literaturangaben .....	73
Danksagung .....	81
Erklärung.....	82

## Abkürzungen

BMI	Body Mass Index
CCK	Cholezystokinin
CRH	Corticotropin Releasing Factor
DALY	Disability-adjusted Life Years
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder Questionnaire, 7 Items
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
NEFA	DNA Binding/EF-hand/Acidic Protein
NPY	Neuropeptid Y
NUCB2	Nucleobindin 2
PHQ-9	Patient Health Questionnaire, 9 Items
PSQ-20	Perceived Stress Questionnaire, 20 Items
PYY	Peptid YY

## 1 Einleitung

Übergewicht und Adipositas haben in den vergangenen vier Jahrzehnten weltweit deutlich zugenommen [1] und zu einer Verdoppelung der Adipositasprävalenzen in weltweit mehr als 70 Ländern seit dem Jahr 1980 geführt [2]. Während sich der Anstieg der Adipositasprävalenz in den westlichen Industrienationen in den letzten Jahren abzuflachen scheint [3], steigt der Anteil der morbidem Adipositas mit einem Body Mass Index (BMI) von mehr als 40 kg/m<sup>2</sup> weiter an [4]. Adipositas wird als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung schwerwiegender Folgeerkrankungen angesehen [5]. Für die erhöhte Mortalität der von Adipositas betroffenen Patientinnen und Patienten werden insbesondere das zu kardiovaskulären Komplikationen prädisponierende metabolische Syndrom mit Diabetes mellitus Typ 2 [6], arterieller Hypertonie [7, 8] und Dyslipidämie [9] sowie maligne Erkrankungen [10] verantwortlich gemacht. Als weitere Komorbiditäten, die in hohem Maße die Alltagsfunktionsfähigkeit beeinträchtigen können, sind insbesondere degenerative Veränderungen des Bewegungsapparates [11, 12] und Adipositas-assoziierte (schlafbezogene) Atmungsstörungen [13, 14] zu nennen. Ein erhöhter BMI (> 25 kg/m<sup>2</sup>) steht nach Ergebnissen der *Global Burden of Disease Study* weltweit (also nicht nur in den westlichen Industrienationen) mittlerweile an vierter Stelle der wichtigsten Risikofaktoren für krankheitsbedingte Beeinträchtigungen der Lebensqualität oder frühzeitigen Tod (*Disability-adjusted Life Years, DALY*) [15]. 25 Jahre zuvor hatte ein erhöhter BMI noch an Platz der 13 der weltweit wichtigsten Risikofaktoren gestanden [15]. Alleine im Jahr 2015 war demnach ein erhöhter BMI weltweit an 4 Millionen Todesfällen und dem Verlust von 120 Millionen DALY beteiligt [2].

Das Vorliegen einer Adipositas ist darüber hinaus auch in hohem Maße mit psychischen Störungen assoziiert. Dies ist insofern relevant, als depressive Erkrankungen und Angststörungen in der bereits zitierten *Global Burden of Disease Study* auf dem dritten (Depression) bzw. dem neunten Rang (Angststörungen) der weltweit häufigsten Ursachen für gesundheitlich beeinträchtigte Lebensjahre (*Years Lived with Disability*) stehen [16]. Für das gleichzeitige Vorliegen einer Depression konnte beispielsweise ein bidirektionaler ursächlicher Zusammenhang mit Adipositas in longitudinalen Studien gezeigt werden. Dabei ist das Risiko der Entwicklung einer Adipositas bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung ebenso deutlich erhöht, wie das des Entstehens einer Depression bei adipösen Menschen [17-19]. Für Angststörungen, die die höchste Prävalenz aller psychischen Störungen in den westlichen Industrienationen aufweisen [20], konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang (*Odds ratio* 1,4) in einer Meta-Analyse gefunden werden, auch wenn aufgrund des Fehlens ausreichender longitudinaler Untersuchungen über die Kausalitäten noch keine Aussagen getroffen werden können [21]. Eine deutsche Untersuchung an 146 Patientinnen und Patienten

mit einem BMI von mindestens 35 kg/m<sup>2</sup> und geplanter bariatrischer Operation konnte bei 55 % der Untersuchten das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen psychischen Störung zeigen und bei 73 % lag zu irgendeinem Zeitpunkt des bisherigen Lebens eine psychische Störung vor. Nach den Essstörungen (37,7 %) stellten depressive Erkrankungen (31,5 %) und Angststörungen (15,1 %) dabei zum Zeitpunkt der Untersuchung die häufigsten Diagnosen dar [22].

Energiehomöostase stellt das Resultat von Energieumsatz und Nahrungsaufnahme dar. Die homöostatische Regulation der Nahrungsaufnahme ist wie die des Energieumsatzes äußerst komplex und erst in Ansätzen verstanden. Erste Modelle, wie die der thermostatischen [23], der glukostatischen und lipostatischen [24] wie auch der aminostatischen [25] Theorie der Steuerung des Energiehaushaltes gingen im Wesentlichen davon aus, dass ein spezifischer Parameter für die Auslösung der Nahrungsaufnahme verantwortlich ist. Demgegenüber hat die Forschung insbesondere der vergangenen beiden Jahrzehnte die Komplexität der Steuerung der Nahrungsaufnahme deutlich gemacht. Als übergeordnetes Organ fungiert dabei der Hypothalamus, der die in jeweiliger Wechselbeziehung stehenden biologischen Signale aus der Peripherie und dem zentralen Nervensystem (ZNS) integriert. Zahlreiche seiner Nuklei (Nucleus arcuatus, paraventricularis und dorsomedialis sowie lateraler und ventromedialer Hypothalamus) spielen neben dem im Hirnstamm gelegenen Nucleus tractus solitarii eine bedeutende Rolle [26]. Insbesondere innerhalb des Nucleus arcuatus (beim Menschen als Nucleus infundibularis bezeichnet) werden zum einen orexigene Neuropeptide wie *Agouti-related Peptide* und Neuropeptid Y (NPY) exprimiert, zum anderen anorexigene Neuropeptide wie *Cocaine- and Amphetamine-regulated Transcript* und Proopiomelanocortin [26]. In der Peripherie spielt zum einen das Fettgewebe als Produktionsort der Adipokine eine wesentliche Rolle. Als wichtiger Vertreter für die Rückmeldung der vorhandenen Fettgewebsspeicher ist hier das Leptin mit seinen anorexigenen Eigenschaften zu nennen [27, 28]. Darüber hinaus ist das im Pankreas gebildete und sezernierte Insulin in die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase eingebunden und fungiert ebenfalls als Sättigungssignal [29]. Zum anderen sind sowohl der Dünndarm mit den Neuropeptiden Cholezystokinin (CCK) [30, 31], *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) [32] und Peptid YY (PYY) [33] als wichtigsten Vertretern, der Dickdarm mit dem Oxyntomodulin [34] wie auch der Magen mit Nesfatin-1 [35] hinsichtlich anorexigener Signale an der Regulation beteiligt. Der Magen ist darüber hinaus Hauptproduktionsort des bisher einzigen bekannten orexigen wirkenden peripheren Neuropeptids Ghrelin [36, 37]. Die Interaktion der gastrointestinalen und zentralen Systeme zur Regulation von Hunger und Sättigung wird als *Gut-Brain Axis* bezeichnet. Als Signalwege von der Peripherie ins ZNS dienen zum einen die Blutzirkulation mit Passieren der Blut-Hirn-Schranke, zum anderen vagale Afferenzen [38-40].

Über die genannten Hormone hinaus greifen eine Vielzahl weiterer, zentral wie auch peripher gebildeter Moleküle direkt und indirekt in die Regulation der Nahrungsaufnahme ein. Von Relevanz sind hierbei das überwiegend über den CB1-Rezeptor agierende endogene Cannabinoidsystem [41], sowie das unter Einbezug des endogenen Opioid- und Dopaminsystems zentral regulierte und für die hedonische Komponente des Essens relevante Belohnungssystem [42]. Ferner sind auch Serotonin [43] sowie Östrogene [44] beteiligt. Auch die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse spielen eine Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme, wobei das peripher produzierte Cortisol orexigene und der zentral wie peripher exprimierte *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) anorexigene Funktionen hat [45].

Diese Rolle des zentralen stressverarbeitenden Hormonsystems deutet bereits an, dass die Nahrungsaufnahme eng mit emotionalen Zuständen [46] und der Stressadaptation [47, 48] verbunden ist. Die psychobiologische und biopsychologische Transmission dieser Zusammenhänge ist weiterhin nicht ausreichend verstanden, erklärt sich jedoch u. a. darüber, dass ein großer Teil der genannten an der Hunger-Sättigungs-Regulation beteiligten Neuropeptide auch für die Modulation emotionaler Zustände, sowie für die kognitive, emotionale oder behaviorale Stressadaptation von Bedeutung sind [47, 49-51].

Hinsichtlich der Interaktion endokriner Faktoren mit psychischen Phänomenen ist die Depression die am besten untersuchte Entität. Bekannt geworden durch die Monoaminhypothese zur Entstehung der Depression ist das sowohl peripher im Gastrointestinaltrakt, wie auch als Neurotransmitter vorkommende Serotonin [52]. Auch wenn eine besondere, herausgehobene Bedeutung umstritten ist, stützt die vergleichsweise gute Wirksamkeit selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei Depressionen und Angststörungen eine Beteiligung in der Genese dieser Störungen [53]. Zentrale Funktionen in der Regulation der Stressantwort und damit aller stress-assoziierten Erkrankungen hat die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [54]. So konnten für Depressionen [55] aber auch weitere psychische Erkrankungen wie Angststörungen [56] Zusammenhänge gesichert werden, wobei sowohl CRF [57] als auch Cortisol [56] eine Rolle spielen. Während sowohl Serotonin [43] als auch CRF und Cortisol [45] wie bereits geschildert Funktionen in der Regulation der Nahrungsaufnahme haben, sind umgekehrt auch für primär aus der Hunger-Sättigungsregulation bekannte Peptidhormone Funktionen für die Regulation emotionaler Qualitäten bekannt. So wurden für Leptin antidepressive [58] und für Ghrelin stressmodulierende [59] Eigenschaften beschrieben. CCK spielt eine Rolle in der Regulation von Angst [60], GLP-1 in der Stressantwort [61], PYY zeigt antidepressive und anxiolytische Effekte [62], während NPY eine günstige Rolle bei der Verarbeitung von (traumatischem) Stress zukommt [63].

Gleichfalls sowohl für die Regulation der Nahrungsaufnahme, als auch für die von Emotionen und emotionaler Stressantwort bedeutsam ist das Neuropeptid Nesfatin-1, auf das im Folgenden näher eingegangen werden soll. Nesfatin-1 wurde erstmals 2006 als anorexigener Modulator der Nahrungsaufnahme beschrieben [35]. Es besteht aus 82 Aminosäuren und wird wie Nesfatin-2 und Nesfatin-3 vom Vorläuferprotein Nucleobindin 2 (NUCB2) durch eine Prohormon-Konvertase abgespalten [35]. Anfang der 1990er Jahre wurde *DNA Binding/EE-hand/Acidic Protein* (NEFA) beschrieben, welches das Vorläuferprotein von Nucleobindin 1 wie auch des Nucleobindin 2 zu sein scheint [64]. Da die meisten in Studien eingesetzten kommerziell erhältlichen Antikörper nicht nur das frei zirkulierende Nesfatin-1 sondern auch den Vorläufer NUCB2 detektieren, wird in der vorliegenden Arbeit von NUCB2/Nesfatin-1 gesprochen, wenn nicht spezifisch Nesfatin-1 nachgewiesen wurde.

Orte der Proteinexpression finden sich beim Nager im zentralen Nervensystem in sympathischen und parasympathischen Ganglien [65], im Nucleus tractus solitarii [66] wie auch weiteren Kernen im Hirnstamm [67], in erster Linie jedoch im Hypothalamus [35] sowie in weiteren Hirnregionen wie der für die Angstregulation relevanten Amygdala [65]. In der Peripherie konnte NUCB2/Nesfatin-1 bei Nagern in der Hypophyse [68], in Herz, Lunge und Thymus [68], im Gastrointestinaltrakt mit Speiseröhre, Magen, Duodenum und Kolon [69], in den unpaaren abdominalen Organen Leber, Pankreas [69] und Milz [68], in den Ovarien, Hoden, Nebenhoden und im Uterus [68] sowie in der Plazenta [70] und nicht zuletzt im Fettgewebe [71] nachgewiesen werden. Der Magen scheint dabei der Hauptproduktionsort von NUCB2/Nesfatin-1 zu sein, da bei Ratten die Expressionsmengen diejenigen aus dem Gehirn und dem Herz um das 10-fache übertreffen [72]. Beim Menschen konnten bisher zentral projizierende Neurone des Nucleus Edinger-Westphal [73] und als periphere Produktionsorte neben Adipozyten [71], pankreatische Inselzellen [74] und Kardiomyozyten [75] als Expressionsorte gezeigt werden.

Peripheres Nesfatin-1 kann zentrale Strukturen erreichen, da es die Blut-Hirn-Schranke in beide Richtungen ohne Sättigungsgrenze passieren kann [76]. Der noch nicht genauer spezifizierte G-Protein-gekoppelte Rezeptor des Nesfatin-1 [67] ist über weite Teile des peripheren Organismus (Hypophyse, Herzmuskel, Lunge, Magen, Dünndarm, Bauchspeicheldrüse, Leber, Nieren, Nebennieren, Hoden, Fettgewebe und Skelettmuskel) wie des zentralen Nervensystems (Großhirnrinde, PVN des Hypothalamus, Kleinhirn, Area postrema, Nervus vagus) verteilt [77]. Diese Befunde weisen auf vielfältige Funktionen von Nesfatin-1 hin.

Zunächst wurde die anorexigene Funktion des Nesfatin-1 nach intrazerebroventrikulärer Injektion von Nesfatin-1 bei Ratten beschrieben [35, 78]. Während eine kurzfristige periphere Applikation nur in hohen [79] nicht aber in niedrigeren Dosen [78] entsprechende Effekte zeigte, konnte die längerfristige subkutane Gabe die Nahrungsaufnahme bei Ratten drosseln [80].

Daneben konnte bei Ratten – abhängig vom Ernährungsstatus – eine Reduktion von NUCB2 mRNA in der Magenschleimhaut bereits nach eintägigem Fasten beschrieben werden [72]. Beim Menschen konnten Veränderungen nach Mahlzeiten bislang nicht festgestellt werden [81, 82]. Widersprüchlich ist bisher auch die Studienlage zur Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 hinsichtlich längerfristiger Veränderungen des Körpergewichtes. Während bei Patientinnen mit Anorexia nervosa erniedrigte Spiegel beschrieben wurden [83], konnten bei verschiedenen normalgewichtigen bis morbid adipösen Studienpopulationen positive [71, 84], negative [82, 85] oder auch keine Korrelationen [86] gefunden werden.

Entsprechend der weitgefächerten Verteilung sowohl der Expressionsorte wie auch des Rezeptors sind jedoch weitere Funktionen des Nesfatin-1 im Sinne eines pleiotropen Peptidhormons zu erwarten. Bezüglich der Energiehomöostase konnten weitere Funktionen für die gastrointestinale Motilität [87] wie auch für Lipid- [88] und Blutzuckerregulation [89] experimentell gesichert werden. Außerdem wurde eine Beteiligung an der Regulation der Flüssigkeitsaufnahme [90], des Blutdruckes [91] und auch an Reproduktionsfunktionen wie des Beginnes der Pubertät [92] beschrieben.

Über diese Effekte hinaus konnte bereits frühzeitig eine Bedeutung von NUCB2/Nesfatin-1 für die Regulation von Emotionen gezeigt werden. So bewirkte die intrazerebroventrikuläre Applikation bei Ratten eine Zunahme des Angstverhaltens [93]. Auch nach peripherer, intraperitonealer Gabe konnte bei Ratten eine Zunahme des Angstverhaltens [94] und depressiver Verhaltensweisen [95] beobachtet werden. Passend zu einer relevanten Rolle bei stressvermittelnden Signalwegen führt sogenannter „*Restraint Stress*“, ein in erster Linie psychologischer Stressor, zur Induktion physiologischer Stressantworten durch die Einschränkung der Bewegungsfreiheit (die Tiere werden in enge Röhren gesperrt), bei Ratten zu einer Aktivierung Nesfatin-1-immunoreaktiver Nuclei im Gehirn [65, 96, 97]. Beim Menschen wurden erhöhte NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegel bei Männern und Frauen mit depressiver Episode im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden [98]. Demgegenüber zeigten in einer Studie Männer mit generalisierter Angststörung erniedrigte peripher zirkulierende NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel [99] und in zwei weiteren Untersuchungen zeigten jeweils gemischtgeschlechtliche Populationen mit Panikstörung [100] bzw. Zwangsstörung [101] erhöhte NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel im Vergleich zu gesunden Probanden.

Störungen der Körpergewichtsregulation wie Adipositas [15] oder auch der Anorexia nervosa [102-104] stellen Herausforderungen für das Gesundheitswesen dar. Darüber hinaus sind psychosoziale Belastungen nicht nur integraler Bestandteil menschlichen Lebens, sondern scheinen auch zu höherer Mortalität beizutragen [105]. Insbesondere in den industrialisierten Gesellschaften mit ihren zunehmenden sozialen Ungleichheiten [106] sind sie offensichtlich am



Anstieg der Adipositasprävalenz [107] und schlechterer Gesundheit insgesamt [108] beteiligt. Im Falle unzureichender verhältnispräventiver Maßnahmen scheint damit die Fähigkeit, mit diesen Belastungen günstig umzugehen (Resilienz und Coping) zu einer wichtigen Determinante individueller Gesundheit zu werden [109]. Für die Adaptation an diese Stressbelastungen spielen neuroendokrine Mediatoren eine entscheidende Rolle [110]. Daher ist ein verbessertes Verständnis dieser neuroendokrinen Zusammenhänge zwischen Regelkreisen der Energiehomöostase einerseits und ihrer jeweilige Beeinflussung durch psychosoziale Faktoren andererseits von wesentlicher Bedeutung.

Die nachfolgend dargestellte Auswahl eigener Arbeiten geht in translationalen und naturalistischen Ansätzen der Bedeutung des anorexigenen Neuropeptids Nesfatin-1 für die Stress- und Emotionsregulation am Beispiel von stressassoziierten Emotionen und subjektivem Stresserleben bei Patientinnen und Patienten mit gestörter Körpergewichtsregulation nach. Eingangswort wird eine Arbeit zur gemeinsamen Herkunft von Nesfatin-1 und Ghrelin aus der X/A-ähnlichen bzw. der humanen P/D<sub>1</sub>-Zelle präsentiert [111]. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich dann mit dem Zusammenhang von peripher zirkulierendem NUCB2/Nesfatin-1 mit Angst, Depressivität und Stresserleben bei adipösen [112] und anorektischen [113] Patientinnen. Abschließend wird der Frage nach einer geschlechtsspezifischen Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 [114], sowie der nach der Veränderbarkeit der Plasma-Spiegel durch therapeutische Beeinflussung von subjektiv erlebter Angst [115] nachgegangen.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Ghrelin und NUCB2/Nesfatin-1 werden in derselben Magenzelle exprimiert und korrelieren gegenläufig mit dem Body Mass Index adipöser Patientinnen und Patienten

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

Eine frühere Studie konnte bereits zeigen, dass Nesfatin-1 als anorexigenes Neuropeptid bei der Ratte der gleichen Zelle (der sogenannten X/A-ähnlichen Zelle) entstammt wie das orexigene Ghrelin [72]. Angesichts der gegenläufigen Effekte der beiden Peptide kommt diesem Zelltyp möglicherweise eine zentrale Rolle in der peripheren Regulation der Nahrungsaufnahme mit sowohl stimulierenden wie auch hemmenden Funktionen zu.

Wir überprüften daher in dieser Arbeit, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Mittels Immunfluoreszenzverfahren wurde hierzu das Magengewebe von insgesamt 14 Patientinnen und Patienten (7 Frauen, 7 Männer), die sich aufgrund ihrer ausgeprägten Adipositaserkrankung einer bariatrischen Operation (*Sleeve Gastrectomy*) unterzogen hatten, auf die Expression sowohl von Nesfatin-1 als auch Ghrelin untersucht.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass Nesfatin-1 tatsächlich zum weit überwiegenden Teil (78 %) mit Ghrelin in endokrinen Magenschleimhautzellen kolokalisiert ist. Dies weist auf die vermutete gemeinsame Expression der beiden Peptide durch die endokrine P/D<sub>1</sub>-Zelle als humaner Entsprechung der X/A-ähnlichen Zelle [116] auch beim Menschen hin. Darüber hinaus waren Nesfatin-1-immunreaktive Zellen bei einem sehr hohen BMI (55 – 65 kg/m<sup>2</sup>) in signifikant höherer Anzahl nachzuweisen, als bei einem weniger hohen BMI (40 - 50 kg/m<sup>2</sup>), während sich dies hinsichtlich des Ghrelin genau umgekehrt verhielt.

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung das gemeinsame Vorliegen von Nesfatin-1 und Ghrelin in der menschlichen P/D<sub>1</sub>-Zelle und deren körperrgewichtabhängige, gegenläufige Expression gezeigt werden. Damit könnte dieser Zelltyp auch beim Menschen eine wichtige Rolle in der peripheren Regulation der Nahrungsaufnahme spielen. Die Hochregulation von Nesfatin-1 und die Herunterregulation von Ghrelin sind möglicherweise im Sinne eines kompensatorischen Mechanismus zu verstehen, um bei bereits hohem Körpergewicht einer weiteren Gewichtssteigerung entgegenzuwirken.

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>



Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

Verweis auf Volltext

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013 Jun; 139(6):909-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00418-013-1087-8>

## 2.2 NUCB2/Nesfatin-1 ist bei adipösen Patientinnen mit erhöhten Angstwerten assoziiert

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

Auch wenn einige Studien eine Hochregulation von Nesfatin-1 bei hohem und eine Herunterregulation bei niedrigem Körpergewicht im Sinne einer kompensatorischen Gegenregulation nahelegen, ist das Verhalten peripherer NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel bei langfristigen Körpergewichtsveränderungen aufgrund zum Teil heterogener bisheriger Untersuchungen nicht abschließend geklärt [71, 82-86]. Hierfür könnten die in der Einleitung umrissenen, vielfältigen Funktionen des Nesfatin-1 eine Rolle spielen, die diesen Zusammenhang konfundieren könnten. Wie bereits geschildert konnte gezeigt werden, dass Nesfatin-1 sowohl im Tiermodell [93-97, 117] wie auch beim Menschen [98-101] eine Rolle für die neuroendokrine Modulation von Emotionen zu spielen scheint (Übersicht bei: [118]). Zudem ist Adipositas mit dem Auftreten sowohl von Angststörungen [21] als auch von Depressionen [17] vergesellschaftet.

In der zweiten im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgestellten Studie untersuchten wir daher peripher zirkulierendes NUCB2/Nesfatin-1 (gemessen mit ELISA) bei 77 adipösen Frauen, die große Unterschiede hinsichtlich ihrer Angstsymptomatik (als *Patient Reported Outcome* gemessen mit dem *Generalized Anxiety Disorder Questionnaire*, GAD-7) aufwiesen, um Zusammenhänge zwischen NUCB2/Nesfatin-1 und Angst zu evaluieren. Dabei zeigten nach Teilung der Stichprobe am Median Patientinnen mit höherem Angsterleben wie erwartet auch ein höheres Stresserleben (*Perceived Stress Questionnaire*, PSQ-20; + 60 %) und insbesondere auch höhere Depressivität (*Patient Health Questionnaire*, PHQ-9 + 98 %) im Vergleich zu Patientinnen mit geringerem Angsterleben.

Die im Blutplasma gemessenen NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel korrelierten signifikant positiv mit den Angstwerten und waren bei den Patientinnen mit höherem Angsterleben auch signifikant höher als bei denen mit geringerer Angst (+ 33 %). Signifikant positive Korrelationen fanden sich für NUCB2/Nesfatin-1 auch zu Depressivität und Stresserleben. Ein Zusammenhang mit dem BMI konnte jedoch trotz der in der vorliegenden Stichprobe breiten Verteilung des BMI (32 – 67 kg/m<sup>2</sup>) nicht beobachtet werden.

Die Daten weisen in Zusammenschau mit weiteren eingangs genannten Studien darauf hin, dass NUCB2/Nesfatin-1 neben seiner Rolle in der Regulation von Hunger und Sättigung auch in der Modulation von Emotionen eine Rolle spielt, wobei die Beziehungen zur Angst am stärksten ausgeprägt zu sein scheinen.

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>



Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. Psychoneuroendocrinology. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. Psychoneuroendocrinology. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov; 38(11):2502-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.013>

### **2.3 NUCB2/Nesfatin-1 ist bei Patientinnen mit Anorexia nervosa mit erhöhten Angstwerten assoziiert**

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

Der Zusammenhang zwischen NUCB2/Nesfatin-1 und Angst sowie weiteren Stresskorrelaten konnte in der vorangehend dargestellten Studie bei adipösen Patientinnen [112] gezeigt werden und steht darüber hinaus in der Gesamtschau im Einklang mit weiteren Untersuchungen an überwiegend normalgewichtigen Patientinnen und Patienten [98-100]. Angststörungen und Depressionen stellen darüber hinaus auch bei einer weiteren Gewichtsregulationsstörung, der Anorexia nervosa, häufige Komorbiditäten dar [119]. In einer früheren Studie waren für Patientinnen mit Anorexia nervosa im Vergleich zu gesunden und normalgewichtigen Kontrollprobandinnen signifikant erniedrigte NUCB2/Nesfatin-1 Spiegel berichtet worden [83].

Wir untersuchten in dieser Studie daher, ob der für NUCB2/Nesfatin-1 gefundene Zusammenhang mit Angst, Depressivität und Stresserleben auch bei Patientinnen mit Anorexia nervosa besteht. Bei 64 stationär aufgenommenen Patientinnen mit Anorexia nervosa (BMI  $14,7 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>) erfassten wir neben den NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegeln Angst, Depressivität und Stresserleben (wie unter 2.2 beschrieben) sowie auch Essstörungssymptome (mit dem *Eating Disorder Inventory-2*, EDI-2) als *Patient Reported Outcomes*.

Wie in unserer Studie bei adipösen Patientinnen zeigte sich auch bei Patientinnen mit Anorexia nervosa eine statistisch signifikante positive Korrelation der Angstwerte mit den NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegeln. Nach Median-Split waren in der Gruppe mit höheren Angstwerten auch höhere NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel zu beobachten als bei denen mit niedrigen Angstwerten (+ 65 %). Stresserleben und Depressivität korrelierten jedoch nicht mit NUCB2/Nesfatin-1. Gleiches zeigte sich für den Zusammenhang zwischen NUCB2/Nesfatin-1 und der Essstörungssymptomatik. Zudem fand sich eine Korrelation zwischen NUCB2/Nesfatin-1 und dem BMI auch in dieser Population (bei allerdings geringer BMI-Spanne) nicht.

Der Zusammenhang zwischen Angst und NUCB2/Nesfatin-1 konnte durch diese Studie auch in einer weiteren Population von Patientinnen mit Anorexia nervosa gezeigt werden. Für Depressivität und Stresserleben zeigte sich dies jedoch nicht, möglicherweise aufgrund eines tatsächlich schwächeren Zusammenhanges und insgesamt deutlich niedrigerer NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel. Auch in Bezug auf die von den Patientinnen berichtete Essstörungssymptomatik fanden sich keine Zusammenhänge.

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>



Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>



Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. PLoS One. 2015 Jul 10;10(7):e0132058.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132058>

## **2.4 Geschlechtsspezifische Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 mit gegenläufigen Funktionen hinsichtlich Angsterleben bei Männern und Frauen**

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: Differential implication in anxiety in men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct;60:130-7.

Hinweise auf eine geschlechtsabhängige Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 in Bezug auf Angstsymptomatik ergaben sich durch zunächst scheinbar widersprüchliche Ergebnisse der geschilderten eigenen Studien, die einen positiven Zusammenhang von NUCB2/Nesfatin-1 und Angst bei Frauen zeigten [112, 113], und einer Studie, die erniedrigte NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel bei männlichen Patienten mit generalisierter Angststörung gefunden hatte [99]. Zudem zeigte eine weitere Studie eine geschlechtsspezifische Regulation der zerebralen NUCB2 mRNA-Expression bei depressiven Suizidopfern [73].

Wir untersuchten daher die Frage einer Geschlechtsspezifität des Zusammenhangs von Angst mit peripher zirkulierendem NUCB2/Nesfatin-1 bei adipösen Männern und Frauen. Eingeschlossen wurden in diese Analyse 87 Patientinnen und 53 Patienten (BMI 30,3 - 81,7 kg/m<sup>2</sup>), die sich in stationärer Behandlung befanden. Neben Angst wurden erneut auch Stresserleben und Depressivität unter Verwendung der bereits genannten Instrumente (siehe 2.2) erfasst. Bei Frauen waren im Vergleich zu Männern höhere NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel (+ 25 %) zu beobachten. Ferner wiesen Frauen auch höhere Werte für Angst (+ 54 %), Stresserleben (+ 26 %), und Depressivität (+ 32 %) auf. Hinsichtlich des durchschnittlichen BMI bestand in unserer Stichprobe kein Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Die Ergebnisse zeigten wie vermutet eine signifikant positive Korrelation zwischen dem im Blutplasma gemessenen NUCB2/Nesfatin-1 und psychometrisch erhobener Angst bei Frauen, während der Zusammenhang bei Männern invers und ebenfalls statistisch signifikant war. Dieser Zusammenhang war bei Frauen zudem stärker als die ebenfalls positive Korrelation von NUCB2/Nesfatin-1 mit den Werten für Stresserleben und Depressivität, während bei Männern hier kein Zusammenhang zu finden war.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen daher zum einen die Annahme einer relevanten Bedeutung des Neuropeptids NUCB2/Nesfatin-1 für eine geschlechtsspezifisch differente Regulation von Stimmung und Stresserleben und können darüber hinaus die bislang auf den ersten Blick inkonsistente Studienlage zum Zusammenhang von Nesfatin-1 und Angst erklären.

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>



Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in men and women. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:130-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.014>

## **2.5 Veränderungen zirkulierender NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel unter therapeutischer Verbesserung von Angst bei stationären Patientinnen und Patienten mit Adipositas**

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during short term therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Feb 21;79:107-115.

Nachdem in den dargestellten Studien der geschlechtsspezifische Zusammenhang zwischen NUCB2/Nesfatin-1 und insbesondere Angst, in geringerem Maße aber auch Depressivität und Stresserleben, im Querschnitt gezeigt werden konnte, stellte sich die Frage nach der Veränderbarkeit der NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegel durch die therapeutische Beeinflussung von Angst. In dieser folgenden Studie untersuchten wir daher, inwiefern sich peripher zirkulierendes NUCB2/Nesfatin-1 in Folge einer durch stationäre psychosomatische Behandlung initiierten Verminderung von subjektiv erlebter Angst verändert und inwiefern sich dies gegebenenfalls bei Männern und Frauen in jeweils gegenläufiger Weise ereignet. Erwartet wurden nach klinisch relevanter Besserung der Angst eine Verringerung der peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel bei Frauen und deren Erhöhung bei Männern.

Hierzu untersuchten wir insgesamt 69 stationär aufgenommene adipöse Patientinnen und Patienten (44 Frauen, 25 Männer; durchschnittlicher BMI,  $50,2 \pm 9,5 \text{ kg/m}^2$ , BMI-Spanne:  $31,8 - 76,5 \text{ kg/m}^2$ ). Die Messungen der NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegel wie auch die psychometrischen Erhebungen von Angst, Depressivität und Stresserleben (Methodik siehe 2.2) wurden sowohl zu Beginn als auch zu dem Zeitpunkt während der stationären Behandlung (im Mittel nach  $2,3 \pm 1,0$  Wochen) durchgeführt, an dem eine klinisch relevante Besserung der Angst erreicht ( $\geq 5$  Punkte im GAD-7) oder verpasst wurde (maximal  $\pm 1$  Punkt).

Die Ergebnisse zeigten, dass NUCB2/Nesfatin-1 bei Frauen sowohl zu Beginn und wie auch im Verlauf der stationären Behandlung signifikant positiv mit den Angstwerten assoziiert war. Bei Männern hingegen wurde ein signifikant negativer Zusammenhang lediglich nach Behandlung beobachtet, während zu Beginn der Behandlung nur ein entsprechender Trend sichtbar wurde. Auch wenn die Richtung der Veränderungen mit einer Verringerung der NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel bei angstverbesserten Frauen ( $-23,3\%$ ) und einer Erhöhung bei angstverbesserten Männern ( $+12,4\%$ ) unserer Hypothese entsprach, zeigten weder Frauen noch Männer, die unter der Behandlung eine Verminderung ihrer Angst erreichten, signifikante Veränderungen der peripher zirkulierenden NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel. Zudem ließ sich die Veränderung der NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegel statistisch nicht durch den Verlauf der Angstwerte erklären.

Zusammenfassend zeigten sich die geschlechtsspezifisch inversen Zusammenhänge zwischen NUCB2/Nesfatin-1 und Angst auch in dieser Untersuchung. Allerdings fanden sich die erwarteten gegenläufigen Veränderungen der Neuropeptid-Spiegel nach Verminderung der Angst



unter psychosomatischer Behandlung nicht. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass ein ausreichender Einfluss auf die peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel durch eine zu geringe Besserung der Angst bei insgesamt zu niedrigen initialen Angstwerten nicht erreicht wurde. Weiterhin könnten auch die stationären Beobachtungsintervalle für eine substantielle Veränderung der Neuropeptid-Spiegel zu kurz gewesen sein.

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>



Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

Verweis auf Volltext

Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Klapp BF, Rose M, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. Psychoneuroendocrinology. 2017 Feb 21;79:107-115.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.021>

### 3 Diskussion

#### *Ghrelin und NUCB2/Nesfatin-1 entstammen derselben Magenzelle*

Neben seiner Expression im ZNS [35] konnte NUCB2/Nesfatin-1 auch im Magen der Ratte nachgewiesen werden, der aufgrund deutlich höherer Expression auch als möglicher Hauptproduktionsort von peripher zirkulierendem NUCB2/Nesfatin-1 identifiziert werden konnte [72]. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Sättigungshormon NUCB2/Nesfatin-1 zum großen Teil mit dem Hungerhormon Ghrelin in den X/A-ähnlichen Zellen der Magenmukosa lokalisiert ist und damit als differentieller peripherer Regulator von Hunger und Sättigung in Frage kommt [72]. In unserer Untersuchung an Magenschleimhäuten adipöser Patientinnen und Patienten nach bariatrischen Operationen konnten wir erstmals zeigen, dass auch beim Menschen Ghrelin und NUCB2/Nesfatin-1 zum weit überwiegenden Teil in derselben Zelle, der humanen P/D<sub>1</sub>-Zelle, kolokalisiert nachweisbar sind [111], was eine zentrale Rolle dieses Zelltyps in der Regulation der Nahrungsaufnahme und womöglich auch der emotionalen Stressantwort nahelegt. Zudem befanden sich beim Menschen Ghrelin und NUCB2/Nesfatin-1 zu einem Teil auch in denselben zytoplasmatischen Vesikeln [111], während sie bei der Ratte durchweg in unterschiedlichen Vesikeln derselben Zelle zu finden waren [72]. Ob diese Unterschiede zwischen den Spezies auch von Unterschieden hinsichtlich Freisetzung oder Funktion begleitet sind, ist noch ungeklärt. Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Untersuchung, das ebenfalls auf eine wichtige Rolle der PD<sub>1</sub>-Zelle hinweist, ist die Beobachtung, dass bei vergleichbarer Mukosadicke die Zahl der Ghrelin-immunreaktiven Zellen mit steigendem BMI der Patientinnen und Patienten abnimmt, während die der NUCB2/Nesfatin-1-immunreaktiven Zellen zunimmt [111]. In Zusammenschau mit der Beobachtung, dass sich auch die zirkulierenden Peptid-Konzentrationen unter verändertem Körpergewicht anpassen [83, 120-122], liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um eine adaptive Funktion der P/D<sub>1</sub>-Zelle handelt, um einer weiteren Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Bei der Interpretation dieser korrelativen Daten ist jedoch zu beachten, dass es sich um Querschnittsdaten handelt, die naturgemäß keine Auskunft darüber geben können, ob ein erhöhter BMI Ursache oder Folge der beobachteten Unterschiede in der NUCB2/Nesfatin-1- wie auch der Ghrelin-Immunität ist. Darüber hinaus war zwar das Alter der BMI-Gruppen nicht unterschiedlich, jedoch war das Vorhandensein von Diabetes mellitus Typ 2 bei höherem BMI wie erwartet häufiger, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Außerdem wurden in unserer Untersuchung keine Plasmaproben untersucht, so dass Aussagen zu den aus den Ergebnissen resultierenden Unterschieden der beiden Peptidhormone in der peripheren Zirkulation noch theoretischer Natur sind.

### *Zusammenhang von NUCB2/Nesfatin-1 mit Angst, Depressivität und Stresserleben*

Die weiteren Studien der vorliegenden Arbeit beschäftigten sich mit den Beziehungen von Angst, Depressivität und Stresserleben zu peripher zirkulierendem NUCB2/Nesfatin-1 bei Patientinnen und Patienten mit gestörter Gewichtsregulation. In der ersten Studie an (überwiegend morbid) adipösen Frauen konnten wir im Querschnitt eine deutliche positive Korrelation von NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegeln mit psychometrisch als *Patient Reported Outcome* gemessener Angst ( $r = 0,68$ ), sowie in etwas geringerer Stärke auch subjektivem Stresserleben ( $r = 0,57$ ) und Depressivität ( $r = 0,45$ ) beobachten [112]. In der Folgestudie konnte auch bei Patientinnen mit Anorexia nervosa eine positive Korrelation von peripher zirkulierendem NUCB2/Nesfatin-1 mit Angst beobachtet werden, diese fiel jedoch deutlich schwächer aus als bei den adipösen Patientinnen ( $r = 0,32$ ) und mit Stresserleben und Depressivität bestanden jeweils keine signifikanten Zusammenhänge [113]. Beide Ergebnisse sind zunächst im Einklang mit Studien bei Nagern, die in unterschiedlichen Studiendesigns einen positiven Zusammenhang von stressassoziiertes Angst und NUCB2/Nesfatin-1 zeigen konnten [93, 96, 97, 117]. Darüber hinaus zeigten sich auch beim Menschen periphere NUCB2/Nesfatin-1 Spiegel in einer gemischtgeschlechtlichen Stichprobe mit Panikstörung gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe erhöht und es konnte ein positiver Zusammenhang mit der Ausprägung der Paniksymptomatik beschrieben werden [100]. Auch bei Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen, die den Angststörungen zugeordnet werden können, waren im Einklang mit diesen Ergebnissen erhöhte NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel beobachtet worden [101]. Erhöhte zirkulierende NUCB2/Nesfatin-1 Spiegel und eine positive Korrelation mit Depressionswerten in der *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) fanden sich zudem auch bei Patientinnen und Patienten mit Depression [98]. Überraschenderweise berichtete demgegenüber jedoch eine Studie von signifikant niedrigeren Spiegeln bei Männern mit generalisierter Angststörung im Vergleich zu gesunden Männern [99].

### *Geschlechtsspezifische Regulation von NUCB2/Nesfatin-1*

Aus diesem Widerspruch ergab sich die Frage nach einer geschlechtsspezifischen Regulation peripherer NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel im Zusammenhang mit Angststörungen und angstbezogener Stressantwort, wie sie bereits vorher anhand der Ergebnisse einer Studie an Suizidopfern bezüglich depressiver Symptomatik gezeigt wurde [73]. In dieser Studie wiesen männliche Suizidopfer in zentral projizierenden Neuronen des Nucleus Edinger-Westphal eine höhere NUCB2 mRNA-Expression im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Verstorbenen auf, die nicht an neurodegenerativen oder psychischen Erkrankungen litten. Weibliche Suizidopfer hingegen zeigten eine erniedrigte NUCB2 mRNA-Expression im Vergleich zu der entsprechenden

Kontrollgruppe [73]. In unserer Studie mit adipösen Frauen und Männern ergaben sich wie vermutet geschlechtsspezifische Unterschiede in der Regulation von im Blutplasma bestimmtem NUCB2/Nesfatin-1 in Abhängigkeit der von den Patientinnen und Patienten berichteten Angstwerte [114]. Wie in unserer vorherigen Studie [112] konnten wir eine positive Korrelation von Angst und NUCB2/Nesfatin-1 bei Frauen beobachten [114]. Demgegenüber zeigte sich jedoch eine negative Korrelation bei Männern [114], was die bis dato widersprüchlichen Ergebnisse der oben dargestellten Studie, die erniedrigte NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel bei Männern mit generalisierter Angststörung gefunden hatte [99], erklären kann. Ob allerdings Nesfatin-1 bei Frauen auch tatsächlich anxiogene und bei Männern anxiolytische Effekte hat, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Während in unserer Studie bei Frauen auch mit Depressivität und Stresserleben eine positive Korrelation beobachtet werden konnte, zeigten Männer diesbezüglich keinen Zusammenhang mit zirkulierendem NUCB2/Nesfatin-1 [114]. In einer vorhergehenden Studie, die eine positive Korrelation der peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel mit Depressivität (gemessen mit HAM-D) gefunden hatte, wurden keine geschlechtsspezifischen Daten berichtet, so dass nicht bekannt ist, ob der Zusammenhang mit Depressivität bei Männern ebenfalls nicht vorhanden war [98]. Diese Unterschiede in der Korrelation von NUCB2/Nesfatin-1 mit Depressivität könnten möglicherweise auch durch eine geschlechtsunterschiedliche Ausprägung von Depressivität begründet sein, welche bei Frauen mehr von Angst, bei Männern vermehrt von Reizbarkeit und Ärger – und weniger von Angst – begleitet sein könnte [123, 124].

Die geschlechtsspezifische Regulation von NUCB2/Nesfatin-1 könnte mit dessen Rolle bei reproduktiven Funktionen zusammenhängen: NUCB2/Nesfatin-1 wird in den Gonaden exprimiert, hat stimulierende Effekte auf die gonadotrope Achse und scheint eine Rolle beim Einsetzen der weiblichen Pubertät zu spielen [92]. Möglicherweise sind bei Frauen diesbezüglich auch Erklärungen für den Zusammenhang von depressiver Symptomatik mit hormonellen Veränderungen wie beim prämenstruellen Syndrom [125] und der postpartalen Depression [126] oder für die höhere Prävalenz von Depressionen [127] und Angststörungen [128] zu finden. Auch dies wäre Gegenstand von Folgestudien.

Interessanterweise korrelierte NUCB2/Nesfatin-1 im Plasma in unserer Untersuchung bei Frauen positiv mit Angst und Depressivität, während in der geschilderten Studie von Bloem *et al.* bei weiblichen depressiven Suizidopfern die NUCB2 mRNA-Expression in zentral projizierenden Neuronen des Nucleus Edinger-Westphal erniedrigt war und sich diese Verhältnisse bei Männern jeweils umkehrten [73]. Ob es sich hierbei tatsächlich um gegenläufige Effekte auf zentraler und peripherer Ebene handelt, wäre Gegenstand zukünftiger Forschung. Eine mögliche Erklärung für gegenläufige und geschlechtsspezifische Effekte könnte in der Regulation auf Rezeptorebene

liegen. Möglicherweise spricht NUCB2/Nesfatin-1 zerebral andere Rezeptorsubtypen an, als dies in der Peripherie der Fall ist. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt steht die genauere Differenzierung des Rezeptors sowie eventueller Rezeptorsubtypen jedoch noch aus [67].

#### *Therapeutische Beeinflussbarkeit der peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel*

Die Frage, inwieweit sich durch die Veränderung von Angst auch Veränderungen in den im Plasma messbaren NUCB2/Nesfatin-1-Konzentrationen erzielen lassen, war Gegenstand unserer letzten in dieser Schrift dargestellten Arbeit [115]. Dabei war unsere Hypothese, dass sich bei adipösen Frauen nach klinisch relevanter Besserung von psychometrisch erhobener Angst unter stationärer Behandlung eine signifikante Senkung der zirkulierenden NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel und bei adipösen Männern eine Erhöhung zeigen würde. Auch in dieser Studie bestätigte sich zunächst die positive Korrelation von NUCB2/Nesfatin-1 und Angst bei Frauen sowohl zu Beginn der stationären Behandlung als auch zum Zeitpunkt des Erreichens einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Besserung der Angst (Besserung im GAD-7 um mindestens 5 Punkte) [115]. Darüber hinaus fiel auch die entsprechende negative Korrelation bei Männern nach Besserung der Angst statistisch signifikant aus, während zu Beginn der Behandlung der negative Zusammenhang nur als Trend erkennbar war und die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde [115].

Entgegen unserer Hypothesen fanden sich jedoch sowohl bei Frauen als auch bei Männern keine signifikanten Veränderungen der NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegel nach Reduktion von Angst [115]. Verschiedene Gründe, die gleichzeitig auf mögliche zukünftige Untersuchungen hinweisen, sind hierfür anzuführen. Zum einen werden mit dem GAD-7, der nach Angstsymptomen im Zeitraum der letzten 2 Wochen fragt, eher subakute Zustände erfasst. Im Tiermodell konnten bei Ratten Veränderungen der peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegel wie auch der hypothalamischen NUCB2 mRNA-Expression lediglich nach Anwendung eines akuten Stressors und nicht nach der eines mildereren dreiwöchigen Stressors beobachtet werden [129]. Es erscheint daher möglich, dass Veränderungen der peripheren NUCB2/Nesfatin-1-Konzentrationen auch beim Menschen eher akut und weniger nach milden und langsameren Veränderungen von Angst auftreten. Die Anwendung experimenteller Stressoren (wie z. B. durch den *Trierer Social Stress Test*) kann zukünftig hierüber weitere Erkenntnisse liefern. Andererseits könnten die Veränderungsintervalle mit im Mittel etwas mehr als zwei Wochen Länge auch zu kurz gewesen sein, um anhaltende Änderungen der subjektiv erlebten Angst zu erreichen und damit eine Veränderung der Neuropeptid-Spiegel zu bewirken. Zudem wurden in unseren Studien nicht spezifisch Patientinnen und Patienten mit Angststörungen untersucht und die Behandlung erfolgte nicht angstspezifisch. Weiterhin war die erreichte Reduktion der Angst mit mindestens 5

Punkten im GAD-7 statistisch zwar hochsignifikant und im Bereich dessen was als klinisch relevant angesehen wird [130], dennoch könnte es sein, dass erst stärker ausgeprägte Verminderungen der Angst auch zu signifikanten Veränderungen von NUCB2/Nesfatin-1 führen. Eine deutlichere Reduktion der Angstlevel der Patientinnen und Patienten in unserer Studie war aufgrund eines mittleren Ausgangswerts des GAD-7-Summenscores von 8,2 jedoch kaum möglich. Zukünftige Studien sollten daher sowohl Frauen als auch Männer mit diagnostizierten Angststörungen und hohen psychometrisch erhobenen Angst-Ausgangswerten einschließen und diese über längere Behandlungsintervalle beobachten.

## 4 Zusammenfassung

Gewichtsregulationsstörungen wie Adipositas nehmen weltweit zu und sind mit Folgeerkrankungen assoziiert, die wesentlich für die erhöhte Mortalität und Morbidität sowie die deutlich eingeschränkte Lebensqualität verantwortlich sind. Darüber hinaus ist Adipositas auch in hohem Maße mit psychischen Störungen wie Depression und Angststörungen assoziiert. Für die Energiehomöostase ist neben anderen Mechanismen ein hochkomplexes System zentral und peripher wirkender Neuropeptide verantwortlich, die neben ihrer die Nahrungsaufnahme regulierenden Funktion in vielen Fällen auch an der Steuerung emotionaler und stressregulierender Funktionen beteiligt sind. Zu diesen Peptidhormonen zählt auch das Nesfatin-1, für das neben seinen anorexigenen Eigenschaften bereits frühzeitig auch Funktionen für die Regulation emotionaler Prozesse und hier insbesondere der Regulation der Angstkomponente der emotionalen Stressantwort postuliert wurden.

Die hier zusammengestellten Arbeiten befassten sich neben dem Nachweis einer gemeinsamen Herkunft von Nesfatin-1 und Ghrelin aus der P/D<sub>1</sub>-Zelle in der menschlichen Magenmukosa mit dem Zusammenhang von Angst, Depressivität und Stresserleben auf der einen und NUCB2/Nesfatin-1 auf der anderen Seite. Untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit Adipositas und Anorexia nervosa. Dabei konnten wir in Erweiterung von Voruntersuchungen zeigen, dass insbesondere subjektiv erlebte Angst, und diese bei Frauen ausgeprägter als bei Männern, in einem signifikanten Zusammenhang mit NUCB2/Nesfatin-1-Plasma-Spiegeln steht. Dieser Zusammenhang konnte bei Frauen über das gesamte Gewichtsspektrum (sowohl für Adipositas als auch Anorexia nervosa) beobachtet werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass dieser Zusammenhang geschlechtsspezifisch reguliert ist, da bei adipösen Männern eine inverse Korrelation gefunden wurde, was bisher inkonsistente Vorbefunde plausibilisieren konnte. Eine Beeinflussbarkeit peripherer NUCB2/Nesfatin-1-Spiegel nach Reduktion von subjektiv erlebter Angst bei stationären Adipositas-Patientinnen und -Patienten konnte bei allerdings geringen Angst-Ausgangswerten in einem naturalistischen Studiendesign nicht nachgewiesen werden. Weitere Studien mit experimentellen Studiendesigns bzw. bei Patientinnen und Patienten mit Angststörungen sowie über einen längeren Beobachtungszeitraum könnten in Zukunft den Zusammenhang von NUCB2/Nesfatin-1 und emotionaler Stressantwort weiter aufklären.



## 5 Literaturangaben

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017, 10.1056/NEJMoa1614362.
3. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284-2291.
4. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(6):889-891.
5. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
6. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846.
7. Ding J, Visser M, Kritchevsky SB, Nevitt M, Newman A, Sutton-Tyrrell K, Harris TB. The association of regional fat depots with hypertension in older persons of white and African American ethnicity. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):971-976.
8. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-1529.
9. Sattar N, Tan CE, Han TS, Forster L, Lean ME, Shepherd J, Packard CJ. Associations of indices of adiposity with atherogenic lipoprotein subfractions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(5):432-439.
10. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:j477.
11. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1988;109(1):18-24.
12. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):588-600.
13. Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):557-562.
14. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137(3):711-719.
15. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724.
16. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.

17. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-229.
18. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females- a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157240.
19. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatr*. 2016;21:51-66.
20. Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:115-129.
21. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):407-419.
22. Mühlhans B, Horbach T, de Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: a review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):414-421.
23. Brobeck JR. Food intake as a mechanism of temperature regulation. *Yale J Biol Med*. 1948;20(6):545-552.
24. Mayer J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1955;63(1):15-43.
25. Hoebel BG. Feeding: neural control of intake. *Annu Rev Physiol*. 1971;33:533-568.
26. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-295.
27. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-546.
28. Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, Proenca R, Negrel R, Ailhaud G, Friedman JM. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(15):6957-6960.
29. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med*. 2002;8(12):1376-1382.
30. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1973;84(3):488-495.
31. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(2):154-160.
32. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379(6560):69-72.
33. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650-654.
34. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology*. 2004;127(2):546-558.

35. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006;443(7112):709-712.
36. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908-913.
37. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-660.
38. Prinz P, Stengel A. Control of food intake by gastrointestinal peptides: mechanisms of action and possible modulation in the treatment of obesity. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):180-196.
39. Smith PM, Ferguson AV. Neurophysiology of hunger and satiety. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):96-104.
40. Yi CX, Tschöp MH. Brain-gut-adipose-tissue communication pathways at a glance. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):583-587.
41. Cristino L, Becker T, Di Marzo V. Endocannabinoids and energy homeostasis: an update. *Biofactors*. 2014;40(4):389-397.
42. Murray S, Tulloch A, Gold MS, Avena NM. Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(9):540-552.
43. Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis. *Mol Cells*. 2015;38(12):1023-1028.
44. Lopez M, Tena-Sempere M. Estrogens and the control of energy homeostasis: a brain perspective. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(8):411-421.
45. Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiol Behav*. 2008;94(2):169-177.
46. Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite*. 2008;50(1):1-11.
47. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91(4):449-458.
48. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol*. 2014;5:434.
49. Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(3):159-165.
50. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci*. 2013;7:177.
51. Ulrich-Lai YM, Fulton S, Wilson M, Petrovich G, Rinaman L. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress*. 2015;18(4):381-399.
52. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression - a central role for the serotonin transporter? *Pharmacol Ther*. 2015;147:1-11.
53. Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, serotonin and tryptophan. *Curr Pharm Des*. 2016;22(8):949-954.
54. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:525-557.
55. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464-468.

56. Zorn JV, Schur RR, Boks MP, Kahn RS, Joels M, Vinkers CH. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:25-36.
57. Claes SJ. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann Med*. 2004;36(1):50-61.
58. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(6):648-652.
59. Bali A, Jaggi AS. An Integrative Review on Role and Mechanisms of Ghrelin in Stress, Anxiety and Depression. *Curr Drug Targets*. 2016;17(5):495-507.
60. Dauge V, Lena I. CCK in anxiety and cognitive processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(6):815-825.
61. Holt MK, Trapp S. The physiological role of the brain GLP-1 system in stress. *Cogent Biol*. 2016;2(1):1229086.
62. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*. 2012;46(6):261-274.
63. Schmeltzer SN, Herman JP, Sah R. Neuropeptide Y (NPY) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a translational update. *Exp Neurol*. 2016;284(Pt B):196-210.
64. Barnikol-Watanabe S, Gross NA, Gotz H, Henkel T, Karabinos A, Kratzin H, Barnikol HU, Hilschmann N. Human protein NEFA, a novel DNA binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1994;375(8):497-512.
65. Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Taché Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett*. 2009;452(3):241-246.
66. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*. 2008;156(3):563-579.
67. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology*. 2007;148(10):5088-5094.
68. Kim J, Chung Y, Kim H, Im E, Lee H, Yang H. The tissue distribution of nesfatin-1/NUCB2 in mouse. *Dev Reprod*. 2014;18(4):301-309.
69. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD, Oomura Y. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol*. 2010;16(14):1735-1741.
70. Garces MF, Poveda NE, Sanchez E, Sanchez AY, Bravo SB, Vazquez MJ, Dieguez C, Nogueiras R, Caminos JE. Regulation of NUCB2/nesfatin-1 throughout rat pregnancy. *Physiol Behav*. 2014;133:216-222.
71. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, Kern W, Hillhouse EW, Lehnert H, Tan BK, Randeve HS. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*. 2010;151(7):3169-3180.
72. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, Taché Y, Sachs G, Lambrecht NW. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*. 2009;150(1):232-238.

73. Bloem B, Xu L, Morava E, Faludi G, Palkovits M, Roubos EW, Kozicz T. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):297-303.
74. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):643-648.
75. Feijoo-Bandin S, Rodriguez-Penas D, Garcia-Rua V, Mosquera-Leal A, Otero MF, Pereira E, Rubio J, Martinez I, Seoane LM, Gualillo O, Calaza M, Garcia-Caballero T, Portoles M, Rosello-Lleti E, Dieguez C, Rivera M, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion, and mobilization of GLUT-4. *Endocrinology*. 2013;154(12):4757-4767.
76. Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides*. 2007;28(11):2223-2228.
77. Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(3):521-527.
78. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, Lambrecht NW, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*. 2009;150(11):4911-4919.
79. Shimizu H, Oh IS, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, Kato I, Inoue K, Satoh T, Okada S, Yamada M, Yada T, Mori M. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(2):662-671.
80. Mortazavi S, Gonzalez R, Ceddia R, Unniappan S. Long-term infusion of nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:22.
81. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept*. 2010;159(1-3):72-77.
82. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh IS, Ariyama Y, Takahashi H, Okada S, Hashimoto K, Satoh T, Kojima M, Mori M. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):484-490.
83. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama K, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*. 2011;32(1):150-153.
84. Saldanha JF, Carrero JJ, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal VO, Calixto A, Geloneze B, Mafra D. The newly identified anorexigenic adipokine nesfatin-1 in hemodialysis patients: are there associations with food intake, body composition and inflammation? *Regul Pept*. 2012;173(1-3):82-85.
85. Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(3):189-195.
86. Celik F, Belviranli M, Okudan N. Circulating levels of leptin, nesfatin-1 and kisspeptin in postmenopausal obese women. *Arch Physiol Biochem*. 2016;122(4):195-199.

87. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*. 2010;21(15):1008-1011.
88. Yin Y, Li Z, Gao L, Li Y, Zhao J, Zhang W. AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by nesfatin-1. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;417:20-26.
89. Li Z, Gao L, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, Zhao J, Mulholland M, Zhang W. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71513.
90. Yosten GL, Redlinger L, Samson WK. Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(7):1078-1084.
91. Zhao Y, Ma X, Wang Q, Zhou Y, Zhang Y, Wu L, Ji H, Qin G, Lu J, Bi Y, Ning G. Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(1):51-56.
92. Garcia-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des*. 2013;19(39):6966-6972.
93. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;201(1):115-123.
94. Ge JF, Xu YY, Qin G, Pan XY, Cheng JQ, Chen FH. Nesfatin-1, a potent anorexic agent, decreases exploration and induces anxiety-like behavior in rats without altering learning or memory. *Brain Res*. 2015;1629:171-181.
95. Ge JF, Xu YY, Qin G, Peng YN, Zhang CF, Liu XR, Liang LC, Wang ZZ, Chen FH. Depression-like behavior induced by nesfatin-1 in rats: involvement of increased immune activation and imbalance of synaptic vesicle proteins. *Front Neurosci*. 2015;9:429.
96. Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res*. 2010;1317:92-99.
97. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T, Dezaki K, Nakata M, Mori M, Yada T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(11):775-784.
98. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):497-500.
99. Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(12):1949-1953.
100. Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y, Sogut S. Plasma nesfatin-1 level may be associated with disease severity in patients with panic disorder. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2010;20(4):288-292.
101. Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y. Increased plasma nesfatin-1 levels in patients with obsessive compulsive disorder. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2012;22(1):5-9.
102. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1259-1265.

103. Mohler-Kuo M, Schnyder U, Dermota P, Wei W, Milos G. The prevalence, correlates, and help-seeking of eating disorders in Switzerland. *Psychol Med.* 2016;46(13):2749-2758.
104. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(7):714-723.
105. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, Starr JM, Kivimaki M, Batty GD. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *BMJ.* 2012;345:e4933.
106. OECD. Divided we stand: why inequality keeps rising. 05.12.2011 ed2011.
107. Pickett KE, Kelly S, Brunner E, Lobstein T, Wilkinson RG. Wider income gaps, wider waistbands? An ecological study of obesity and income inequality. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(8):670-674.
108. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review. *Soc Sci Med.* 2015;128:316-326.
109. Matthews KA, Gallo LC, Taylor SE. Are psychosocial factors mediators of socioeconomic status and health connections? A progress report and blueprint for the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1186:146-173.
110. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1475-1484.
111. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochem Cell Biol.* 2013;139(6):909-918.
112. Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Busse P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(11):2502-2510.
113. Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132058.
114. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in obese men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;60:130-137.
115. Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during short term therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:107-115.
116. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D, Solcia E. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol.* 2002;117(6):511-519.
117. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res.* 2009;1300:114-124.
118. Emmerzaal TL, Kozicz T. Nesfatin-1; implication in stress and stress-associated anxiety and depression. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6941-6948.
119. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2215-2221.
120. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Malinowska-Kolodziej I, Lewin-Kowalik J. Total ghrelin plasma level in patients with the restrictive type of anorexia nervosa. *Regul Pept.* 2007;140(1-2):43-46.

121. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(5):573-577.
122. Le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatei MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):1068-1071.
123. Oliffe JL, Phillips MJ. Men, depression and masculinities: a review and recommendations. *Journal of Mens Health*. 2008;5(3):194-202.
124. Winkler D, Pjrek E, Kasper S. Anger attacks in depression - evidence for a male depressive syndrome. *Psychother Psychosom*. 2005;74(5):303-307.
125. Noble RE. Depression in women. *Metabolism*. 2005;54(5 Suppl 1):49-52.
126. Miller LJ. Postpartum depression. *JAMA*. 2002;287(6):762-765.
127. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(3):163-174.
128. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(5):355-364.
129. Xu YY, Ge JF, Qin G, Peng YN, Zhang CF, Liu XR, Liang LC, Wang ZZ, Chen FH, Li J. Acute, but not chronic, stress increased the plasma concentration and hypothalamic mRNA expression of NUCB2/nesfatin-1 in rats. *Neuropeptides*. 2015;54:47-53.
130. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097.



## Danksagung

Danken möchte ich allen Patientinnen und Patienten, die an den hier vorgestellten Untersuchungen mitgewirkt haben.

Weiterhin danke ich den Direktoren der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Prof. Dr. Matthias Rose und Prof. Dr. Burghard F. Klapp, unter deren Leitung ich klinisch und wissenschaftlich an der Charité arbeite bzw. gearbeitet habe, und die meine wissenschaftlichen Arbeiten maßgeblich unterstützt und gefördert haben.

Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. Dr. Gerhard Danzer, der mich gefördert und mir Entwicklungsmöglichkeiten geboten hat und insbesondere bei der Entwicklung meiner klinischen Fähigkeiten ein Lehrer war.

Besonderer Dank gilt allen Koautorinnen und Koautoren, insbesondere Dr. Ulf Elbelt, mit dem mich viele anregende Diskussionen verbinden, und PD Dr. Andreas Stengel, der entscheidend an der Planung, Koordinierung, Durchführung und Publikation der Arbeiten beteiligt war.

Für die Unterstützung der Projekte danke ich außerdem allen Doktorandinnen und studentischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die an der Erhebung und Aufbereitung der Daten beteiligt waren, sowie Petra Buße und Reinhard Lommel für ihre Arbeiten im Labor und Annett Mierke für ihre Hilfe bei der Bearbeitung der psychometrischen Daten.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen Mieke, Marla und Kim Quistorff sowie Heidelore und Franz Hofmann.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift