

Adipokine als neuroendokriner Pathway zwischen viszeraler Adipositas
und ängstlicher und depressiver Symptomatik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stappenbeck, Julian
aus Hamburg

Gießen (2024)

Adipokine als neuroendokriner Pathway zwischen viszeraler Adipositas
und ängstlicher und depressiver Symptomatik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stappenbeck, Julian
aus Hamburg

Gießen (2024)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Gutachter: Prof. Dr. Kruse, Johannes

Gutachter: Prof. Dr. Karrasch, Thomas

Tag der Disputation: 12.05.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas	1
1.2	Psychische Störungen	2
1.3	Epidemiologie Psychischer Störungen	9
1.4	Einfluss von Adipositas auf Psychische Störungen	10
1.5	Einfluss von Psychischen Störungen auf die Entwicklung von Adipositas	11
1.6	Adipokine	12
1.7	Neuroendokrino-logische Ansätze sowie Adipokine und psychische Störungen	13
1.8	Hypothesen	18
2	Methode	18
2.1	Die ROBS-Studie	18
3	Resultate	24
3.1	Beschreibung der Stichprobe	24
3.2	Allgemeine Therapieeffekte	27
3.3	H ₁ : Unterschiede hinsichtlich der Serumadipokinkonzentrationen bei Patienten mit und ohne depressive Symptomatik.	29
3.4	H ₂ : Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Senkung der Serumspiegel für Adipsin, Resistin und Progranulin sowie Erhöhung des Adiponectinspiegels	30
3.5	H ₃ : Zusammenhang zwischen Veränderung der Adipositas und der Veränderung der psychischen Belastung	30
3.6	H ₄ :Gewichtsreduktion, Veränderung der Serumadipokinkonzentration und Veränderung der psychischen Symptomatik	31

4	Diskussion.....	34
4.1	Limitationen	41
4.2	Ausblick	42
5	Abstract.....	43
6	Literaturverzeichnis	46
7	Anhang.....	58

1 Einleitung

1.1 Adipositas

Epidemiologische Studien weisen auf eine Assoziation zwischen psychischen Störungen und Adipositas hin. Es wird vermutet, dass im viszeralen Fettgewebe sezernierte Adipokine Einfluss auf das psychische Befinden nehmen können. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen psychischen Störungen, Adipositas und Adipokinen zu identifizieren.

Adipositas ist durch einen Body-Mass-Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ definiert. Während ab einem BMI von 25 kg/m^2 von Übergewicht gesprochen wird, beginnt Adipositas Grad I bei einem BMI von 30 kg/m^2 . Ab 35 kg/m^2 wird Grad II erreicht, ab 40 kg/m^2 Grad III, auch ‚Adipositas per magna‘ genannt (Komaroff, 2016).

Mit den Schweregraden steigt auch das Risiko für diverse Folgeerkrankungen. Insbesondere die viszerale Adipositas gilt als Risikofaktor für eine Vielzahl von Krankheiten. Dies wird vor allem beim Metabolischen Syndrom deutlich: Aufgrund einer erhöhten Nährstoffzufuhr und mangelnder Bewegung kommt es zu Diabetes Typ II, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Dyslipidämie. Die Kombination dieser Risikofaktoren verursacht wiederum ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfällen, das durch das Zusammenspiel der verschiedenen pathophysiologischen Prozesse höher ausfällt, als es durch das einfache Aufaddieren der Risikofaktoren zu erwarten wäre. Aber auch Arthropathien durch langjährige zu hohe Gelenkbelastungen sowie ein erhöhtes Krebsrisiko zählen zu den Folgen der Adipositas (Smith & Smith, 2016).

Epidemiologie der Adipositas

Adipositas ist weltweit ein wachsendes Problem. Während in Deutschland die Prävalenz von Übergewichtigkeit im Zeitraum zwischen 1992 und 2011 in etwa gleich blieb, stieg die Adipositasprävalenz in dieser Zeit deutlich an (Mensink et al., 2013). Weltweit nimmt die Prävalenz für Adipositas, aber auch die Übergewichtigkeit zu, und zwar nicht nur in den Industrienationen, sondern auch in Schwellenländern. In einem systematischen Review von Wong et al. (2020), das die globale Adipositasprävalenz für den Zeitraum von 1985 bis 2004 verglich, ergab sich für die sogenannte zentrale Adipositas, die durch einen Hüftumfang von

> 94 cm bei Männern und > 80 cm bei Frauen definiert ist, eine Gesamtprävalenz von 41,5 %. Vom Zeitraum 1985 bis 1999 bis zum Vergleichszeitraum von 2010 bis 2014 wurde ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von 31,3 % auf 48,3 % für Adipositas ermittelt. In dieser Übersichtsstudie von Wong et al. wurden gemittelt über die letzten 30 Jahre in den Industrieländern die höchsten Prävalenzen gemessen (44,7 %), während diese in Schwellenländern 30,1 % und in Entwicklungsländern 30,6 % betragen. In Studien, die Prävalenzen für die letzten Jahre explizit in Schwellenländern ermittelten, wie für Mexiko (Kelly et al., 2008) oder China (Pan et al., 2021), wurde ebenfalls von deutlich erhöhten Werten berichtet. Die Schätzungen für den Zeitraum von 2015 bis 2019 ergaben bei Erwachsenen in China einen Anteil von Übergewichtigen mit 34,3 % und von Menschen mit Adipositas mit 16,4 %. Autoren¹, die sich mit der Epidemiologie beschäftigen, gehen davon aus, dass die Prävalenz in den kommenden Jahren weiter ansteigen wird. So werden im Jahre 2030 Schätzungen zufolge fast 58 % der Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein (Kelly et al., 2008). Der starke Anstieg der Prävalenz in den vergangenen Jahrzehnten ist durch eine Verbesserung der Lebensbedingungen und somit vermutlich als eine typische zivilisatorische Erkrankung zu erklären. Zudem wird der wachsende Wohlstand in Schwellenländern angegeben, der ein Überangebot an Nahrung ermöglicht, aber auch die Übernahme westlicher Ernährungsgewohnheiten, während traditionelle Ernährungsweisen an Bedeutung verlieren. Insbesondere der Konsum von stark zuckerhaltigen Nahrungsmitteln wie etwa Erfrischungsgetränken hat hier stark zugenommen. Darüber hinaus werden die Zunahme von sitzenden Tätigkeiten und die Abnahme von physisch beanspruchenden Berufen als Risikofaktoren gesehen (Kelly et al., 2008).

1.2 Psychische Störungen

Psychische Störungen werden als Verhaltensweisen definiert, die als abweichend, belastend, dysfunktional oder als gefährlich beschrieben werden und zu einer Beeinträchtigung und Belastung führen (Comer, 2002). In den 1970er-Jahren wurde begonnen, psychische Störungen zu kategorisieren und spezifische diagnostische Kriterien zu entwickeln (Spitzer et al., 1978). Diese Entwicklung resultierte in verschiedenen Nomenklaturen wie dem ICD-10 (Dilling, 2015) und

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text nur die männliche Form verwendet. Diese bezieht sich stets auf Angehörige beider Geschlechter.

dem DSM-V (Falkai, 2015). Diese Systeme wurden geschaffen, um mehr Klarheit in die Definition psychischer Störung zu bringen, um die Kommunikation zwischen Behandlern zu erleichtern, um störungsspezifische Interventionen zu entwickeln und um eindeutige Definitionen für wissenschaftliche Forschung zu entwickeln (Wirtz und Dorsch 2021).

Die in Europa am häufigsten verwendeten Klassifikationssysteme sind der ICD-10 (International Classification of Diseases, Dilling, 2015) und der DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (Falkai, 2015). Während der ICD-10 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt wurde und laufend aktualisiert wird, wird der DSM von der American Psychiatric Association herausgegeben. Beide Systeme folgen dem sogenannten kategorialen Ansatz. Störungen werden als klar abgrenzbar und unterscheidbar angesehen (Wirtz und Dorsch 2021). Für jede Störung existiert eine Liste mit Merkmalen, die für eine Diagnose vorhanden sein müssen. Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass die Kategorien weniger trennscharf sind als theoretisch angenommen. Patienten mit ähnlichen Symptomen können letztendlich sehr unterschiedliche Diagnosen zugeteilt bekommen. Aus diesem Grund wurde in der neuesten Version des DSM (DSM-V) ein dimensionaler Einsatz hinzugezogen. Damit ist gemeint, dass das Ausmaß eines Symptoms als zusätzliche Größe berücksichtigt wird. Während der DSM vor allem in der Forschung angewandt wird und in der Operationalisierung der Störungen detaillierter ist, ist der ICD für den klinischen Alltag relevanter, da er mehr Interpretationsspielraum lässt. Zudem ist im ICD jeder Störung ein eindeutiger Code zugeordnet, dessen Angabe von den Krankenkassen für die Abrechnung gefordert wird (Wirtz und Dorsch 2021).

Der DSM beschreibt etwa 400 psychische Störungen. Jeder Patient wird anhand von fünf Achsen beurteilt. Achse I: Klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme, Achse II: Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung, Achse III: Medizinische Krankheitsfaktoren, Achse IV: Psychosoziale und umgebungsbedingte Probleme und Achse V: Globale Erfassung des Funktionsniveaus. (Dilling, 2015; Falkai, 2015) Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit wird sich in dieser Arbeit auf Angststörungen und Depressionen beschränkt.

1.2.1 Angststörungen

Angststörungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen und lassen sich weiter einteilen in die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie, in die generalisierte Angststörung, in die soziale Phobie und in spezifische Phobien. In den Klassifikationssystemen müssen grundsätzlich folgende Kriterien für die Diagnose einer Angststörung vorliegen: Plötzlich auftretende Angstanfälle mit oder ohne typisches Vermeidungsverhalten sowie ein persistierend erhöhtes Angstniveau bzw. schwer kontrollierbare Besorgnisse. Zudem wird zwischen spezifischen Phobien und diffusen Ängsten unterschieden (Dilling, 2015; Falkai, 2015). Während die Emotion ‚Angst‘ angeboren und in der Interaktion mit der Umwelt lebensnotwendig ist, ist eine das angemessene Maß über- oder unterschreitende Angst psychopathologisch und kann vor allem durch ein resultierendes Vermeidungsverhalten zu ausgeprägten Belastungen und Beeinträchtigungen führen (Oyebode, 2008).

Als anfallsartige Angst wird die Panikstörung beschrieben. Unerwartete, sich aufbauende starke Angstanfälle sorgen für typische körperliche Reaktionen wie Palpitationen, Tachypnoe, Kaltschweißigkeit, Schwindel und Depersonalisationserfahrungen. Angesichts der Ähnlichkeit der Symptome wurde vermutet, dass der Körper auf die Gefahr eines irrtümlich vermuteten Erstickungstods reagiert (Barlow, 2004). Aufgrund der Heftigkeit der Anfälle kommt es im Verlauf häufig zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten. Aus Angst vor erneuten Anfällen werden Situationen gemieden, die im Falle eines Anfalls nicht leicht verlassen werden können. Diese können bei Menschenansammlungen, in Kinosälen, aber auch in öffentlichen Verkehrsmitteln vorliegen. In diesem Fall ist von einer Panikstörung mit Agoraphobie die Rede, die eine berufliche Tätigkeit, aber auch jegliche soziale Interaktionen erheblich erschwert oder sogar unmöglich macht (Möller, 2011). Spezifische Phobien können sich gegen eine Vielzahl von unterschiedlichen Objekten, aber auch Situationen richten. Am häufigsten vertreten sind Tierphobien oder Höhenphobien. Da es sich oft um äußerst spezifische Objekte und Situationen handelt, ist es den Betroffenen im Gegensatz zu jenen anderer Angststörungen häufig möglich, Konfrontationen relativ mühelos ohne größere Kosten zu vermeiden (Möller, 2011).

Die soziale Phobie hingegen ist durch eine unangemessene Furcht vor sozialen Interaktionen charakterisiert, in denen Personen einer möglichen Bewertung durch andere ausgesetzt sind (Leichsenring et al., 2015; Möller, 2011). Die Ängste

können spezifisch sein und etwa auf das Sprechen mit Vorgesetzten oder Angehörigen des anderen Geschlechts beschränkt sein, oder grundsätzlich für alle sozialen Situationen gelten. Das daraus resultierende Vermeidungsverhalten sorgt ebenfalls für teilweise erhebliche Einschränkungen im Berufs- und Privatleben (Möller, 2011). Von eher chronischem Charakter ist die generalisierte Angststörung (GAS). Patienten berichten von einer fortdauernden erhöhten körperlichen Anspannung und Sorgen um Alltägliches. Zudem wird eine erhöhte Grübelneigung beschrieben (Barlow, 2004; Leichsenring & Salzer, 2014).

Es wird vermutet, dass der Ätiopathogenese der Angststörungen ein biopsychosoziales Modell zugrunde liegt, in dem Vulnerabilitäten auf biologisch-neuraler, psychologischer und sozialer Ebene für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Beschwerden verantwortlich sind. So lässt sich zum einen eine Prädisposition feststellen (*trait anxiety*), deren Ursache zum Teil auch genetisch bedingt ist. Personen, die eine höhere *trait anxiety* aufweisen, befinden sich schneller in einem Erregungszustand und reagieren oft auch mit einem Aufmerksamkeitsbias auf bedrohliche Stimuli und Situationen in ihrer Umgebung (Möller 2011; Barlow 2004). Einmalig erlebte negative Erfahrungen in bestimmten Situationen bewirken ein Vermeidungsverhalten, durch das die vermeintlich bedrohlichen Erfahrungen mit Objekten, Situationen oder Objekten nicht mehr korrigiert werden können. Häufig werden die Angstsymptome durch eine Übergeneralisierung der Angst auf andere Situationen und Objekte noch verstärkt. Außerdem wird vermutet, dass Menschen mit erhöhter *trait anxiety* für vorgelebtes ängstliches Verhalten, beispielsweise von Familienmitgliedern, empfänglicher sind. Auch auf neuroanatomischer und neurophysiologischer Ebene lassen sich Unterschiede zwischen Menschen mit hoher und niedriger *trait anxiety* nachweisen (Möller 2011). Für alle Angsterkrankungen wurden wiederholt Nachweise von häufiger Chronizität sowie ausgeprägten Komorbiditäten mit anderen psychischen Störungen wie der depressiven Störung oder Abhängigkeitserkrankungen nachgewiesen (Barlow, 2004).

Aus psychodynamischer Sicht wird ebenfalls unterschieden zwischen einem primären Affektzustand als Reaktion auf bedrohliche Situationen, zusätzlich wird der Angst aber auch eine Signalfunktion zugeschrieben. Hier hat die Angst vielmehr die Funktion, auf innere Bedrohungen, resultierend aus ungelösten innerpsychischen Konflikten, hinzuweisen. Freud legte die Grundlage für das Konzept der symptomatischen Manifestation eines innerpsychischen Konflikts, das später von anderen Theoretikern weiterentwickelt wurde (Leichsenring et al. 2015; Leichsenring & Salzer 2014; Möller 2011). Allen Weiterentwicklungen liegt

dennoch eine bereits von Freud postulierte entwicklungspsychologische Hierarchie der Ängste zugrunde. So entsprechen die frühesten Ängste einer Desintegrationsangst, die spätesten einer Gewissensangst mit mehreren dazwischenliegenden Stufen. Diese Stufen repräsentieren die Reifung der Psyche, die den Umgang und letztendlich das Aushalten von Angst erlernt. Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt die Entwicklungsschritte nicht erfolgreich bewältigt werden, kommt es pathologischer Angst in verschiedenen Ausprägungen. Je weniger die Bewältigung gelingt, desto diffuser und weniger gerichtet äußert sich die Angst und desto eher muss mit strukturellen Defiziten gerechnet werden (Leichsenring et al., 2015; Leichsenring & Salzer, 2014; Möller, 2011).

Ebenfalls auf diesem entwicklungspsychologischen Hierarchiesystem beruht das Bindungsmodell von Bowlby (Streeck-Fischer, 2018). Darin wird davon ausgegangen, dass die früh erfahrene Qualität der Bindung zur Mutter eine hohe Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung von Angststörungen im weiteren Leben hat. Von Ainsworth konnten diverse Bindungsmuster identifiziert werden (Streeck-Fischer, 2018). So würden die meisten Kinder eine sichere Bindung aufweisen; bei zwei Untergruppen wurden jedoch unsichere Muster festgestellt. Hier handelt es sich zum einen um die ängstlich-vermeidende und zum anderen um die ängstlich-ambivalente Bindung. Das ängstlich-vermeidende Bindungsmuster ist durch eine wechselnde Intimität charakterisiert, in der sich ein großes Nähebedürfnis mit einer Distanziertheit abwechselt. Beim ängstlich-vermeidenden Bindungsmuster hingegen wird lediglich eine oberflächliche Nähe zugelassen, und bei beiden Beteiligten ist während dieser Interaktionen ein erhöhtes Angst- und Arousal-Niveau zu beobachten (Möller, 2011; Streeck-Fischer, 2018). Die beiden Bindungsmuster sind wiederholt mit einer erhöhten psychischen Vulnerabilität und verschiedenen psychischen Störungsbildern in Verbindung gebracht worden (Palombo et al., 2009).

1.2.2 Affektive Störungen

Die zweite große Entität der psychischen Störung ist jene der affektiven Störungen. Diese sind unter anderem durch eine krankhafte Veränderung der Stimmungslage charakterisiert. Während hierzu ebenfalls die bipolar-affektiven Störungen gehören, sollen hier aus Übersichtsgründen lediglich die depressiven Störungen vorgestellt werden. Sie machen den Hauptteil der affektiven Erkrankungen aus und gehören insgesamt zu den häufigsten psychischen Störungen (Comer, 2002; Möller, 2011). Die Merkmale einer depressiven Störung zeigen sich auf mentaler,

körperlicher und Verhaltensebene. Im ICD-10 wird zwischen Haupt- und Nebensymptomen unterschieden, die für die Vergabe der Diagnose ‚depressive Störung‘ nötig sind. Zu den Hauptsymptomen gehören eine depressive Stimmung, ein Interessen- und Freudverlust sowie ein verminderter Antrieb. Zu den Nebensymptomen gehören ein Verlust des Selbstwertgefühls, unangemessene Schuldgefühle, wiederkehrende Gedanken an den Tod oder Suizidgedanken, Konzentrationsprobleme und psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung. Außerdem zählen Schlafstörungen und Appetitveränderungen zu den Nebenkriterien (Dilling, 2015; Falkai, 2015; Möller, 2011).

Entscheidend ist, dass die Symptome an der Mehrzahl der Tage innerhalb von 14 Tagen vorhanden sein müssen. Die depressive Störung lässt sich weiterhin in Schweregrade einteilen. Diese reichen von einer leichten über eine mittelgradige bis zu einer schweren depressiven Episode. Für eine leichte depressive Episode müssen mindestens zwei Hauptsymptome sowie mindestens ein Nebensymptom vorhanden sein, für eine mittelgradige Episode zwei Hauptsymptome sowie mindestens vier Nebensymptome beziehungsweise alle drei Hauptsymptome und drei Nebensymptome. Für eine schwere depressive Episode müssen alle drei Hauptsymptome sowie mindestens fünf Nebensymptome erfüllt sein. Außerdem wird zwischen einem einmaligen und rezidivierenden Auftreten von depressiven Episoden unterschieden. Die Kriterien für eine rezidivierende Depression sind erfüllt, wenn eine depressive Störung mindestens zwei Wochen andauert hat und zwischen den einzelnen Episoden mindestens zwei Monate liegen. Außerdem dürfen keine manischen beziehungsweise hypomanen Episoden vorgekommen sein.

Bei der Dysthymie handelt es sich um eine chronische, wenigstens mehrere Jahre andauernde depressive Verstimmung, bei der nie alle notwendigen Symptome für die Diagnose einer depressiven Störung vorhanden sind (Fleischhacker & Hinterhuber, 2012; Möller, 2011).

Grundsätzlich sind bei den depressiven Störungen die Komorbiditäten mit somatischen Erkrankungen wie etwa Diabetes, Morbus Parkinson, Schlaganfall und Karzinomen und Adipositas auffällig, auf die in den Abschnitten 1.4 und 1.5 eingegangen wird (Fleischhacker & Hinterhuber, 2012; Möller, 2011).

Wie bei den Angststörungen wird auch hier von einem biopsychosozialen Model zur Ätiopathogenese ausgegangen. Vermutet wird eine Disposition, die teils

erblich bedingt ist, wobei es bis heute nicht gelungen ist, einzelne Gene zu identifizieren, die depressive Störungen verursachen. Vielmehr ließen sich vermehrt Nachweise für ein Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell finden. Dies bedeutet, dass Dispositionen durch eine genetische Vulnerabilität vorhanden sind. Notwendig für das Entstehen einer depressiven Störung sind jedoch weitere externe Risikofaktoren wie Major Life Events (Verlusterfahrungen, Trennungserlebnisse), aber auch chronische Stressoren wie mangelnde soziale Unterstützung, Vernachlässigung sowie Erfahrungen mit körperlicher und sexualisierter Gewalt (Fleischhacker & Hinterhuber, 2012; Möller, 2011). Copingstrategien zur Lösung innerer und zwischenmenschlicher Konflikte, die die Selbstwirksamkeitserwartung und somit das Selbstbewusstsein und den Selbstwert fördern, konnten aufgrund der nachteiligen Erfahrungen und der Disposition nicht erlernt und umgesetzt werden. Dies sorgt für ein Andauern und eine potenzielle Verschlimmerung der depressiven Symptomatik (Fleischhacker & Hinterhuber, 2012; Möller, 2011).

Vor diesem Hintergrund sind psychologische Erklärungsansätze wie das Konzept der gelernten Hilflosigkeit (Seligman, 1995; Seligman et al., 1988) sowie das Konzept der dysfunktionellen Gedanken und Attributionsstile zu verstehen (Beck, 1991). Unter dem Begriff der erlernten Hilflosigkeit wird verstanden, dass Personen davon ausgehen, das eigene Handeln habe keinen Einfluss auf die Lösung von persönlichen Problemen oder die Änderung von Lebenswidrigkeiten. Menschen mit depressiven Störungen erleben ihr Handeln als frustrierend und resignieren. Aaron Beck, der Begründer der kognitiven Psychotherapie, führte den Begriff der dysfunktionalen Annahmen ein, um zu beschreiben, dass Menschen mit depressiven Störungen oft negative und ungenaue Ansichten über sich selbst, ihre Erfahrungen und ihre Zukunft haben (Ficck & Zeiss, 2001, Beck, 1991). Da dieses Weltbild aufgrund des sozialen Rückzugs und der generellen depressiven Symptomatik nicht hinterfragt wird, scheint es sich auch zu bestätigen.

Aus psychodynamischer Sicht ist eine depressive Störung die Reaktion auf den Verlust eines geliebten Objekts. Dies können z. B. zentrale Bezugspersonen sein (Abraham, 1969). Als Abwehrmechanismus auf den drohenden Verlust kommt es zur Introjektion des Objekts. Hierdurch wird das Verlusterlebnis auf das Ich gerichtet. In tiefenpsychologisch-psychodynamischen Modellvorstellungen bilden unbewusste Aggressionen gegenüber dem eigenen Ich die Voraussetzungen für die typischen Schuldgefühle von Menschen mit depressiven Störungen. Es wird hier eine Abhängigkeit von einer dominanten Bezugsperson vermutet, durch die

es zu Mängeln in der Autonomieentwicklung kommt. Hieraus resultiert ebenfalls eine erhöhte Trennungsempfindlichkeit. Es entsteht eine Abhängigkeit von bedeutenden Bezugspersonen beziehungsweise ein Gefühl von Beziehungslosigkeit und Einsamkeit. Die frühkindlichen Mangelerfahrungen führen ebenfalls zu einem Selbstwertdefizit. Kompensationsversuche bestehen in der Erlangung einer Fremdwertschätzung durch übermäßige Erfüllung von Leistungsnormen (Abraham, 1969; Fleischhacker & Hinterhuber, 2012; Möller, 2011). Das mangelnde Selbstwertgefühl führt im Sinne einer Ich-Schwäche zu einer Anfälligkeit gegenüber Frustrationen, während der Patient weiterhin in überdurchschnittlichem Maß von der Zuwendung abhängig ist. Kommt es dann im Erwachsenenalter zu einem Wiedererleben von frühkindlichen frustrierenden Erfahrungen, werden ebenfalls die dazugehörigen negativen Gefühle reaktiviert, die dann für das Entstehen der depressiven Störung verantwortlich sind. Außerdem werden die zuvor erwähnten Aggressionen auf das verlorene Objekt nach der Introjektion auf den Patienten selbst gerichtet (Fleischhacker & Hinterhuber, 2012; Möller, 2011).

1.3 Epidemiologie Psychischer Störungen

Psychische Störungen gehören zu den häufigsten Gründen für Krankenschreibungen, aber auch für Frühverrentungen. Sie stehen nach den muskuloskelettalen Erkrankungen und den Atemwegserkrankungen an dritter Stelle und sind für 15,2 % der Ausfalltage in Deutschland verantwortlich. Laut DAK-Gesundheitsreport gehören sie auch zu den kostenintensivsten Erkrankungen (Marschall et al., 2019).

In einem systematischen Review von 2014 wurde die globale Prävalenz der geläufigsten psychischen Störungen ermittelt. Während in dieser Studie 17,6 % der Befragten in den vergangenen zwölf Monaten die Kriterien für eine psychische Störung erfüllt hatten und die Lebenszeitprävalenz hier 30 % betrug (Steel et al., 2014), wurden in einer in den Vereinigten Staaten durchgeführten Studie noch höhere Prävalenzen ermittelt: Für fast die Hälfte der Bevölkerung traf einmal im Leben eine Diagnose aus dem DSM-IV zu. In der Jahresprävalenz erfüllten hier mehr als 25 % der Bevölkerung die Kriterien für eine psychische Störung. Während für psychische Störungen, die seit dem jungen Erwachsenenalter bestanden, der Beginn meist bereits im Kinder- und Jugendalter auszumachen war, waren später

auftretende Störungen häufiger als Komorbiditäten anderer Erkrankungen zu sehen (Kessler & Wang, 2008).

Wie zuvor erwähnt gehören Angststörungen zu den häufigsten psychischen Störungen. In einer Übersichtsarbeit von Stein (2017) wurde die 12-Monats-Prävalenz von Angststörungen weltweit auf 7,3 % geschätzt. In einem systematischen Review von Yang et al. (2021) wurde weltweit gemittelt für den Zeitraum von 1990 bis 2019 eine Punktprävalenz von 3,8 % errechnet. Durchschnittlich wurden in diesem Zeitraum ungefähr 28 Millionen gesunde Lebensstage aufgrund von Angststörungen verloren.

Somers et al. (2006) stellten hingegen in einem Review eine 12-Monats-Prävalenz aller Angststörungen von 10,6 % und eine Lebenszeitprävalenz von 16,6 % fest. Die häufigsten Angststörungen in der 12-Monats-Prävalenz waren soziale Phobien (4,5 %) sowie spezifische Phobien (3 %).

Auch depressive Störungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. Eine global angelegte epidemiologische Studie (Kessler & Wang, 2008) ergab eine 12-Monats-Prävalenz von 9,5 % aller Befragten, die die DSM-IV Kriterien einer *Major Depression* erfüllten. Eine weitere global angelegte Studie mit Daten aus 30 Ländern, in der der Zeitraum zwischen 1994 und 2014 untersucht wurde, zeigte hingegen im Mittel eine Punktprävalenz von 12,9 %, eine Einjahresprävalenz von 7,2 % sowie eine Lebenszeitprävalenz von 10,8 % (Lim et al., 2018).

Für Deutschland wurden in einer longitudinalen epidemiologischen Studie eine Jahresprävalenz für depressive Störungen von 7,4 % ermittelt, die im Beobachtungszeitraum stabil blieb (Bretschneider et al., 2018).

1.4 Einfluss von Adipositas auf Psychische Störungen

Wiederholt wurde ein Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischen Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen, aber auch anderen Essstörungen wie *Binge Eating Disorder* (Jagielski et al., 2014) nachgewiesen. In einer retrospektiven Studie wurden Personen, die an Adipositas Grad III oder Grad II mit Komorbiditäten litten, im Rahmen eines staatlichen Gewichtsabnahmeprogramms unter anderem mithilfe des HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) nach Angst- und depressiven Symptomen befragt. Es ergaben

sich Prävalenzraten über die gesamte Stichprobe von über 70 % bezüglich Angstsymptomen und mehr als 65 % bezogen auf depressive Symptome. Allerdings stand das Ausmaß der Adipositas weder in Korrelation mit den Angstsymptomen noch mit den depressiven Symptomen. In der Metaanalyse von Luppino et al. (2010) wurde ein um 55 % erhöhtes Risiko für adipöse Patienten gefunden, eine Depression zu entwickeln. Es wird jedoch deutlich, dass der Zusammenhang zwischen Adipositas und Depressionen schwierig zu ermitteln ist. Dies liegt vor allem an der Vielzahl körperlicher und psychischer Komorbiditäten der Adipositas, die zum einen körperlicher, zum anderen psychischer Natur sind (Thormann et al., 2013).

Generell zeigte sich, dass Adipositas vor allem die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt (Jagielski et al., 2014). So leiden adipöse Kinder und Jugendliche unter abwertenden und diskriminierenden Kommentaren und einem hierdurch reduzierten Selbstvertrauen (Thormann et al., 2013). Doch auch im Erwachsenenalter ergibt sich eine Vielzahl von Ursachen, weswegen Menschen mit Adipositas häufiger depressive Symptome angeben. Diese reichen von Stigmatisierungserfahrungen (Ambwani et al., 2014) über Unzufriedenheit mit dem eigenen Erscheinungsbild (Markowitz et al., 2008) zu Beeinträchtigungen der körperlichen Aktivität und Bewegungsfähigkeit (Camacho et al., 1991).

1.5 Einfluss von Psychischen Störungen auf die Entwicklung von Adipositas

In der Metaanalyse von Luppino et al. (2010) wurde für Menschen mit Depressionen ein um 58 % erhöhtes Risiko gefunden, adipös zu werden. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen von Depressionen stärker aktivierte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) für höhere Kortisolspiegel und damit für eine Gewichtszunahme sorgt (Roberts et al., 2007). Die sogenannte Stresshormonhypothese beschreibt, dass bei Menschen mit depressiven Störungen die Regulation der HHN-Achse gestört ist und erhöhte Kortisolspiegel gemessen werden. Der erhöhte Kortisolspiegel sorgt nicht nur für metabolische Effekte, sondern auch für stressassoziierte Verhaltensänderungen (Holsboer, 2001). Der Zusammenhang wurde stärker, je ausgeprägter und länger andauernd die depressive Störung war. Zudem gibt es eine Reihe von Psychopharmaka, darunter vor allem trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva und Neuroleptika, die Heißhungerattacken und Gewichtszunahmen bewirken (Zimmermann et al., 2003).

Schweiger und Peters (2006) hingegen stellten das Selfish-Brain-Paradigma auf, das auf der Annahme basiert, dass das Gehirn vor anderen Organen seine eigene Energieversorgung mit Glukose sicherstellt. In psychosozial belastenden Situationen kommt es zu einem Glukosedefizit im Gehirn, das im Normalfall durch die hormonelle Stressreaktion (Erhöhung des Kortisolspiegels) ausgeglichen wird. Gelingt dies nicht, wird der erhöhte Glukosebedarf durch eine verstärkte Nahrungsaufnahme ausgeglichen. Grundsätzlich ist die Datenlage bezogen auf den Einfluss von Depressivität auf Fettleibigkeit jedoch stärker begrenzt als beim zuvor erwähnten Einfluss von Adipositas auf Depressivität.

Aufgrund der unübersichtlichen Datenlage mit zahlreichen psychiatrischen Komorbiditäten hatten therapeutische Ansätze zur Gewichtsreduktion häufig nur einen geringeren und vor allem keinen langfristigen Effekt (Thormann et al., 2013). Als am effektivsten erwiesen sich noch Ansätze, die auf eine Lebensstilmodifikation abzielten (Bischoff et al., 2012) beziehungsweise bariatrische Interventionen.

1.6 Adipokine

Aufgrund des noch unzureichenden Wissenstands und des Fehlens von zufriedenstellenden nachhaltigen konservativen Therapiemethoden sind in letzter Zeit vermehrt neuroendokrinologische und immunologische Faktoren in den Fokus gerückt. Den Anstoß gab die Identifizierung des Fettgewebshormons Leptin vor mehr als 20 Jahren (Zhang et al., 1994). Im Anschluss hieran wurden zahlreiche weitere Fettgewebshormone, sogenannte Adipokine, entdeckt, die entzündungs- und immunmodulatorisch (Berghoff et al., 2016) wirken.

Adipokine sind Bestandteil der sogenannten *fat-brain-axis* (Berghoff et al., 2016), wobei insbesondere Leptin einen zügelnden Einfluss auf das Hungergefühl hat: Ein bestimmter Serumspiegel sorgt dafür, dass im Hypothalamus postprandial ein Sättigungssignal ausgelöst wird. Letzteres hat zur Folge, dass die Nahrungsaufnahme gestoppt wird und der Körper durch vermehrte Aktivität den Energieverbrauch steigert. Bei Untergewichtigen ist der Spiegel erniedrigt, bei Übergewichtigen erhöht. Der entgegen der Erwartung erhöhte Leptinspiegel bei adipösen Patienten wird damit erklärt, dass Leptinrezeptoren – ähnlich wie die Insulinrezeptoren beim Diabetes Mellitus Typ II – herunterreguliert werden, nachdem sie durch ein Überangebot überstimuliert worden waren. Dies führt dazu, dass das Sättigungssignal nicht im Hypothalamus wahrgenommen und die

Nahrungsaufnahme ohne innere Beschränkung fortgeführt wird (Ahima & Osei, 2004). Aguilar-Valles et al. (2015) benennen verschiedene Mechanismen, durch die es dazu kommt, dass bei Adipositas mit einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes eine vermehrte Sekretion von Adipokinen einhergeht: Zum einen kommt es zur Umwandlung des Fettgewebes durch die vermehrte Rekrutierung von Zellen des Immunsystems wie etwa Makrophagen. Hierbei werden durch einen Shift anti-inflammatorische Makrophagen zu pro-inflammatorischen Makrophagen. Zum anderen verursacht das Wachstum der Adipozyten ab einem bestimmten Grad eine Hypoxie der Zellen. Der vermehrt auftretende oxydative Stress sorgt ebenfalls für erhöhte Adipokinspiegel. Zudem wird vermutet, dass eine durch Adipositas bewirkte erhöhte Permeabilität der Darmmukosa das Darmmikrobiom verändert, was ebenfalls eine erhöhte Adipokinfreisetzung zur Folge hätte.

1.7 Neuroendokrinologische Ansätze sowie Adipokine und psychische Störungen

Während die Freisetzungs- und Rückkoppelungsmechanismen in Bezug auf Leptin seit über 20 Jahren bekannt sind (Zhang et al., 1994), sind die Auswirkungen von Leptin und den anderen Adipokinen auf das psychische Befinden weniger klar. Sowohl in Querschnitts- als auch in Längsschnittstudien konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen Leptin und depressiven Symptomen durch viszerale Adipositas beeinflusst wird (Milaneschi et al., 2014; Ubani & Zhang, 2015): Während bei Normalgewichtigen ein niedriger Leptinspiegel mit depressiven Symptomen in Verbindung gebracht wurde, war es bei Übergewichtigen mit viszeraler Adipositas ein hoher Leptinspiegel. Ähnliche Befunde wurden von Yamada et al. (2011) im Mausmodell gefunden. Leptin hatte bei normalgewichtigen Mäusen, bei denen durch chronischen unvorhersehbaren Stress depressive Symptome induziert worden war, einen antidepressiven Effekt, während dieser bei adipösen Mäusen nicht nachzuweisen war. In einer Querschnittstudie von Changchien et al. (2015) konnte dieser Interaktionseffekt bei weiblichen adipösen Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen hatten, nachgewiesen werden: Der Zusammenhang zwischen Adipositas und depressiven Symptomen war bei einem hohen Leptinspiegel stärker und schwächte sich nach der Gewichtsreduktion ab. Es handelt sich hierbei um viszerales Fettgewebe als endokrines Organ, das als moderierender Faktor den Zusammenhang zwischen Leptin und Depressionen beeinflusst. Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen aus Studien zum metabolischen Syndrom, das ebenfalls durch viszerale, jedoch nicht durch periphere Adipositas ausgelöst wird

(Miranda et al., 2005). Somit gibt es Hinweise darauf, dass das Fettverteilungsmuster auch hier einen Einfluss auf das Ausmaß depressiver Störungen hat.

Eine alternative Erklärung für den vermeintlich depressogenen Effekt von Leptin könnte sein, dass es sich hierbei um eine Konfundierung handelt, da Veränderungen im Adipokinspiegel sich meist auf mehrere Adipokine auswirken. So wäre es möglich, dass es eine Sammlung von Adipokinen ist, die in den Liquor übergeht, die entzündliche Prozesse im ZNS bewirkt, die ihrerseits depressive Symptome bewirkt. Ein weiterer Grund für ein nachlassendes Interesse daran, Leptin als Wirkstoff gegen Adipositas beziehungsweise Depressionen einzusetzen, besteht darin, dass es sich für klassische Fälle von Adipositas als ineffektiv erwies und nur bei spezifischen Erkrankungen wie Leptinmangel oder Lipodystrophie wirksam war (Farr et al., 2015).

Ein Argument für die Theorie, dass das Fettgewebe nicht allein über Leptin, sondern über eine Vielzahl von Hormonen und Mediatoren Einfluss auf das psychische Befinden ausübt, lautet, dass viszerale Adipositas ein chronisches Entzündungsgeschehen im Körper und insbesondere im Zentralen Nervensystem (ZNS) auslöst (Aguilar-Valles et al., 2015; Castanon et al., 2015). Die Autoren argumentieren, dass bestimmte Adipokine pro- und andere antiinflammatorische Effekte haben. Kommt es nun infolge von Adipositas zu einem größeren Vorkommen von weißem Fettgewebe, gerät das Gefüge aus dem Gleichgewicht und es entwickelt sich ein chronisches Entzündungsgeschehen. Schmidt et al. (2014) nennen dies die *Cytokine Hypothesis of Depression*, die drei Mechanismen aufweist: Erstens wird ein Enzym stimuliert, das für den Abbau des Serotonin-Vorläufers Tryptophan verantwortlich ist. Zweitens werden die Serotonin-Reuptake-Transporter aktiviert; drittens sorgen die Zytokine dafür, dass die HHN-Achse aus dem Gleichgewicht gerät. Somit wirken die Zytokine auf verschiedenen Wegen auf die Stimmung ein. Unterstützung findet diese These ebenfalls dadurch, dass bei Adipositas Entzündungswerte wie das C-reaktive Peptid (CRP) erhöht sind im Vergleich zu Normalgewichtigen (Blaha et al., 2011). Zudem ergab eine Metaanalyse von Horn et al. (2018) eine niedrige, aber robuste signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Depressivität und der Höhe des CRPs, die auch bestehen blieb, wenn Störfaktoren wie das Alter und psychosoziale Faktoren, aber auch das Ausmaß von Adipositas berücksichtigt wurden.

Castanon et al. (2015) argumentieren, dass die durch das Fettgewebe verursachte Entzündung Strukturen wie Hypothalamus und Hippocampus befallen und hier in

den Stoffwechsel von Botenstoffen wie Dopamin und Serotonin eingreifen würde, was wiederum zu depressiven Symptomen führt. So sei auch das Krankheitsgefühl bei Infekten durch veränderte Stoffwechselfvorgänge zu erklären, die durch proinflammatorische Zytokine ausgelöst würden.

Warum entzündliche Vorgänge zu depressiven Symptomen führen können, könnte evolutionsbiologisch erklärt werden: Wenn Individuen mit ansteckenden Infektionen Symptome wie Antriebsarmut und sozialen Rückzug zeigen und sich somit vom Rest ihrer sozialen Gruppe isolieren, könnte dies für frühzeitliche Gemeinschaften förderlich sein, da das Ansteckungsrisiko gesenkt wird. Es erscheint also denkbar, dass es evolutionärgeschichtlich von Vorteil war, wenn Individuen, die unter Entzündungen litten, depressionsähnliche Symptome zeigten (Raison & Miller, 2013). Auch könnte dies eine Erklärung für die Tatsache sein, dass es eine genetische Vulnerabilität für Depressivität gibt, die evolutionsbiologisch Bestand hatte, obwohl eine depressive Symptomatik augenscheinlich keinen Selektionsvorteil bedeutet (Raison & Miller, 2013).

In einer rezenten Übersichtsarbeit von Vuong et al. (2020) wurden mittels systematischem Review und Metaanalyse der Zusammenhang zwischen dem Adipokin Adiponectin und einer Reihe psychischer Störungen ermittelt. Es ergaben sich robuste signifikante negative Korrelationen zwischen dem Adiponectinspiegel und dem Ausmaß der psychischen Störungen. Eine mögliche Erklärung der Autoren ist, dass niedrige Adiponectinspiegel chronische Entzündungen kennzeichnen. Im ZNS konnten Adiponectinrezeptoren in Bereichen nachgewiesen werden, die in der Stimmungsregulation eine Rolle spielen, wie etwa der mediale Frontalkortex, der Hippocampus und die Amygdala (Thundyil et al., 2012).

Somit stellt sich die Frage, ob es hier einen direkten Wirkmechanismus gibt, durch den Adipositas, Adipokine und psychische Erkrankungen verbunden sind.

In dieser Arbeit sollen die zuvor erwähnten Erkenntnisse weiterführend untersucht werden. Dies vor dem Hintergrund, dass Adipositas potenziell das Entstehen von psychischen Erkrankungen begünstigt, aber auch die Behandlung erschwert (Thormann et al., 2013). Das Ziel besteht darin, neue Behandlungsansätze zu finden, die gleichsam bei der Adipositas als auch bei den psychischen Erkrankungen ansetzen. Hierfür wurden vier Adipokine ausgewählt, für die Erkenntnisse vorliegen, die besagen, dass sie eine Rolle im ZNS spielen.

Teilweise wurden deren immunmodulatorische Eigenschaften bereits erforscht, die Liquorgängigkeit bleibt teilweise aber noch unklar. Es handelt sich hierbei um Adiponectin, Adipsin, Resistin und Progranulin.

Adiponectin ähnelt in der Struktur den Kollagenen VIII und X sowie dem Komplementfaktor C1q. Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Ausmaß einer Adipositas. Reduzierte Adiponectinwerte im Serum wurden mit einer verminderten Insulinsensitivität und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ II und KHK in Verbindung gebracht (Diez & Iglesias, 2003). Nigro et al. (2014) fanden in ihrem Review Nachweise für den protektiven Einfluss von Adiponectin für Diabetes mellitus Typ II, das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, Atemwegserkrankungen und diverse Krebsformen. Des Weiteren wurden antiinflammatorische Eigenschaften festgestellt. Während Liu et al. (2012) im Tierexperiment nachweisen konnten, dass nach sozialem Stress die Serumkonzentration von Adiponectin abnahm und eine anschließende Gabe depressive Symptome bei Ratten senkte, folgerten Carvalho et al. (2014) in ihrem Review, dass die Verbindung von Adiponectin zu Adipositas und Depressionen noch nicht eindeutig bewiesen sei. Relevante Störvariablen seien in den zitierten Studien nicht kontrolliert worden. So sei etwa nicht berücksichtigt worden, dass Frauen generell höhere Adiponectinwerte aufweisen, aber auch häufiger von Depressionen betroffen seien. Zudem sei aufgefallen, dass die Adiponectinkonzentration von der Messmethode abhängt und somit zahlreiche Studien nicht miteinander vergleichbar seien. Wie zuvor erwähnt, wurden von Vuong et al. (2020) in einem systematischen Review 65 Studien sowie in einer Metaanalyse 30 Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Adiponectin und psychischen Störungen verglichen. Es ergaben sich deutliche Hinweise für eine negative Korrelation zwischen dem Serumadiponectinspiegel und verschiedenen psychischen Störungen. So zeigten Patienten mit Angststörungen, aber auch Patienten mit posttraumatischer bzw. akuter Belastungsreaktion sowie Patienten mit bipolar affektiver Störung signifikant geringere Serumadiponectinwerte.

Adipsin, oder ‚Komplementfaktor D‘, wird von Adipozyten, aber auch in geringerem Maße von Monozyten und Makrophagen sezerniert (Rosen et al., 1989; R. T. White et al., 1992). Diese Serinprotease ist eines der mengenmäßig am häufigsten im Serum vorkommenden Adipokine und Teil des Adipsin-ASP- (alkylierungsstimulierendes Protein-)Wegs, der die Triglycerinsynthese reguliert (Cianflone et al., 2003). Außerdem ist Adipsin Bestandteil des alternativen

Komplementsystems (Schmid et al., 2016) und wirkt proinflammatorisch. Bond et al. (2017) fanden erniedrigte Adipsinspiegel bei Patienten mit einer bipolaren Störung, die in den vergangenen sechs Monaten symptomatisch geworden war.

Insgesamt ist hier der Zusammenhang zu psychischen Symptomen bislang weniger deutlich als bei Adiponectin. Dies gilt auch für die beiden verbleibenden Adipokine.

Resistin ist ein proinflammatorisches Adipokin, das eine insulin-desensibilisierende Wirkung hat. Es spielt im Kohlenhydratestoffwechsel sowohl in Bezug auf die Insulinrezeptorempfindlichkeit als auch auf fettgewebeinduzierte Entzündungsreaktionen eine zentrale Rolle (Aguilar-Valles et al., 2015). In der erwähnten Metaanalyse von Carvalho et al. wurde angegeben, dass die Resistinspiegel in Patienten mit einer diagnostizierten Depression höher waren im Vergleich zu gesunden Probanden.

Progranulin ist ein cysteinhaltiger Wachstumsfaktor, der mit Tumorentstehung, Wundheilung, Entzündungsvorgängen und neurodegenerativen Geschehnissen in Verbindung gebracht wird (Ghidoni et al., 2011). Es kann durch TNF- α und Dexamethason induziert werden und wird zusätzlich von Mikrogliazellen im Gehirn ausgeschüttet (Vercellino et al., 2011). Im Tierversuch wurden erhöhte Progranulinwerte im Blut von adipösen Mäusen gemessen, während bei Progranulin-knock-out-Mäusen durch hyperkalorische Diät kein Typ-II-Diabetes auslösbar war (Matsubara et al., 2012).

Es scheint, dass insbesondere für Adiponectin eine Assoziation zu psychischen Erkrankungen besteht, während dies für die übrigen drei Adipokine weniger deutlich ist. Daraus ergibt sich die Frage, wie und wo die Adipokine das ZNS beeinflussen können. Hierfür ist ein Vergleich der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für die verschiedenen Hormone hilfreich.

Leptin ist wie Resistin, Progranulin und Adipsin liquorgängig. So korrelierte die Liquorkonzentration dieser Adipokine mit der Serumkonzentration positiv (Berghoff et al., 2016; Schmid et al., 2016). Bei einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke wurde diese erhöhte Konzentration auch im Liquor nachgewiesen.

Für Adiponectin ist die Datenlage hingegen uneinheitlich. Während Arnoldussen et al. (2014) davon ausgehen, dass die Blut-Hirn-Schranke für Adiponectin undurchlässig ist, konnten (Narita et al., 2006) im Tierversuch feststellen, dass die

Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke veränderlich ist und sich intravenös appliziertes Adiponectin später auch im Liquor nachweisen ließ.

Zusammengefasst lässt sich festgehalten, dass der Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischen Störungen auf neuroendokriner Ebene noch nicht hinreichend geklärt ist. Während es wahrscheinlich ist, dass Entzündungsreaktionen im Körper hierbei eine Rolle spielen, ist noch nicht klar, wie viszerales Fettgewebe und das ZNS interagieren. Eine mögliche Variable sind die Adipokine, deren Liquorgängigkeit kürzlich nachgewiesen werden konnte. In dieser Arbeit soll somit untersucht werden, ob der Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und psychischen Erkrankungen, insbesondere ängstlicher und depressiver Symptomatik, teilweise durch Adipokine erklärt werden kann. Im folgenden Kapitel werden Hypothesen formuliert, denen im weiteren Verlauf der Arbeit nachgegangen werden soll.

1.8 Hypothesen

H₁: Patienten mit Adipositas und depressiver Symptomatik weisen, verglichen mit Patienten mit Adipositas ohne depressive Symptomatik, eine signifikant höhere Serumkonzentration von Adipsin, Resistin und Progranulin auf. Die Konzentration von Adiponectin ist in der erstgenannten Gruppe hingegen signifikant niedriger.

H₂: Eine Gewichtsreduktion im Zusammenhang mit einer Therapie zum Gewichtsverlust geht mit einer Senkung des Serumspiegels für Adipsin, Resistin und Progranulin sowie einer Erhöhung des Adiponectinspiegels einher.

H₃: Eine Gewichtsreduktion im Rahmen der Therapie geht mit der Abnahme der depressiven sowie ängstlichen Symptomatik der Patienten einher.

H₄: Die Abnahme der depressiven und ängstlichen Symptomatik nach Gewichtsabnahme wird durch die Veränderung der Serumadipokinspiegel mediert.

2 Methode

2.1 Die ROBS-Studie

Diese Arbeit wurde im Rahmen der ROBS-Studie (*Research and Registry in Obesity and Bariatric Surgery*) am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Längsschnittstudie, die sowohl invasive als auch

nicht-invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion untersucht, und dabei Lebensqualität und seelische Gesundheit mitberücksichtigt. Die Studie besteht aus zwei Armen.

2.1.1 Invasive Intervention

Beim invasiven Arm werden entweder Bypass- oder Schlauchmagen-Operationen durchgeführt. Die operativen Verfahren funktionieren nach den Prinzipien der Restriktion (Reduktion des Magenreservoirs) und Malassimilation und werden primär laparoskopisch durchgeführt. Bei der Bypass-Operation wird der Magen distal der Kardie abgesetzt und es erfolgt eine Roux-Y-Rekonstruktion. Diese führt zu ca. 60–70 % Gewichtsreduktion und ist heute das am häufigsten angewendete Operationsverfahren (Meyer et al., 2009). Bei der Schlauchmagen-Operation werden 80 % des Magens reseziert und ein tubularisierter Schlauchmagen wird gebildet; hier beträgt die Gewichtsreduktion bis zu 70 % und wird nach etwa ein bis zwei Jahren erreicht (Schiergens, 2019). Der günstige Einfluss auf die eingangs erwähnten, adipositasassoziierten Begleiterkrankungen ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Roux-Y-Magenbypass-Operation. Bezüglich der Roux-Y-Rekonstruktion wird die Letalität je nach Studie zwischen 0 und 0,5 % angegeben. Generell ergab sich eine 30-Tages-Letalität bei konventionellen Operationen von 0,5 %, bei laparoskopischen Eingriffen von 0,2 %. Zudem zeigte sich, dass das männliche Geschlecht sowie ein höheres Gewicht das Komplikationsrisiko erhöhten. Die häufigsten Komplikationen bei allen laparoskopischen bariatrischen Eingriffen sind Anastomoseninsuffizienzen sowie Lungenembolien, gefolgt von Anastomosenstrikturen und Anastomosenulcera (Meyer et al., 2009).

2.1.2 Nicht-invasive Intervention

Der nicht-invasive Arm besteht aus dem interdisziplinären, strukturierten Langzeittherapieprogramm „OPTIFAST“. Hierbei stehen neben einer Kalorienreduktion und vermehrter körperlicher Aktivität eine auf Ernährungsfragen abgerichtete Verhaltenstherapie im Vordergrund. Durchgeführt wird die Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen im Universitären Adipositaszentrum Mittelhessen (UAZM). Am Anfang steht eine 12-wöchige Fastenphase, in der eine vollbilanzierte Formulanahrung eingenommen wird (800 kcal/Tag, 5 Mahlzeiten/Tag). Darauf folgt eine achtwöchige Umstellungsphase, in der die Diät auf eine kohlenhydratflexible, fettkontrollierte Mischkost umgestellt wird. Darüber hinaus besteht zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit einer individuellen psychologischen Betreuung. In

der anschließenden 31-wöchigen Stabilisierungsphase sollen erlernte Ernährungsgewohnheiten und Verhaltensmuster gefestigt werden. Zum Programmstart sowie einmal wöchentlich erfolgen Beratungsgespräche, angeboten durch das Institut für Ernährungsmedizin. Die ROBS-Studie wird in einer interdisziplinären Kooperation der Abteilungen Medizinische Klinik und Poliklinik III, stationärer Bereich, sowie dem Universitären Adipositaszentrum, Poliklinik für Viszeralchirurgie, sowie der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) durchgeführt.

2.1.3 Einschlusskriterien

Bei bestehender Indikation und Patientenwunsch erfolgte die Aufteilung in den konservativen (OPTIFAST-Programm) oder operativen Arm (bariatrische OP) der Studie. Eine Teilnahme am OPTIFAST-Programm ist ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, eine adipositaschirurgische Behandlung ab einem BMI von $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ mit Begleiterkrankungen möglich. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Alter > 18 Jahre. Ausschlusskriterien waren das Nichterfüllen der Kriterien einer Adipositas, Erkrankungen, die die vorgesehenen Therapiemaßnahmen nach Auffassung des Prüfarztes unmöglich machen (z. B. instabile psychopathologische Zustände, aktive Substanzabhängigkeit, unbehandelte Bulimia nervosa, konsumierende Grunderkrankungen, Neoplasien, chronische Erkrankungen wie Leberzirrhose oder andere schwer gesundheitlich einschränkende Erkrankungen). Die Patienten wurden zu folgenden Messzeitpunkten (MZP) untersucht: Visiten zum Programmstart (t_0), nach 3, 6, und 12 Monaten (t_1), im Anschluss jährliche Visitenzeitpunkte. Eine Venenblutentnahme und die Erhebung anthropomorphischer Daten erfolgten bei jeder Visite. Eine Fragebogenerhebung erfolgte zu Beginn und nach 12 Monaten (t_1), dann jährlich. Für die vorliegende Studie wurden lediglich die MZP t_0 und t_1 für die Analyse herangezogen.

2.1.4 Anthropometrische Daten

In den Räumen der Medizinischen Klinik und Poliklinik III wurden folgende Daten zum Programmstart sowie nach 12 Monaten (t_1) erhoben: Alter, Geschlecht, der BMI als Quotient von Körpergewicht und der quadrierten Körpergröße (kg/m^2 , Komaroff, 2016). Außerdem das Ergebnis der Bioimpedanz-Analyse

(Cornish, 2006), mittels derer der relative und absolute Anteil von Fett am Gesamt-körpergewicht in kg beziehungsweise % ermittelt wird, die Körpergröße in cm, das Körpergewicht in kg sowie die Waist-to-Hip-Ratio, also das Taillen-Hüft-Verhältnis.

2.1.5 Verwendete Laborwerte

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik III erfolgte ebenfalls die Blutentnahme. Zu den zuvor angegebenen MZP wurden für diese Studie die Serumspiegel folgender Laborparameter gemessen: Leptin, Adiponectin, Adipsin, Resistin und Progranulin. Die Messung der Laborparameter erfolgte durch ein dupliziertes ELISA-Verfahren unter Verwendung des DuoSet ELISA Entwicklungssystems (R&D Systems, Wiesbaden).

2.1.6 Psychosomatische Daten

Die Erhebung der psychosomatischen Daten erfolgte in den Räumen der Ambulanz der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie. Folgende Instrumente kamen hierbei zum Einsatz:

Lebensqualität (SF-12)

Der SF-12 ist ein international eingesetzter Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Gesundheit (Selbstangabe in Bezug auf die vergangene Woche) und basiert auf dem längeren, aus 36 Items bestehenden SF-36. Subjektive Gesundheit bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als multidimensionales Konstrukt verstanden, das mindestens die zwei Komponenten psychisches Befinden und körperliche Verfassung umfasst. Er ist als generischer, krankheitsübergreifender Fragebogen konzipiert, kann bei Kranken und Gesunden eingesetzt werden und ermöglicht einen Vergleich zu anderen Patientengruppen und Studiendesigns. Die acht Dimensionen des ursprünglichen SF-36 (Morfeld et al. 2011) sind im SF-12 durch vier Items (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Schmerzen, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit) und fünf Itempaare (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Befinden) ersetzt. Beim SF-36 wird jedes Item auf einer Skala von 1–6 beantwortet, die linear in die zwei Komponenten ‚Körperliche Gesundheit‘ (KG) und ‚Psychische Gesundheit‘ (PG) in eine Skala von 0–100 transformiert wird. Je höher der Wert ist, als desto besser wird die eigene Gesundheit eingeschätzt. Der SF-12 wurde mittels Regressionsverfahren entwickelt, um eine zeitsparende, ökonomische Version des Fragebogens zu erhalten. Ursprünglich beinhaltet er

zwölf Fragen, die wie beim SF-36 in eine Skala von 0–100 transformiert wird. Es konnte für eine zweifaktorielle (Körperliche Gesundheit, Psychische Gesundheit), aber auch für eine dreifaktorielle Modellstruktur (Körperliche Gesundheit, Psychische Gesundheit, Emotionale Rollenfunktion) eine belastbare Konstruktvalidität nachgewiesen werden (Scholz et al 2014; Wirtz et al. 2018a). Die Reliabilitäten der SF-12-Skalen können als akzeptabel bis gut bezeichnet werden: Körperliche Gesundheit (α_{KG}) = 0,89, Psychische Gesundheit ($\alpha_{PG,2F}$) = 0,89, Psychische Gesundheit (beim Dreifaktorenmodell, $\alpha_{PG,3F}$) = 0,72, Emotionale Rollenfunktion (beim Dreifaktorenmodell, $\alpha_{ERF,3F}$) = 0,92.

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4, Gräfe et al. 2004)

Von diesem Fragebogen existieren ebenfalls eine Komplettversion sowie eine Kurzform. Es handelt sich hierbei um die deutsche Version des amerikanischen Patient Health Questionnaire (PHQ, Löwe et al., 2002). Die Komplettversion ist ein Screeninginstrument zur Erfassung von somatoformen Störungen, depressiven Störungen, Angststörungen, Essstörungen und Alkoholmissbrauch. Neben den störungsspezifischen Fragen werden psychosoziale Belastungsfaktoren, Stressoren und kritische Lebensereignisse abgefragt. Die Langform besteht aus 89 Items. Die diagnostischen Kriterien basieren auf dem DMS-IV und sind in der Kurzversion an den ICD-10 adaptiert.

Die Kurzform, die in dieser Studie eingesetzt wurde, besteht aus vier Items und fragt lediglich depressive Störungen sowie Angststörungen ab. Er ist besonders als Instrument zur Status- und Verlaufsdagnostik in Praxis und Forschung geeignet. Hinsichtlich der Depressivität werden zudem Schweregrade ermittelt. Die Skala für depressive Störungen hat zwei Items. Die Befragung bezieht sich dabei auf den Zeitraum der letzten zwei Wochen vor der Untersuchung. Abgefragt werden depressive Symptome wie Interessen- und Freudlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Hoffnungslosigkeit. Beantwortet werden die Fragen anhand einer vierstufigen Skala, deren Antwortkategorien Punktwerte entsprechen: 0 = „überhaupt nicht“, 1 = „an einzelnen Tagen“, 2 = „an mehr als die Hälfte der Tage“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“. Bei der Auswertung kann der Summenpunktwert verwendet werden, der zwischen 0 und 8 variieren und zur Einschätzung des Schweregrades herangezogen werden kann. Hier spricht ein Punktwert von unter 2 gegen eine depressive Störung, ein Punktwert ab 3 wird bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigen Schweregrad gefunden. Ab einem Wert von 4 und höher ist von einer schweren depressiven Episode auszugehen. Zudem

kann eine kategoriale Auswertung erfolgen, bei der ab einem Cut-off-Wert von 2 zwischen nicht depressiven und depressiven Patienten unterschieden wird.

Im zweiten Abschnitt werden mit zwei Items Angststörungen abgefragt. Hier besteht eine dichotome Antwortmöglichkeit und es werden typische Symptome wie die Angst vor neuen Anfällen sowie Kurzatmigkeit, Schwitzen, Herzrasen, Schwindel, Ohnmachtsgefühle, Kribbeln oder Taubheitsgefühle und Übelkeit oder Magenschmerzen abgefragt.

Zu dem PHQ liegen mehrere Validierungsstudien vor, die die positiven diagnostischen Eigenschaften des Instrumentes belegen. Die in dieser Studie eingesetzte Kurzversion PHQ-4 verfügt über eine ausreichende Validität (Löwe et al. 2010). In einer deutschen Validierungsstudie (Gräfe et al., 2004) wurden 1619 Patienten mit vorbekannten psychischen Störungen untersucht. Insbesondere bei der Diagnose ‚depressive Störung‘ zeigten sich eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 86 %, was auf eine hohe Kriteriumsvalidität hinweist. Auch bei Angststörungen, und hier insbesondere bei der paroxysmalen Angst, zeigten sich hohe Validitätswerte, Cronbach's α lag in dieser Untersuchung bei 0,88, was auf eine hohe interne Konsistenz hindeutet.

2.1.7 Verwendete statistische Verfahren

Die Therapieeffekte von Messzeitpunkt t0 zu t1 wurden jeweils mit non-parametrischen Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben ermittelt. Fehlende Daten wurden paarweise ausgeschlossen und nicht ersetzt. Unterschiede zwischen unabhängigen Gruppen innerhalb der Population wurden mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

Um Interaktionen zwischen den Veränderungen der anthropomorphen, laborchemischen und psychosomatischen Messgrößen zu ermitteln, die infolge der Therapie entstanden sind, wurden die Differenzen zwischen den Werten von den MZP t0 und t1 berechnet. Da diese ermittelten Werte nicht normalverteilt waren, wurde der Rangkorrelationskoeffizient ρ zwischen jeweils zwei zu untersuchenden Größen nach Spearman berechnet (Bortz, 2001). Zusätzlich wurden logistische Regressionen zur Ermittlung von Mediator- und Moderatorvariablen nach Hayes (Hayes, 2022) durchgeführt. Die Mediationsanalysen wurden mit PROCESS von Hayes (2018) durchgeführt, das lineare Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate verwendet, um unstandardisierte Pfadkoeffizienten des totalen, direkten und indirekten Effekts zu ermitteln. Bootstrapping mit

5000 Iterationen zusammen mit heteroskedastizitäts-konsistenten Standardfehlern (Davidson & MacKinnon, 1993) wurden eingesetzt, um Konfidenzintervalle und Inferenzstatistiken zu berechnen. Effekte wurden als signifikant erachtet, wenn das Konfidenzintervall nicht Null einschloss.

Es wurde bei allen Berechnungen ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 Resultate

3.1 Beschreibung der Stichprobe

In die Analyse flossen zum Messzeitpunkt t0 die Daten von 312 Patienten ein. Aufgrund von Personalengpässen und organisatorischen Komplikationen konnten nicht alle Variablen für jeden Studienteilnehmer erhoben werden. Dies betraf den operativen und den konservativen Arm gleichermaßen, siehe Drop-out-Analyse (Abbildung 1).

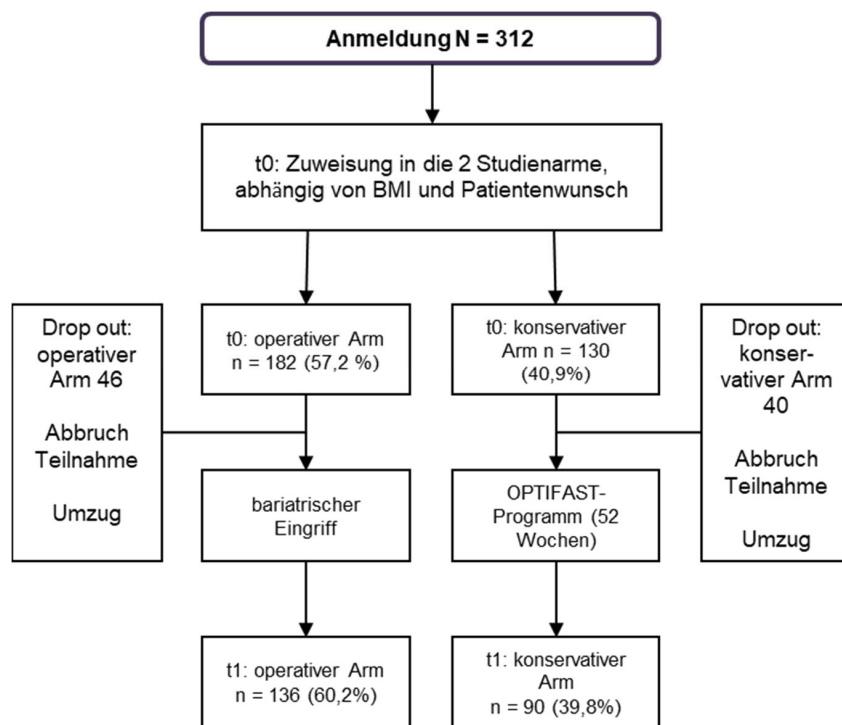


Abbildung 1: Flowchart Einschluss und Studienverlauf - eigene Darstellung

Für den BMI konnten Daten von allen 312 Patienten zu t0 erhoben werden, psychometrische Daten von 295 Patienten (PHQ-4) beziehungsweise 193 (SF-12) sowie die laboranalytischen Daten von bis zu 299 Patienten. Dem operativen Arm wurden 182 (57,2 %) Patienten zugeführt, dem konservativen 130 (40,9 %). Das Durchschnittsalter betrug 40,2 Jahre. Weitere soziodemografische Daten sind für 299 Patienten in Tabelle 1 wiedergegeben. Auch hier kam es aus den zuvor angegebenen Gründen zu Ausfällen.

Tabelle 1: Soziodemografische Daten

	Gesamt (N = 299)	Konservativer Arm (n = 127)	Operativer Arm (n = 172)
Geschlecht			
männlich	76	39	37
weiblich	223	88	135
Alter M (SD)			
in Jahren	40,20 (11,72)	40,56 (12,23)	40,15 (11,16)
Bildungsstand			
niedrig	45	39	6
mittel	130	78	52
hoch	53	16	37
Arbeit			
keine	84	21	63
innen	173	72	101
außen	4	1	3

Anmerkung zur Variable „Arbeit“: Es wird zwischen Tätigkeiten im Freien und in Räumlichkeiten unterschieden, um die körperliche Schwere der Arbeit beurteilen zu können.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung. Selbiges gilt für die Arbeitstätigkeit. Für Resistin betrug der Median 43,1 ng/ml, die Spannweite 15,4 ng/ml. Für Adiponectin lag der Median bei 2,25 µg/ml, die Spannweite 1,16 µg/ml. Für Progranulin belief sich der Median auf 43,6 ng/ml, die Spannweite auf 23,12 ng/ml. Für Adipsin betrug der Median 1,36 µg/ml und die Spannweite 0,46 µg/ml (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der Therapiearme

	Gesamt (N = 312)	Konservativer Arm (n = 130)	Operativer Arm (n = 182)
BMI (kg/m) (SD)	312	130	182
	53,31 (6,33)	43,55 (6,701)	53,31 (6,85)
Körperfett absolut (kg) (SD)	280	125	155
	71,46 (19,1)	59,42 (13,03)	81,18 (17,61)
Körperfettanteil am Gesamtgewicht (%)	280	125	155
	49,81 (7,59)	46,25 (7,25)	52,70 (6,58)
SF-12 körperlich	197	87	110
	36,2 (10,71)	41,72 (10,64)	31,84 (8,56)
SF-12 psychisch	197	87	110
	47,56 (10,45)	48,68 (10,49)	46,68 (10,49)
PHQ-4 Depressivität	295	126	169
	1,87 (1,51)	1,73 (1,51)	1,97 (1,51)
PHQ-4 Angst	295	126	169
	1,62 (1,46)	1,54 (1,51)	1,73 (1,42)
Resistin [ng/ml]	297	127	170
	43,1 (15,4)	42,55 (15,59)	43,51 (15,3)
Adiponectin [µg/ml]	294	125	169
	2,25 (1,16)	2,25 (1,12)	2,26 (1,2)
Progranulin [ng/ml]	299	127	172
	43,60 (23,12)	40,99 (16,68)	45,52 (26,78)
Adipsin [µg/ml]	299	127	172
	1,36 (0,46)	1,29 (0,38)	1,41 (0,5)

Bezogen auf die depressive Symptomatik erreichten die Patienten zu allen MZP höhere Werte im Vergleich zu den Werten einer Normpopulation: Dies galt für den PHQ-4: Für die Subskala ‚Depressivität‘ wurden ein Mittelwert von 1,87 sowie eine

Standardabweichung (SD) von 1,51 ermittelt, während der Normwert bei 0,94 und die SD bei 1,2 lag. Für die Subskala ‚Angst‘ lagen der Mittelwert bei 1,62 und die SD bei 1,46, während die Normwerte 0,82 und die SD 1,1 betragen [32]. Für die Subskala ‚Körperliche Gesundheit‘ des SF-12 wurden ein Mittelwert von 36,2 und eine SD von 10,71 berechnet. Für ‚Psychische Gesundheit‘ ergab sich ein Mittelwert von 47,56 mit einer SD von 10,45 (Tabelle 2).

3.2 Allgemeine Therapieeffekte

Mithilfe eines Wilcoxon-Tests bei gepaarten nicht normalverteilten Stichproben konnte ein deutlicher Haupteffekt der Intervention nachgewiesen werden, der sich in allen anthropomorphen und laborchemischen Größen widerspiegelte und bezüglich dessen keine Unterschiede zwischen dem konservativen und dem operativen Arm festgestellt werden konnten. So konnten der BMI ($z = -13,033$, $p < 0,001$), der absolute Körperfettgehalt ($z = -12,014$, $p < 0,001$) sowie der relative Körperfettanteil am Gesamtgewicht ($z = 12,007$, $p < 0,001$), signifikant reduziert werden (siehe Tabelle 3). Die Serumspiegelwerte für Resistin ($z = -7,636$, $p < 0,001$), und Adipsin ($z = -2,688$, $p = 0,007$) nahmen im Laufe des Beobachtungszeitraums signifikant ab, die Werte für Adiponectin ($z = 9,476$, $p < 0,001$) und Progranulin ($z = 2,339$, $p = 0,019$) zu. Diese Entwicklungen entsprechen dem aktuellen Forschungsstand und sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Vergleich der Daten t0 zu t1

	t0					t1				
	N	Median	Spannweite	Min.	Max.	N	Median	Spannweite	Min.	Max.
Anthropomorphe Daten										
BMI	312	49,10	54,03	29,65	83,68	226	33,10	27,96	22,35	50,31
Körperfett [kg]	280	69,85	124,60	32,50	157,10	205	33,30	75,70	9,10	84,80
Körperfettanteil am Gesamtgewicht (%)	280	50,60	36,40	29,30	65,70	205	35,90	58,90	0,80	59,70
Laboranalytische Daten										
Resistin [ng/ml]	303	41,12	87,47	14,07	101,54	194	28,68	85,67	6,20	91,87
Adiponectin [µg/ml]	300	1,96	7,08	0,27	7,35	202	3,33	11,40	0,08	11,48
Progranulin [ng/ml]	305	37,14	157,10	16,62	173,72	119	41,76	234,02	22,74	256,76
Adipsin [µg/ml]	305	1,29	2,62	0,48	3,10	156	1,18	2,79	0,51	3,37
Psychometrische Daten										
SF-12: Körperliche Gesundheit	197	35,40	44,02	13,61	57,63	58	53,84	36,02	27,34	63,36
SF-12: Psychische Gesundheit	197	49,54	42,31	22,66	64,97	58	53,02	37,24	23,54	60,78
PHQ-4: Angst	295	1	6	0	6	201	0	6	0	6
PHQ-4: Depression	295	2	6	0	6	201	0	6	0	6

Hinsichtlich der psychosomatischen Messgrößen konnte beim SF-12 für die körperliche Gesundheit eine Abnahme der Belastung ermittelt werden, die signifikant war ($z = 5,952$, $p < 0,001$), für die psychische Gesundheit jedoch nicht. Beim PHQ-4 wurde eine signifikante Abnahme der Subskala ‚Angst‘ gefunden, $z = 5,858$, $p < 0,001$, bei der Subskala ‚Depression‘ ebenfalls ($z = 7,723$, $p < 0,001$; Tabelle 3). 86 Patienten (29,2 %), die zu t0 einen Score von > 2 auf

dem PHQ-4 erreichten, wurden als depressiv eingestuft, die übrigen 209 als nicht-depressiv. Zu t1 wurden 16 (8 %) Patienten als depressiv und 185 (92 %) als nicht-depressiv eingestuft.

3.3 H₁: Unterschiede hinsichtlich der Serumadipokinkonzentrationen bei Patienten mit und ohne depressive Symptomatik.

Die anhand des PHQ-4 in zwei Gruppen (depressiv/nicht-depressiv) aufgeteilte Stichprobe wurde bezüglich ihrer Serumadipokinwerte mittels nonparametrischem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gegenübergestellt. Die Fallzahlen sind hier geringer, da nicht für alle Probanden laborchemische Daten vorlagen.

Tabelle 4: Vergleich der Serumadipokinkonzentration zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten zu t0

	nicht-depressiv					depressiv				
	N	Median	Spannweite	Min.	Max.	N	Median	Spannweite	Min.	Max.
Serumadipokin										
Resistin [ng/ml]	152	40,90	80,12	14,07	101,54	67	42,60	80,57	20,97	81,64
Adiponectin [µg/ml]	150	1,92	4,78	0,27	5,36	67	1,60	4,76	0,68	5,03
Progranulin [ng/ml]	153	33,54	65,89	18,79	84,97	68	35,57	54,47	19,64	76,09
Adipsin [µg/ml]	153	1,25	2,62	0,48	3,10	68	1,33	10,05	0,54	2,97

Für Adiponectin ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten mit depressiver Symptomatik wiesen einen niedrigeren Adiponectinspiegel auf ($U = 6708,000$, $N_1 = 194$, $N_2 = 84$, $p = 0,019$, zweiseitig). Bei den übrigen Adipokinen ließen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen: Für Resistin ergab sich $U = 8925,000$, $N_1 = 196$, $N_2 = 84$, $p = 0,246$, für Progranulin $U = 7803,000$, $N_1 = 197$, $N_2 = 85$, $p = 0,37$ und für Adipsin $U = 8350,000$, $N_1 = 197$, $N_2 = 85$, $p = 0,971$, bei jeweils zweiseitiger Testung. Somit kann die Nullhypothese bezüglich der Adiponectinspiegelkonzentration widerlegt werden, für die übrigen Adipokine jedoch nicht. Zum MZP t1 war der

Unterschied nicht mehr nachweisbar. Dies ist potenziell darauf zurückzuführen, dass die Gruppe der nicht-depressiven Patienten nur noch 8 % der Stichprobe ausmachte.

3.4 H₂: Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Senkung der Serumspiegel für Adipsin, Resistin und Progranulin sowie Erhöhung des Adiponectinspiegels

Mithilfe der berechneten Differenzen zwischen t₀ und t₁ und den Rangkorrelationen wurde ermittelt, ob das Ausmaß der Gewichtsreduktion mit dem Ausmaß der Adipokinkonzentrationsveränderung einhergeht. Es fand sich jeweils zwischen dem relativen und absoluten Körperfettanteil und der Adiponectinkonzentration eine mittlere negative Korrelation: $\rho = -0,362$, $N = 161$, $p < 0,001$ bzw. $\rho = -0,294$, $N = 161$, $p < 0,001$, zweiseitig. Je stärker also der Körperfettanteil abnahm, desto stärker stieg die Adiponectinkonzentration an. Die Korrelationen waren noch stärker, wenn die Subgruppe der Patienten verglichen wurde, die zu t₀ als depressiv eingestuft worden war: $\rho = -0,463$, $N = 38$, $p = 0,003$, zweiseitig. Die Korrelationen sind in Tabelle 5 dargestellt. Die vor der Intervention gemessenen Korrelationen zwischen Adiponectin und absolutem Fettanteil erreichten hingegen nicht das Signifikanzniveau. Die Korrelationen zwischen den Serumspiegeln bei Adipsin, Resistin und Progranulin und der Gewichtsreduktion waren allesamt niedrig und erreichten nicht das Signifikanzniveau. Somit kann Hypothese H₂ für Adiponectin bestätigt werden, was bedeutet, dass Hinweise auf eine wechselseitige Dynamik zwischen einem Adipokin und Ausmaß der Adipositas vorliegen. Diese Dynamik scheint in der Subgruppe mit depressiver Symptomatik stärker ausgeprägt zu sein. Für die übrigen drei Adipokine wurden entsprechende Wechselwirkungen nicht nachgewiesen.

3.5 H₃: Zusammenhang zwischen Veränderung der Adipositas und der Veränderung der psychischen Belastung

Es wurden die Veränderungen der anthropomorphen Werte der Adipositas mit den Veränderungen der psychosomatischen Werte verglichen. Die nonparametrischen Korrelationen sind in ebenfalls Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Nonparametrische Korrelationen

		Δ Progranulin	Δ Adiponectin	Δ PHQ-4-Angst	Δ PHQ-4-Depression
Δ BMI	ρ	0,300	-0,281*	0,212	0,247
	p	0,819	0,030	0,100	0,055
	N	62	60	61	61
Δ relativer Körperfettanteil	ρ	0,116	-0,442*	0,268*	0,255
	p	0,400	0,001	0,044	0,056
	N	55	53	57	57
Δ absoluter Körperfettanteil	ρ	0,150	-0,349	0,810	0,109
	p	0,913	0,011	0,551	0,423
	N	55	53	56	56

Es wurde eine positive Korrelation zwischen der Reduktion des relativen Körperfettanteils und der Abnahme in der PHQ-Subskala ‚Angst‘ gefunden ($\rho = 0,268$ N = 57, $p = 0,044$): Je stärker der Fettanteil abnahm, desto stärker nahm auch die angegebene Angst ab. Die Hypothese, dass eine stärkere Reduktion der Adipositas mit einer stärkeren Abnahme der ängstlichen und depressiven Symptomatik einhergeht, konnte demnach nur eingeschränkt verifiziert werden: Die Korrelationen zwischen dem BMI und den Werten des PHQ-4 waren niedrig und erreichten nicht das Signifikanzniveau. Somit kann die Hypothese H_3 nur eingeschränkt bestätigt werden.

3.6 H_4 :Gewichtsreduktion, Veränderung der Serumadipokinkonzentration und Veränderung der psychischen Symptomatik

Im Rahmen einer Mediationsanalyse wurde versucht, den Zusammenhang zwischen anthropomorphen, laborchemischen und psychosomatischen Größen in ein Modell zu integrieren. Insbesondere wurde das Ziel verfolgt, einen Mediator und damit einen Faktor zu finden, über den die Adipositas Depressivität und Ängstlichkeit beeinflusst. Eine erste Mediationsanalyse wurde berechnet, um zu überprüfen, ob die zwölf Monate nach der Intervention gemessenen Werte bezüglich des relativen Fettanteils am Körpergewicht das Ausmaß der Depressivität (PHQ) vorhersagt und ob der direkte Pfad durch das zum Zeitpunkt t_1 gemessene Serumadiponectin mediiert wird. Ein Effekt des relativen Fettanteils auf die Depressivität konnte hier konkordant zu Hypothese H_3 nicht festgestellt werden ($B = 0,0129$, $p = 0,0954$). Nachdem der Mediator in das Modell aufgenommen wurde, sagte Adiponectin den Mediator signifikant vorher,

$B = -0,0358$, $p = 0,037$, der jedoch das Ausmaß der Depressivität nicht signifikant vorhersagen konnte, $B = -0,0236$, $p = 0,4935$. Es ließ sich nicht feststellen, dass das Verhältnis zwischen dem Ausmaß der Adipositas und Depressivität durch den Faktor Serumadiponectin mediiert wird (indirekter Effekt $ab = 0,0008$, 95%-KI $[-0,0015, 0,0034]$; Abbildung 2).

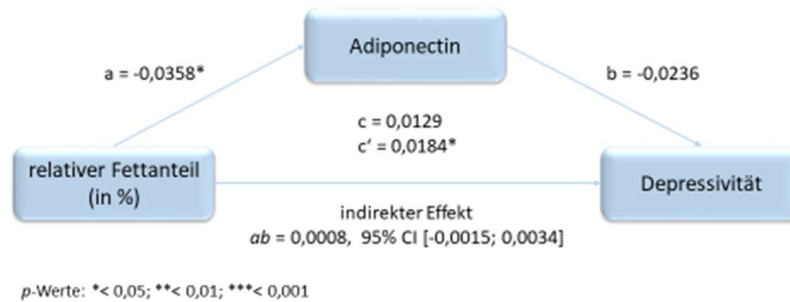


Abbildung 2: Direkter Effekt vom relativen Fettanteil sowie Mediatoreffekt des Adiponectinspiegels auf die Depressivität ($t1$) - Darstellung übernommen von S. Zara

In einer zweiten Analyse wurde ein Veränderungseffekt des absoluten Fettanteils am Körpergewicht auf die Veränderung der Angst (PHQ) nachgewiesen, $B = 0,246$, $p = 0,0049$. Nachdem die Variable ‚Veränderung des Serumadiponectins in das Modell aufgenommen wurde, sagte das Ausmaß der Veränderung des absoluten Fettanteils die Veränderung des Adiponectinspiegels signifikant vorher ($B = -0,581$, $p < 0,0001$), der jedoch das Ausmaß der Veränderung der Angst nicht signifikant vorhersagen konnte, $B = -0,0006$, $p = 0,9941$. Es ließ sich nicht feststellen, dass das Verhältnis zwischen der ‚Veränderung der Adipositas‘ sowie ‚Veränderung der Angst‘ durch den Faktor ‚Veränderung des Serumadiponectins‘ mediiert wird, indirekter Effekt $ab = 0$, 95%-KI $[-0,007, 0,0061]$ (Abbildung 3).

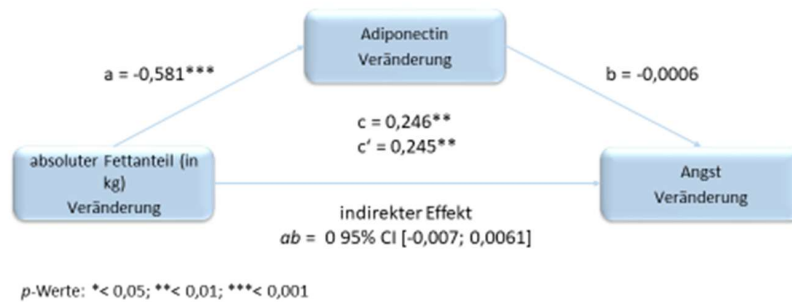


Abbildung 3: Direkter Effekt des absoluten Fettanteils sowie Mediatoreffekt der Veränderung des Adiponectinspiegels auf die Veränderung der Angst - Darstellung übernommen von S. Zara

In einer weiteren Mediatoranalyse konnte ein Effekt der Veränderung des relativen Fettanteils am Körpergewicht auf die Veränderung der Depressivität (PHQ-4) nachgewiesen werden, $B = 0,521$, $p < 0,0239$. Nachdem der Mediator ‚Veränderung des Serumadiponectinspiegels‘ in das Modell aufgenommen wurde, sagte das Ausmaß der Veränderung des relativen Fettanteils die Veränderung des Adiponectinspiegels signifikant vorher, $B = -0,1234$, $p < 0,0001$, der jedoch das Ausmaß der Veränderung der Depressivität nicht signifikant vorhersagen konnte, $B = -0,0718$, $p = 0,3969$. Es ließ sich nicht feststellen, dass das Verhältnis zwischen Veränderung der Adipositas und Depressivität durch den Faktor ‚Veränderung des Serumadiponectins‘ mediiert wird, indirekter Effekt $ab = 0,0089$, 95%-KI [-0,007, 0,0061] (Abbildung 4).

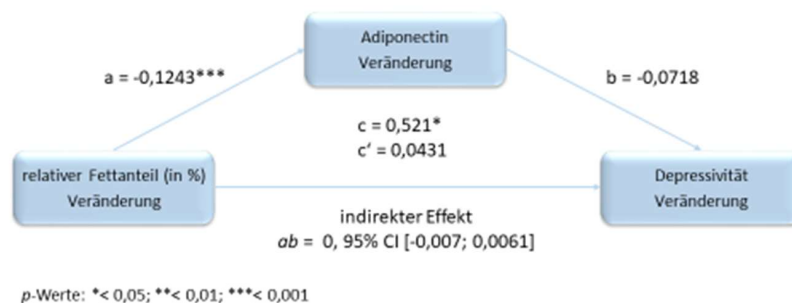


Abbildung 4: Direkter Effekt der Veränderung des relativen Fettanteils sowie Mediatoreffekt der Veränderung des Adiponectinspiegels auf die Veränderung der Depressivität - Darstellung übernommen von S. Zara

Da die Mediationsanalysen keine eindeutigen signifikanten Erklärungsmodelle ergaben, wurden im Anschluss Moderationsanalysen durchgeführt. Hiermit können Faktoren, die die Beziehung zwischen anthropomorphen und psychosomatischen Werten beeinflussen, jedoch nicht erklären oder mediieren, ermittelt werden.

In der Moderationsanalyse wurde untersucht, ob die Interaktion zwischen der Zunahme des Adiponectinspiegels und der Abnahme des absoluten Fettanteils die Abnahme der Angst signifikant vorhersagt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Veränderung des Adiponectinspiegels den Effekt zwischen der Abnahme des Fettanteils und der Abnahme der Angst nicht signifikant moderiert, $\Delta R^2 = 0,0287\%$, $F(1, 194) = 5,7495$, $p = 0,0174$, 95% CI [-0,0103, 0,0316].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten, die bei Studienbeginn depressive Symptome zeigten, einen niedrigeren Serumadiponectinspiegel aufwiesen. Die Gewichtsreduktion ging mit einem Anstieg des Adiponectinspiegels einher. Dies galt insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit depressiver Symptomatik. In dieser Subgruppe ließ sich ebenfalls nachweisen, dass eine stärkere Gewichtsabnahme mit einer stärkeren Abnahme der Angstsymptomatik korrelierte. Es ließen sich jedoch keine Hinweise auf ein Modell finden, mit dem sich nachweisen ließe, dass die Veränderung der anthropomorphen und der laborchemischen Messwerte mit den psychosomatischen Messwerten in einem Zusammenhang stünden.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Adipositas, psychischer Belastung und Adipokinen untersucht. Es sollte ermittelt werden, ob sich in der Stichprobe von Patienten, die sich aufgrund massiven Übergewichts für eine Gewichtsreduktionsintervention angemeldet hatten, Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Adipositas, der psychischen Belastung und den Serumspiegeln von vier Adipokinen nachweisen lassen. Im nächsten Schritt wurden die Veränderungen der anthropomorphen und endokrinologischen Werte sowie der psychischen Belastungen nach der Gewichtsreduktion untersucht. Zur genaueren Analyse des komplexen Zusammenspiels dieser drei Faktoren wurden Moderator- und Mediatoranalysen durchgeführt. Die relevantesten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Für die Intervention ließ sich ein robuster Haupteffekt in Form einer Gewichtsabnahme, einer Abnahme der psychischen

Belastung sowie einer Abnahme der Serumkonzentration von Resistin und Adipsin beziehungsweise einer Zunahme von Progranulin und Adiponectin nachweisen. Mittels PHQ-4 als depressiv eingestufte Patienten wiesen vor der Intervention einen niedrigeren Adiponectinspiegel als nicht depressive Patienten auf. Je signifikanter der Gewichtsverlust nach der Intervention war, desto stärker nahm die Serumadiponectinkonzentration zu. Bei als depressiv eingestuften Patienten war der Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Adiponectinzunahme noch ausgeprägter. Eine Abnahme des Fettgewebes im Rahmen der Intervention korrelierte mit einer Abnahme der Ängstlichkeit. Die vier Adipokine ließen sich in einem linearen Regressionsmodell nicht als Moderator- beziehungsweise Mediatorvariablen für den Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischer Belastung identifizieren.

Der Haupteffekt der Intervention – die Gewichtsabnahme – trat sowohl im operativen als auch im konservativen Arm auf. Auch soziodemografisch zeigten sich die Gruppen ausgeglichen, obwohl die Gruppenzugehörigkeit weder randomisiert noch kontrolliert worden war. Wie eingangs erwähnt, erfolgte die Zuteilung in die beiden Arme einerseits anhand des BMIs sowie möglicher Begleiterkrankungen, andererseits nach Patientenwillen. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich eine deutliche Mehrheit (75 %) weiblich in der Gesamtstichprobe.

Bei den anthropomorphen Werten fiel eine Diskrepanz zwischen verschiedenen Messgrößen auf, die allesamt eingesetzt worden waren, um das Ausmaß der Adipositas zu ermitteln. Hierbei handelt es sich um den BMI, das Taillen-Hüften-Verhältnis sowie den absoluten beziehungsweise relativen Fettanteil am Gesamtkörpergewicht. Während alle vier Messwerte erwartungsgemäß nach der Intervention abnahmen, zeigten sich Hinweise zu Korrelationen zu den Adipokinspiegeln, aber auch zu den psychosomatischen Messgrößen eher beim absoluten und relativen Körperfettanteil am Gesamtgewicht, nicht aber bei BMI und Hüft-Taillen-Verhältnis. Dies ist ein Hinweis für die Bedeutung viszeralen Fettgewebes als Risikofaktor für die eingangs erwähnten Folgeerkrankungen. In der Literatur wird in zahlreichen Studien darauf hingewiesen, dass der BMI als Maß für Übergewichtigkeit und Adipositas ungeeignet ist, da die Zusammensetzung des Körpergewichts hier nicht berücksichtigt würde. So könne bei einem hohen Muskelanteil ebenfalls ein BMI erreicht werden, der für eine Adipositas spricht (Amato et al., 2010). Andererseits können auch Menschen mit einem durchschnittlichen BMI über hohe Anteile viszeralen Fettgewebes verfügen und somit

gefährdet sein. Amato et al. (2010) sowie Shuster et al. (2012) weisen darauf hin, dass der Fettanteil am Körpergewicht das Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten bis zu einem bestimmten Grad vorhersagen konnten, der BMI und das Hüften-Tailen-Verhältnis jedoch nicht.

Es stellte sich heraus, dass die psychische Belastung im PHQ-4 in der Gesamtstichprobe verglichen mit Normstichproben erhöht war, wie es auch von Avila et al. (2015) sowie Jagielski et al. (2014) beschrieben worden war. Andere Autoren hatten den Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischen Belastungen in der Vergangenheit jedoch auch differenzierter beschrieben, mit lediglich moderaten Korrelationen und auch Unterschieden im Geschlecht, wobei in manchen Studien wie etwa Scott et al. (2008) der Zusammenhang eher bei Frauen gefunden wurde, bei anderen eher bei Männern (Magallares & Pais-Ribeiro, 2014). Die durch den PHQ-4 gemessene Belastung nahm nach der Intervention sowohl auf der Ängstlichkeits- als auch der Depressivitätsskala signifikant ab. Allerdings konnte der in der Fragestellung formulierte Zusammenhang zwischen Abnahme der Adipositas und/oder der vier Adipokine bei den psychosomatischen Kennwerten nur in Bezug auf Ängstlichkeit und bei den anthropomorphen Kennwerten beim absoluten sowie relativen Fettgehalt gefunden werden: Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation. Je stärker sich das Fettgewebe reduzierte, desto niedrigere Ängstlichkeitswerte gaben die Probanden nach der Intervention ab.

Im zweiten psychosomatischen Messinstrument, dem SF-12, gaben die adipösen Patienten deutliche Einschränkungen bei der körperlichen Summenskala an; in der psychischen Summenskala zeigte das Patientenkollektiv hingegen bereits vor der Intervention annähernd Normwerte und somit keine erhöhte psychische Belastung. Die Werte der körperlichen Summenskala verbesserten sich nach dem signifikanten Gewichtsverlust deutlich und näherten sich den Normwerten an. In der psychischen Summenskala blieben die Werte nach der Intervention unverändert. Somit ließ sich in dieser Studie mithilfe des SF-12 lediglich ein signifikanter Haupteffekt für die körperliche Summenskala nachweisen. Möglicherweise hatten die Patienten alle Beschwerden und Belastungen im Alltag, die im Fragebogen abgefragt wurden, durch die körperliche Ursachen erklärt und diese daher nicht mit psychischen Belastungen in Zusammenhang gebracht. Dies könnte auch erklären, warum zwischen den Ergebnissen des SF-12 und den übrigen anthropomorphen sowie endokrinologischen Messwerten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt wurden. Außerdem standen beim SF-

12 nur 197 der erwarteten 312 Datensätze zum MZP t0 zur Verfügung. Potenziell hätte eine höhere Fallzahl weitere signifikante Ergebnisse geliefert.

Der Grund, warum mithilfe des lediglich aus vier Items bestehenden PHQ-4 dennoch Unterschiede hinsichtlich psychischer Belastung in der Stichprobe identifiziert werden konnten, könnten die einfachen und direkten Formulierungen sein: Etwa die Frage nach Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit in Bezug auf depressive Störungen beziehungsweise nach Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung bezogen auf Angststörungen. Möglicherweise fiel es den Patienten leichter, diese Fragen im PHQ-4 zu bejahen. Als Argument für diese Theorie kann eine Studie von Löwe et al. (2005) angeführt werden, in der nachgewiesen werden konnte, dass die beiden Fragen aus dem PHQ-4, die depressive Symptome abfragten, eine hohe Sensibilität (87 %) und Spezifität (78 %) hinsichtlich der Diagnose einer *Major Depression*, die mittels SKID-I gestellt worden war, erzielten. Andererseits konnten auch für den SF-12 Validitäts- und Reliabilitätsnachweise auf der körperlichen, aber auch der psychischen Summenskala bei psychisch und körperlich belasteten Patienten erbracht werden (Udugampolage et al., 2021).

Es konnten wie in der Literatur angegeben bei den adipösen Probanden erhöhte Werte von Progranulin, Adipsin und Resistin, aber auch erniedrigte Werte von Adiponectin ermittelt werden (Diez & Iglesias, 2003; Matsubara et al., 2012; Nigro et al., 2014; Rosen et al., 1989; M. A. White et al., 2015). Nach der Gewichtsabnahme nahmen die Spiegel erwartungsgemäß ab und im Fall von Progranulin und Adiponectin zu. Bezogen auf Adiponectin schien sich der Zusammenhang zu verstärken: Je stärker der Körperfettanteil abnahm, desto stärker stieg der Adiponectinspiegel an. Somit konnte dieser Zusammenhang nicht nur im Querschnitt, sondern auch im Längsschnitt aufgezeigt werden. Zum einen haben Menschen mit Adipositas erniedrigte Adiponectinspiegel, zum anderen kann eine Gewichtsabnahme innerhalb kurzer Zeit dafür sorgen, dass sich der Spiegel den Normwerten (5–37 µg/ml bei einem BMI < 25, (Achari & Jain, 2017) annähert und die Patienten ab diesem Zeitpunkt auch von den protektiven Eigenschaften dieses Fetthormons profitieren. Eine Studie, in der die Konzentration von Adipokinen direkt im Liquor nachgewiesen und mit anderen Messgrößen in Zusammenhang gebracht wird, wird aus ethischen Gründen nicht möglich sein.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen psychischer Belastung und Adipokinwerten waren die Ergebnisse uneinheitlich. Es konnte nachgewiesen werden, dass

sich als depressiv eingestufte Patienten hinsichtlich des Adiponectinspiegels von den nicht-depressiven Patienten unterschieden, was mit der gängigen Literatur im Einklang ist. So wurden z. B. in der Metaanalyse von Hu et al. (2015) erniedrigte Adiponectinspiegel bei depressiven europäischen Patienten nachgewiesen. Leo et al. (2006) fanden im Rahmen ihrer Studie mit kleiner Stichprobe ebenfalls Hinweise für einen Zusammenhang. In der Metaanalyse von Vuong et al. (2020) wurden hingegen erniedrigte Adiponectinspiegel eher bei Angststörungen, Traumabelastungsstörungen sowie bipolar-affektiven Störungen gefunden. Sie schränken jedoch in ihrem Artikel ein, dass der Adiponectinspiegel auch von einer Vielzahl anderer Faktoren, wie etwa Fasten oder Rauchen, abhängig ist. Dies sind Faktoren, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Zudem führen sie Studien an, in denen der Zusammenhang zwischen niedrigen Adiponectinspiegeln und Depressivität im Sinne eines Interaktionseffekts lediglich bei männlichen Patienten gefunden wurde. Zudem wurde auf einen deutlichen Effekt des Geschlechts, aber auch des Alters auf die Adiponectinkonzentration hingewiesen: In einer Studie von Isobe et al. (2005) ließen sich mit zunehmendem Alter steigende Adiponectinspiegel feststellen. Diese wurden mit der abnehmenden glomerulären Filtrationsrate im Alter in Zusammenhang gebracht. Cnop et al. (2003) fanden grundsätzlich höhere Adiponectinspiegel bei Frauen und ebenfalls ansteigende Spiegel bei zunehmendem Alter. Auch Carvalho et al. (2014) fanden in ihrer Metaanalyse Hinweise für Zusammenhänge zwischen Depressivität und niedrigen Adiponectinspiegeln bei Frauen im Rahmen einer Subgruppenanalyse.

Es gilt zu betonen, dass es in dieser Studie sowohl beim Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischer Belastung, als auch beim Zusammenhang zwischen Adiponectin und psychischer Belastung uneinheitliche Hinweise für Geschlechts- und Alterseffekte gibt. In der vorliegenden Studie ließen sich jedoch weder Geschlechts- noch Alterseffekte feststellen, was potenziell auf die deutliche Mehrheit von Patientinnen (75 %) und eine eher niedrige Varianz des Alters (die Standardabweichung lag bei 11,72 bei einem Altersdurchschnitt von 40,2 Jahren) zurückzuführen ist. Da es sich jedoch um eine Beobachtungsstudie handelt, in die Patienten aufgenommen wurden, waren diese Eigenschaften nicht normalverteilt.

Hinsichtlich der dynamischen Veränderungen zwischen der Gewichtsabnahme und der Veränderung der Adipokinkonzentration zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation ausschließlich für Adiponectin. Der Serumspiegel stieg hier umso stärker an, je stärker das Gewicht fiel. Diese Ergebnisse ließen sich ebenfalls in einer anderen Studie nachweisen, in der das Ausmaß der

Adiponectinzunahme mit dem Ausmaß der Fettgewebereduktion in Beziehung gesetzt wurde (Klempel & Varady, 2011). Es ergab sich, dass eine signifikante Adiponectinerhöhung erst ab einer Fettreduktion von mindestens 10 % messbar war und dass die zuverlässigste Methode für die Gewichtsreduktion die bariatrische Operation war. Da diese Korrelation in der hier vorliegenden Studie noch stärker wurde, wenn nur die depressiven Patienten berücksichtigt wurden, stellt sich auch hier die Frage, ob Menschen mit depressiver Störung und Adipositas durch die Zunahme des Serumadiponectinspiegels noch deutlicher von der Gewichtsreduktion profitieren als Patienten, die nur adipös sind.

Während die bislang erwähnten Ergebnisse sich auf die Depressivität bezogen, konnte in Bezug auf eine Gewichtsabnahme lediglich eine statistisch signifikante Korrelation mit der Abnahme der durch den PHQ-4 gemessenen Ängstlichkeit ermittelt werden. Somit konnte in dieser Studie nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass eine Abnahme des Gewichts auch eine gleichzeitige Abnahme der psychischen Belastung bedeutet. Dies ist wiederum vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Stichprobe bezogen auf die psychische Belastung im Vergleich zu einer Stichprobe, die sich aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung in Behandlung begeben hatte, nicht stark belastet war. Dass die Stichprobe weniger stark belastet war im Vergleich zu ähnlichen Studienpopulationen, könnte auch an den Ausschlusskriterien liegen: Probanden in instabilen psychopathologischen Zustandsbildern oder Substanzabhängigkeit wurden hier ausgeschlossen. Es liegt keine Dokumentation über die Anzahl der aus diesen Gründen ausgeschlossenen Probanden vor.

Wenngleich Änderungen der psychischen Belastung sich nur eingeschränkt nachweisen ließen, wären Abfragen zu Verhaltensänderungen, insbesondere Fragen bezüglich des Aktivitätsniveaus beziehungsweise der selbst wahrgenommenen körperlichen Attraktivität, nach der Intervention aufschlussreich gewesen (Markowitz et al., 2008). Potenziell hätten hier detektierte Verhaltensänderungen ebenfalls langfristige Effekte auf die psychische Gesundheit, die sich in Verlaufsuntersuchungen hätten nachweisen lassen. So ist es denkbar, dass die Gewichtsveränderung an sich Verhaltensänderungen zur Folge hat, die nicht auf die im konservativen Arm enthaltene psychologische Betreuung und Ernährungsberatung zurückzuführen sind. Aus diesem Grund wären Follow-up-Untersuchungen und Befragungen hinsichtlich des Aktivitätsniveaus, der Stigmatisierungserfahrungen und des Erlebens der eigenen Attraktivität hilfreich, um diese als Moderatorfaktoren in ein Regressionsmodell zu integrieren.

Zusammenfassend ergibt sich ein uneinheitliches Bild, da sich je nach Analyse, Instrumenten und Messverfahren unterschiedliche signifikante Unterschiede beziehungsweise Korrelationen ergaben: Es zeigten sich grundsätzlich eher Unterschiede beim PHQ-4 als beim SF-12, wobei von letzterem deutlich weniger Daten vorlagen. Beim PHQ-4 waren es bezogen auf Adipokinwerte die Depressivitätswerte und bezogen auf die anthropomorphen Werte die Ängstlichkeitswerte, bei denen sich signifikante Effekte nachweisen ließen. Bei den anthropomorphen Werten stellten sich der absolute und relative Fettanteil als aussagekräftigste Variable heraus, im Gegensatz zum BMI und zur Taillen-Hüften-Ratio. Signifikante Unterschiede wurden beim SF-12 lediglich hinsichtlich der körperlichen, nicht jedoch bezüglich der psychischen Summenskala festgestellt. Geschlechts- und Alterseffekte konnten aufgrund der Stichprobenzusammensetzung möglicherweise nicht entdeckt werden.

Aus den verschiedenen zuvor angegebenen Gründen konnte in den Modellen, in denen mittels Regressionsanalyse die Adipokine ähnlich wie in früheren Studien zu Leptin und Depressivität (Milaneschi et al., Ubani & Zhang, 2015) als Mediator- oder als Moderatorfaktoren untersucht wurden, kein eindeutiger belastbarer Zusammenhang ermittelt werden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es erneut eindeutige Hinweise auf den Einfluss der Gewichtsabnahme auf die Adipokinpiegel gab, dieser jedoch nicht in Zusammenhang mit dem Verlauf der psychischen Kennwerte gebracht werden konnte.

Bemerkenswert an der Studie ist, dass eine Vielzahl von Messgrößen erhoben wurden, die allesamt das vielschichtige Phänomen der Adipositas abbilden, und zwar vor und nach einer Intervention, die eine deutliche Gewichtsabnahme zur Folge hatte. Mithilfe von Regressionsanalysen wurde versucht, diese in jeweils abgeschlossenen Modellen in Zusammenhang zueinander zu bringen. Wenngleich es nicht gelang, ein Modell zu erschaffen, das Wechselwirkungen zwischen Adipositas, Adipokinen und psychischer Belastung beziehungsweise Ursache und Wirkung von Adipositas und psychischer Belastung hinreichend erklären konnte, konnten doch bedeutende Erkenntnisse gewonnen werden:

Eingangs wurde bezüglich der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Adipositas und psychischen Belastungen diskutiert, inwieweit Adipositas Angststörungen und depressive Störungen begünstigt, beziehungsweise, ob psychische Störungen Adipositas wahrscheinlicher machen.

Die gefundenen Ergebnisse sprächen eher für einen Effekt der Adipositas auf den psychischen Zustand, auch wenn in dem regressionsanalytischen Modell weder Moderator- noch Mediatorvariablen identifiziert werden konnten. Es ist jedoch weiterhin möglich, dass aufgrund des komplexen biopsychosozialen Modells neben den Adipokinen auch andere der vorgenannten Faktoren einen Einfluss ausüben. Zahlreiche vermutete Faktoren hatten hingegen keinen Einfluss auf den Therapieerfolg, und ebenso wenig auf den Zusammenhang der drei Größen. Hierzu gehört unter anderem die Art der Intervention – das konservative und das operative Verfahren sorgten gleichermaßen für eine Abnahme der Kennwerte. Zudem ergaben sich keine Vorteile für das eine oder andere Verfahren hinsichtlich der Besserung der psychischen Belastung.

Uneindeutig bleibt weiterhin die tatsächliche psychische Belastung der Stichprobe vor und nach der Intervention. Positive Folgen der Gewichtsreduktion wären hier der Wegfall von Stigmatisierungserfahrungen, eine Steigerung der körperlichen Lebensqualität wie durch den SF-12 beschrieben, aber auch eine Steigerung der sozialen Kontakte. Diese Folgen wurden in der Studie jedoch nicht abgefragt und stellen relevante Fragen für Anschlussstudien dar.

4.1 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Während die Ausgangsstichprobe von 312 Teilnehmern ausreichend groß war, ist sie zum MZP t1 auf 226 Patienten zurückgegangen. Aufgrund von Problemen bei der Datenaggregation kam es vor, dass bestimmte Daten wie der BMI erhoben wurden, andere wie etwa die Fragebögen und die laborchemischen Analysen jedoch nicht. Die psychometrischen Daten zeigten erhebliche Unterschiede in den Fallzahlen. So lagen deutlich weniger Fälle vom SF-12 als vom PHQ-4 vor, wodurch die Ergebnisse in Bezug auf Zusammenhänge oder Unterschiede bei der psychischen Belastung weniger sicher interpretiert werden konnten, da die Ergebnisse beider Instrumente nicht immer übereinstimmten. Hierdurch ging einerseits statistische Power verloren, durch die potenzielle Effekte, die das Signifikanzniveau knapp verfehlt haben, signifikant geworden wären.

Zum anderen wäre es interessant zu wissen, worin die Gründe für einen Studienabbruch lagen. Die Drop-out-Analyse ergab aufgrund fehlender Dokumentation keinen eindeutigen Hinweis. Mit dem knappen zeitlichen Rahmen der Datenerhebung lässt sich erklären, dass es keine entsprechenden Follow-up-

Untersuchungstermine gab. Hier wäre es interessant gewesen, wie sich Gewicht und psychische Gesundheit im längeren Verlauf entwickelten und welche Trends sich bei den Adipokinen entwickeln könnten.

Die in dieser Studie eingesetzten psychometrischen Instrumente wurden aufgrund ihrer zeitlichen Ökonomie und einfachen Durchführbarkeit eingesetzt, damit sie in dieser interdisziplinären Studie möglichst problemlos durchgeführt werden könnten. Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass die Ergebnisse eine genaue Diagnose nicht ersetzen können. Es wäre hilfreich gewesen, unterschiedliche Ausprägungen, aber auch zeitliche Dimensionen der psychischen Erkrankung in die Auswertung miteinfließen zu lassen. Dies hätte ein akkurateres Bild ergeben und möglicherweise wäre es so gelungen, aus der Gesamtstichprobe tatsächlich eine Subpopulation einzugrenzen, die stärker psychisch belastet ist als der Rest und sich auch hinsichtlich der anderen Daten von den übrigen Patienten unterscheidet. In dieser Arbeit erfolgte die Einteilung in depressive und nicht depressive Patienten lediglich anhand der Beantwortung von zwei Fragen im PHQ-4, wenngleich sich die Diskriminierungsvalidität in Studien als hoch erwiesen hat.

Zudem wurde im Studiendesign als Ausschlusskriterium unter anderem das Vorhandensein eines instabilen psychopathologischen Zustands oder einer aktiven Substanzabhängigkeit genannt. Da über mögliche Ausschlüsse von Patienten keine Aufzeichnungen vorliegen, bleibt unklar, ob diese Patienten besonders von der Intervention profitiert hätten und ob sich dies potenziell in den Ergebnissen gezeigt hätte. Es wurde im Fragebogen nicht erfragt, ob die Patienten bei anhaltenden psychischen Problemen außerhalb der Studie Unterstützung in Anspruch genommen hatten. So ist es denkbar, dass insbesondere die stark belasteten Patienten zusätzlich Hilfe von außen gesucht haben, möglicherweise gerade, weil die Gewichtsabnahme eine starke persönliche Veränderung ist. Auch wäre, wie erwähnt, ein Aktivitätsmonitoring vor, während und nach der Intervention aufschlussreich gewesen.

4.2 Ausblick

Wenngleich es Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Adipositas und psychischer Belastung gab, bleibt die Frage nach einem Mediatorfaktor als Bindeglied zwischen Körper und psychischem Befinden nicht ausreichend beantwortet. Wahrscheinlich ist eine wechselseitige Beziehung zwischen beiden Phänomenen mit einer Vielzahl von moderierenden und vermittelnden Faktoren im

Sinne des biopsychosozialen Modells. Für die Forschung, aber auch für die praktische Arbeit ist es entscheidend, bei Patienten, die sich für eine bariatrische Operation oder ein konservatives Gewichtsabnehmprogramm anmelden, psychosoziale Belastungen abzufragen und psychische Erkrankungen wie depressive Störungen sowie Angst- und Essstörungen mit geeigneten Instrumenten zu diagnostizieren. Sollten hier Belastungen deutlich werden, gilt es, die Patienten möglichst früh zu unterstützen, damit die durch die Intervention erfahrenen Verbesserungen ganzheitlicher und nachhaltiger werden.

5 Abstract

Einleitung: Epidemiologische Studien weisen auf eine Assoziation zwischen psychischen Störungen und Adipositas hin. Zum einen werden Stigmatisierungserfahrungen und körperliche Einschränkungen als Ursache vermutet, andererseits kann auch eine bei psychischen Störungen chronisch aktivierte HHN-Achse Stoffwechselstörungen und Adipositas begünstigen. Darüber hinaus wird angenommen, dass im viszeralen Fettgewebe sezernierte Adipokine auf endokrinologischer Basis Einfluss auf das psychische Befinden ausüben können. Untersucht wurden die Adipokine Adiponectin, Progranulin, Adipsin und Resistin. Das Ziel bestand darin, Zusammenhänge zwischen psychischen Störungen, Adipositas und Adipokinen zu identifizieren. *Methodik:* Es wurden die anthropomorphen Daten, die Serumadipokinkonzentrationen und die depressive sowie die ängstliche Symptomatik von 312 Patienten verglichen, die an einem Programm zur Gewichtsreduktion teilnahmen oder sich einer bariatrischen Operation unterzogen. Die Teilnahme an der konservativen Intervention war ab einem BMI ≥ 30 kg/m² möglich, eine adipositaschirurgische Behandlung ab einem BMI von ≥ 40 kg/m² oder ≥ 35 kg/m² mit Begleiterkrankungen. Daten wurden vor der Intervention sowie 12 Monate danach erhoben. *Resultate:* Es zeigte sich ein Haupteffekt bezogen auf die anthropomorphen Messwerte der Adipositas, die allesamt abnahmen. Die Adiponectinkonzentration nahm zu, während die Konzentration der drei anderen Adipokine abnahm. Die psychosomatische Belastung nahm ab. Es gibt Hinweise dafür, dass die Adiponectinkonzentration bei Patienten mit depressiver Symptomatik niedriger war. Eine stärkere Abnahme des Fettgewebes ging mit einer stärkeren Adiponectinabnahme einher. Dieser Effekt war besonders deutlich bei Patienten mit depressiver Symptomatik. Außerdem korrelierte eine stärkere Abnahme des Fettgewebes mit einer stärkeren Abnahme der Angstsymptomatik. *Diskussion:* Hinsichtlich der Beziehung zwischen Adipositas und psychischen

Störungen gibt es Hinweise dafür, dass ergänzend zu den vermuteten Wirkmechanismen auch ein endokrinologischer Pathway in Form des Adipokins Adiponectin bestehen könnte. Wenngleich die Zusammenhänge nicht gleich stark und einheitlich waren, ist Adiponectin ein Faktor, der in weiteren Studien zum Thema ‚Adipositas und psychische Störungen‘ berücksichtigt werden sollte. Außerdem sollten bei allen Programmen zur Gewichtsreduktion psychosomatische Belastungen abgefragt werden, um diese während und nach der Intervention zu berücksichtigen und die Behandlung nachhaltiger zu gestalten.

Abstract Introduction: Epidemiological studies indicate an association between mental disorders and obesity. Experiences of stigmatization and physical limitations are assumed one of the causes; on the other hand, a chronically activated HPA axis in people with mental disorders can also increase the risk of metabolic disorders and obesity. Studies suggest that adipokines secreted by visceral fat tissue can have an influence on mental health on an endocrinologic pathway. The adipokines adiponectin, progranulin, adiponin and resistin were assessed. The aim was to identify correlations between mental disorders, obesity and adipokines. **Methods:** Anthropomorphic data, serum adipokine concentration levels and depressive and anxiety symptoms of 312 patients who participated in a weight loss program or underwent bariatric surgery were compared. Participation in the conservative intervention was possible from a BMI ≥ 30 kg/m², bariatric surgery from a BMI of ≥ 40 kg/m² or ≥ 35 kg/m² with comorbidities. Data was collected before the intervention and 12 months afterwards. **Results:** There was a main effect related to the anthropomorphic measures of obesity, which all decreased. The adiponectin concentration level increased, while the concentration of the three other adipokines decreased. Psychosomatic stress decreased. There is evidence that the adiponectin concentration was lower in patients with depressive symptoms. A greater decrease in adipose tissue was associated with a greater decrease in adiponectin; this effect was particularly marked in patients with depressive symptoms. In addition, a greater decrease in adipose tissue correlated with a greater decrease in anxiety symptoms. **Discussion:** Regarding the relationship between obesity and mental disorders, there are indications that, in addition to the known suspected mechanisms, an endocrinological pathway in the form of adiponectin may also exist. Even if the correlations were not equally strong and consistent, adiponectin is a factor that should be investigated in further studies. In addition, psychosomatic stress should be assessed in all weight loss

programs in order to consider it during and after interventions to make the treatment more sustainable.

6 Literaturverzeichnis

- Abraham, K. (1969). *Psychoanalytische Studien*. S. Fischer Verlag.
- Achari, A., & Jain, S. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
- Aguilar-Valles, A., Inoue, W., Rummel, C., & Luheshi, G. N. (2015). Obesity, adipokines and neuroinflammation. In *Neuropharmacology* (Bd. 96, Nummer A, SI, S. 124–134).
- Ahima, R. S., & Osei, S. Y. (2004). Leptin signaling. In *Physiology & Behavior* (Bd. 81, Nummer 2, S. 223–241).
- Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A., & for the AlkaMeSy Study Group. (2010). Visceral Adiposity Index. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
- Ambwani, S., Thomas, K. M., Hopwood, C. J., Moss, S. A., & Grilo, C. M. (2014). Obesity stigmatization as the status quo: Structural considerations and prevalence among young adults in the U.S. In *Eating behaviors* (Bd. 15, Nummer 3, S. 366–370).
- Avila, C., Holloway, A. C., Hahn, M. K., Morrison, K. M., Restivo, M., Anglin, R., & Taylor, V. H. (2015). An Overview of Links Between Obesity and Mental Health. *Current Obesity Reports*, 4(3), 303–310. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0164-9>
- Barlow, D. H. (2004). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic* (2. ed., paperback ed., S. 704). Guilford Press.
- Beck, A. T. (1991). Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American Psychologist*, 46(4), 368–375. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.46.4.368>
- Berghoff, M., Hochberg, A., Schmid, A., Schlegel, J., Karrasch, T., Kaps, M., & Schäffler, A. (2016). Quantification and regulation of the adipokines resistin and progranulin

in human cerebrospinal fluid. In *European Journal of Clinical Investigation* (Bd. 46).

Bischoff, S. C., Damms-Machado, A., Betz, C., Herpertz, S., Legenbauer, T., Löw, T., Wechsler, J. G., Bischoff, G., Austel, A., & Ellrott, T. (2012). Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life—A prospective study. In *International journal of obesity (2005)* (14.06.2011, Bd. 36, Nummer 4, S. 614–624).

Blaha, M. J., Rivera, J. J., Budoff, M. J., Blankstein, R., Agatston, A., O’Leary, D. H., Cushman, M., Lakoski, S., Criqui, M. H., Szklo, M., Blumenthal, R. S., & Nasir, K. (2011). Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein ≥ 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis: Implications of JUPITER from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. In *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* (Bd. 31, Nummer 6, S. 1430–1438).

Bond, D. J., Andreazza, A. C., Hughes, J., Dhanoa, T., Torres, I. J., Kozicky, J.-M., Young, L. T., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2017). A Longitudinal Study of the Relationships Between Mood Symptoms, Body Mass Index, and Serum Adipokines in Bipolar Disorder. In *The Journal of clinical psychiatry* (Bd. 78, Nummer 4, S. 441–448).

Bretschneider, J., Janitza, S., Jacobi, F., Thom, J., Hapke, U., Kurth, T., & Maske, U. E. (2018). Time trends in depression prevalence and health-related correlates: Results from population-based surveys in Germany 1997-1999 vs. 2009-2012. In *BMC psychiatry* (Bd. 18, Nummer 1, S. 394).

Camacho, T. C., Roberts, R. E., Lazarus, N. B., Kaplan, G. A., & Cohen, R. D. (1991). Physical activity and depression - evidence from the Alameda County Study. In *American Journal of Epidemiology*, 134(2), 220–231.

Carvalho, A. F., Rocha, D. Q. C., McIntyre, R. S., Mesquita, L. M., Köhler, C. A., Hyphantis, T. N., Sales, P. M. G., Machado-Vieira, R., & Berk, M. (2014).

- Adipokines as emerging depression biomarkers: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of psychiatric research* (Bd. 59, S. 28–37).
- Castanon, N., Luheshi, G., & Laye, S. (2015). Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. In *Frontiers in neuroscience* (Bd. 9, S. 229).
- Changchien, T.-C., Tai, C.-M., Huang, C.-K., Chien, C.-C., & Yen, Y.-C. (2015). Psychiatric symptoms and leptin in obese patients who were bariatric surgery candidates. In *Neuropsychiatric disease and treatment* (Bd. 11, S. 2153–2158).
- Cianflone, K., Xia, Z., & Chen, L. Y. (2003). Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. In *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes* (Bd. 1609, Nummer 2, S. 127–143).
- Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M., Carr, D. B., Sinha, M. K., Boyko, E. J., Retzlaff, B. M., Knopp, R. H., Brunzell, J. D., & Kahn, S. E. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 46(4), 459–469. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1074-z>
- Comer, R. J. (2002). *Fundamentals of Abnormal Psychology* (2. Aufl.). Worth Publishers.
- Cornish, B. (2006). Bioimpedance Analysis: Scientific Background. *Lymphatic Research and Biology*, 4(1), 47–50. <https://doi.org/10.1089/lrb.2006.4.47>
- Diez, J. J., & Iglesias, P. (2003). The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. In *European Journal of Endocrinology* (Bd. 148, Nummer 3, S. 293–300).
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (Eds.). (1991). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien, Weltgesundheitsorganisation.
- Falkai, P. (2015). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen—DSM-5®*. Hogrefe <http://elibrary.hogrefe.de/9783840925993/U1>

- Farr, O. M., Gavrieli, A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? In *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* (Bd. 22, Nummer 5, S. 353–359).
- Ficck, S. F., & Zeiss, A. M. (2001). Scientific Foundations of Cognitive Theory and Therapy of Depression. *Clinical Psychology Review*, 21(5), 818–820. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(00\)00063-5](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(00)00063-5)
- Fleischhacker, W. W., & Hinterhuber, H. (2012). *Lehrbuch Psychiatrie*. Springer Vienna Imprint Springer.
- Ghidoni, R., Benussi, L., Paterlini, A., Albertini, V., Binetti, G., & Emanuele, E. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: The present and the future. In *Neuro-degenerative diseases* (Bd. 8, Nummer 6, S. 413–420).
- Hayes, A. F. (2022). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach* (Third edition). The Guilford Press.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: Implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*, 62(1–2), 77–91. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00352-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00352-9)
- Horn, S. R., Long, M. M., Nelson, B. W., Allen, N. B., Fisher, P. A., & Byrne, M. L. (2018). Replication and reproducibility issues in the relationship between C-reactive protein and depression: A systematic review and focused meta-analysis. In *Brain, behavior, and immunity* (Bd. 73, S. 85–114).
- Hu, Y., Dong, X., & Chen, J. (2015). Adiponectin and depression: A meta-analysis. *Biomedical Reports*, 3(1), 38–42. <https://doi.org/10.3892/br.2014.372>
- Isobe, T., Saitoh, S., Takagi, S., Takeuchi, H., Chiba, Y., Katoh, N., & Shimamoto, K. (2005). Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: The Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology*, 153(1), 91–98. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01930>

- Jagielski, A. C., Brown, A., Hosseini-Araghi, M., Thomas, G. N., & Taheri, S. (2014). The association between adiposity, mental well-being, and quality of life in extreme obesity. In *PloS one* (Bd. 9, Nummer 3, S. e92859).
- Kelly, T., Yang, W., Chen, C.-S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. In *International journal of obesity (2005)* (Bd. 32, Nummer 9, S. 1431–1437).
- Kessler, R. C., & Wang, P. S. (2008). The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. In *Annual review of public health* (Bd. 29, S. 115–129).
- Klempel, M. C., & Varady, K. A. (2011). Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans: *Nutrition Reviews*®, *Nutrition Reviews*, 69(3), 145–154. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00373.x>
- Komaroff, M. (2016). For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions. *Journal of Obesity*, 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/2460285>
- Leichsenring, F., Beutel, M. E., Salzer, S., Haselbacher, A., & Wiltink, J. (2015). *Soziale Phobie: Psychodynamische Therapie* (12015. Aufl.). Hogrefe Verlag.
- Leichsenring, F., & Salzer, S. (2014). *Generalisierte Angststörung: Psychodynamische Therapie* (1. Aufl.). Hogrefe Verlag.
- Leo, R., Di Lorenzo, G., Tesauro, M., Cola, C., Fortuna, E., Zanasi, M., Troisi, A., Siracusano, A., Lauro, R., & Romeo, F. (2006). Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. In *Neuroscience letters* (Bd. 407, Nummer 3, S. 211–213).
- Lim, G. Y., Tam, W. W., Lu, Y., Ho, C. S., Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2018). Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports*, 8(1), 2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>
- Liu, J., Guo, M., Zhang, D., Cheng, S.-Y., Liu, M., Ding, J., Scherer, P. E., Liu, F., & Lu, X.-Y. (2012). Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive

- behaviors and has antidepressant-like activity. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Bd. 109, Nummer 30, S. 12248–12253).
- Löwe, B., Kroenke, K., & Gräfe, K. (2005). Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *Journal of Psychosomatic Research*, *58*(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.006>
- Luppino, F. S., Wit, L. M. de, Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In *Archives of general psychiatry* (Bd. 67, Nummer 3, S. 220–229).
- Magallares, A., & Pais-Ribeiro, J. L. (2014). Mental Health and Obesity: A Meta-Analysis. *Applied Research in Quality of Life*, *9*(2), 295–308. <https://doi.org/10.1007/s11482-013-9226-x>
- Markowitz, S., Friedman, M. A., & Arent, S. M. (2008). Understanding the Relation Between Obesity and Depression: Causal Mechanisms and Implications for Treatment. In *Clinical Psychology: Science and Practice* (Bd. 15, Nummer 1, S. 1–20).
- Marschall, J., Hildebrandt, S., & Nolting, H.-D. (2019). *DAK-Gesundheitsreport 2019*.
- Matsubara, T., Mita, A., Minami, K., Hosooka, T., Kitazawa, S., Takahashi, K., Tamori, Y., Yokoi, N., Watanabe, M., Matsuo, E., Nishimura, O., & Seino, S. (2012). PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue. *Cell Metabolism*, *15*(1), 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.12.002>
- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). Overweight and obesity in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* (Bd. 56, Nummern 5–6, S. 786–794).

- Meyer, G., Stier, C., & Markovsky, O. (2009). Postoperative Komplikationen beim laparoskopischen Roux-Y-Magenbypass in der Adipositaschirurgie. *Obesity Facts*, 2(1), 41–48. <https://doi.org/10.1159/000198259>
- Milaneschi, Y., Sutin, A. R., Terracciano, A., Canepa, M., Gravenstein, K. S., Egan, J. M., Vogelzangs, N., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., Penninx, B. W. J. H., & Ferrucci, L. (2014). The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. In *Psychoneuroendocrinology*. (Bd. 42, S. 1–10).
- Miranda, P. J., DeFronzo, R. A., Califf, R. M., & Guyton, J. R. (2005). Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. In *American heart journal* (Bd. 149, Nummer 1, S. 33–45).
- Möller, H.-J. (2011). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (4., erw. u. vollst. neu bearb. Aufl.). SPRINGER.
- Narita, K., Murata, T., Takahashi, T., Kosaka, H., Omata, N., & Wada, Y. (2006). Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in patients with remitted major depression receiving long-term maintenance antidepressant therapy. In *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* (Bd. 30, Nummer 6, S. 1159–1162).
- Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., Palmieri, A., Mazzarella, G., Costagliola, C., Bianco, A., & Daniele, A. (2014). New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. In *BioMed research international* (Bd. 2014, S. 658913).
- Oyebode, F. (2008). *Sim's symptoms in the mind.: An introduction to descriptive psychopathology*. (4. Aufl.). Saunders.
- Palombo, J., Bendiczen, H. K., & Koch, B. J. (2009). *Guide to psychoanalytic developmental theories*. Springer.

- Pan, X.-F., Wang, L., & Pan, A. (2021). Epidemiology and determinants of obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(6), 373–392. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00045-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00045-0)
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). In *Molecular psychiatry* (Bd. 18, Nummer 1, S. 15–37).
- Roberts, C., Troop, N., Connan, F., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2007). The effects of stress on body weight: Biological and psychological predictors of change in BMI. In *Obesity (Silver Spring, Md.)* (Bd. 15, Nummer 12, S. 3045–3055).
- Rosen, B. S., Cook, K. S., Yaglom, J., Groves, D. L., Volanakis, J. E., Damm, D., White, T., & Spiegelman, B. M. (1989). Adipsin and Complement Factor D Activity: An Immune-Related Defect in Obesity. *Science*, 244(4911), 1483–1487. <https://doi.org/10.1126/science.2734615>
- Schmid, A., Hochberg, A., Berghoff, M., Schlegel, J., Karrasch, T., Kaps, M., & Schäffler, A. (2016). Quantification and regulation of adipsin in human cerebrospinal fluid (CSF). In *Clinical Endocrinology* (Bd. 84).
- Schmidt, F. M., Lichtblau, N., Minkwitz, J., Chittka, T., Thormann, J., Kirkby, K. C., Sander, C., Mergl, R., Faßhauer, M., Stumvoll, M., Holdt, L. M., Teupser, D., Hegerl, U., & Himmerich, H. (2014). Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. In *Journal of psychiatric research* (Bd. 55, S. 29–34).
- Schweiger, U., & Peters, A. (2006). Das Selfish-Brain-Paradigma. In *Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie* (Bd. 1, Nummer 1, S. 5–9).
- Scott, K. M., Bruffaerts, R., Simon, G. E., Alonso, J., Angermeyer, M., De Girolamo, G., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Karam, E., Kessler, R. C., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Oakley Browne, M. A., Ormel, J., Villa, J. P., Uda, H., & Von Korff, M. (2008). Obesity and mental disorders in the general population:

- Results from the world mental health surveys. *International Journal of Obesity*, 32(1), 192–200. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803701>
- Seligman, M. E. P. (1995). The effectiveness of psychotherapy: The Consumer Reports study. *American Psychologist*, 50(12), 965–974. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.50.12.965>
- Seligman, M. E. P., Castellon, C., Cacciola, J., Schulman, P., Luborsky, L., Ollove, M., & Downing, R. (1988). Explanatory style change during cognitive therapy for unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 97(1), 13–18. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.1.13>
- Shuster, A., Patlas, M., Pinthus, J. H., & Mourtzakis, M. (2012). The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British Journal of Radiology*, 85(1009), 1–10. <https://doi.org/10.1259/bjr/38447238>
- Smith, K. B., & Smith, M. S. (2016). Obesity Statistics. In *Primary care* (Bd. 43, Nummer 1, S. 121–135).
- Somers, J. M., Goldner, E. M., Waraich, P., & Hsu, L. (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: A systematic review of the literature. In *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* (Bd. 51, Nummer 2, S. 100–113).
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria: Rationale and reliability. In *Archives of general psychiatry* (Bd. 35, Nummer 6, S. 773–782).
- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980-2013. In *International journal of epidemiology* (19.03.2014, Bd. 43, Nummer 2, S. 476–493).
- Stein, D. (2017). Epidemiology of anxiety disorders: From surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 127–136. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein>

- Streeck-Fischer (Hrsg.). (2018). *Die frühe Entwicklung: Psychodynamische Entwicklungspsychologien von Freud bis heute*. Vandenhoeck & Ruprecht.
- Thormann, J., Chittka, T., Minkwitz, J., Kluge, M., Himmerich, H., & Adipositas und Depression: eine Übersicht über die vielschichtigen Zusammenhänge zweier Volkserkrankungen. (2013). Obesity and depression: An overview on the complex interactions of two diseases. In *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* (Bd. 81, Nummer 3, S. 145–153).
- Thundyil, J., Pavlovski, D., Sobey, C. G., & Arumugam, T. V. (2012). Adiponectin receptor signalling in the brain: Adiponectin receptor signalling in the brain. *British Journal of Pharmacology*, 165(2), 313–327. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01560.x>
- Ubani, C. C., & Zhang, J. (2015). The role of adiposity in the relationship between serum leptin and severe major depressive episode. In *Psychiatry research* (Bd. 228, Nummer 3, S. 866–870).
- Udugampolage, N., Caruso, R., Panetta, M., Callus, E., Dellafiore, F., Magon, A., Marelli, S., & Pini, A. (2021). Is SF-12 a valid and reliable measurement of health-related quality of life among adults with Marfan syndrome? A confirmatory study. *PLOS ONE*, 16(6), e0252864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252864>
- Vercellino, M., Grifoni, S., Romagnolo, A., Masera, S., Mattioda, A., Trebini, C., Chiavazza, C., Caligiana, L., Capello, E., Mancardi, G. L., Giobbe, D., Mutani, R., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2011). Progranulin expression in brain tissue and cerebrospinal fluid levels in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(10), 1194–1201. <https://doi.org/10.1177/1352458511406164>
- Vuong, E., Nothling, J., Lombard, C., Jewkes, R., Peer, N., Abrahams, N., & Seedat, S. (2020). Peripheral adiponectin levels in anxiety, mood, trauma- and stressor-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 260, 372–409. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.050>

- White, M. A., Kalarchian, M. A., Levine, M. D., Masheb, R. M., Marcus, M. D., & Grilo, C. M. (2015). Prognostic Significance of Depressive Symptoms on Weight Loss and Psychosocial Outcomes Following Gastric Bypass Surgery: A Prospective 24-Month Follow-Up Study. In *Obesity Surgery* (Bd. 25, Nummer 10, S. 1909–1916).
- White, R. T., Damm, D., Hancock, N., Rosen, B. S., Lowell, B. B., Usher, P., Flier, J. S., & Spiegelman, B. M. (1992). Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(13), 9210–9213.
- Wong, M. C. S., Huang, J., Wang, J., Chan, P. S. F., Lok, V., Chen, X., Leung, C., Wang, H. H. X., Lao, X. Q., & Zheng, Z.-J. (2020). Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: A systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *European Journal of Epidemiology*, 35(7), 673–683. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00650-3>
- Yamada, N., Katsuura, G., Ochi, Y., Ebihara, K., Kusakabe, T., Hosoda, K., & Nakao, K. (2011). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. In *Endocrinology* (Bd. 152, Nummer 7, S. 2634–2643).
- Yang, X., Fang, Y., Chen, H., Zhang, T., Yin, X., Man, J., Yang, L., & Lu, M. (2021). Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 30, e36. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000275>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. In *Nature* (Bd. 372, Nummer 6505, S. 425–432).
- Zimmermann, U., Kraus, T., Himmerich, H., Schuld, A., & Pollmächer, T. (2003). Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. In *Journal of psychiatric research* (Bd. 37, Nummer 3, S. 193–220).

7 Anhang

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4)

Der Fragebogen wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt.

Lebensqualität (SF-12)

Der Fragebogen wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Johannes Kruse für die Möglichkeit, meine Promotion unter seiner Betreuung durchführen zu können, ganz herzlich bedanken. Insbesondere bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit, die hilfreichen Anregungen, den wissenschaftlichen Rat, die geduldige Betreuung und die Korrektur dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich sehr Frau Sandra Zara von der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie in Gießen für die Unterstützung bei den Berechnungen der logistischen Regressionen, aber auch für viele praktische Empfehlungen danken.

Gebührend danken möchte ich auch Herrn Dr. Andreas Schmid und allen anderen Kollegen von der Medizinischen Klinik und Poliklinik III - Abteilung für Molekulare Endokrinologie in Gießen, die an der Erstellung der Arbeit, der Datensammlung, und der Dateneingabe beteiligt waren, sowie den Patienten, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen.

Danke Martin für Deine Hilfe beim Layout.

Dir und meiner Familie gilt mein besonders herzlicher Dank für die zahlreichen motivierenden Gespräche und die stete Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift