

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verbesserung der kognitiven Leistung bei
Patienten mit Adipositas per magna nach
bariatrischer Chirurgie

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Stefan Heßler

aus Dresden

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Komplexität der Adipositas.....	1
1.1.1 Adipositas als Pandemie	1
1.1.2 Ursachen der Adipositas	1
1.1.3 Begleiterkrankungen als Folge einer Adipositas	2
1.2 Auswirkungen der Adipositas auf die kognitive Leistung	3
1.3 Therapie der Adipositas	7
1.3.1 Konservative Ansätze	7
1.3.2 Bariatrische Chirurgie als effektivste Methode für Gewichtsverlust.....	7
1.3.3 Operationsverfahren	8
1.3.4 Verbesserung der Adipositas-typischen Begleiterkrankungen.....	8
1.4 Bariatrische Chirurgie und Kognition.....	9
1.5 Zielsetzung	10
2 Methoden	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Probanden.....	13
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.4 Studieneinschluss.....	13
2.5 Untersuchungsablauf.....	16
2.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	16
2.5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse BIA.....	16

2.5.3	Blutparameter	17
2.5.4	Neuropsychologische Testbatterie.....	18
2.5.5	Fragebögen.....	20
2.6	Statistische Datenauswertung.....	22
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Vergleich von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	24
3.1.1	Demografische Daten, physiologische und psychologische Parameter bei Eingangsuntersuchung.....	24
3.1.2	Gruppenvergleich zu körperlichen Veränderungen und Blutparametern.....	26
3.1.3	Auswertung zu Hypothese 1: Neuropsychologische Testergebnisse im Gruppenvergleich	30
3.1.4	Auswertung zu Hypothese 2: Gruppenvergleich von psychischem und physischem Befinden.....	36
3.1.5	Auswertung zu Hypothese 3: Korrelationen in der Interventionsgruppe.....	40
3.2	Vergleich der Operationsverfahren.....	41
3.2.1	Demografische Daten, physiologische und psychologische Parameter bei Eingangsuntersuchung.....	41
3.2.2	Auswertung zu Hypothese 4: Physiologie, neuropsychologische Testung und emotionales Befinden im Gruppenvergleich zwischen den Operationsverfahren	43
4	Diskussion.....	53
4.1	Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse.....	53
4.2	Diskussion der zentralen Ergebnisse.....	54
4.2.1	Diskussion zu Hypothese 1: Kognitive Verbesserungen nach bariatrischer Chirurgie....	54
4.2.2	Diskussion zu Hypothese 2: Verbesserung des psychischen und physischen Befindens nach bariatrischer Chirurgie.....	60
4.2.3	Diskussion zu Hypothese 3: Korrelationen zwischen körperlichen und psychischen sowie kognitiven Veränderungen	62
4.2.4	Diskussion zu Hypothese 4: Vergleich der Operationsverfahren.....	63
4.3	Stärken und Limitationen.....	65
4.4	Aussicht.....	66

Literaturverzeichnis	XIII
Eidesstattliche Versicherung	XXV
Lebenslauf	XXVI
Danksagung	XXVII

Abkürzungsverzeichnis

Ad-36 Adenovirus 36

ALAT Alanin-Aminotransferase

ANOVA Analysis of variance

APOE4 Apolipoprotein E4

APP Amyloid Precursor Protein

ASAT Aspartat-Aminotransferase

BDI Becks Depressions-Inventar

BDNF Brain-derived neurotrophic factor

BHS Blut-Hirn-Schranke

BIA Bioelektrische Impedanzanalyse

BMI Body Mass Index

CRP C-reaktives Protein

CS Composite Scores

DNA Desoxyribonukleinsäure

ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay

FKA Freiburger Questionnaire on Physical Activity

FTO-Gen Fat mass and obesity-associated gene

GGT Gamma-Glutamyltransferase

GLP-1 Glucagon-like Peptide 1

HbA1c Hämoglobin A1c

HDL High Density Lipoprotein

HE Hepatische Enzephalopathie

HOMA Homeostasis Model Assessment

hs-CRP hochsensitives C-reaktives Protein

ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

IG Interventionsgruppe

IL-6 Interleukin-6

INR International Normalized Ratio

IQ Intelligenzquotient

IRX Iroquois-class homeodomain gene

kcal Kilokalorien

KG Kontrollgruppe
LDL Low Density Lipoprotein
MWT-B Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
OP Operation
OSAS Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAI-1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PANAS Positive and Negative Affect Schedule
ROS Reaktive Sauerstoffspezies
RYGB Roux-en-Y Magenbypass
SSRI Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T2DM Diabetes mellitus Typ II
TAG Triacylglyceride
TMTA/B Trailmaking Test Version A und B
USA Vereinigte Staaten von Amerika
VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHO World Health Organization
 η_p^2 Partielles Eta-Quadrat

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe bei Eingangsuntersuchung.....	25
Tabelle 2: Physiologie und Blutparameter von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	28
Tabelle 3: Neuropsychologische Untersuchung von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ...	31
Tabelle 4: Composite Scores von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 5: Psychisches und physisches Befinden von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	37
Tabelle 6: Korrelationen innerhalb der Interventionsgruppe	40
Tabelle 7: Eingangsuntersuchung von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren	42
Tabelle 8: Physiologie und Blutparameter von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren	44
Tabelle 9: Neuropsychologische Untersuchung von malabsorptivem und restriktivem OP- Verfahren	47
Tabelle 10: Composite Scores von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf.....	15
Abbildung 2: Stroop-Interferenz-Test von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	32
Abbildung 3: Exekutivfunktionen von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	35
Abbildung 4: SF-12 körperliche Summenskala von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe....	38
Abbildung 5: Becks Depressionsinventar von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	38

Zusammenfassung

Hintergrund: Bariatrische Chirurgie bei Adipositas führte in einigen Studien neben starkem Gewichtsverlust zu Verbesserungen der kognitiven Leistung. Als mögliche Ursachen dafür werden u.a. die Reduktion der Adipositas-assoziierten Komorbiditäten, Veränderungen der Blutparameter sowie Verbesserungen des emotionalen Befindens vermutet. Ziel dieser Studie war die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zur Klärung der Ursachen für die Steigerung der kognitiven Leistung.

Methoden: Am NeuroCure Clinical Research Center der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde eine adipöse Interventionsgruppe IG (n=39) an drei Terminen untersucht. Die Baseline-Untersuchung fand kurz vor, Follow-Up 1 sechs Monate und Follow-Up 2 ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie statt. Als Operationsverfahren wurden Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery sowie Vertical Sleeve Gastrectomy und Magenband angewandt. Es wurden eine körperliche Untersuchung, Blutanalysen sowie eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Zum Vergleich wurde eine adipöse Kontrollgruppe KG (n=23) ohne Intervention in den gleichen Zeitabständen untersucht.

Vermutet wurden Verbesserungen der kognitiven Leistung im Vergleich zu Probanden¹ ohne Operation. Die Daten wurden statistisch mittels einer 2x2-Messwiederholungs-ANCOVA mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Ergebnis“ analysiert. Veränderungen zwischen den Zeitpunkten innerhalb der Gruppen wurden mittels T-Tests für verbundene Stichproben ausgewertet. Weiterhin untersuchten wir auf mögliche Korrelationen zwischen körperlichen und kognitiven sowie psychischen Veränderungen zwischen BL und FU2.

Ergebnisse: Die ANCOVA zeigte Tendenzen zur Gruppen*Zeit-Interaktion in den Composite Scores der „Exekutivfunktionen“ (p=,089) sowie der Stroop-Interferenzleistung (p=,067). Dabei zeigte die IG die stärksten Verbesserungen der Exekutivfunktionen zur FU1. Die Gedächtnisleistung veränderte sich nicht. Depressivität, Angst sowie körperliches Wohlbefinden verbesserten sich stark.

Der Vergleich der Operationsverfahren zeigte eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion bei der Lernleistung (p=,034). Dabei verschlechterte sich die Leistung der Malabsorptionsgruppe

¹ In der vorliegenden Doktorarbeit wird zur einfacheren Lesbarkeit die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet und soll als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

zwischen FU1 und FU2. Die Angst nahm stärker nach restriktiver Operation ab. Das körperliche Wohlbefinden verbesserte sich zwischen BL und FU1 ebenfalls stärker in der Restriktionsgruppe.

Korrelationen zeigten sich nicht zwischen den körperlichen und kognitiven Veränderungen zwischen BL und FU2 (alle p-Werte $>,05$). Dennoch ging die Abnahme der Entzündungsmarker IL-6 ($r=-,597$, $p=,001$) und $TNF\alpha$ ($r=-,497$, $p=,006$) sowie die Abnahme der Depressivität ($r=-,378$, $p=,043$) mit einem gesteigerten körperlichen Wohlbefinden einher. Dieses korrelierte wiederum mit der verbesserten Stroop-Interferenzleistung ($r=,390$, $p=,037$).

Fazit: Nach bariatrischer Chirurgie verbesserten sich die Exekutivfunktionen leicht sowie Depressivität und Lebensqualität im Vergleich zu einer adipösen KG. Die Ursachen für die kognitiven Veränderungen konnten nicht hinreichend geklärt werden. Allerdings vermuten wir die Abnahme der Inflammation sowie Steigerung des körperlichen Wohlbefindens als mögliche Einflussfaktoren.

Abstract

Background: Several studies showed improvement of cognitive performance additionally to weight loss after bariatric surgery. There are assumptions that recovery from comorbidities, improvements of blood composition and psychological state are positively influencing cognitive performance. The aim of this study was the investigation of correlations to clarify the causes.

Methods: NeuroCure Clinical Research Center at Charité Berlin tested an obese intervention group (n=39) who underwent surgical intervention at three time points: Baseline (shortly before surgical intervention), Follow up 1 (six months) and Follow up 2 (one year after surgery). Methods for surgical intervention were Roux-en-Y gastric bypass, Vertical sleeve gastrectomy and gastric banding. Parts of the investigation were physical examination, blood collection and neuropsychological testing. Patients were compared to an obese control group (n=23) without intervention which was tested in the same time intervals. We hypothesized improvement in the cognitive Domains “memory” and “executive functions” after surgery in comparison to obese controls. Data were statistically analyzed with an Analysis of covariances for comparison between groups and time points as well as with post-hoc t-tests for dependent samples. Furthermore, we investigated for correlations between physical and cognitive as well as psychological improvements between Baseline and Follow up 2.

Results: The ANCOVA showed trends to significant improvement for Composite Scores of “executive functions” (p=,089) and in Stroop test (p=,067), with the greatest improvements of intervention group at Follow up 1. There was no improvement in the memory domain. But psychological state showed noticeable improvements, especially with regard to depression, anxiety and physical well-being.

The comparison of surgical methods showed a group*time-interaction for verbal list learning, when Patients with RYGB worsened between Follow up 1 and Follow up 2. Anxiety was more reduced as well as physical well-being increased more between Baseline and Follow up 1 after restrictive procedure.

There were no correlations between weight loss respectively physical improvements in blood markers and cognitive changes between Baseline and Follow-up 2 (all p values >,05). But there were correlations between reduction of inflammation markers interleukin-6 (r=-,597, p=,001) and tumor necrosis factor alpha (r=-,497, p=,006) as well as depression (r=-,378, p=,043) and

improvement in physical well-being which also correlated with better Stroop test performance ($r=,390$, $p=,037$).

Conclusion: Executive functions showed small improvement, depression and health-related Quality of Life improved noticeably after bariatric surgery. The causes are still not sufficiently clarified, but we assume that reduction of inflammation and increased physical well-being might be influencing factors.

1 Einleitung

1.1 Komplexität der Adipositas

1.1.1 Adipositas als Pandemie

Als Adipositas per magna wird ein Krankheitszustand mit einem BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ bezeichnet. Dies entspricht einer Adipositas Grad III laut ICD-10-Klassifikation. Von einer Adipositas Grad I spricht man ab einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ und Grad II $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (1). Adipositas ist in den letzten Jahren zu einer Pandemie geworden und betrifft mittlerweile über 400 Millionen Menschen weltweit (2). In Deutschland waren im Jahr 2018 21,29% der Erwachsenen adipös (3). Die Krankheit ist laut WHO derzeit die fünft häufigste Todesursache weltweit (4). Ihre Prävalenz ist höher als je zuvor und steigt auch bei Kindern zunehmend.

1.1.2 Ursachen der Adipositas

Für die Entstehung der Erkrankung gibt es viele Ursachen. Bei Erwachsenen gehen vor allem pathologisches Essverhalten infolge von Essstörungen (5) und Depressionen (6) mit Übergewicht einher. Bei Kindern und Jugendlichen treten in Zusammenhang mit Übergewicht häufig ein niedriger IQ (7) sowie verminderte Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit in kognitiven Testungen auf (8). Das pathologische Essverhalten wird vor allem in westlichen Ländern gefördert, da dort ein großes Angebot an Essen besteht und der Trend zum Bewegungsmangel geht. Dadurch entsteht eine positive Energiebilanz (9, 10). Am stärksten steigt die Zahl der adipösen Menschen aktuell jedoch in Entwicklungsländern (11), da es dort mittlerweile auch ein viel höheres Angebot an kalorienhaltiger Nahrung gibt (12).

Die Ursachen für das pathologische Essverhalten können auch neuronalen Ursprungs sein. Olivo et al. zeigen eine stärker ausgeprägte Belohnungsreaktion nach Nahrungsaufnahme bei adipösen Frauen (13).

Forscher vermuten auch eine genetische Komponente, wobei Mutationen am FTO-Gen die Auswirkungen des Gens IRX3 und 5 beeinflussen (14, 15). Dieses Gen reguliert die Funktion der Adipozyten. Bei diesen Mutationen kommt es zu einer Hypertrophie der Fettzellen (16). Auch wurden Verbindungen zwischen Adipositas im Phänotyp und verschiedenen Ausprägungen der Gene der Appetit regulierenden Hormone Leptin und Neuropeptid Y entdeckt (17). Das Hormon

Ghrelin regt physiologisch den Appetit an. Erhöhte Spiegel stellen eine Gefahr für die Entstehung pathologischer Essstörungen dar (18). Diese führen dann zu Übergewicht.

Außerdem kann eine gesteigerte Gewichtszunahme durch Medikamente induziert werden. Dazu zählen u. a. Psychopharmaka, wie Clozapin zur Behandlung von Schizophrenie (19) sowie SSRIs als Antidepressiva, welche die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen (20). Auch Serotonin aus den Enterochromaffinzellen des Darmes führt zu einer starken Gewichtszunahme (21).

Des Weiteren gibt es einige Vorerkrankungen, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas darstellen. Dazu zählen die Hypothyreose, welche den Stoffwechsel verlangsamt (22) sowie das Cushing-Syndrom, bei dem vermehrt Cortisol gebildet wird (23, 24). Hyperinsulinismus führt zu einer Insulinresistenz (25), wodurch ebenfalls, wie bei erhöhtem Cortisolspiegel, der Blutzuckerspiegel dauerhaft ansteigt. Außerdem können auch virale Entzündungen die Ursache von Adipositas sein. Van Ginneken et al. vermuten, dass in eine Infektion mit dem Adenovirus Typ Ad-36 mit Adipositas einhergeht (26).

1.1.3 Begleiterkrankungen als Folge einer Adipositas

Ein erhöhter BMI stellt den größten Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ II dar (27). Des Weiteren steigt das Risiko für ein Schlafapnoe-Syndrom (28). Außerdem geht Adipositas mit chronischer Inflammation bei gesteigerter Konzentration von CRP und TNF α einher (29, 30). Weiterhin verursacht Adipositas eine Dyslipidämie. Schon bei adipösen Kindern wurden erhöhte Spiegel von LDL-Cholesterol und Gesamt-Cholesterol gemessen (31). Zusätzlich führt Adipositas zu einer verringerten Serumkonzentration von HDL, was wiederum eine Hypertension verursacht (32, 33). Die hier aufgezählten Aspekte, wie Diabetes mellitus Typ II, erhöhtes Gesamt-Cholesterol, sowie Hypertension zählen neben erhöhtem Bauchfett zu den Hauptursachen von kardiovaskulären Erkrankungen, welche in vielen Ländern weltweit die häufigsten Todesursachen darstellen (34). Bei gleichzeitigem Vorliegen dieser Faktoren spricht man vom Metabolischen Syndrom (35).

Auch wird Adipositas weltweit mit einem erhöhten Risiko für verschiedene maligne Entartungen, u.a. Endometrialkarzinom, Ösophaguskarzinom, Pankreatisches Adenokarzinom assoziiert (36). Das liegt daran, dass Hyperglykämie, chronische Inflammation und Dyslipidämie als Folge eines Ungleichgewichts der Regulation der hormonellen Funktionen des Fettgewebes zu einem erhöhten

Oxidativen Stress führen. Dieser verursacht wiederum mutagene Läsionen in der DNA, welche eine karzinogene Wirkung haben können (37).

Außerdem kann Adipositas eine nicht-alkoholische Fettleber verursachen, welche einen der größten Risikofaktoren für Lebererkrankungen darstellt (38). Dazu geht Adipositas neben weiteren Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes mit einem Gastroösophagealen Reflux einher (39) und kann zu veränderter Darmmotilität sowie der Bildung von Gallensteinen führen (40, 41). Eine weitere Folge stellt die Arthritis dar (42), welche die bei den meisten adipösen Patienten schon verminderte körperliche Aktivität zusätzlich erschwert.

Neben den oben genannten physischen Komorbiditäten treten infolge der Adipositas auch neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen auf. Allgemein senkt Adipositas die Lebensqualität (43). Wie in 1.1.2 erwähnt, stellt die Depression eine der Hauptursachen für die Entstehung einer Adipositas bei Erwachsenen dar. Umgekehrt kann sich durch Übergewicht auch eine Depression entwickeln bzw. verschlimmern. Das geht häufig auch mit verstärkter Angst bei adipösen Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollgruppen einher (4). Soziale Isolation und vermindertes Selbstwertgefühl sind die Folge. Da eine Depression häufig mit SSRIs behandelt wird und Serotonin zu einer weiteren Gewichtszunahme (siehe 1.1.2) und damit zu einer Verstärkung der Symptomatik führen würde, wird vorwiegend Fluoxetin verwendet. Seine Wirkung führt zu einer Kontrolle des Essverhaltens und verhindert Binge Eating (5).

Außerdem führen Adipositas im mittleren Alter und ihre Komorbiditäten zu kognitiven Verschlechterungen bis hin zur Entwicklung von vaskulärer Demenz und Morbus Alzheimer (44-48). Das Gen APOE4 begünstigt die Ablagerung des Amyloid β in Plaques und ist der größte Risikofaktor für Morbus Alzheimer. Durch das FTO-Gen (siehe 1.1.2) wird seine Wirkung bei Trägern dieser Gen-Variante zusätzlich verstärkt (49, 50). Auch wurden bei adipösen Mäusen erhöhte Konzentrationen von Amyloid β und phosphoryliertem tau-Protein gemessen (51, 52). Die ursächlichen Mechanismen dafür sind aber noch unklar.

1.2 Auswirkungen der Adipositas auf die kognitive Leistung

Adipositas gilt als unabhängiger Risikofaktor für kognitive Dysfunktion (53-55). Viele Studien zeigen, dass Adipositas zu einer verminderten kognitiven Leistung führt (28, 47, 55-58). Dabei sind vor allem die kognitiven Domänen „Gedächtnis“ und „Exekutivfunktionen“ (28) betroffen. Eine Studie von Prickett et al. zeigt Defizite gegenüber normalgewichtigen Kontrollgruppen in

Testungen zur Domäne „Gedächtnis“ (VLMT Lernleistung, Arbeitsgedächtnis) sowie für „Sprache“ und „Aufmerksamkeit“ (59). Auch bei Schülern mit Übergewicht wurden ein verminderter IQ sowie verminderte Leistungen der Exekutivfunktionen festgestellt (7). Handley et al. zeigen in einem Review eine Korrelation zwischen erhöhtem BMI und verminderter kognitiver Leistung bei Erwachsenen (60). Probanden mit OP-Indikation (siehe 1.3.2) zeigen präoperativ kognitive Defizite in allen hier genannten Domänen: „Aufmerksamkeit“, „Exekutivfunktionen“ (61), „Gedächtnis“, und „Sprache“ (28, 47). Die sprachlichen Defizite werden durch Übergewicht im jungen Alter begünstigt. Ein bereits im Alter von 18 Jahren erhöhter BMI korreliert dazu mit einer postoperativ schlechteren Aufmerksamkeit im Erwachsenenalter (8). Außerdem ist die Lebensqualität bei adipösen Probanden, welche kognitive Defizite infolge des Übergewichts haben, signifikant vermindert (siehe 1.1.3) (62).

Die Ursachen für die verminderten kognitiven Leistungen sind noch weitestgehend unklar. Allerdings bestehen einige Vermutungen. Zum einen ist Fettgewebe ein endokrines Organ. Es produziert und sezerniert die Adipozytokine, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren können und den Stoffwechsel regulieren. Dazu zählen u.a. Leptin, Adiponektin, die Inflammationsmarker $TNF\alpha$, IL-6 sowie PAI-1. Bei Adipositas kommt es zu einer Hyperplasie der Fettzellen, wobei eine Hypoxie und Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen. Dadurch kommt es zur Nekrose des Gewebes, welches zusätzlich infolge einer Entzündungsreaktion durch Makrophagen infiltriert wird. Dabei steigt die Zahl der proinflammatorischen Zytokine ($TNF\alpha$ und IL-6) und ROS weiter an. Das antiatherosklerotische Adiponektin sinkt, wodurch sich das Risiko für viele Begleiterkrankungen der Adipositas, wie Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II und koronare Herzerkrankung vergrößert (63-66). Durch die chronische Inflammation steigt das CRP, welches in einer Studie von Hawkins et al. vor bariatrischer Chirurgie mit kognitiven Defiziten korreliert und ein Jahr postoperativ sinkt. Neben der Abnahme der Inflammation verbessert sich dort die kognitive Leistung, allerdings zeigen sich keine Korrelationen (30). Im Tiermodell wurde jedoch bereits ein Zusammenhang nachgewiesen. Bei Ratten führt periphere Inflammation zu Neuroinflammation, da IL-6 und $TNF\alpha$ BHS-gängig sind. Dadurch verschlechtert sich die Lernleistung des Hippocampus. Durch medikamentöse Behandlung der Inflammation konnte dort die kognitive Leistung gesteigert werden (67). Auch können chronische Entzündungszustände zu Hirnatrophie und Morbus Alzheimer führen (68, 69). Außerdem verursachen erhöhte Spiegel von $TNF\alpha$ und IL-6 Depressionen und verstärken damit zusätzlich die depressive Symptomatik bei Adipositas (siehe 1.1.3) (70).

Das Proteohormon und Adipozytokin Leptin wirkt sich positiv auf die Kognition aus (71). Es kann die BHS durchtreten und wirkt vor allem im Hypothalamus. Durch Erhöhung der Synthese von anorexigenen Hormonen sowie Reduktion von orexigenen Hormonen senkt es den Appetit (72). Neben dieser Hauptaufgabe beeinflusst es das Wachstum, Neuroprotektion und kognitive Leistung. Allerdings kommt es bei den zu hohen Spiegel in infolge der Adipositas (siehe Abschnitt darüber) zu einer Leptinresistenz. Dadurch entstehen Dysregulationen dieser Prozesse (73, 74), was eine weitere mögliche Ursache für kognitive Defizite darstellt. Bei älteren Menschen schützen höhere Leptinwerte dagegen vor Abnahme der kognitiven Leistung (75).

Auch die somatischen Begleiterkrankungen der Adipositas (siehe 1.1.3) führen zu kognitiven Verschlechterungen. Somit wirkt sich Übergewicht auch sekundär negativ auf die kognitive Leistung aus. Diabetes mellitus Typ II und Hyperglykämie gehen mit verschlechterter Leistung in den Domänen „Gedächtnis“ und „Exekutivfunktionen“ einher (76). Auch ein gesteigerter HbA1c-Wert verursacht kognitive Defizite (77). Neben der peripheren Insulinresistenz verursacht die zentrale Resistenz ebenfalls kognitive Verschlechterungen und kann zu Demenz führen (78). Die Resistenz wird bei Adipösen durch Störung des Transportes von Insulin an der BHS verursacht (79). Darüber hinaus kann T2DM zu einer globalen Atrophie des Hippocampus führen, welcher entscheidend für die Konsolidierungsleistung des Gedächtnisses ist. Daraus resultieren ebenfalls kognitive Defizite (80).

Bei Jugendlichen wird eine Insulinresistenz mit Depression assoziiert (81). Gemeinsam führen T2DM und Depression zu verschlechterten Exekutivfunktionen (82). Außerdem haben verminderte Serumspiegel von BDNF bei T2DM eine verminderte Gedächtnisleistung zur Folge (83). BDNF dient dem Schutz und Wachstum von Neuronen, vor allem in Cortex und Hippocampus (84). Außerdem verlangsamt er die Reduktion der kognitiven Leistung und es wird vermutet, dass er die Entstehung von Morbus Alzheimer verlangsamen kann (85). Ein Absinken des Spiegels bei T2DM stellt eine mögliche Ursache der globalen Atrophie des Hippocampus dar.

Ein gesteigerter Cholesterolspiegel korreliert mit einem verschlechterten verbalen Gedächtnis bei schizophrenen Patienten. Eine Hypercholesterinämie während des mittleren Alters geht mit verminderten kognitiven Leistungen im hohen Alter einher (86-88). Dazu erleichtert ein erhöhter Cholesterolspiegel die Aggregation von Amyloid β und trägt damit zur Entstehung von Plaques bei (siehe 1.1.3) (89, 90). Zusätzlich führen erhöhte Werte von LDL-Cholesterols und Gesamt-Cholesterols zu einem Verlust der grauen Substanz (91). HDL-Cholesterols ist für den Rücktransport von u.a. LDL-Cholesterols zuständig und wirkt dazu anti-inflammatorisch sowie protektiv für

kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein erniedrigter Spiegel korreliert mit kognitiven Defiziten und einem erhöhten Risiko für Demenz und Morbus Alzheimer (92). Erhöhte TAGs im mittleren Alter gehen ebenfalls mit der Aggregation von Amyloid β und tau-Protein einher (93).

Auch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen der Adipositas können zu kognitiven Defiziten führen. Hypertension gilt als Risikofaktor für kognitive Defizite sowie vaskuläre Demenz (94-96) und führt u.a. zu Schädigungen der weißen Substanz im Gehirn, was jedoch durch eine medikamentöse Einstellung des Blutdruckes verringert werden kann (97).

Als weitere Begleiterkrankung der Adipositas führt das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom zu Verschlechterungen der Exekutivfunktionen durch Hypoxämien und damit verminderter Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff (98, 99). Weiterhin besteht die Vermutung, dass ein Ungleichgewicht zwischen Pro- und Antioxidantien infolge des OSAS und ein dadurch erhöhter oxidativer Stress durch ROS ursächlich für eine verminderte Leistung in neuropsychologischen Tests für Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis und Exekutivfunktionen ist (100).

Auch Lebererkrankungen können einen Grund für kognitive Einschränkungen darstellen. Die Hauptrolle spielt dabei die hepatische Enzephalopathie (HE) infolge einer Leberzirrhose (101). Diese geht wiederum aus einer Fettleber hervor. Bei Probanden mit HE wurde neben verminderter kognitiver Leistung auch erhöhte Inflammationsmarker, wie u.a. IL-6 und TNF α gegenüber Patienten mit Leberzirrhose ohne HE gemessen (siehe 1.1.3) (102).

Auch die soziale Isolation infolge einer Adipositas geht mit Depression und verminderter kognitiver Leistung einher (103). Depression selbst verstärkt die Reduktion der Leistung in unterschiedlichen kognitiven Domänen wie „Gedächtnis“, „Aufmerksamkeit“ und „Exekutivfunktionen“ (82, 104). Dabei ist eine Abnahme des Volumens des Hippocampus die häufigste neurodegenerative Veränderung im Zuge einer Depression (105). Zusätzlich können Störungen des serotonergen Transmittersystems während einer Depression zu Ablagerungen von Amyloid β führen und somit das Risiko für Morbus Alzheimer erhöhen (siehe 1.1.3) (106-108).

Des Weiteren wurden strukturelle Veränderungen des Gehirns infolge der Adipositas festgestellt. Dabei korrelieren erhöhtes Bauchfett (109, 110) sowie Waist hip ratio und BMI (111) mit einem Verlust der grauen Substanz u.a. im Frontallappen, Temporallappen und Hippocampus. Dadurch entstehen kognitive Defizite, u.a. in „Sprache“ und „Exekutivfunktionen“ (112). Als ursächliche Pathomechanismen dafür werden chronische Inflammation, oxidativer Stress und Autophagie der Zellen im Zuge der Adipositas vermutet (109). Auch bestehen bei Adipösen im Vergleich zu

normalgewichtigen Kontrollen eine geringere Diffusionsbewegung und eine geringere Vernetzung im Hinterlappen der Capsula interna, Corona radiata und dem oberen longitudinalen Faszikulus. Dies korreliert mit erhöhter Angst und Depression bei den Probanden (113).

In diesem Abschnitt wurden viele Zusammenhänge zwischen Adipositas sowie ihren Begleiterkrankungen und einer verminderten kognitiven Leistung dargestellt. Durch einen Gewichtsverlust können vermutlich einige der Begleiterkrankungen vermindert oder behoben und dadurch eine Verbesserung der kognitiven Leistung erzielt werden.

1.3 Therapie der Adipositas

1.3.1 Konservative Ansätze

Um einen Gewichtsverlust bei Adipositas zu erzielen, gibt es mehrere Ansätze (114). Zu den konservativen Methoden gehört neben sportlicher Aktivität u.a. die Atkins-Diät mit Low-Carb-Ernährung (60). Diese verlangt allerdings eine hohe Compliance und Disziplin, die viele Patienten nicht aufbringen können. Einige leiden schließlich an einer Essstörung, welche primär therapiert werden muss (siehe 1.1.2). Falls dennoch diese Methode gewählt wurde, ist eine Verhaltenstherapie indiziert, um eine erneute Gewichtszunahme zu vermeiden (115, 116).

Die pharmakologische Therapie stellt eine weitere Form der konservativen Therapie dar. Dabei wird u.a. der Lipase-Inhibitor Orlistat verwendet, welcher die Fettresorption im Darm verringert (117). Auch die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten, wie Liraglutide, sollen durch Senkung des Blutzuckers sowie Appetithemmung zu Einsatz kommen (118).

1.3.2 Bariatrische Chirurgie als effektivste Methode für Gewichtsverlust

Die bariatrische Chirurgie stellt aktuell die effektivste Methode für Gewichtsverlust und Behandlung des metabolischen Syndroms (44) bei schwerer Adipositas dar und wird zunehmend häufiger genutzt (119-122). Nach der S3-Leitlinie zur Chirurgie der Adipositas ist das Ziel bei einer Adipositas Grad III eine Gewichtsabnahme > 20%, bei Grad II > 15% (123).

Nach Leitlinie gelten ein BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$ (Grad III) sowie ein BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ (Grad II) mit Adipositas-typischen Begleiterkrankungen (siehe 1.1.3) seit mehreren Jahren als Indikation für eine operative Therapie. Allerdings übernimmt die Krankenkasse den Eingriff nur, wenn nach einem ärztlich betreuten, multimodalen Therapieprogramm mit Verhaltenstherapie (124) nicht der gewünschte Gewichtsverlust nach der S3-Leitlinie erzielt wurde. In unserer Studie wurde nur ein

Proband aus der KG ausgeschlossen, welcher über 15% Gewicht in sechs Monaten ohne Operation abgenommen hat.

Zu den Kontraindikationen der Intervention zählen u.a. instabile psychopathologische Zustände, Substanzabhängigkeit, maligne Neoplasien, unbehandelte endokrine Ursachen, chronische Erkrankungen, die sich durch katabolen Stoffwechsel verschlechtern sowie Schwangerschaft.

1.3.3 Operationsverfahren

Aktuell sind der Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) mit 45%, die Vertical Sleeve Gastrectomy (VSG) mit 37% und das Magenband mit 10% (2013) die weltweit meist angewandten Verfahren. Diese drei Verfahren wurden auch bei den Probanden in dieser Studie angewandt. Allgemein gewinnt die VSG zunehmend an Bedeutung, während das Magenband weniger zum Einsatz kommt (125). In den USA und Kanada wird am häufigsten die VSG, in Europa der RYGB genutzt (120, 121). Beim RYGB werden durch Verkleinerung des Magens restriktive und durch Verkürzung des Darms malabsorptive Effekte erzielt. Bei der VSG werden nur restriktive Effekte durch Verkleinerung des Magens erzielt (121). Das Magenband ist ein weiteres restriktives Verfahren. Dabei wird ein Band um den Magen gelegt, welches diesen verengt und dadurch die Aufnahme von Essen vermindern soll (126).

Ein Jahr postoperativ wurde ein größerer Gewichtsverlust bei RYGB und VSG gegenüber dem Magenband festgestellt (127). Ein Review von O'Brien et al. aus dem Jahr 2019 zeigt über zehn Jahre nach Operation einen durchschnittlichen Excess Weight Loss von 56,7% bei RYGB, 58,3% bei VSG und 45,9% bei einem Magenband (128). Der Excess Weight Loss gibt den Verlust an Übergewicht an und errechnet sich aus der Abnahme des Gewichts in kg über einem BMI von 25 kg/m². Bei der Betrachtung aller Verfahren wurde ein durchschnittlicher Verlust an Übergewicht von 48,9% erzielt, was einer Abnahme des Körpergewichts von 22,2% entspricht.

1.3.4 Verbesserung der Adipositas-typischen Begleiterkrankungen

Durch Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie verbessern sich auch Begleiterkrankungen der Adipositas. Aus verschiedenen Studien gehen unterschiedliche Ergebnisse hervor. In einer Studie von Alosco et al. sank zwei Jahre nach bariatrischer Chirurgie das Risiko für T2DM um 56%, für Hypertension um 21% und für OSAS um 46% (28). Abu-Abaid et al. zeigten eine Remission von T2DM um 71%, von Hypertension um 71% und von OSAS um 100% nach der Operation mit einem Magenband (129). Nach RYGB wurden deutliche Verbesserungen der endothelialen

Funktion (vermindertes kardiovaskuläres Risiko), der Insulinsensitivität (gemessen am HOMA-Index) und ein Absinken der Inflammationsmarker hs-CRP und IL-6 festgestellt (130). Dazu sank das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle (131). Außerdem konnte sechs Monate nach RYGB ein Rückgang des Amyloid Precursor Proteins (APP), dem Vorläufer des Amyloid β und dessen Bildung beobachtet werden (132). Bariatrische Chirurgie trägt außerdem zur Verbesserung der zentral gesteuerten Kontrolle über das Essverhalten (siehe 1.1.2) bei (13, 133), was bereits im Tiermodell bei Ratten festgestellt wurde (134).

In diesem Abschnitt wird gezeigt, dass im Zuge des Gewichtsverlustes nach bariatrischer Chirurgie auch die Begleiterkrankungen abnehmen, welche in 1.2 beschrieben wurden und häufig mit kognitiven Defiziten korrelieren. Damit gibt es viele mögliche Ansätze für positive Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie sowie den daraus folgenden körperlichen Verbesserungen auf die kognitive Leistung, welche in unserer Studie untersucht werden.

1.4 Bariatrische Chirurgie und Kognition

Zur Untersuchung der Auswirkung von bariatrischer Chirurgie und dem folgenden Gewichtsverlust auf die kognitive Leistung gibt es bisher einige Studien, welche über einen Zeitraum von zwölf Wochen bis maximal 36 Monate nach der Operation durchgeführt wurden. In einer Studie von Rochette et al. (135) traten präoperativ bei 53,4% der Probanden leichte kognitive Beeinträchtigungen auf. Ein Jahr postoperativ betraf dies nur noch 27,3%. Auch bei Gunstad et al. (47) traten zwölf Wochen postoperativ keine kognitiven Defizite gegenüber einer adipösen Kontrollgruppe mehr auf.

In dieser Studie von Gunstad et al. konnten ebenfalls bereits nach zwölf Wochen signifikante Verbesserungen der Domäne „Gedächtnis“ gegenüber einer adipösen KG ohne Eingriff festgestellt werden. Alosco et al. konnten diese Veränderung auch über einen längeren Zeitraum von 24 Monaten aufzeigen (28). Die Verbesserungen gingen mit einem gesunkenen BMI einher. Dabei hatten bei Gunstad et al. die OP-Probanden ohne Hypertension ein besseres Kurzzeitgedächtnis (47). In einer weiteren Studie zeigten Alosco et al. die maximale Verbesserung der Exekutivfunktionen nach 36 Monaten (136).

Reviews über 18 (60), 20 (137) und zehn (138) Studien zeigen Korrelationen zwischen dem Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie und Verbesserungen in den kognitiven Domänen „Aufmerksamkeit“, „Gedächtnis“, „Exekutivfunktionen“ und „Sprache“. Auch fand man dort

Korrelationen zwischen der Abnahme der Begleiterkrankungen der Adipositas und der kognitiven Leistung. So ging die gesteigerte Insulinsensitivität nach zwölf Monaten mit verbesserter Aufmerksamkeit (Zahlenspanne rückwärts und TMT A/B) (139) einher. In einer Studie von Alosco et al. wurden ein gesunkener Leptinspiegel sowie ein gesteigerter Ghrelinspiegel zwölf Monate postoperativ mit verbesserter Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion assoziiert (140). Auch postoperativ gesunkene Werte des Leberenzym Alkalische Phosphatase korrelierten mit verbesserter Aufmerksamkeit, Gedächtnis sowie Exekutivfunktionen, was vermuten lässt, dass auch die Verbesserung der Lebererkrankungen nach der Operation einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistung hat (141). Allerdings konnten Handley et al. mit ihrem Review nach Analyse der Studien keine weiteren Korrelationen zwischen verbesserter kognitiver Leistung und der Abnahme von T2DM, Hypertension sowie OSAS ermitteln (60). Eine Studie von Hawkins et al. zeigt ebenfalls keine Korrelationen zwischen verminderter Inflammation und kognitiver Leistung (30).

1.5 Zielsetzung

Mehrere Studien zeigen Verbesserungen der kognitiven Leistungen nach bariatrischer Chirurgie in mehreren Domänen (28, 47, 60). Allerdings sind die Ursachen und Zusammenhänge dafür noch ungeklärt. Mögliche Ansätze gibt es sehr viele, da im Zuge des Gewichtsverlustes viele körperliche sowie psychische Veränderungen, u.a. hinsichtlich Körperzusammensetzung, Blutparameter (siehe 1.1.2 und 2.5.3), Depressivität eintreten und sich Begleiterkrankungen verbessern, welche mit kognitiven Defiziten einhergehen (siehe 1.3.4).

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob mit dem erwarteten Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie signifikante Verbesserungen der Leistung in den kognitiven Domänen „Gedächtnis“ und „Exekutivfunktionen“ sechs Monate und ein Jahr nach der Operation erzielt werden können. Dazu untersuchten wir die Probanden an drei Zeitpunkten. Dadurch konnten wir die Verläufe der Testwerte betrachten. Wir wollten dabei beobachten, ob Veränderungen bereits nach sechs Monaten oder erst nach einem Jahr eintreten bzw. ob sich die Testwerte zwischen FU1 und FU2 entweder gehalten haben, weiter veränderten oder die Veränderungen wieder zurückgingen. Im ersten Teil prüften wir, ob der erwartete Gewichtsverlust und die körperlichen Veränderungen, u.a. der Körperzusammensetzung und Blutparameter eintraten. Wir vermuteten, dass die kognitive Leistung bei den Probanden der KG ohne Gewichtsverlust und körperliche Veränderungen unverändert bleiben.

Hypothese 1: Die Probanden der IG verbessern sich gegenüber der KG in den Tests der kognitiven Domänen „Gedächtnis“ sowie „Exekutivfunktionen“ sechs Monate und ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie.

Neben Verbesserungen der kognitiven Leistung erwarteten wir Verbesserungen der emotionalen Befindlichkeit bei den Probanden der IG. Dazu untersuchten wir, ob sich u.a. Depressivität, Angstempfinden und Wohlbefinden der Probanden signifikant verbessern.

Hypothese 2: Bei den Probanden der IG verbessern sich die Depressivität, der Angstzustand, sowie das Wohlbefinden gegenüber der KG sechs Monate und ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie.

Wie in der Einleitung unter 1.2 erläutert, zeigen einige Studien bereits Zusammenhänge zwischen verminderter kognitiver Leistung und dem Glukosestoffwechsel, dem Fettstoffwechsel, Entzündungsparametern sowie Depressivität (30, 76, 77, 80, 82, 87, 88, 104). Daher vermuteten wir Zusammenhänge zwischen den Verbesserungen der kognitiven Leistung und den Veränderungen der körperlichen Einflussfaktoren sowie der Abnahme der Depressivität. Da der absolute Gewichtsverlust nach einem Jahr am höchsten war, interessierten wir uns vor allem für die Veränderungen zwischen der Eingangsuntersuchung und dem Follow-Up 2.

Hypothese 3: Zwischen den Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Veränderungen der Blutparameter (Glukosestoffwechsel, Fettstoffwechsel, Entzündungswerte) sowie des emotionalen Befindens bestehen signifikante Korrelationen zum Ende des Untersuchungszeitraumes, betrachtet über ein Jahr zwischen Baseline-Untersuchung und Follow-Up 2.

Auch vermuteten wir Unterschiede hinsichtlich der körperlichen, kognitiven sowie psychologischen Untersuchungen zwischen dem hier angewandten malabsorptiven und restriktiven (RYGB) und den ausschließlich restriktiven (VSG und Magenband) Operationsverfahren, da wir durch den zusätzlich malabsorptiven Effekt beim RYGB einen größeren Gewichtsverlust und auch stärkere hormonelle Veränderungen erwarteten. Damit wollten wir vor allem untersuchen, welches das effektivere OP-Verfahren hinsichtlich der kognitiven und emotionalen Veränderungen ist.

Hypothese 4: Sechs Monate und ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie zeigen sich stärkere Verbesserungen in der Malabsorptionsgruppe bezüglich der physiologischen Parameter, kognitiven Leistung und des emotionalen Befindens als in der Restriktionsgruppe.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Arbeit wurde im Rahmen der longitudinalen, prospektiven Beobachtungsstudie „Verbesserung von kognitiven Funktionen bei Patienten mit Adipositas per magna nach bariatrischer Chirurgie – eine Beobachtungsstudie“ verfasst, welche von April 2011 bis November 2017 im NeuroCure Clinical Research Center von der Arbeitsgruppe Kognitive Neurologie am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. Agnes Flöel und Mitarbeitern durchgeführt wurde.

Dabei wurden Daten von einer IG und einer KG an drei Messzeitpunkten erhoben, welche sich nach dem Termin der bariatrischen Operation bei den Teilnehmern der IG richteten. Die Baseline-Untersuchung (BL) fand vor dem Eingriff, die erste Follow-Up-Untersuchung (FU1) sechs Monate und eine zweite Follow-Up-Untersuchung (FU2) zwölf Monate danach statt. Dadurch hatten wir die Möglichkeit, die Verläufe der Ergebnisse über ein Jahr zu betrachten, da wir durch zwei postoperative Zeitpunkte auch die Ergebnisse von FU1 und FU2 vergleichen konnten. Die Teilnehmer der KG wurden im selben Intervall untersucht. Dabei durften sich die Probanden keiner Operation im Untersuchungszeitraum unterziehen.

Vor Einschluss in die Studie wurden die Probanden schriftlich und mündlich über den Ablauf sowie die Hintergründe der Studie aufgeklärt. Vor Beginn der Baseline-Untersuchung gaben alle Teilnehmer eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme sowie der Erhebung und Auswertung von pseudonymisierten Daten ab. Nach der letzten Untersuchung erhielt jeder eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro.

Bei der Durchführung der Studie wurden die Richtlinien zur medizinischen Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki (Revision aus dem Jahr 2013) befolgt. Die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurde eingehalten. Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/074/11).

2.2 Probanden

Die Probanden dieser Studie wurden rekrutiert aus dem Zentrum für Adipositas und Metabolische Chirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte unter der Leitung von Prof. Dr. J. Ordemann und Dr. Denecke.

Erste Informationen erhielten sie dort in der Sprechstunde. Bei Interesse wurden sie telefonisch kontaktiert und bekamen außerdem ausführliche Teilnehmerinformationen zu den Abläufen zugeschickt. Per Telefon wurden ebenfalls die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt (siehe unten).

Dann wurde ein Termin für die Baseline-Untersuchung vereinbart.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine bestehende Adipositas per magna Grad II oder III mit Indikation zur bariatrischen Chirurgie, nach Konsensempfehlung des National Institute of Health (NIH) von 1991 (Vgl. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas) (123). Grad II entspricht dabei einem BMI ≥ 35 kg/m² mit mindestens einer Adipositas-assoziierten Begleiterkrankung nach erfolgloser, intensivierter konservativer Therapie, Grad III einem BMI ≥ 40 kg/m² bei erfolgloser konservativer Therapie (142).

Die Probanden sollten zwischen 18 und 70 Jahre alt sein, außerdem durften keine schweren, nicht behandelbaren internistischen oder neurologischen Erkrankungen vorliegen. Zur Vermeidung von Verständnisproblemen bei der neuropsychologischen Testung war ein gutes Verständnis der deutschen Sprache ebenfalls Voraussetzung. Im Untersuchungszeitraum sollten die Teilnehmer der KG eine möglichst stabile Körpermasse erhalten und durften nicht mehr als 15% Gewicht in sechs Monaten verlieren. Beim ersten Termin wurde der Mini Mental Status Test (143, 144) zum Ausschluss von kognitiven Beeinträchtigungen durchgeführt. Ein Punktwert von unter 28 hätte zum Ausschluss geführt. Das war aber bei keinem Probanden der Fall.

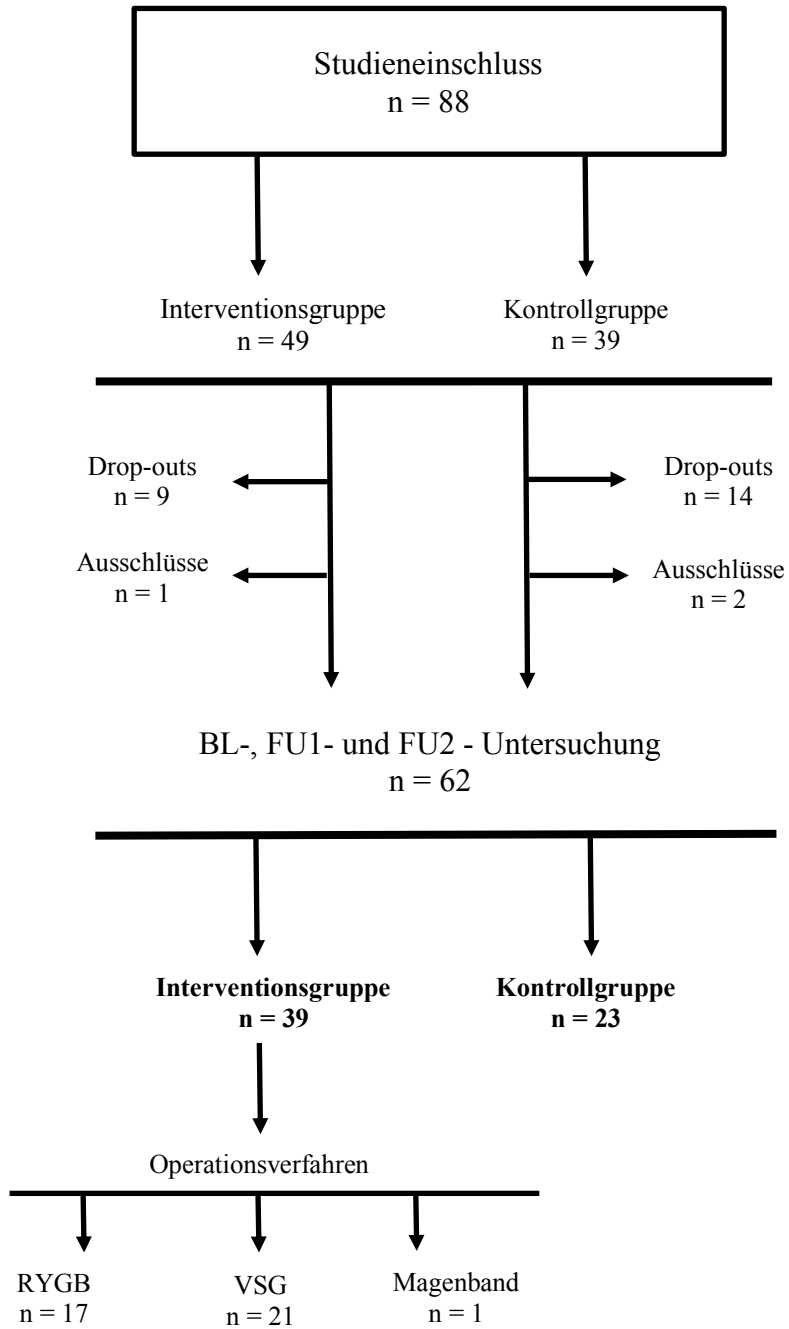
2.4 Studieneinschluss

Insgesamt wurden 88 Probanden rekrutiert, wovon 49 operiert und 39 in die Kontrollgruppe aufgenommen wurden. Ein Grund, warum die Probanden der KG keine OP erhielten, war u.a. eine fehlende Genehmigung eines Antrages auf Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Einige

Probanden entschieden sich auch bewusst gegen den Eingriff. In dieser Arbeit wurden die Daten von 62 Probanden betrachtet, welche zu allen drei Messzeitpunkten teilgenommen haben. 23 Teilnehmer konnten aus zeitlichen oder persönlichen Gründen nicht alle Termine wahrnehmen und waren Drop-outs. Zwei Probanden wurden aufgrund von Verständnisproblemen aufgrund einer anderen Muttersprache ausgeschlossen. Ein Proband der KG nahm in vier Monaten über 20kg ab und wurde deshalb ausgeschlossen.

Von den 62 Probanden gehören 39 zur IG und 23 zur KG. Neben dem Vergleich dieser beiden Gruppen wurden ebenfalls unterschiedliche Operationsverfahren miteinander verglichen. Dazu wurden die Probanden der Interventionsgruppe je nach Operation den Gruppen „Malabsorptives und restriktives Operationsverfahren“ mit 17 Probanden und „Restriktives Operationsverfahren“ mit 22 Probanden zugeordnet. Bei den Probanden der Studie wurden die 3 Verfahren Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) (n = 17), Magenband (n = 1) sowie die Vertical Sleeve Gastrectomy, der „Schlauchmagen“ (n = 21) angewandt. Dabei gilt der RYGB als malabsorptives und restriktives Verfahren und das Magenband sowie die Vertical Sleeve Gastrectomy als restriktive Verfahren (121, 145, 146).

Abbildung 1: Studienablauf



2.5 Untersuchungsablauf

2.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten des NeuroCure Clinical Research Center am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt. Aufgrund einer Nüchtern-Blutentnahme mit anschließender Abholung und Auswertung der Proben wurden die Messungen am Vormittag von Werktagen durchgeführt. Der Ablauf war bei allen Messzeitpunkten identisch. Erst wurden die Probanden befragt und körperlich untersucht. Dazu zählten eine Eigenanamnese, bei der u.a. Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen sowie Dauermedikation erfragt wurden, die Untersuchung von Herz, Lunge, Abdomen sowie die Erfassung eines internistisch-neurologischen Gesundheitsstatus mit Untersuchung der Hirnnerven, Reflexe, Gang, Sprache und allgemeinem Befinden. Dazu wurden die Körpermasse, Körpergröße und am Anfang und Ende der Untersuchung Blutdruck sowie Herzfrequenz gemessen, aus denen der Mittelwert errechnet wurde. Danach wurde mit einem Sonographiegerät die Wanddicke der Arteria Carotis Communis auf beiden Seiten gemessen (147).

2.5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse BIA

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung der Probanden wurde eine Bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt. Dies ist eine nicht-invasive Methode zur Messung von u.a. dem Körperfettanteil (148). In dieser Studie wurde das Multifrequenzsystem BIA-2000-M der Firma Data Input GmbH aus Pöcking verwendet. Dieses misst den elektrischen Widerstand im Körper, welcher je nach Gewebeart unterschiedlich ist. Die ermittelten Werte des Gerätes wurden bei bekannter Größe und Körpermasse mithilfe des Programms Nutri Plus 5.1 (Data Input, 2010) umgerechnet und als Ergebnis die Werte der Körperkompartimente (u.a. Körperfettanteil, Magermasse, Wasseranteil) angegeben (149).

Für die Messung sollte die Blase leer sein, weswegen alle Probanden nochmal zur Toilette gingen. Damit sich alle flüssigen Bestandteile des Körpers in Ruhe befinden, lagen die Probanden in Vorbereitung noch zehn Minuten still auf dem Rücken. Auf die linke Hand sowie den linken Fuß wurden je zwei Elektroden geklebt, welche mit dem Gerät verbunden sind und über elektrische Impulse auf den Körper übertragen werden. Die Messung wurde mit einer Frequenz von 50 Hz durchgeführt.

2.5.3 Blutparameter

Am Ende der körperlichen Untersuchung wurden den Probanden im nüchternen Zustand Blutproben entnommen, welche im Anschluss an das Institut für medizinische Diagnostik Berlin (IMD) geschickt wurden. Ermittelt wurden dabei die Werte für:

- ein kleines Blutbild,
- Glukosestoffwechsel: Nüchtern-Glukose, HbA1c, Nüchtern-Insulin, Homeostasis Model Assessment (HOMA) - Index aus Glukose und Nüchtern-Insulin zur Ermittlung einer eventuell bestehenden Insulinresistenz,
- Fettstoffwechsel: Triacylglyceride, Gesamt-Cholesterol, LDL, HDL, LDL-HDL-Ratio
- Lebermarker: Alanin-Aminotransferase ALAT, Aspartat-Aminotransferase ASAT, Gamma-Glutamyltransferase GGT,
- Nierenmarker: Kreatinin-Werte sowie die Glomeruläre Filtrationsrate,
- Entzündungsmarker: TNF-alpha, Interleukin-6, Hochsensitives C-reaktives Protein hs-CRP,
- Hormone: Leptin,
- Vitamine: Vitamin B12, Folsäure,
- Wachstumsfaktor BDNF.

Der Wachstumsfaktor BDNF sowie das Leptin wurden mit Antikörper basiertem Nachweisverfahren ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) mit passenden ELISA-Kits bestimmt. Bei der Betrachtung von Leptin muss beachtet werden, dass alle Werte, welche die obere Bestimmungsgrenze der verwendeten ELISA-Kits überschritten haben, mit deren Höchstwert (40 ng/ml) in die Datenanalyse eingegangen sind.

Nach Abschluss der medizinischen Untersuchung hatten die Probanden 30 Minuten Pause und konnten etwas essen.

2.5.4 Neuropsychologische Testbatterie

Domäne „Gedächtnis“: VLMT und Zahlenspanne

VLMT

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest ermöglicht die Evaluation von Komponenten des deklarativen Verbalgedächtnisses (Lernleistung, Langzeitkomponente, Konsolidierungsleistung, Wiedererkennungslleistung) (150). Er besteht aus einer Liste mit 15 Wörtern ohne semantischen Zusammenhang. Diese Liste wurde fünfmal langsam, laut vorgelesen. Nach jedem Durchgang sollten die Probanden so viele Wörter, wie ihnen einfielen wiedergeben. Die Reihenfolge spielte dabei keine Rolle. Die Summe der genannten Wörter aus allen fünf Durchgängen ergibt den Wert für die „VLMT Lernleistung“. Danach wurde eine weitere Liste mit 15 neuen Wörtern einmal vorgelesen. Auch hier sollten so viele Begriffe, wie möglich genannt werden. Dieser Versuch diente lediglich der Ablenkung. Im Anschluss wurden die Probanden aufgefordert, die Wörter der ersten Liste noch einmal zu nennen, ohne dass diese nochmal vorgelesen wird. Am Ende der Untersuchung nach 30 Minuten Pause sollten die Wörter ein weiteres Mal ohne Vorlesen aufgezählt werden. Damit wurde der Testwert für die „VLMT Langzeitkomponente“ des deklarativen Gedächtnisses ermittelt. Die „VLMT Konsolidierungsleistung“ errechnet sich aus der Differenz der Werte von Durchgang fünf und Durchgang sieben nach 30 Minuten. Dabei stehen hohe Werte für eine schlechte Konsolidierungsleistung. Am Ende wurde eine Liste mit 50 Wörtern vorgelesen, welche die 15 Wörter aus der ersten Liste sowie die 15 Wörter aus der Liste, welche zur Ablenkung dienen sollte und dazu 20 weitere Wörter enthielt. Diese sind phonetisch und semantisch mit den Wörtern der Listen verwandt. Die Probanden sollten dabei die Wörter aus der ersten Liste wiedererkennen. Die Differenz aus richtig wiedererkannten und falsch erkannten Wörtern ergab den Testwert für die „VLMT Wiedererkennungslleistung“ (150, 151). Um einen Lerneffekt zu verhindern, wurden drei verschiedene Versionen randomisiert angewendet, sodass jeder Proband nur einmal dieselbe Version des VLMT bearbeitete.

Zahlenspanne (152, 153)

Bei diesem Versuch, auch „Digit span“ genannt, wurden den Testpersonen mehrere Zahlenreihen vorgelesen, in jeder Runde zwei Reihen, beginnend mit drei Zahlen. In jeder Runde kam pro Reihe eine Zahl hinzu, bis diese acht Stellen enthielten. Hier sollten die Probanden die Zahlenspanne in der exakten Reihenfolge wiedergeben. Pro richtiger Zahlenreihe gab es einen Punkt. Konnte in einer Runde keine der beiden Zahlenreihen exakt wiedergegeben werden, wurde der Versuch

vorzeitig beendet und die Summe der Punkte errechnet. Dabei konnten in sechs Runden maximal zwölf Punkte erreicht werden. Dasselbe wurde dann noch einmal durchgeführt mit der Aufgabe, die Zahlenreihe exakt rückwärts wiederzugeben, beginnend mit zwei Zahlen bis die Reihen sieben Stellen enthielten. Auch hier konnten maximal zwölf Punkte erreicht werden.

Domäne „Exekutivfunktionen“: Regensburger Wortflüssigkeitstest, Trailmaking Test, Stroop-Test

Regensburger Wortflüssigkeitstest (154)

Dieser Test dient der Ermittlung der verbalen Flüssigkeit von Probanden. Die Testpersonen wurden gebeten, in einer Minute so viele Wörter, wie ihnen einfielen, aus einer bestimmten Kategorie zu nennen, zum Beispiel Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S oder P, oder Vornamen, Tiere und Lebensmittel. Nicht gezählt wurden dabei Wiederholungen von Wörtern sowie Wörter mit demselben Wortstamm und Eigennamen. Bei der Berechnung der Composite Scores (siehe 2.6) ergab sich die phonematische Flüssigkeit aus dem Mittelwert aus S- und P-Wörtern und die semantische Flüssigkeit aus dem Mittelwert für Tiere und Vornamen.

Trailmaking Test (155)

Der Trailmaking Test B untersucht das Task-Switching, also die Fähigkeit, Aufgaben zu wechseln. Bei Versuch A sollten die Zahlen 1 bis 25, welche auf einem Blatt Papier verstreut waren, in der richtigen Reihenfolge verbunden werden. Testwert war die gemessene Zeit. Versuch B war etwas komplizierter. Dabei wurden die Zahlenreihe und das Alphabet verknüpft und die Probanden sollten die Zahlen 1 bis 13 abwechselnd mit den Buchstaben A bis L nach dem Muster 1-A-2-B-3-C- usw. verbinden. Testwert war auch hier die Zeit in Sekunden. Der Untersucher hat die Probanden auf Fehler hingewiesen, welche sofort korrigiert werden sollten. Dadurch verlängerte sich die benötigte Zeit und Fehler fließen somit indirekt in das Testergebnis ein. Dieser Test ermöglicht Rückschlüsse auf Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und psychomotorische Geschwindigkeit (fontalhirnbezogene Fähigkeiten) (156).

Stroop-Interferenz-Test

Mit diesem Test werden die Selektivität bzw. die Inhibitionskontrolle untersucht. Dabei wurden dem Probanden drei Tafeln vorgelegt. Auf der Tafel der ersten Runde standen in zufällig angeordneter Reihenfolge die Farben Blau, Gelb, Rot und Grün in schwarzer Druckfarbe geschrieben. Der Proband sollte die insgesamt 72 Wörter so schnell wie möglich und fehlerfrei

vorlesen. Bei einem Fehler wurden die Probanden darauf hingewiesen und sollten diese direkt korrigieren. Die gemessene Zeit in Sekunden war das Testergebnis. In der zweiten Runde bestand die Tafel aus 72 Farbbalken in den oben genannten Farben. Diese sollten ebenfalls so schnell wie möglich und fehlerfrei vorgetragen werden. In Runde drei wurde die Interferenzleistung (exekutive Funktion) ermittelt. Dabei standen die Farben wieder als 72 Wörter auf der Tafel. Allerdings wichen die Bezeichnung und die Farbe voneinander ab. In diesem dritten Versuch musste der Proband bei zwei konkurrierenden Reizen den dominanten Reiz, das Wort, unterdrücken und stattdessen die Druckfarbe nennen (157).

2.5.5 Fragebögen

Die Fragebögen wurden entweder direkt im Anschluss an die neuropsychologische Testung oder zeitnah zu Hause ausgefüllt und zugeschickt.

PANAS positiv und negativ

Der Positive and Negative Affect Schedule ist ein Fragebogen zur Erfassung des aktuellen Befindens. Der Bogen besteht aus 20, je zehn positiven und zehn negativen Items. Beispiele für positive Items sind „Begeistert“, „Aufmerksam“, „Interessiert“. Negative Items sind z. B. „Ängstlich“, „Bekümmert“ und „Gereizt“. Für jedes Item soll sich der Proband selbst einer Stufe von 1 „gar nicht“ bis 5 „äußerst“ zuordnen. Bei je zehn Items ergeben sich Summenscores zwischen fünf und 50 Punkten. Ein hoher Wert lässt dabei auf eine hoch positive bzw. hoch negative Affektivität schließen (158).

State-Trait-Angst-Inventar

Das State-Trait-Angst-Inventar besteht aus zwei Fragebögen mit je 20 Items. Dabei dient der „State Angst“ der Einschätzung von Angst als aktuellem Zustand und der „Trait Angst“ von Angst als Persönlichkeitsmerkmal (159).

State Angst erfragt die aktuelle Wahrnehmung von Angst. Dabei sind zehn Fragen mit Angst (z.B. „Ich bin bekümmert“) und zehn mit Angstfreiheit (z.B.: „Ich bin zufrieden“) assoziiert. Dabei sollte der Proband angeben 1: „überhaupt nicht“, 2: „ein wenig“, 3: „ziemlich“, 4: „sehr“.

Trait Angst erfragt Angst als eine konstante Veranlagung. Dabei sind 13 Fragen mit Angst und sieben mit Angstfreiheit assoziiert. Hier sollte der Proband mit 1: „fast nie“, 2: „manchmal“, 3: „oft“ oder 4: „fast immer“ antworten. Bei der Errechnung der Summenscores führt man eine

Umpolung der Werte für Angstfreiheit durch, welche sich aus 5 minus „angekreuzter Wert“ ergibt. Je höher der Score ist, desto stärker ist die bestehende Angstsymptomatik. Bei der Auswertung werden primär nur Veränderungen der State Angst erwartet, da Trait Angst als Persönlichkeitsmerkmal gleich bleiben sollte (160).

Becks Depressions-Inventar

Becks Depressions-Inventar ist ein Fragebogen zur subjektiven Selbstbeurteilung der depressiven Symptomatik mit 21 Fragen. Die Probanden bewerteten dabei ihre depressive Symptomatik in den letzten 2 Wochen anhand einer 4-Punkte-Skala von 0 - „keine Beschwerden“ bis 3 - „starke Beschwerden“. Die Punkte aller Fragen werden addiert und es ergaben sich mögliche Summenscores von 0 bis 63 Punkte. Ab 14 Punkten spricht man von einer leichten Depression, ab 20 von einer klinisch relevanten Depression (161). Bei der Auswertung wurden in dieser Studie die Fragen R (Appetit) und S (Gewichtsabnahme) nicht berücksichtigt, da vor allem in der IG möglicherweise durch den erwünschten Gewichtsverlust und die Appetitminderung falsch hohe Werte für Depression ermittelt würden, welche tatsächlich in Zusammenhang mit dem Therapieerfolg stehen.

Short Form 12

Der Short Form 12 (SF-12) Gesundheitsfragebogen dient der Erfassung der subjektiv empfundenen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (162). Zwölf Items erfragen u.a. subjektives körperliches sowie psychisches Wohlbefinden, den körperlichen Zustand und das Sozialleben der Probanden.

Bei der Auswertung erfolgt eine getrennte Errechnung der körperlichen und psychischen Summenskala von 0 bis 100. Je höher der Wert ist, desto besser ist das allgemeine Wohlbefinden der Testperson.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test

Der MWT-B dient der Messung der kristallinen Intelligenz (163) und besteht aus 37 Zeilen mit je fünf Wörtern. Pro Zeile existiert aber nur ein Wort, vier sind frei erfunden. Der Proband soll jeweils das richtige Wort markieren. Somit sind maximal 37 Punkte zu erreichen. Dieser Test wurde nur bei der BL durchgeführt.

Freiburger Questionnaire on Physical Activity

Der FKA ist ein Fragebogen zu Ermittlung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens (164). Erfasst werden Alltagsaktivitäten, die körperliche Aktivität erfordern, wie Gehen, Einkaufen, Gartenarbeit, Tanzen und Sport und die jeweilige Zeit in Stunden, die der Proband dafür pro Woche aufbringt. Der Energieaufwand kann mithilfe des metabolisch äquivalenten Werts der jeweiligen Aktivität errechnet werden (165). Multipliziert man die Zeit mit diesem Wert und addiert alle Werte der einzelnen Aktivitäten, ergibt sich daraus der Gesamtenergieaufwand (FKA-Testwert).

2.6 Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programmes SPSS 23.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) der Firma IBM durchgeführt. Die demografischen Daten wurden mittels T-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet. Für nominale Daten, wie das Geschlecht, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Um in der Auswertung einen Bezug zwischen körperlichen Veränderungen und den Verbesserungen der kognitiven Leistungen sowie dem psychischen Befinden in der IG gegenüber der KG herstellen zu können, wurden vor der Analyse der einzelnen Hypothesen die Entwicklungen des körperlichen Zustandes (Körpermasse, Körperfett, Vitalwerte) und der Blutparameter im Gruppenvergleich betrachtet. Bei der Bestimmung des Leptins und des BDNF lagen einige Werte außerhalb des Messbereichs der ELISA-Kits. Da es sich dabei allerdings nicht um Messfehler handelt, wurde für die statistische Auswertung näherungsweise der oberste bzw. unterste Wert des Messbereichs für alle außerhalb dessen liegenden Werte angenommen.

Zur Beantwortung der Hypothesen 1 und 4 wurden die Ergebnisse der unter 2.5.4. erläuterten neuropsychologischen Tests ausgewertet. Um die Ergebnisse der einzelnen Tests zur Einschätzung der kognitiven Leistung der Domänen „Gedächtnisleistung“, „exekutive Funktionen“ und „sensomotorische Geschwindigkeit“ zusammenzufassen, wurden Composite Scores (CS) nach van de Rest errechnet (166). Dazu wurden die Variablen in SPSS Z-transformiert. Die Berechnung der Scores ergibt sich wie folgt:

- Exekutivfunktionen = $(z \text{ phonematische Flüssigkeit} + z \text{ semantische Flüssigkeit} - z \text{ TMT} ((\text{Teil B} - \text{Teil A}) / \text{Teil A}) - z \text{ STROOP} (\text{Teil 3} - (\text{Teil 1} + \text{Teil 2}/2))) / 4$

- Gedächtnis = $(z \text{ VLMT Lernleistung} + z \text{ VLMT Langzeitkomponente} + z \text{ VLMT Wiedererkennen} + z \text{ Zahlenspanne rückwärts}) / 4$
- Sensomotorische Geschwindigkeit = $(- z \text{ TMT Teil A} - z \text{ STROOP Teil 1} - z \text{ STROOP Teil 2}) / 3$.

Zur Beantwortung der Hypothesen 1 und 4 wurden Gruppen*Zeit-Interaktionen mithilfe einer 2 (Faktor Gruppe: IG vs. KG) x 2 (Faktor Zeit: BL – FU1 vs. FU1 – FU2) – Messwiederholungs – Covarianzanalyse (ANCOVA) berechnet, welche die Entwicklungen der Messergebnisse in beiden Gruppen (IG vs. KG) über die Zeiträume zwischen BL und FU1 sowie FU1 und FU2 betrachtet. Zur Berechnung wurden die abhängigen Variablen aus den Differenzen der Testwerte zwischen BL und FU1 sowie FU1 und FU2 gebildet. Vor der Durchführung wurden die einzelnen Variablen auf Normalverteilung geprüft. War der Betrag der Schiefe dabei größer als 1, wurden die Variablen rangtransformiert und damit die ANCOVA, mit der Gruppe als Zwischensubjektfaktor und den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Testergebnis“, durchgeführt. Für die körperlichen Veränderungen und die Beantwortung der Hypothese 2 wurde eine 2 (Faktor Gruppe: IG vs. KG) x 3 (Faktor Zeit: BL vs. FU1 vs. FU2) – Messwiederholungs – Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Dabei dienten die Werte der einzelnen Zeitpunkte als abhängige Variablen. Diese wurden vor der Berechnung ebenfalls rangtransformiert, sofern der Betrag der Schiefe größer 1 war.

Für die Betrachtungen von Veränderungen über die Zeit innerhalb der Gruppen wurden T-Tests für verbundene Stichproben genutzt. Dabei wurden immer nur je 2 Messzeitpunkte miteinander verglichen. Die demografischen Daten, physiologische Werte, Werte aus den Fragebögen und neuropsychologische Testergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) basieren auf 2-seitigen Signifikanztests. Die Wahrscheinlichkeiten wurden nach Greenhouse-Geisser geprüft, falls das Kriterium der Sphärizität nicht erfüllt war. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Dazu wurde η_p^2 (partielles Eta-Quadrat) als Maß für die Effektstärke angegeben.

Um die Hypothese 3 zu beantworten, wurden Zusammenhänge zwischen physiologischen (Gewichtsverlust, Blutparameter) und kognitiven sowie psychologischen Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten BL und FU2 mittels bivariater Korrelationsanalysen untersucht. Es wurde nicht für die Anzahl von Tests korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

3.1.1 Demografische Daten, physiologische und psychologische Parameter bei Eingangsuntersuchung

Bei der Eingangsuntersuchung wurden keine signifikanten demografischen Unterschiede zwischen der IG und KG in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildungszeit sowie die physiologischen Parameter Körpermasse, Körperfettanteil, Nüchtern-Glukose und Blutdruck festgestellt. Die Testpersonen beider Gruppen hatten im Durchschnitt hypertensive Blutdruckwerte sowie eine Hyperglykämie. Der Frauenanteil war in der IG mit 69,2% um 8,3% höher als in der KG. Lediglich der BMI war mit einer Differenz von 3,5 kg/m² in der IG signifikant höher ($p = ,004$). Laut Becks Depressionsinventar zeigten beide Gruppen im Durchschnitt eine Tendenz zu einem leicht depressiven Zustand (Mittelwerte: IG = 12,97, KG = 14,32, $p = ,593$). Auch beim FKA und MWT-B zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe bei Eingangsuntersuchung

Eingangsuntersuchung	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p ²
	n = 39	n = 23	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Alter (Jahre)	46,41 ± 10,74	45,91 ± 10,72	,861
Frauenanteil (%)	27 (69,2%)	14 (60,9%)	,502 ²
Körpermasse (kg)	141,24 ± 29,57	129,00 ± 19,90	,083
BMI (kg/m ²)	49,27 ± 7,81	43,77 ± 5,43	,004
Bildungszeit (Jahre)	15,19 ± 3,84	15,00 ± 2,4	,830
Nüchtern-Glukose (mg/dL)	127,54 ± 63,34	121,82 ± 36,48	,699
Blutdruck systolisch (mmHg)	138,20 ^c ± 13,69	132,84 ^d ± 16,04	,193
Blutdruck diastolisch (mmHg)	89,39 ^c ± 9,90	89,75 ^d ± 14,14	,913
MWT-B	29,69 ± 3,15	29,26 ± 3,73	,628
BDI	12,97 ^a ± 9,36	14,32 ^e ± 7,73	,593
FKA	2,63 ^b ± 1,50	2,67 ^f ± 1,53	,931

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

² Chi-Quadrat Test

^a n = 37, ^b n = 35, ^c n = 32, ^d n = 22, ^e n = 19, ^f n = 18

3.1.2 Gruppenvergleich zu körperlichen Veränderungen und Blutparametern

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse der beiden Gruppen von allen drei Messzeitpunkten mit der Untersuchung auf Gruppen*Zeit-Interaktionen sowie signifikante Veränderungen über die Zeit beim Innergruppenvergleich zwischen den einzelnen Zeitpunkten dargestellt.

Dabei ergaben sich signifikante Gruppen*Zeit-Interaktionen über den gesamten Zeitraum von einem Jahr für Körpermasse, BMI, Körperfettanteil ($p = <,001$) und den systolischen Blutdruck ($p = ,005$). Lediglich der diastolische Blutdruck ergab keinen signifikanten Effekt, da dieser in beiden Gruppen gesunken ist.

Beim Innergruppenvergleich wurden Effekte über die Zeit von BL und FU1 (1→2), FU1 und FU2 (2→3) also jeweils die Veränderungen für sechs Monate und von BL und FU2 (1→3) für Langzeiteffekte über ein Jahr ermittelt.

Dabei fällt auf, dass sich in den ersten sechs Monaten in der IG alle dargestellten physiologischen Parameter (Körpermasse, BMI, Körperfettanteil, Blutdruck) signifikant veränderten und sich dieser Effekt auch über ein Jahr ergab. Laut BMI sank im Durchschnitt der Grad der Adipositas von III auf II (1). Die Veränderungen von Körpermasse, BMI und Körperfettanteil waren auch im Zeitraum zwischen FU1 und FU2 signifikant. In der KG ergaben sich hier während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen. Die Probanden dieser Gruppe nahmen über ein Jahr im Durchschnitt 3,27 kg zu und der BMI stieg um 1,01 kg/m².

Bei fast allen Blutparametern ergaben sich signifikante Gruppen*Zeit-Interaktionen. Das gilt für die Nüchtern-Glukose, den HbA1c, alle Leberwerte (ASAT, ALAT, GGT), die LDL/HDL-Ratio und die Triacylglyceride, die Hormone Leptin und Insulin, den HOMA-Index, die Entzündungswerte CRP, TNF α , IL-6 sowie den BDNF. Auch die Gerinnungswerte, welche sich in der IG nicht über den gesamten Zeitraum verbesserten, wiesen Gruppen*Zeit-Interaktionen auf, da sich die KG verschlechterte. Nur das Cholesteroll zeigte keinen signifikanten Effekt zwischen den Gruppen über ein Jahr.

Auch bei den Blutparametern waren viele Veränderungen über die Zeit in der IG zu erkennen, vor allem in den Zeiträumen zwischen BL und FU1 sowie BL und FU2. Das betraf die Werte für Nüchtern-Glukose, die Leberwerte ASAT und ALAT, Insulin, den HOMA-Index, die Entzündungswerte CRP sowie TNF α und den BDNF. Zusätzlich für den Zeitraum von FU1 zu FU2 zeigten sich signifikante Effekte in der IG für den HbA1c, die LDL/HDL-Ratio, das Hormon

Leptin sowie das CRP. Dabei fällt auf, dass die Nüchtern-Glukose nach Klassifikation im Durchschnitt über ein Jahr von einem hyperglykämischen Wert fast auf einen Normwert <100 mg/dl sank. Auch der HbA1c sank auf unter 6,5 % und damit auf einen nicht diabetischen Zustand (167).

Der Wert für das Gesamt-Cholesterol verbesserte sich nur zwischen BL und FU1 ($p = ,026$), welcher bereits nach sechs Monaten unter 190 mg/dL sank. Zwischen FU1 und FU2 stieg der Wert wieder um 3,45 mg/dL. Das traf auch bei den Triacylglyceriden und beim Quick zu. Die GGT veränderte sich zwischen FU1 und FU2 ($p = ,044$) sowie über ein Jahr ($p = ,003$) signifikant. Lediglich die INR zeigte keine Verbesserungen.

Während sich in der IG die meisten Blutparameter signifikant veränderten, gab es in der KG nur wenige Veränderungen. Zwischen BL und FU1 war das beim HbA1c ($p = ,026$), dem Quick ($p = ,002$) sowie der INR ($p = ,002$) der Fall. Allerdings verschlechterten sich die Gerinnungswerte Quick und INR signifikant. Der Effekt hielt sich beim Quick und der INR über ein Jahr (jeweils $p = ,001$). Der Wert für HbA1c stieg zwischen FU1 und FU2 wieder um 0,26 % an und näherte sich damit dem Wert bei der Eingangsuntersuchung. Das Hormon Leptin sank in den letzten sechs Monaten signifikant von 16,98 ng/mL auf 10,21 ng/mL ($p = ,024$).

Tabelle 2: Physiologie und Blutparameter von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Physiologie	Interventionsgruppe n = 39			Innergruppen- vergleiche			Kontrollgruppe n = 23			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			p ²	η _p ²	F
	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3			
Körperlich															
Körper- masse (kg)	141,24 29,57	111,93 25,55 ^a	104,22 27,87	<,001	<,001	<,001	129,00 19,91	131,04 20,91	132,27 23,84	,145	,058	,273	<,001	,568	83,47
BMI (kg/ m ²)	49,27 7,81	39,13 7,34 ^a	36,26 8,07	<,001	<,001	<,001	43,77 5,43	44,33 5,31	44,78 6,20	,252	,089	,247	<,001	,643	106,21
Körperfett (%)	46,62 9,47	40,55 7,94 ^a	37,01 8,15 ^e	<,001	<,001	<,001	44,45 8,16	44,15 7,89 ^k	45,13 7,76	,815	,399	,213	<,001	,304	23,17
Blutdruck systolisch (mmHg)	138,20 13,69 ^g	129,19 12,90 ^g	128,06 13,56 ^d	<,001	<,001	,880	132,84 16,04 ^l	129,84 12,83 ^k	134,41 10,83 ^k	,255	,589	,051	,005	,109	5,85
Blutdruck diastolisch (mmHg)	89,39 9,90 ^g	84,18 10,42 ^h	82,40 9,44 ^d	,002	<,001	,271	89,75 14,14 ^l	88,31 9,56 ^l	85,89 13,90 ^k	,466	,071	,263	,085	,053	2,58
Blutparameter															
Glukose (mg/dL)	127,54 63,34	111,51 41,45	103,03 17,74	,011	,005	,179	121,82 36,48 ^k	118,50 20,04 ^k	126,32 34,19 ^k	,351	,985	,190	,002	,127	8,16
HbA1c (%)	6,29 1,09	5,90 1,09	5,75 0,91	<,001	<,001	,031	6,24 1,01 ⁿ	5,87 0,76	6,13 1,00 ^k	,026	,365	,087	,005	,094	6,02
ASAT (U/L)	31,72 15,34	23,46 10,85	22,62 7,38	,003	<,001	,580	27,52 5,68	27,05 5,75 ^k	29,14 9,00 ^l	,875	,271	,244	,002	,105	6,84
ALAT (U/L)	40,90 24,60	25,21 15,53	23,41 10,99	<,001	<,001	,395	36,17 12,79	38,73 15,24 ^k	38,48 17,71 ^l	,246	,153	,944	<,001	,195	14,01
GGT (U/L)	39,62 21,58	30,54 46,20	25,05 33,99	,133	,003	,044	41,43 31,01	39,36 22,09 ^k	50,52 51,69 ^l	,839	,118	,216	<,001	,280	22,60
Cholesterol (mg/dL)	194,79 36,47	181,05 38,74	184,46 37,15	,026	,086	,452	190,26 37,81	185,77 35,25 ^k	192,52 35,80 ^l	,371	,769	,840	,511	,011	,65
LDL/HDL- Ratio	2,63 0,83	2,36 0,68	2,15 0,78	,017	<,001	,008	2,75 1,31	2,53 0,94 ^k	2,61 0,8 ^l	,174	,296	,094	,045	,054	3,31
TAG (mg/dL)	165,97 75,49	123,62 39,82	134,49 114,73	,001	,126	,487	148,61 53,22	152,05 69,22 ^k	151,76 48,99 ^l	,666	,699	,213	,002	,108	6,99

Leptin (ng/mL)	24,30 12,44 ^e	13,60 12,27 ^d	9,05 9,99 ^e	<,001	<,001	,014	13,97 10,33 ^m	16,98 12,53 ^p	10,21 4,92 ^q	,057	,332	,024	<,001	,232	12,38
Insulin (μU/mL)	29,26 19,64	12,76 7,76	11,77 8,71	<,001	<,001	,354	24,90 18,14	27,13 13,61 ^k	25,91 13,65 ^l	,362	,816	,770	<,001	,373	33,94
HOMA	9,02 7,11	3,41 2,29	3,18 2,73	<,001	<,001	,473	7,85 6,81	8,38 4,68 ^l	8,55 5,31 ^l	,787	,719	,669	<,001	,309	24,65
Quick	105,81 17,67 ^c	100,37 14,46 ^a	102,26 14,99	,019	,233	,232	104,77 14,52 ^k	112,83 14,19	115,23 14,37 ^k	,002	,001	,467	<,001	,203	13,73
INR	0,98 0,11 ^c	1,01 0,11 ^a	1,00 0,10	,085	,323	,317	0,98 0,84 ^k	0,94 0,08	0,93 0,07 ^k	,002	,001	,471	<,001	,207	14,07
CRP (mg/L)	12,65 11,69	7,06 7,90	3,88 4,10	<,001	<,001	,003	8,68 7,22	9,68 8,68 ^k	8,74 6,19 ^l	,459	,960	,267	<,001	,249	18,89
TNFα (pg/mL)	10,20 3,93	8,47 3,7 ^a	8,44 3,89	,007	,013	,884	7,59 2,22	7,87 2,69 ^k	8,36 2,64 ^k	,580	,227	,690	,018	,069	4,22
IL-6 (pg/mL)	3,59 1,76	2,78 1,03 ^a	2,48 0,84	,001	<,001	,141	2,92 0,99	3,41 1,58 ^k	4,55 6,64 ^k	,106	,255	,393	,001	,120	7,77
BDNF (pg/mL)	4116,7 2518,5 ^d	2424,3 2242,3 ^f	2976,6 2036,1 ^e	<,001	,027	,491	2525 1971,5 ^m	2086,3 1312,9 ^p	3175,4 2058,2 ^q	,750	,274	,134	,038	,086	3,77

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x3 Messwiederholungs-ANOVA

^a n = 38, ^b n = 37, ^c n = 36, ^d n = 35, ^e n = 34, ^f n = 33, ^g n = 32, ^h n = 30, ^k n = 22, ^l n = 21, ^m n = 20, ⁿ n = 19, ^o n = 18, ^p n = 17, ^q n = 16

3.1.3 Auswertung zu Hypothese 1: Neuropsychologische Testergebnisse im Gruppenvergleich

Bei der neuropsychologischen Untersuchung der Domäne „Gedächtnis“ zeigten sich keine Gruppen*Zeit-Interaktionen. Es zeigte sich aber ein signifikanter Effekt über die Zeit in der IG zwischen FU1 und FU2 bei der Konsolidierungsleistung ($p = ,044$). Allerdings verschlechterten sich die Probanden nach sechs Monaten um 0,64 Punkte und verbesserten sich dann wieder um 0,61. Auf ein Jahr betrachtet verschlechterten sie sich also um 0,03 Punkte. Die KG verbesserte sich nach sechs Monaten, jedoch nicht signifikant ($p = ,158$) und verschlechterte sich zwischen FU1 und FU2 nur um 0,03 Punkte.

Bei der Untersuchung der Exekutivfunktionen ergaben sich keine signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktionen im TMT A und B. Die Probanden der IG verbesserten sich stark im TMT B zwischen BL und FU1. Effekte über die Zeit zeigten sich jedoch nur für die KG zwischen FU1 und FU2 beim TMT A ($p = ,046$) und B ($p = ,037$). Beim TMT A zeigte sich auch langfristig eine signifikante Verbesserung zwischen BL und FU2 ($p = ,009$).

Auch im Stroop-Interferenz-Test ergab sich keine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion, jedoch ließ sich eine Tendenz zu einer Verbesserung in der IG erkennen ($p = ,067$). Dabei hatte das Baseline-Ergebnis einen signifikanten Einfluss auf die Interaktion der Gruppen ($p = ,010$). Die Probanden der IG waren bei der FU1 8,62 s schneller als bei der BL ($p = ,001$). Allerdings verschlechterten sie sich zur FU2 wieder um 3,85 s. Der Effekt über ein Jahr blieb aber signifikant ($p = ,010$). Die Ergebnisse der KG veränderten sich nicht signifikant.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Der Verlauf der Ergebnisse beim Stroop-Interferenz-Test zu den einzelnen Zeitpunkten in beiden Gruppen wird noch einmal in Abbildung 2 dargestellt. Die Boxplots werden durch die höchsten sowie niedrigsten Werte begrenzt. Der schwarze Balken stellt den Median dar und der Bereich zwischen erstem und drittem Quartil ist farblich unterlegt. Die Werte der „Ausreißer“ außerhalb des 10-Prozent-Quantils sind mit einzelnen Punkten bzw. Sternen dargestellt.

Tabelle 3: Neuropsychologische Untersuchung von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

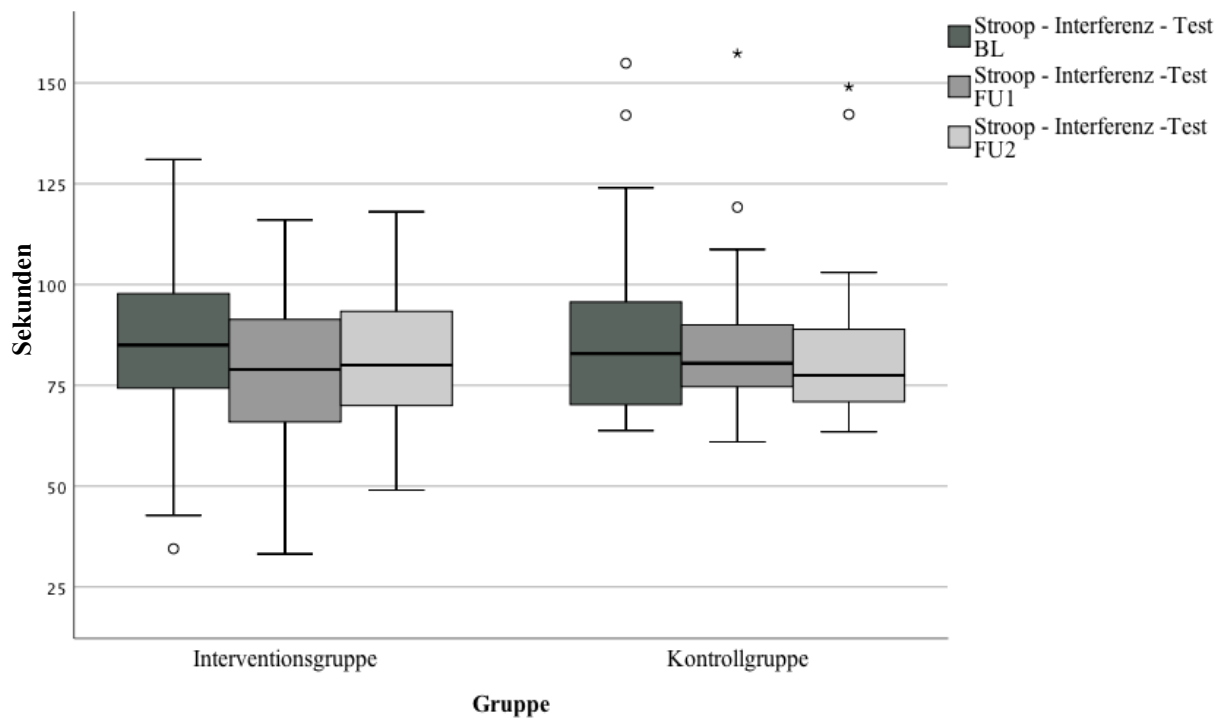
Neuropsychologische Untersuchung	Interventionsgruppe n = 39			Innergruppen- vergleiche			Kontrollgruppe n = 23			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			p ²	η _p ²	F
	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3			
Gedächtnis															
VLMT	56,10	56,67	55,26	,671	,535	,217	56,78	57,91	58,00	,506	,594	,962	,757	,002	,10
Lernleistung	10,61	10,13	9,38				9,39	7,57	9,15						
VLMT	11,92	11,41	11,56	,289	,392	,686	11,65	12,61	12,39	,174	,285	,648	,169	,032	1,94
Langzeitkomponente	2,91	3,19	3,32				3,04	2,52	2,08						
VLMT	1,51	2,15	1,54	,094	,941	,044	2,04	1,13	1,17	,158	,066	,936	,119	,041	2,50
Konsolidierung	1,95	2,03	2,02				2,06	1,96	1,64						
VLMT	13,10	13,18	13,23	,854	,793	,886	13,52	13,52	13,04	1	,382	,217	,579	,005	,31
Wiedererkennung	2,88	2,27	2,12				1,93	1,44	1,85						
Zahlenspanne	6,77	6,79	6,28	,941	,212	,179	7,39	7,17	7,13	,719	,572	,934	,789	,001	,07
rückwärts	2,06	1,88	1,67				1,83	2,23	1,58						
Exekutive Funktionen															
TMT A	29,25	28,68	27,19	,739	,127	,245	32,77 ^a	32,22	27,99	,589	,009	,046	,545	,006	,37
	10,95	8,44	9,03				10,46	14,30	8,64						
TMT B	76,47	61,93	64,32	,152	,260	,333	72,32 ^a	73,40 ^a	70,57	,828	,670	,037	,404	,013	,71
	63,07	16,39	27,60				21,17	31,34	38,24						
Stroop- Interferenz-Test	87,20	78,58	82,43	,001	,010	,057	88,69 ^a	85,36	84,38	,311	,133	,661	,067	,058	3,50
	20,58	18,10	15,93				24,40	20,74	21,69						

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x2 Messwiederholungs-ANCOVA mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Ergebnis“

^a n = 22

Abbildung 2: Stroop-Interferenz-Test von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe



Die Composite Scores fassen jeweils die Ergebnisse mehrerer Tests zusammen, anhand dessen Aussagen über Veränderungen von gesamten kognitiven Domänen getroffen werden können (siehe 2.6). Für die Domänen „Gedächtnis“ sowie „sensorische und motorische Schnelligkeit“ zeigten sich weder Gruppen*Zeit-Interaktionen noch Veränderungen innerhalb der Gruppen. Da der Composite Score für „Exekutivfunktionen“ in der OP-Gruppe tendenziell zwischen BL und FU1 stieg und dann zur FU2 wieder leicht sank, während er in der KG über den gesamten Zeitraum sank, zeigte sich ein Trend zur signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktion ($p = ,089$), wie in Abbildung 3 verdeutlicht wird. Dabei war der Mittelwert zur FU2 höher als zur BL. Die Probanden der IG verbesserten sich also tendenziell. Es ergaben sich keine signifikanten Effekte über die Zeit beim Innergruppenvergleich.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

In Abbildung 3 werden die Ergebnisse der einzelnen Zeitpunkte für beide Gruppen dargestellt. Die Boxplots in werden durch die höchsten sowie niedrigsten Werte begrenzt. Der schwarze Balken stellt den Median dar und der Bereich zwischen erstem und drittem Quartil ist farblich unterlegt. Die Werte der „Ausreißer“ außerhalb des 10-Prozent-Quantils sind mit einzelnen Punkten bzw. Sternen dargestellt.

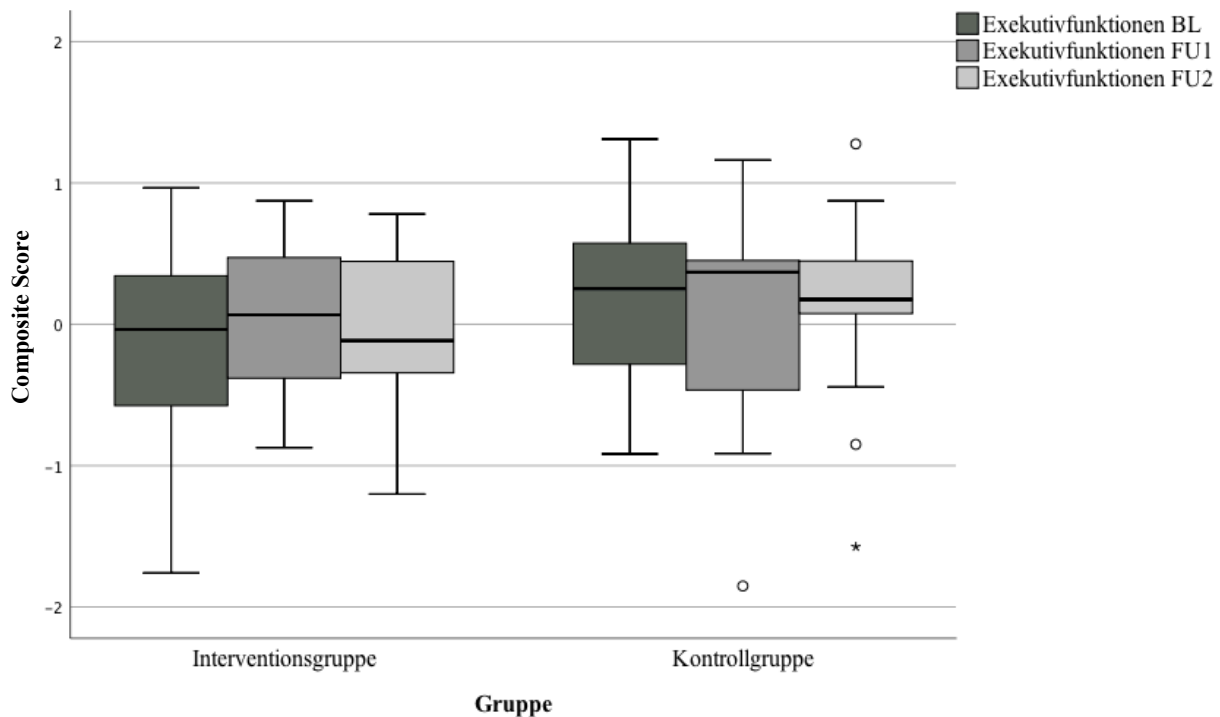
Tabelle 4: Composite Scores von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Composite Scores	Interventionsgruppe n = 39			Innergruppen- vergleiche			Kontrollgruppe n = 23			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte			p ¹			Mittelwerte			p ¹			p ²		F
	Standardabweichung						Standardabweichung								
BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3				
Gedächtnis	-0,04	-0,08	-0,10	,741	,640	,877	0,07	0,14	0,17	,655	,635	,855	,677	,003	,18
	0,86	0,84	0,85				0,72	0,65	0,67						
Exekutiv- funktionen	-0,13 ^a	<0,01 ^a	-0,04 ^a	,191	,360	,744	0,18 ^b	0,05 ^b	0,04 ^b	,057	,160	,247	,089	,057	3,02
	0,63	0,53	0,51				0,65	0,69	0,79						
Senso- motorisch	0,08	0,05	0,01	,731	,462	,630	-0,14 ^b	-0,08	-0,02	,707	,482	,508	,720	,002	,13
	0,83	0,73	0,85				0,78	0,84	0,72						

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x2 Messwiederholungs-ANCOVA mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Ergebnis“

Abbildung 3: Exekutivfunktionen von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe



Zusammenfassung der Ergebnisse: Bei den physiologischen Parametern sowie Blutparametern zeigten sich viele Gruppen*Zeit-Interaktionen, welche für eine deutliche Verbesserung des körperlichen Zustandes der Probanden der IG gegenüber der KG sprechen. In Bezug auf die kognitiven Tests zur Domäne „Gedächtnis“ zeigten sich allerdings keine signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktionen. **Hypothese 1** konnte somit in Bezug auf die Domäne „Gedächtnis“ nicht bestätigt werden. Bei der Untersuchung der Exekutivfunktionen zeigten sich Trends zu signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktionen im Stroop-Interferenz-Test ($p = ,067$) sowie beim Composite Score ($p = ,089$), welche für eine Verbesserung der IG gegenüber der KG sprechen. Allerdings kann die **Hypothese 1** auch in Bezug auf die Domäne „Exekutivfunktionen“ nicht angenommen werden.

3.1.4 Auswertung zu Hypothese 2: Gruppenvergleich von psychischem und physischem Befinden

Signifikante Gruppen*Zeit-Interaktionen ergaben sich in Bezug auf die depressive Symptomatik im BDI ($p = ,013$), beim Angstzustand ($p = ,018$) sowie beim SF-12 zum körperlichen Wohlbefinden ($p = ,002$), wobei sich die IG immer signifikant gegenüber der KG über ein Jahr verbesserte.

Beim BDI bestanden bei der Eingangsuntersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Beide Gruppen zeigten im Durchschnitt eine Tendenz zu einem leicht depressiven Zustand. Bei der Entwicklung der Depressivität ergibt sich eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion mit einer klaren Verbesserung der IG ($p = ,013$). Zwischen BL und FU1 verbesserte sich der Wert in der IG stark und nahm um 6,49 Punkte ab ($p < ,001$). In den folgenden sechs Monaten nahm er ebenfalls ab, allerdings nur um 0,67 Punkte ($p = ,782$). Über ein Jahr war der Effekt aber signifikant ($p < ,001$). Auch in der KG verbesserte sich der Wert zur Einschätzung der Depressivität, allerdings über ein Jahr nur um 3,34 Punkte und somit nicht signifikant.

Weiterhin waren signifikante Veränderungen innerhalb der IG in den ersten sechs Monaten bei den Tests State Angst, Trait Angst, sowie SF-12 zum körperlichen und psychischen Wohlbefinden zu beobachten. Bei State Angst, Trait Angst sowie SF-12 zum körperlichen Wohlbefinden zeigte sich der Effekt auch über ein Jahr zwischen BL und FU2. Zwischen FU1 und FU2 gab es keine signifikanten Veränderungen über die Zeit.

In der KG blieb das emotionale Befinden unverändert. Die Probanden verschlechterten sich nur hinsichtlich der körperlichen Aktivität im FKA Fragebogen zwischen BL und FU1 ($p = ,041$).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die Entwicklungen der Depressivität sowie des körperlichen Wohlbefindens werden in den Abbildungen 4 und 5 verdeutlicht. Dargestellt werden die Ergebnisse von beiden Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten. Die Boxplots werden durch die höchsten sowie niedrigsten Werte begrenzt. Der schwarze Balken stellt den Median dar und der Bereich zwischen erstem und drittem Quartil ist farblich unterlegt. Die Werte der „Ausreißer“ außerhalb des 10-Prozent-Quantils sind mit einzelnen Punkten bzw. Sternen dargestellt. Dabei fällt auf, dass sich die IG jeweils zwischen BL und FU1 stark verbesserte und die Tendenz zwischen FU1 und FU2 gegenüber den ersten sechs Monaten abnahm.

Tabelle 5: Psychisches und physisches Befinden von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Psychologie	Interventionsgruppe n = 39			Innergruppen- vergleiche			Kontrollgruppe n = 23			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			p ²	η _p ²	F
	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3			
BDI	12,97 ^b 9,36	6,48 ^f 8,24	5,81 ^c 7,71	< ,001	< ,001	,782	14,32 ^m 7,73	13,68 ⁱ 10,58	10,98 13,52	,899	,871	,913	,013	,096	5,01
PANAS positiv	32,47 ^a 7,50	32,77 7,50	33,15 6,61	,792	,559	,743	29,91 6,32	29,70 5,65	29,91 6,32	,832	1	,804	,896	,002	,11
PANAS negativ	11,95 1,57	11,77 2,92	11,95 2,69	,699	,723	,338	13,22 3,87	14,04 4,25	13,26 4,59	,223	,965	,516	,074	,043	2,71
State Angst	36,49 9,26	32,62 7,20	31,69 7,55	,006	,004	,457	36,00 8,53	38,96 9,52	36,30 9,28	,104	,863	,269	,018	,066	4,21
Trait Angst	43,23 ^d 10,75	36,69 ^g 10,86	34,69 ^c 10,08	,009	< ,001	,086	44,16 ^m 11,89	42,73 ⁱ 12,79	41,48 13,34	,628	,382	,305	,136	,046	2,12
SF-12 körperlich	33,60 ^e 10,96	44,03 ^f 11,45	43,96 ^f 10,81	< ,001	< ,001	,902	36,76 ⁿ 11,72	35,79 ^l 11,37	35,93 ^k 12,48	,998	,918	,355	,002	,162	7,16
SF-12 psychisch	47,30 ^e 11,87	53,41 ^f 10,06	52,61 ^f 11,28	,028	,293	,167	47,60 ⁿ 11,09	47,29 ^l 12,31	48,24 ^k 10,80	,356	,829	,331	,369	,026	1,01
FKA	2,63 ^d 1,50	2,82 ^f 1,21		,255			2,67 ⁿ 1,53	2,14 ^k 0,96		,041					

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x3 Messwiederholungs-ANOVA

^a n = 38, ^b n = 37, ^c n = 36, ^d n = 35, ^e n = 34, ^f n = 33, ^g n = 32, ^h n = 31, ⁱ n = 22, ^k n = 21, ^l n = 20, ^m n = 19, ⁿ n = 18

Abbildung 4: SF-12 körperliche Summenskala von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

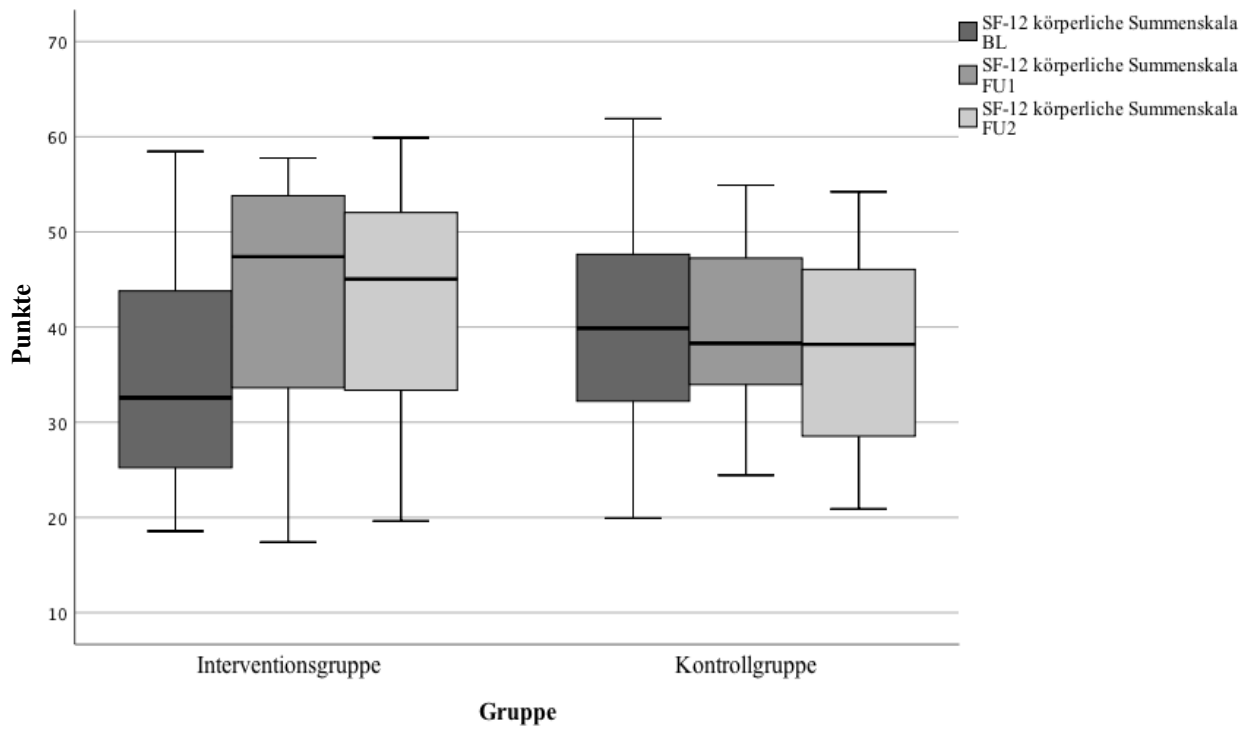
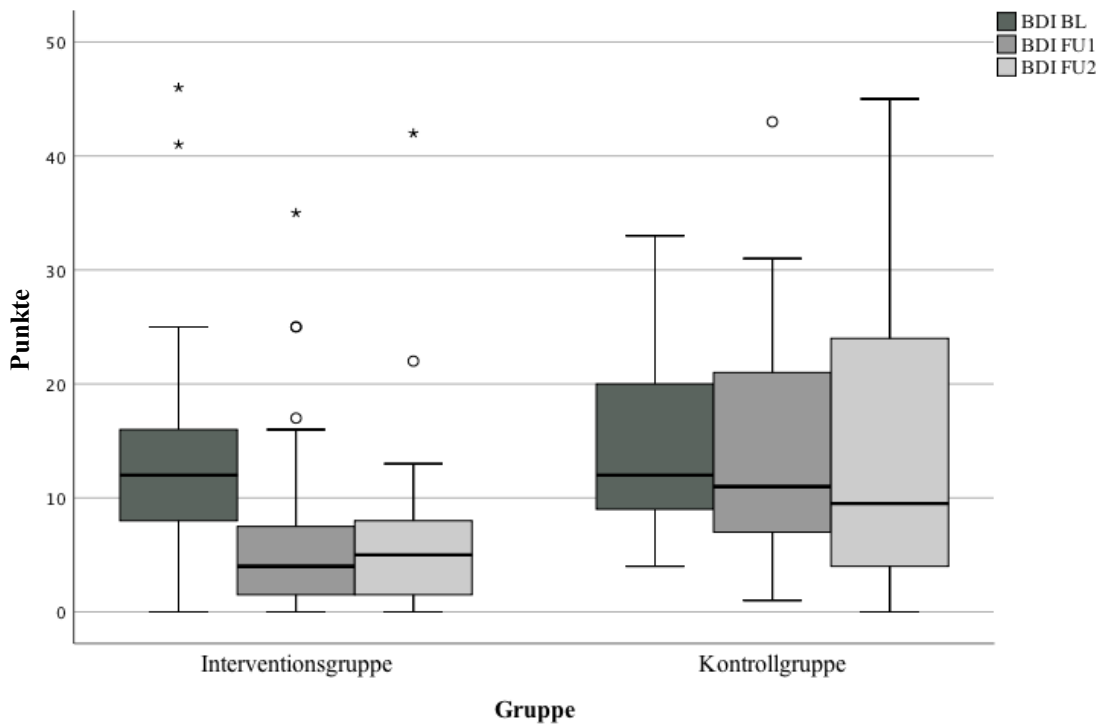


Abbildung 5: Becks Depressionsinventar von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe



Einhergehend mit den körperlichen Verbesserungen zeigten sich in der IG signifikante Verbesserungen über ein Jahr in Bezug auf die Depressivität, die Angst sowie das körperliche Wohlbefinden gegenüber der KG ohne bariatrischen Eingriff. Somit konnte **Hypothese 2** angenommen werden. Lediglich das psychische Wohlbefinden nach SF-12 konnte sich nur in den ersten sechs Monaten signifikant verbessern und zeigte keine Gruppen*Zeit-Interaktion mit der KG.

3.1.5 Auswertung zu Hypothese 3: Korrelationen in der Interventionsgruppe

Für die Ermittlung der Zusammenhänge zwischen Verbesserungen der kognitiven Leistung sowie des emotionalen Befindens und den körperlichen Veränderungen (Gewichtsverlust, gesunkener BMI und Körperfettanteil, Verbesserung der Blutparameter) untersuchten wir auf mögliche Korrelationen zwischen den gemessenen Testwerten. Dafür wurden die Differenzen der Messergebnisse zwischen BL und FU2 verwendet, welche sich im T-Test signifikant veränderten. Dabei konnten wir keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen in kognitiven Tests und den körperlichen Veränderungen beobachten. Für die IG ergaben sich lediglich Zusammenhänge in Verbindung mit dem körperlichen Wohlbefinden nach SF-12 Fragebogen. Dabei zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem körperlichen Wohlbefinden und dem Stroop-Interferenz-Test. Außerdem korrelierte das gesteigerte körperliche Wohlbefinden mit einer Abnahme der Depressivität laut BDI sowie der Entzündungswerte (TNF α , IL-6).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Korrelationen innerhalb der Interventionsgruppe

Variable 1	Variable 2	r	p	n
	Stroop Test	,390	,037	29
SF-12	BDI	-,378	,043	29
körperlich	TNF α	-,497	,006	29
	IL-6	-,597	,001	29

Da lediglich signifikante Korrelationen in Zusammenhang mit dem körperlichen Wohlbefinden bestanden und sich keine Zusammenhänge zwischen dem Gewichtsverlust bzw. anderen körperlichen Veränderungen und kognitiven Verbesserungen ergaben, musste **Hypothese 3** verworfen werden.

3.2 Vergleich der Operationsverfahren

3.2.1 Demografische Daten, physiologische und psychologische Parameter bei Eingangsuntersuchung

Beim Vergleich der Operationsverfahren innerhalb der IG wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Malabsorptionsgruppe (RYGB) und Restriktionsgruppe (VSG und Magenband) bei der Eingangsuntersuchung festgestellt. Insgesamt bestand die malabsorptive Gruppe aus 17, die restriktive Gruppe aus 22 Teilnehmern. Der Frauenanteil war mit 82,4% in der malabsorptiven Gruppe höher als in der restriktiven Gruppe mit 59,1%. Der BMI lag in beiden Gruppen im Bereich einer Grad III Adipositas. Die Nüchtern-Glukose war in beiden Gruppen hyperglykämisch, der Blutdruck hypertensiv. Die restriktive Gruppe wies ein etwas höheres Ergebnis im BDI auf ($Z = 1,17$), aber beide Gruppen zeigten eine Tendenz zu einer leichten Depression.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Eingangsuntersuchung von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren

Eingangsuntersuchung	Malabsorptiv	Restriktiv	p ¹
	n = 17	n = 22	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Alter (Jahre)	45,59 ± 9,71	47,05 ± 11,66	,680
Frauenanteil (%)	14 (82,4 %)	13 (59,1 %)	,119 ²
Körpermasse (kg)	137,26 ± 38,02	144,32 ± 21,42	,499
BMI (kg/m ²)	48,41 ± 7,46	49,93 ± 8,18	,553
Bildungszeit (Jahre)	15,92 ± 3,85	14,64 ± 3,92	,310
Nüchtern-Glukose (mg/dL)	122,41 ± 29,79	131,50 ± 80,91	,663
Blutdruck systolisch (mmHg)	137,47 ^e ± 17,10	138,85 ^c ± 10,32	,780
Blutdruck diastolisch (mmHg)	89,40 ^e ± 10,93	89,38 ^c ± 9,25	,996
MWT-B	28,88 ± 3,48	30,32 ± 2,78	,160
BDI	12,31 ^d ± 9,60	13,48 ^a ± 9,38	,713
FKA	2,13 ^e ± 1,41	3,00 ^b ± 1,49	,090

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

² Chi-Quadrat Test

^a n = 21, ^b n = 20, ^c n = 17, ^d n = 16, ^e n = 15

3.2.2 Auswertung zu Hypothese 4: Physiologie, neuropsychologische Testung und emotionales Befinden im Gruppenvergleich zwischen den Operationsverfahren

Bei Betrachtung der physiologischen Parameter ergaben sich durch die Verbesserungen in beiden Gruppen keine signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktionen. Effekte über die Zeit waren in beiden Gruppen für alle hier dargestellten physiologischen Parameter zwischen BL und FU2 zu erkennen.

Auch in Bezug auf die Blutparameter und Hormone ergaben sich ebenfalls keine Gruppen*Zeit-Interaktionen, da sich entweder die Werte beider Gruppen verbesserten oder die Verbesserungen nicht stärker gegenüber der jeweils anderen Gruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum waren.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Physiologie und Blutparameter von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren

Physiologie	Malabsorptiv n = 17			Innergruppen- vergleiche			Restriktiv n = 22			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			p ²	η _p ²	F
	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3			
Körperlich															
Körper- masse (kg)	137,26 38,02	105,85 30,48	95,55 32,44	<,001	<,001	<,001	144,32 21,42	116,86 20,19 ^a	110,91 22,23	<,001	<,001	,001	,492	,015	,57
BMI (kg/ m ²)	48,41 7,46	37,26 6,28	33,49 6,84	<,001	<,001	<,001	49,93 8,18	40,64 7,92 ^a	38,40 8,43	<,001	<,001	,001	,093	,071	2,76
Körperfett (%)	48,81 5,25	41,81 5,52	37,69 6,31 ^f	<,001	<,001	,009	44,93 11,59	39,53 9,48 ^a	36,48 9,50 ^c	,001	<,001	,005	,123	,069	2,30
Blutdruck systolisch (mmHg)	137,47 17,10 ^f	128,13 17,08 ^f	123,78 11,56 ^f	,001	,002	,417	138,85 10,32 ^d	130,12 8,09 ^d	131,66 14,35 ^c	,005	,039	,587	,465	,028	,76
Blutdruck diastolisch (mmHg)	89,40 10,93 ^f	84,13 12,21 ^f	79,31 8,42 ^f	,017	<,001	,052	89,38 9,25 ^d	84,23 8,71 ^f	85,00 9,67 ^c	,055	,039	,899	,604	,018	,46
Blutparameter															
Glukose (mg/dL)	122,41 29,79	109,12 26,77	105,76 20,72	,150	,017	,373	131,50 80,91	113,36 50,55	100,81 15,08 ^a	,039	,079	,335	,680	,008	,27
HbA1c (%)	6,33 1,03	5,84 0,81	5,68 0,65	,001	,001	,043	6,25 1,16	5,94 1,27	5,80 1,09	,002	,005	,198	,786	,005	,18
ASAT (U/L)	29,53 15,36	25,00 14,47	24,00 7,78	,378	,177	,777	33,41 15,46	22,27 7,07	21,55 7,05	<,001	<,001	,398	,112	,059	2,33
ALAT (U/L)	41,47 26,27	29,24 18,44	27,29 10,47	,131	,050	,635	40,45 23,85	22,09 12,41	20,41 10,65	<,001	<,001	,148	,147	,052	2,05
GGT (U/L)	41,35 22,16	23,35 16,06	17,47 7,92	,001	<,001	,045	38,27 21,54	36,09 59,93	30,91 44,27	,825	,282	,196	,164	,050	1,93
Cholesterol (mg/dL)	188,24 29,60	169,35 31,82	169,18 35,89	,027	,028	,975	199,86 40,96	190,09 41,81	196,27 34,36	,273	,661	,406	,306	,031	1,20
LDL/HDL- Ratio	2,58 0,89	2,24 0,67	1,98 0,70	,049	,006	,051	2,67 0,80	2,46 0,70	2,28 0,83	,164	,018	,072	,668	,009	,34
TAG (mg/dL)	142,00 54,90	112,94 33,46	105,18 38,53	,014	,002	,205	184,50 84,80	131,86 43,04	157,14 146,47	,011	,440	,374	,768	,006	,24

Leptin (ng/mL)	22,01 10,60 ^g	11,07 8,96 ^g	6,37 9,81 ^g	,006	,003	,004	25,89 13,61 ^b	15,29 14,01 ^a	10,93 9,93 ^b	,002	<,001	,111	,863	,005	,14
Insulin (μU/mL)	31,24 18,97	12,24 7,26 ^e	11,53 8,94	<,001	<,001	,716	27,72 20,46	13,15 8,26	11,95 8,73	<,001	<,001	,415	,302	,032	1,21
HOMA	10,14 7,72	3,39 2,76 ^e	3,33 3,41	<,001	<,001	,999	8,11 6,62 ^a	3,42 1,93	3,07 2,11 ^a	,001	<,001	,390	,221	,043	1,56
CRP (mg/L)	14,72 15,37	7,24 8,15	3,21 3,43	,006	,003	,019	11,05 7,82	6,92 7,89	4,39 4,57	,005	<,001	,067	,435	,022	,83
TNFα (pg/mL)	9,99 4,19	8,96 4,52 ^e	9,51 5,11	,147	,717	,700	10,37 3,81	8,11 3,03	7,62 2,43	,021	,001	,492	,188	,046	1,72
IL-6 (pg/mL)	3,69 1,85	2,91 1,02 ^e	2,65 0,94	,023	,055	,562	3,51 1,73	2,70 1,06	2,35 0,74	,020	,003	,138	,990	0	,01
BDNF (pg/mL)	4162,7 3197,8 ^f	2075,1 2621,6 ^g	2825,9 2908,6 ^g	<,001	,250	,424	4082,2 1952,4 ^b	2681,5 1952 ^c	3082,1 2163,1 ^b	,085	,140	,567	,192	,063	1,74

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x3 Messwiederholungs-ANOVA

^a n = 21, ^a n = 20, ^c n = 19, ^d n = 17, ^e n = 16, ^f n = 15, ^g n = 14

Hinsichtlich der kognitiven Leistung zeigte sich lediglich eine Gruppen*Zeit-Interaktion bei der Lernleistung ($p = ,034$). Grund dafür ist die signifikante Abnahme der Lernleistung in der Malabsorptionsgruppe zwischen FU1 und FU2 ($p = ,006$). Dabei zeigte die Gruppe eine Verschlechterung in diesem Zeitraum um durchschnittlich 4,41 Wörter über die ersten fünf Durchgänge des VLMT. Auch die Zahlenspanne rückwärts verschlechterte sich in den letzten sechs Monaten in dieser Gruppe signifikant ($p = ,045$). In der restriktiven Gruppe gab es keine signifikanten Veränderungen bei der Untersuchung des Gedächtnisses.

In der Domäne „Exekutivfunktionen“ ergaben sich keine Gruppen*Zeit-Interaktionen. Aber in der Malabsorptionsgruppe zeigte sich eine signifikante Steigerung zwischen BL und FU2 beim TMT B ($p = ,020$), wobei sich die Probanden durchschnittlich um 9,04 Sekunden über ein Jahr verbesserten. In der restriktiven Gruppe traten bei diesem Test keine Verbesserungen auf.

Im Stroop-Interferenz-Test verbesserten sich beide Gruppen in den ersten sechs Monaten (malabsorptiv: $p = ,010$, restriktiv: $p = ,033$). In der malabsorptiven Gruppe zeigte sich eine Verbesserung auch über ein Jahr ($p = ,003$). Allerdings verschlechterten sich beide Gruppen leicht zwischen FU1 und FU2.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Neuropsychologische Untersuchung von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren

Neuropsychologische Untersuchung	Malabsorptiv n = 17			Innergruppen- vergleiche			Restriktiv n = 22			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			p ²	η _p ²	F
	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3			
Gedächtnis															
VLMT	60,76	61,65	57,24	,662	,088	,006	52,50	52,82	53,23	,861	,717	,814	,034	,122	4,88
Lernleistung	8,55	6,42	7,85				10,81	10,90	10,82						
VLMT	12,76	12,41	12,35	,653	,485	,927	11,27	10,64	10,91	,313	,561	,565	,255	,037	1,34
Langzeitkomponente	2,86	2,35	2,62				2,85	3,58	3,75						
VLMT	1,12	1,82	1,12	,310	1	,193	1,82	2,41	1,77	,179	,931	,115	,766	,003	,09
Konsolidierung	2,12	1,85	1,22				1,79	2,18	2,45						
VLMT	13,59	13,65	13,59	,881	1	,918	12,73	12,82	12,82	,895	,899	1	,687	,005	,17
Wiedererkennung	2,90	2,12	1,54				2,45	2,36	2,56						
Zahlenspanne	15,41	15,65	14,12	,762	,081	,045	13,55	13,73	12,86	,779	,371	,193	,828	,001	,05
rückwärts	3,06	3,32	3,22				3,11	2,76	2,95						
Exekutive Funktionen															
TMT A	27,32	27,53	25,49	,922	,266	,298	30,74	29,56	28,51	,649	,307	,568	,427	,018	,65
	7,00	7,71	5,44				13,20	9,04	10,99						
TMT B	63,83	58,05	52,79 ^b	,202	,020	,078	86,69 ^a	64,93	72,71	,236	,472	,105	,299	,033	1,12
	22,84	13,63	14,70				81,84	17,97	31,82						
Stroop- Interferenz-Test	91,61	80,75	83,16	,010	,003	,421	83,78	76,91	81,88	,033	,429	,079	,863	,001	,03
	17,81	15,94	14,17				22,29	19,81	17,48						

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x2 Messwiederholungs-ANCOVA mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Ergebnis“

^a n = 21, ^a n = 16

Beim Vergleich der Operationsverfahren zeigten sich bei den Composite Scores keine Gruppen*Zeit-Interaktionen und auch keine Effekte innerhalb der Gruppen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Composite Scores von malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren

Composite Scores	Malabsorptiv n = 17			Innergruppen- vergleiche			Restriktiv n = 22			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte			p ¹			Mittelwerte			p ¹			p ²		F
	Standardabweichung						Standardabweichung						η _p ²		
BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3				
Gedächtnis	0,26	0,26	0,14	,989	,467	,381	-0,27	-0,35	-0,28	,701	,973	,644	,143	,060	2,24
	0,85	0,59	0,72				0,81	0,92	0,92						
Exekutiv- funktionen	-0,04 ^c	0,01 ^c	0,02 ^d	,690	,467	,971	-0,20 ^b	0,00 ^b	-0,09 ^a	,206	,609	,728	,631	,008	,24
	0,61	0,54	0,45				0,62	0,50	0,52						
Senso- motorisch	0,12	0,07	0,09	,738	,857	,785	0,05	0,03	-0,05	,871	,449	,454	,649	,006	,21
	0,68	0,67	0,71				0,95	0,78	0,96						

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x2 Messwiederholungs-ANCOVA mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Ergebnis“

^a n = 20, ^b n = 19, ^c n = 16, ^d n = 15

In den Untersuchungen zum physischen und psychischen Befinden ergaben sich signifikante Gruppen*Zeit-Interaktionen im PANAS zur negativen Affektivität ($p = ,027$), dem State Angst ($p = ,017$) und dem SF-12 zum körperlichen Wohlbefinden ($p = ,047$). Dabei nahm die Angst in der Restriktionsgruppe signifikant stärker ab. Das körperliche Wohlbefinden verbesserte sich in den ersten sechs Monaten stärker in der Restriktionsgruppe und nahm dann wieder leicht ab, während es in der Malabsorptionsgruppe weniger schnell, aber über das ganze Jahr stieg.

Bei der negativen Affektivität im PANAS zeigte sich ein Effekt in der Restriktionsgruppe während der ersten sechs Monate. Die Ergebnisse der malabsorptiven Gruppe hatten erst eine steigende, dann eine sinkende Tendenz, in der restriktiven Gruppe erst eine sinkende und dann eine steigende Tendenz. State Angst zeigte eine signifikante Veränderung zwischen BL und FU1 sowie zwischen BL und FU2 in der restriktiven Gruppe, wobei der Wert über den gesamten Zeitraum in beiden Gruppen sank, in der Restriktionsgruppe jedoch stärker. Trait Angst zeigte in beiden Gruppen zwischen BL und FU2 signifikante Effekte über die Zeit, in der Restriktionsgruppe auch innerhalb der ersten sechs Monate. Aber hier sank der Wert über den gesamten Zeitraum in beiden Gruppen. Beim SF-12 Fragebogen zum körperlichen Befinden ergaben sich signifikante Effekte in beiden Gruppen zwischen BL und FU2 und in der Restriktionsgruppe außerdem zwischen BL und FU1. Dabei stieg das Testergebnis in der malabsorptiven Gruppe über den gesamten Zeitraum, während es in der Restriktionsgruppe nach der FU1 wieder sank. Der Anstieg war in der Restriktionsgruppe zwischen BL und FU2 größer. Der SF-12 Fragebogen zum psychischen Befinden zeigte keine Signifikanzen, ebenso wie der FKA.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Psychisches und physisches Befinden bei malabsorptivem und restriktivem OP-Verfahren

Psychologie	Malabsorptiv n = 17			Innergruppen- vergleiche			Restriktiv n = 22			Innergruppen- vergleiche			Gruppen*Zeit- Interaktionen		
	Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			Mittelwerte Standardabweichung			p ¹			p ²	η _p ²	F
	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3	BL	FU1	FU2	1→2	1→3	2→3			
BDI	12,31 ^e 9,60	6,88 ^e 8,13	7,12 9,49	,030	,007	,748	13,48 ^a 9,38	6,12 ^d 8,57	4,63 ^c 5,68	,001	<,001	,309	,287	,042	1,27
PANAS positiv	30,58 ^e 6,33	30,06 5,46	31,24 4,99	,693	,512	,234	34,00 8,04	34,86 8,28	34,64 7,40	,542	,644	,869	,678	,011	,38
PANAS negativ	11,65 1,32	12,82 3,94	12,71 2,95	,192	,108	,874	12,18 1,74	10,95 1,40	11,36 2,36	,002	,178	,406	,027	,095	3,89
State Angst	36,53 8,69	36,00 6,13	34,06 8,52	,720	,158	,176	36,45 9,88	30,00 6,98	29,86 6,31	,003	,003	,887	,017	,111	4,63
Trait Angst	43,50 ^g 9,24	38,75 ^e 11,41	35,94 10,03	,526	,026	,054	43,05 ^a 11,86	34,62 ^e 10,21	33,58 ^c 10,25	,007	,001	,395	,189	,063	1,76
SF-12 körperlich	34,42 ^h 13,49	41,42 ^e 13,35	44,50 ^e 11,80	,262	,012	,300	33,09 ^a 9,39	46,49 ^d 9,06	43,46 ^d 10,12	<,001	,002	,099	,047	,123	3,35
SF-12 psychisch	48,58 ^h 11,28	53,41 ^e 10,82	49,85 ^e 1,99	,159	,551	,118	46,50 ^a 12,42	53,40 ^d 9,63	55,20 ^d 10,24	,087	,088	,989	,096	,093	2,47
FKA	2,13 ^f 1,41	2,44 ^e 0,96		,189			3,00 ^b 1,49	3,18 ^d 1,33		,718					

¹ T-Test für verbundene Stichproben

² 2x3 Messwiederholungs-ANOVA

^a n = 21, ^b n = 20, ^c n = 19, ^d n = 17, ^e n = 16, ^f n = 15, ^g n = 14, ^h n = 13

Aus den Ergebnissen zu physiologischen Parametern, kognitiven und psychologischen Untersuchungen ging eindeutig hervor, dass sich zwischen den Operationsverfahren signifikante Unterschiede in Bezug auf die Lernleistung, das körperliche Wohlbefinden, den Angstzustand und die negative Affektivität ergaben, wobei sich die Lernleistung in der Malabsorptionsgruppe verschlechterte und der Angstzustand stärker in der Restriktionsgruppe verbesserte. In keiner Hinsicht verbesserten sich die Probanden der Malabsorptionsgruppe signifikant gegenüber der Restriktionsgruppe. Die **Hypothese 4** konnte also nicht angenommen werden und musste verworfen werden.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der kognitiven Veränderungen in den Domänen „Gedächtnis“ und „Exekutivfunktionen“ infolge eines Gewichtsverlustes nach bariatrischer Chirurgie. Dafür wurden die Veränderungen der Testwerte an zwei Terminen (sechs Monate und ein Jahr) nach der Operation betrachtet. Des Weiteren erfassten wir die Entwicklung des emotionalen Befindens der Probanden in diesem Zeitraum und untersuchten diese auf signifikante Veränderungen. Ein weiteres Ziel war die Ermittlung von möglichen Korrelationen zwischen kognitiven Verbesserungen und den körperlichen sowie psychischen Veränderungen, um mögliche Ursachen für die Steigerung der kognitiven Leistung nach bariatrischer Chirurgie zu klären. Zusätzlich wurden in dieser Studie erstmals die Auswirkungen des malabsorptiv und restriktiven mit denen der ausschließlich restriktiven OP-Verfahren auf die kognitive Leistung und das emotionale Befinden verglichen.

Bei der Testung der kognitiven Domäne „Gedächtnis“ zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen der IG im Gruppenvergleich. In der Domäne „Exekutivfunktionen“ hingegen zeigte sich für die Stroop-Interferenzleistung und den zusammengefassten CS eine Tendenz zu einer Gruppen*Zeit-Interaktion, welche für eine Verbesserung der Leistung in der IG gegenüber der KG spricht. Im Stroop-Test traten signifikante Veränderungen zwischen BL und FU1 sowie BL und FU2 innerhalb der IG auf. Der CS zu „Exekutivfunktionen“ zeigt, dass sich die IG vor allem in den ersten sechs Monaten nach dem Eingriff verbesserte.

Das emotionale Befinden verbesserte sich ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie stark. Depressivität und Angst nahmen ab, während das körperliche Wohlbefinden bei den Probanden der IG signifikant im Gruppenvergleich stieg.

Zwischen den kognitiven Testergebnissen und körperlichen Veränderungen (u.a. Glukose- und Fettstoffwechsel sowie Entzündungsparameter) konnten wir jedoch im Zeitraum zwischen BL und FU2 keine signifikanten Korrelationen feststellen. Allerdings korrelierte die verbesserte Interferenzleistung mit einer Zunahme des körperlichen Wohlbefindens. Dieses ging wiederum mit einer reduzierten Inflammation und einer Abnahme der Depressivität einher.

Zwischen den verschiedenen OP-Verfahren konnten in unserer Studie keine grundlegenden Unterschiede festgestellt werden. Bei der Lernleistung zeigte sich aber eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion, wobei sich die Malabsorptionsgruppe, nach besseren Leistungen bei der BL, zwischen FU1 und FU2 verschlechterte. Die Leistung der Restriktionsgruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen. Allerdings verbesserte sich in der Restriktionsgruppe das körperliche Wohlbefinden zwischen BL und FU1 stärker und die Angst nahm über den gesamten Zeitraum stärker ab, als in der Malabsorptionsgruppe.

4.2 Diskussion der zentralen Ergebnisse

4.2.1 Diskussion zu Hypothese 1: Kognitive Verbesserungen nach bariatrischer Chirurgie

Präoperativ wurden in unserer Studie bei der Einschätzung der Intelligenz mittels MWT-B keine kognitiven Defizite bei den adipösen Probanden festgestellt. Beide Gruppen schnitten durchschnittlich im Normalbereich mit über 29 Punkten ab. Dies entspricht einem IQ von 100 (163). Das gleiche Ergebnis zeigt auch eine Studie von Lokken et al., denn auch dort lag der IQ vor dem Eingriff im Normalbereich und korrelierte nicht mit dem BMI (61). Allerdings zeigten die Probanden dort verminderte Leistungen der Exekutivfunktionen. Andere Studien hingegen zeigen präoperativ kognitive Defizite bei adipösen Probanden (47, 135).

Für die weitere Untersuchung der kognitiven Steigerungen nach bariatrischer Chirurgie galt die Gewichtsreduktion als essentielle Voraussetzung. Diese wurde erfüllt, denn das Gewicht, der BMI sowie das Körperfett sanken in der IG signifikant im Gruppenvergleich über ein Jahr. Damit bestätigten sich die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich des Gewichtsverlustes nach bariatrischer Chirurgie (119-122).

Domäne „Gedächtnis“

Hinsichtlich der Domäne „Gedächtnis“ konnten wir keine signifikanten Verbesserungen nach bariatrischer Chirurgie feststellen. Bei der Konsolidierungsleistung verschlechterte sich die IG nach sechs Monaten, verbesserte sich jedoch signifikant zwischen FU1 und FU2. Auch ein weiterer Anstieg der Konsolidierungsleistung über ein Jahr hinaus ist durch das zu erwartende Wachstum des Hippocampus möglich (siehe folgender Abschnitt).

Dagegen konnten die Studien von Alosco et al. sowie Gunstad et al. bei Probanden aus dem „Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery project“ aus den USA bereits zwölf Wochen nach

bariatrischer Chirurgie Verbesserungen der Gedächtnisleistung gegenüber adipösen Kontrollgruppen feststellen. Die verbesserten Leistungen zeigten sich ebenfalls nach 24 Monaten, auch wenn sich die Probanden im Zeitraum zwischen zwölf Wochen und 24 Monaten nicht weiter verbesserten (28, 47).

Ein wesentlicher Unterschied dieser beiden Studien zu unserer Studie sind allerdings die dort präoperativ bestehenden kognitiven Defizite. Unsere Probanden lagen dagegen bereits vor dem Eingriff im Normbereich hinsichtlich der Intelligenz. Die ANCOVA zeigt einen signifikanten Einfluss der BL-Ergebnisse auf alle Ergebnisse der kognitiven Testungen (alle p-Werte < ,05). Des Weiteren ist zu beachten, dass sich bei Gunstad et al. neben der Gedächtnisleistung auch die psychomotorische Geschwindigkeit veränderte, was einen positiven Einfluss auf die Testergebnisse zur Domäne „Gedächtnis“ haben kann. In unserer Studie hingegen zeigte der CS zur sensomotorischen Geschwindigkeit keine signifikanten Veränderungen. Dies sind mögliche Ursachen, warum sich die Probanden in unserer Studie nicht in der Domäne Gedächtnis verbesserten.

Im folgenden Teil erörtern wir mögliche Faktoren, die eine Verbesserung der Gedächtnisleitung nach bariatrischer Chirurgie zur Folge haben könnten, welche in den Studien von Alosco et al. und Gunstad et al. angesprochen werden und sich auch bei unseren Probanden veränderten, ohne jedoch die Gedächtnisleistung zu beeinflussen.

Hinsichtlich des Glukose-Stoffwechsels zeigten in unserer Studie alle gemessenen Parameter signifikante Verbesserungen im Gruppenvergleich über ein Jahr. Der HOMA-Index verbesserte sich vom Wert einer sicheren Insulinresistenz über 5,0 auf 2,5 (168). Gleichzeitig sanken Blutzucker und auch der HbA1c. Damit konnten wir die Senkung des Risikos für T2DM aus anderen Studien bestätigen (28, 129). Einen Zusammenhang zwischen dem verbesserten Glukose-Stoffwechsel und einer gesteigerten Gedächtnisleistung konnte bereits eine Studie von Kerti et al. an der Charité - Universitätsmedizin Berlin zeigen, bei der ein gesunkener Blutzucker sowie HbA1c mit verbesserter Lernleistung, Langzeitkomponente sowie Konsolidierungsleistung korrelierten (169). Zusätzlich ging dort die Abnahme von HbA1c mit einem Wachstum des Volumens des Hippocampus einher. Eine mögliche Erklärung dafür stellt die Senkung der in diesem Abschnitt genannten Parameter des Blutzuckers dar, denn T2DM kann zu einer globalen Atrophie des Hippocampus führen (80). Außerdem vermuten Kerti et al. eine Abnahme des Volumens des Hippocampus durch glukose-induzierte Inflammation, welche durch Senkung des Blutzuckers reduziert wird. Auch Gunstad et al. vermuten, dass die verbesserte Glukose-Toleranz

sowie die Zunahme der körperlichen Aktivität zur Verbesserung der kognitiven Leistung führen. Grund dafür könnte möglicherweise die Abnahme der chronischen Inflammation durch gesteigerte körperliche Aktivität sein, denn bei älteren Probandinnen konnte bereits eine Steigerung der kognitiven Leistung nach Krafttraining durch Abnahme der Inflammation erzielt werden (170). Eine mögliche Ursache dafür ist die Zunahme des Volumens des Hippocampus infolge der Abnahme der Inflammation, wie Kerti et al. zeigen. Allerdings widersprechen die Ergebnisse unserer Studie dieser Annahme, da sich die Konsolidierungsleistung der Probanden der KG in den ersten sechs Monaten signifikant verbesserte, obwohl ihre physische Aktivität nach FKA signifikant abnahm und die Entzündungswerte leicht stiegen. Des Weiteren schnitten bei Gunstad et al. zwölf Wochen nach dem Eingriff die Probanden ohne Hypertension signifikant besser in der Langzeitkomponente des VLMT (engl.: Delayed recall) ab (47). Bei unseren Probanden sank allerdings nur der Blutdruck signifikant.

Auch die gemessenen Entzündungsparameter verbesserten sich in unserer Studie signifikant im Gruppenvergleich. Dieser Effekt entsteht vermutlich u.a. durch eine Abnahme von Körperfett, wodurch weniger Adipozytokine gebildet werden, zu denen auch TNF α und IL-6 gehören (siehe 1.2). Damit konnten wir die Ergebnisse aus anderen Studien bestätigen (130). Allerdings verbesserte sich die Gedächtnisleistung in der IG trotz signifikanter Abnahme der Inflammation nicht. Jedoch korrelierten die kognitive Leistung und die Inflammation auch in einer Studie von Hawkins et al. nicht, obwohl sich die Ergebnisse nach bariatrischer Chirurgie verbesserten (30).

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Gedächtnisleistung ist der Wachstumsfaktor BDNF, welcher der synaptischen Plastizität, vor allem im Hippocampus, dient (siehe 1.2). In unserer Studie zeigte die Entwicklung des BDNF eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion, allerdings sank der Wert in der IG signifikant zwischen BL und FU1 sowie BL und FU2. Dies ergaben auch die Messungen einer weiteren Studie mit adipösen Probandinnen drei Monate nach bariatrischer Chirurgie (171). Man vermutet dort eine Reduktion des Spiegels aufgrund eines leichten Hungerzustandes des Körpers kurz nach dem Eingriff. Das würde erklären, dass der BDNF in unserer Studie zwischen FU1 und FU2 wieder stieg, da sich die Probanden möglicherweise langsam an weniger Zufuhr von Essen gewöhnt hatten. Andere Studien zeigten wiederum einen Anstieg des BDNF nach geringem Gewichtsverlust durch Bewegung (172). Daher sind weitere Studien erforderlich, welche den Einfluss der Veränderungen des BDNF auf die kognitive Leistung infolge des Hungerzustandes und der Gewichtsreduktion über mehrere Jahre untersuchen.

Die in diesem Abschnitt genannten körperlichen Einflussfaktoren auf die Gedächtnisleistung (Glukose-Stoffwechsel, Inflammation, Blutdruck, BDNF) führten in mehreren Studien zu strukturellen Veränderungen auf den Hippocampus und andere neuronale Strukturen. Durch eine Zunahme des Volumens sind auch bei unseren Probanden kognitive Verbesserungen, u.a. der Konsolidierungsleistung über ein Jahr hinaus zu erwarten. Weitere Studien sollten Zusammenhänge zwischen diesen Einflussfaktoren und kognitiver Leistung nach bariatrischer Chirurgie untersuchen und dabei neuronale Strukturen, u.a. den Hippocampus, mittels Bildgebung betrachten. Dabei ist zu erwarten, dass sich infolge der Verbesserungen der Einflussfaktoren auch strukturelle Veränderungen ergeben, welche möglicherweise die Ursache für die Steigerung der kognitiven Leistung darstellen.

Domäne „Exekutivfunktionen“

Für die Exekutivfunktionen zeigten die Leistungen der IG bei der Interferenzleistung eine Tendenz zur Gruppen*Zeit-Interaktion ($p = ,067$) mit signifikanten Veränderungen zwischen BL und FU1 sowie BL und FU2. In den ersten sechs Monaten verbesserte sich die Leistung stark, verschlechterte sich aber nach zwölf Monaten wieder leicht. Diese Entwicklung zeigte sich auch beim TMT. Beim CS zu „Exekutivfunktionen“ ergab sich ebenfalls ein Trend zur signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktion ($p = ,089$), wobei die Leistung der KG kontinuierlich abnahm und sich die IG in den ersten sechs Monaten verbesserte und sich dann wieder leicht verschlechterte. Dabei war der Wert zur FU2 besser als zur BL.

Die beste Leistung der Exekutivfunktionen in der IG zeigte sich somit zur FU1 nach sechs Monaten. Auch der Gewichtsverlust war in den ersten sechs Monaten am stärksten, obwohl die Probanden ebenfalls zwischen FU1 und FU2 signifikant Gewicht verloren. Das könnte ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Leistung der Exekutivfunktionen und dem starken Gewichtsverlust in den ersten sechs Monaten sein, auch wenn sich über ein Jahr keine Korrelationen zeigten. Wir vermuten daher, dass die Verbesserung mit der Stärke der Gewichtsreduktion zusammenhängt.

Dieser Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und kognitiven Verbesserungen zeigte sich bereits in einer Studie von Prehn et al. an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dort traten Verbesserungen der Gedächtnisleistung sowie der Exekutivfunktionen während einer Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion auf, welche sich bei gleichbleibend niedrigerem Gewicht hielten, aber nicht weiter steigerten (173). Man vermutete dort eine Erhöhung der

Glukose-Toleranz infolge der negativen Energiebilanz sowie gesteigerte Kontrolle über das Essverhalten als mögliche Ursachen der kognitiven Verbesserungen.

In einer Studie von Alosco et al. (136) erreichte die IG die maximale Leistung der Exekutivfunktionen nach 36 Monaten. Dabei ist die Entwicklung der Leistung im ersten Jahr nach der Operation sehr ähnlich wie bei unseren Probanden. Nach zwölf Wochen waren die Ergebnisse besser als nach einem Jahr, denn sie verschlechterten sich auch leicht in diesem Zeitraum. Jedoch verbesserte sich dort die Leistung nach über einem Jahr weiter. Auf mögliche Ursachen dafür sind Alosco et al. nicht eingegangen, aber es ist durchaus möglich, dass sich auch bei unseren Probanden dieser Verlauf zeigen und sich die Exekutivfunktionen weiter verbessern könnten. Diese Vermutung wird durch einen Review von Thiara et al. verstärkt. Dort ergaben sich in vier von zehn Studien Verbesserungen der Exekutivfunktionen in einem Zeitraum von einem bis drei Jahren nach dem Eingriff (138).

Eine Studie von Galioto et al. zeigt außerdem eine Korrelation zwischen verminderter Insulinresistenz (gemessen mittels HOMA-Index) nach bariatrischer Chirurgie und besseren Ergebnissen in der Zahlenspanne rückwärts, TMT A und TMT B (139). In unserer Studie verbesserte sich der HOMA-Index vom Wert einer sicheren Insulinresistenz über 5,0 auf 2,5 (168). Allerdings konnten wir keine Korrelationen zwischen dieser und den Exekutivfunktionen über ein Jahr aufzeigen. Wie in 1.2 beschrieben, wird auch Hyperglykämie mit verschlechterten Exekutivfunktionen assoziiert. Da der Blutzucker von präoperativ durchschnittlich mehr als 127,5 mg/dL in der IG bereits nach sechs Monaten auf 111,51 mg/dL und zur FU2 weiter auf 103 mg/dL sank, könnte dies einen Zusammenhang zur verbesserten Leistung in dieser Domäne darstellen, auch wenn wir dort ebenfalls keine Korrelationen über ein Jahr zeigen konnten.

Neben Insulinresistenz führt auch Depression zu einer verminderten Leistung der Exekutivfunktionen (siehe 1.2) (82, 104). Allerdings haben präoperativ bestehende Depressionen keinen Einfluss auf die kognitiven Veränderungen nach dem Eingriff (174). Da sich sowohl die Insulinresistenz als auch die Depressivität (siehe 4.2.2) wie die Exekutivfunktionen vor allem zwischen BL und FU1 verbesserten, vermuten wir dies als mögliche Ursache der Steigerung in dieser Domäne. Verstärkt wird diese Vermutung dadurch, dass auch bei den Korrelationen über ein Jahr die Abnahme der Depressivität mit einer Zunahme des körperlichen Wohlbefindens einherging, welches wiederum mit der verbesserten Interferenzleistung korrelierte (siehe 4.2.3).

Neben der Depression wird auch starke Angst mit einer verminderten kognitiven Leistung assoziiert (175). Die Reduktion der Angst könnte also ein weiterer Faktor für Verbesserungen sein. Allerdings zeigten sich hier keine Korrelationen über ein Jahr.

Des Weiteren zeigten die Plasmaspiegel der Leberenzyme ALAT, ASAT und GGT signifikante Gruppen*Zeit-Interaktionen, welche für eine deutliche Verbesserung des Zustandes der Leber in der IG sprechen. Eine hepatische Fibrose korreliert mit verminderten Exekutivfunktionen nach bariatrischer Chirurgie (176). Wie in 1.2 beschrieben, kann auch eine Hepatische Enzephalopathie (HE) durch Erhöhung der Inflammationsmarker $TNF\alpha$ und IL-6 zu kognitiven Defiziten führen (101, 102). Alosco et al. vermuten wiederum einen Zusammenhang zwischen der Steigerung der kognitiven Leistung nach bariatrischer Chirurgie und einer verbesserten Leberfunktion, gemessen anhand der Alkalischen Phosphatase (141). Diese ist ebenfalls bei Patienten mit Morbus Alzheimer erhöht und korreliert mit den neurotoxischen Effekten des tau-Proteins. Mit der Senkung der Alkalischen Phosphatase geht eine Abnahme der Inflammation einher. Diese Reduktion der Inflammation könnte einen möglichen Faktor für die kognitiven Verbesserungen darstellen (siehe 4.2.3).

Auch die TAG zeigten in unserer Studie eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion und sanken zwischen BL und FU1 in der IG stark. Sie verbesserten sich damit ebenfalls wie die Exekutivfunktionen vor allem in den ersten sechs Monaten. Auch die TAG verschlechterten sich zur FU2 wieder leicht. Dadurch vermuten wir bei unseren Probanden einen Zusammenhang, auch wenn sich keine Korrelationen über ein Jahr zeigten. Andere Studien hingegen zeigten bereits Zusammenhänge zur kognitiven Leistung. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass TAG schnell die BHS passieren und dadurch zu zentraler Insulin- sowie Leptinresistenz führen, was eine Abnahme der kognitiven Leistung zur Folge hat (177). Eine Reduktion der TAG führte bereits bei älteren Menschen ohne Demenz zu einer Verbesserung der Exekutivfunktionen (178).

Auch das Leptin reduzierte sich in der IG stark und zeigte eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion. Als Ursache vermuten wir die verminderte Bildung des Adipozytokins durch die Abnahme des Körperfetts (siehe 1.2). Wie auch in unserer Studie zeigten sich in einer Studie von Alosco et al. zwölf Monate nach bariatrischer Chirurgie neben einem gesunkenen Leptinspiegel Verbesserungen der Exekutivfunktionen (140). Jedoch bestanden dort ebenfalls keine Korrelationen zwischen der kognitiven Leistung und dem Leptin.

4.2.2 Diskussion zu Hypothese 2: Verbesserung des psychischen und physischen Befindens nach bariatrischer Chirurgie

Depressivität und Lebensqualität

In unserer Studie zeigten die Probanden beider Gruppen präoperativ laut BDI durchschnittlich eine Tendenz zum leicht depressiven Zustand (161). Nach dem Eingriff zeigte die Depressivität eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion mit Verbesserungen der depressiven Symptomatik innerhalb der IG in den ersten sechs Monaten sowie zwischen BL und FU2. Dabei sank der Wert stark zwischen BL und FU1 von 12,97 auf 6,48 und verbesserte sich zur FU2 weiter auf 5,81.

Die Affektivität nach dem PANAS blieb in beiden Gruppen nahezu unverändert. Damit können wir einen Einfluss der Stimmung der Probanden auf die kognitiven Testergebnisse ausschließen. Gruppen*Zeit-Interaktionen zeigten sich bei der Zustandsangst sowie dem körperlichen Wohlbefinden nach SF-12. Also zeigten sich für Angst, körperliches Wohlbefinden und Depressivität die stärksten Verbesserungen der IG ebenfalls in den ersten sechs Monaten nach der Operation (siehe 4.2.1). Im folgenden Abschnitt gehen wir auf mögliche Ursachen für diese Verbesserungen ein.

Zum einen werden erhöhte Werte von HbA1c mit Depression assoziiert (179). Des Weiteren gehen auch erhöhte Serumspiegel von TNF α und IL-6 mit Depressionen einher (70). Deswegen stellt die Reduktion des HbA1c sowie der beiden Inflammationsmarker eine mögliche Ursache für die Abnahme der Depressivität dar. Jedoch konnten wir keine Korrelationen im Zeitraum zwischen BL und FU2 finden.

Des Weiteren leiden Adipöse unter gesteigerter Angst. Das führt zu sozialer Isolation (4). Die soziale Isolation (siehe 1.1.3) infolge der Adipositas führt wiederum zu Depressionen und kognitiven Defiziten (103). Bei unseren Probanden konnte man auch in diesem Bezug einige Veränderungen feststellen. Beispielsweise war zur FU2 auffällig, dass viele Probanden weniger Zeit vormittags an Wochentagen hatten. Grund dafür war vor allem die berufliche Tätigkeit, welcher viele Probanden nach der Operation wieder nachgingen, die vorher teilweise aufgrund des Übergewichts nicht mehr tätig waren. Auch von den Probanden, die an allen drei Terminen teilgenommen haben, gingen sechs Probanden der IG zur FU2 wieder arbeiten, welche zur BL keine berufliche Tätigkeit ausübten. Außerdem hat eine Probandin nach der Operation geheiratet und eine weitere wurde schwanger. Wir vermuten, dass vor allem der Erfolg des Gewichtsverlustes

nach dem Leidensdruck über viele Jahre einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität der Probanden hatte und im Zuge dessen auch die Depressivität abgenommen hat.

Auch das körperliche Wohlbefinden verbesserte sich im Gruppenvergleich. Lediglich das psychische Wohlbefinden nach SF-12 zeigte keine Gruppen*Zeit-Interaktion, nahm jedoch zwischen BL und FU1 zu. Auch eine Studie von Greber et al. zeigt stärkere Verbesserungen des körperlichen Wohlbefindens gegenüber dem psychischen Wohlbefinden nach bariatrischer Chirurgie (180). Als Ursache dafür vermuten sie psychische Komorbiditäten der Adipositas (siehe 1.1.3), welche sich über mehrere Jahre manifestiert haben und sich nicht einfach durch Gewichtsreduktion zurückentwickeln. Das zeigt, dass eine psychologische Betreuung nach der bariatrischen Chirurgie zu empfehlen ist, um auch diese Komorbiditäten effektiv zu behandeln.

Weiterhin gilt es, die Entwicklung des emotionalen Befindens über einen längeren Zeitraum zu beobachten und mögliche Korrelationen mit u.a. dem Gewichtsverlust zu untersuchen, denn die Ergebnisse einiger Studien zur Entwicklung über mehrere Jahre widersprechen sich. Beispielsweise zeigte eine Studie von Adams et al. 7,1 Jahre nach bariatrischer Chirurgie die doppelte Suizidalität im Vergleich zu adipösen Probanden ohne Eingriff (181). In einem Review mit neun Studien (182) wurde hingegen eine verbesserte Lebensqualität zwischen fünf und 25 Jahren nach bariatrischer Chirurgie gegenüber adipösen Kontrollgruppen festgestellt.

Aktivität und Ernährung

Im FKA-Gesundheitsfragebogen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in der IG, auch wenn sich der Testwert leicht verbesserte. Lediglich die KG zeigte zur FU1 Hinweise für eine Abnahme der physischen Aktivität sowie schlechtere Ernährung. Allerdings ist körperliche Aktivität entscheidend für den Erfolg, denn sie führt nach bariatrischer Chirurgie zu weiterem Gewichtsverlust, gesteigerter Lebensqualität sowie verbesserter Gedächtnisleistung (183). Das kann daran liegen, dass Fitness mit einem vergrößerten Volumen des Hippocampus einhergeht (184). Daher ist es wichtig, dass den Probanden die Angst vor Verletzungen bei physischer Aktivität genommen wird, welche sich in der langen Phase des Übergewichts manifestiert hat (183). Dafür ist eine weiterführende psychologische Betreuung über die Nachsorge der Operation hinaus erforderlich.

4.2.3 Diskussion zu Hypothese 3: Korrelationen zwischen körperlichen und psychischen sowie kognitiven Veränderungen

Unter 4.2.1 wurde bereits auf einige mögliche zu erwartenden Korrelationen eingegangen, die bei der Betrachtung über ein Jahr zwischen BL und FU2 allerdings nicht eintraten. Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen körperlichen (BMI, Körperfett, Blutparameter usw.) und kognitiven Testergebnissen festgestellt werden. Deswegen musste **Hypothese 3** verworfen werden.

Allerdings muss dabei beachtet werden, dass wie auch bei den Exekutivfunktionen (CS und Interferenzleistung) bei vielen Blutparametern und eben auch bei Gewicht, BMI und Körperfett eine stärkere Verbesserung in den ersten sechs Monaten zu sehen war, wobei sich die Werte zwischen FU1 und FU2 entweder nicht signifikant verbesserten (Blutdruck, Nüchtern-Glukose, Insulin, HOMA, TNF α , IL-6) oder sogar wieder leicht verschlechterten (TAG, Cholesterol). Beim emotionalen Befinden zeigte sich die gleiche Entwicklung. Die Werte für Depressivität, Angst und körperliches Wohlbefinden, bei denen Gruppen*Zeit-Interaktionen auftraten, verbesserten sich ebenfalls am stärksten zwischen BL und FU1.

Dennoch konnten wir einige Korrelationen zwischen BL und FU2 feststellen. Dabei korrelierte die verbesserte Stroop-Interferenzleistung mit dem gesteigerten körperlichen Wohlbefinden. Dieses ging wiederum mit der Reduktion der Depressivität sowie der Abnahme der Entzündungsmarker TNF α sowie IL-6 einher.

Bereits in einer Studie von Pazzagli et al. konnte bei adipösen Probanden durch Gewichtsreduktion gleichzeitig eine Abnahme der Depressivität sowie eine Zunahme des Wohlbefindens erzielt werden (185). Eine weitere Studie zeigt, dass Depression mit verminderter Lebensqualität korreliert (186). Auch erhöhte Werte von IL-6 und CRP gehen mit einem verminderten psychischen und physischen Wohlbefinden einher (187). Wir konnten zeigen, dass eine Senkung der Entzündungsparameter zu einer Verbesserung des physischen Wohlbefindens führt. Dieses korrelierte wiederum mit einer Abnahme der Depressivität. Eine mögliche Ursache dafür ist die Steigerung der Lebensqualität durch den Erfolg des Gewichtsverlustes, wodurch der hohe Leidensdruck nach mehreren Jahren behoben wird, was folglich zur Abnahme der Depressivität führt.

Auch die Stroop-Interferenzleistung verbesserte sich in unserer Studie bei erhöhter Lebensqualität durch körperliches Wohlbefinden. Dies konnte auch in einer anderen Studie gezeigt werden, denn

dort ergaben sich Korrelationen zwischen der Zunahme des körperlichen Wohlbefindens und verbesserter Stroop-Interferenzleistung sowie MMSE (188). In den unter 4.2.1 beschriebenen Studien von Alosco et al. und Gunstad et al. wurde u.a. der Zustand chronischer Inflammation bei Adipösen als Ursache für kognitive Defizite vermutet. Bei unseren Probanden sanken die Entzündungsparameter, während sich die Interferenzleistung verbesserte. Korrelationen zwischen den Werten konnten wir nicht zeigen. Aber da die verminderte Inflammation zu einem verbesserten körperlichen Wohlbefinden führte und dieses wiederum mit verbesserter Interferenzleistung korrelierte, vermuten wir, dass die Abnahme der Inflammation auch mit einer Verbesserung der Exekutivfunktionen in Zusammenhang stehen könnte. Um dies weiter zu untersuchen, sind Studien notwendig welche mittels Bildgebung auch mögliche strukturelle Veränderungen des Gehirns durch die Abnahme der Inflammation untersuchen.

4.2.4 Diskussion zu Hypothese 4: Vergleich der Operationsverfahren

In unserer Studie wurden erstmals die Auswirkungen verschiedenerer OP-Verfahren auf die kognitive Leistung verglichen. Des Weiteren betrachteten wir die Auswirkungen der verschiedenen Verfahren auf das emotionale Befinden. Aufgrund der zusätzlich zur restriktiven auch malabsorptiven Wirkung und hormonellen Veränderungen vermuteten wir stärkere Verbesserungen bei den Probanden der Malabsorptionsgruppe. Allerdings konnte sich die Malabsorptionsgruppe im Gruppenvergleich nicht gegenüber der Restriktionsgruppe verbessern. **Hypothese 4** musste somit verworfen werden.

Dabei traten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gewichtsreduktion sowie der Blutparameter auf. Es zeigten sich zwar leichte Vorteile beim BMI seitens des RYGB, allerdings ergab sich keine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion ($p = ,093$). In anderen Studien hingegen zeigen sich hinsichtlich des Gewichtsverlustes bei den verschiedenen Verfahren unterschiedliche Ergebnisse. Beispielsweise trat in einer Studie ein größerer Gewichtsverlust nach RYGB als nach Sleeve Gastrectomy auf (189). In einer anderen Studie ergab sich über zehn Jahre nach der Operation ein durchschnittlicher Verlust an Übergewicht von 56,7% bei RYGB, 58,3% bei VSG und 45,9% mit einem Magenband (128). Auch bei Ratten zeigte sich ein ähnlicher Gewichtsverlust nach VSG sowie RYGB. Die kognitive Leistung sowie die Neuroinflammation des Hippocampus verbesserten sich dort aber nur nach RYGB (44).

In unserer Studie zeigte sich bei den kognitiven Testungen eine signifikante Gruppen*Zeit-Interaktion bei der Lernleistung. Allerdings nahm dabei die Leistung in der Malabsorptionsgruppe

zwischen FU1 und FU2 deutlich ab, während sich die Restriktionsgruppe nicht signifikant verbesserte. Dabei fällt auf, dass die Malabsorptionsgruppe zur BL deutlich besser abgeschnitten hat und die Leistung zur FU2 trotzdem besser war als in der Restriktionsgruppe. Für die Exekutivfunktionen ergaben sich keine signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktionen. Allerdings verbesserte sich die Malabsorptionsgruppe beim TMT B zwischen BL und FU2 und beim Stroop-Interferenztest zwischen BL und FU1 sowie BL und FU2. In der Restriktionsgruppe zeigte sich nur beim Stroop-Interferenztest eine Verbesserung zwischen BL und FU1. Jedoch traten auch in den zusammengefassten CS keine signifikanten Gruppen*Zeit-Interaktionen auf. Ein Grund dafür, dass sich kaum Signifikanzen im Gruppenvergleich ergaben, könnte sein, dass sich keine signifikanten Unterschiede bei den körperlichen Veränderungen zeigten.

Wesentliche Unterschiede zwischen den Operationsverfahren zeigten sich nur beim emotionalen Befinden. Dabei ergaben sich signifikante Gruppen*Zeit-Interaktionen beim PANAS negativ, dem State Angst und beim körperlichen Wohlbefinden. Die Angst nahm in der Restriktionsgruppe stärker als in der Malabsorptionsgruppe ab. Auch eine weitere Studie zeigt eine stärkere Abnahme der Angst nach Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (restriktives Verfahren) gegenüber RYGB (malabsorptiv und restriktiv) (189). Als Ursache vermutet man, dass die Probanden mit Laparoscopic Sleeve Gastrectomy zur BL größere Werte für Angst aufzeigten als die Probanden mit RYGB. Allerdings waren in unserer Studie die Werte für State Angst zur BL in beiden Gruppen nahezu gleich.

Das körperliche Wohlbefinden verbesserte sich in unserer Studie in den ersten sechs Monaten stärker in der Restriktionsgruppe, nahm dann aber wieder leicht ab. Auch eine andere Studie zeigt nach Verbesserung der Lebensqualität durch VSG eine erneute Abnahme dieser zwischen zwei und fünf Jahren nach dem Eingriff (190). Man vermutet dort einen Zusammenhang zum leichten Anstieg des BMI in diesem Zeitraum.

4.3 Stärken und Limitationen

Zu den Stärken dieser Studie zählt vor allem, dass es sich um eine prospektive Studie handelt, welche die Entwicklung der kognitiven Leistung sowie des physischen und psychischen Befindens beobachtet. Außerdem wurde zusätzlich zur IG eine KG in denselben Zeitabständen untersucht, wodurch man die Veränderungen vergleichen konnte. Die KG war der IG hinsichtlich der demografischen Daten sehr ähnlich, was die Vergleichbarkeit zusätzlich steigerte. Die Probanden wurden an drei Zeitpunkten untersucht, wodurch Verläufe der gemessenen Parameter und Testergebnisse beobachtet werden konnten. Für die neuropsychologische Testung wurden validierte Tests angewandt. Dazu war das Setting immer gleich, da die Probanden immer vormittags an Wochentagen und in den gleichen Räumlichkeiten untersucht wurden. Somit konnten wir auch Schwankungen einiger Blutparameter im Tagesverlauf ausschließen.

Als Limitationen der Studie muss man die Teilnehmerzahl benennen mit 39 Probanden in der IG und 23 in der KG. Mit größeren Stichproben wären die Aussagen repräsentativer. Dazu hatten wir 23 Drop-outs, wobei die Probanden aus zeitlichen oder persönlichen Gründen nicht alle drei Termine in den vorgegebenen Zeitabständen wahrnehmen konnten. Das lag allerdings vor allem an der beruflichen Tätigkeit, der einige Probanden erst nach der Operation wieder nachgingen. Zusätzlich waren die Gruppen hinsichtlich des Geschlechtes und des Alters heterogen, da Frauen und Männer im Alter von 26 bis 64 Jahren bei der Eingangsuntersuchung eingeschlossen wurden. Außerdem wurden die Fragebögen am Anfang immer nach Hause gegeben und die Probanden sollten sie zurückschicken. Einige Probanden versäumten dies, weswegen zur BL und FU1 einige Datensätze fehlen. Deswegen baten wir dann die Probanden, die Fragebögen vor Ort auszufüllen, um diese dann direkt zurück zu bekommen.

4.4 Aussicht

Diese Studie zeigt, dass sich bei adipösen Probanden ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie und einem starken Gewichtsverlust die Exekutivfunktionen gegenüber einer adipösen KG leicht verbesserten. Man erkennt aber, dass sich die Verbesserungen vor allem in den ersten sechs Monaten während der starken Gewichtsreduktion bzw. der Abnahme des BMI zeigten. Die Leistungen der IG beim TMT B, beim Stroop-Test sowie auch beim zusammengefassten CS zu Exekutivfunktionen verbesserten sich jeweils in den ersten sechs Monaten und verschlechterten sich danach wieder leicht. Das lässt vermuten, dass die Verbesserungen einiger Parameter und der kognitiven Leistung möglicherweise mit dem Prozess der Gewichtsreduktion zusammenhängen und nicht mit dem reduzierten Gewicht an sich, wie auch eine Studie von Prehn et al. zeigt. Dort ergaben sich Verbesserungen der Gedächtnisleistung während der Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion, welche bei gleichbleibend niedrigerem Gewicht nicht mehr nachweisbar waren (173).

Bei unseren Probanden sind weitere körperliche sowie kognitive Veränderungen über ein Jahr hinaus möglich, denn in einer Studie zeigt sich die größte Abnahme des BMI zwischen 18 und 24 Monaten (191) und außerdem trat in einer weiteren Studie von Alosco et al. die stärkste Verbesserung der Exekutivfunktionen nach drei Jahren auf, wobei die Leistung dort zwischen zwölf Wochen und einem Jahr, ähnlich wie in unserer Studie zwischen FU1 und FU2, sank (136).

Weiterhin verbesserten sich in unserer Studie die Depressivität, Angst und körperliches Wohlbefinden über ein Jahr im Gruppenvergleich, wobei sich die stärksten Verbesserungen ebenfalls in den ersten sechs Monaten zeigten. Das liegt wahrscheinlich daran, dass mit dem Gewichtsverlust die Ursache für den jahrelangen Leidensdruck behoben wurde und die Lebensqualität dadurch in diesem Zeitraum stark anstieg.

Neben verminderter Depressivität führte bei unseren Probanden auch die Abnahme der Inflammation zu einem gesteigerten körperlichen Wohlbefinden. Dieses korrelierte wiederum mit der Steigerung der Interferenzleistung. Daher vermuteten wir dies als mögliche Ursachen der leichten Verbesserungen der Exekutivfunktionen. Da sich wiederum einige Einflussfaktoren der Inflammation, wie Glukose-Stoffwechsel oder Leberfunktionen verbesserten, haben wir mehrere Ansätze für mögliche Ursachen der kognitiven Veränderungen gezeigt, auch wenn wir diese nicht abschließend klären konnten.

Die Effektivität der verschiedenen Operationsverfahren hinsichtlich des Gewichtsverlustes sowie der Veränderungen der Blutparameter bestätigte sich in dieser Studie. Unterschiede zeigten sich jedoch nur bei der Lernleistung durch Abnahme der Testwerte in der Malabsorptionsgruppe, bei der stärkeren Abnahme der Angst in der Restriktionsgruppe sowie bei der Entwicklung des körperlichen Wohlbefindens. Um die verschiedenen Auswirkungen von malabsorptiven und restriktiven Operationsverfahren auf die kognitive Leistung sowie das emotionale Befinden genauer zu untersuchen, sollte bei zukünftigen Studien eine Gruppe mit einem ausschließlich malabsorptiven Operationsverfahren, wie der Biliopankreatischen Diversion, eingeschlossen werden (192).

Des Weiteren zeigten sich in unserer Studie starke Verbesserungen hinsichtlich einiger Risikofaktoren für die Entstehung einer Demenz. Zum einen kann durch Senkung des Blutdruckes das Risiko für kognitive Defizite und vaskuläre Demenz gesenkt werden (94-97). Außerdem vermindert sich durch Verbesserungen der endothelialen Funktionen nach RYGB das Risiko für Schlaganfälle (130, 131), welche ebenfalls mit kognitiven Defiziten einhergehen (193). Des Weiteren verursachen gesteigerte Spiegel von Gesamt-Cholesterol und TAG sowie niedrige Spiegel von HDL-Cholesterol eine Anlagerung von Amyloid β sowie tau-Protein (89, 90, 92). Beispielsweise konnte bei Ratten das Risiko einer Demenz durch Abnahme von Gesamt-Cholesterol reduziert werden (194-196). Beim Menschen konnte dagegen bereits gezeigt werden, dass die verbesserte Insulin-Toleranz zu verminderter Anlagerung des Amyloid β führt (197). Eine weitere Ursache für die Anlagerung von Amyloid β stellen Störungen des serotonergen Systems bei Depressionen dar. Durch bariatrische Chirurgie können die Anlagerungen reduziert werden (106-108). Grund dafür könnte die Abnahme der Depressivität sein.

Da sich alle hier genannten Risikofaktoren verbesserten, vermuten wir auch bei den Probanden unserer Studie eine protektive Wirkung infolge der bariatrischen Chirurgie auf die Entstehung von dementiellen Erkrankungen. Unterstützend zu dieser Vermutung wurde bereits sechs Monate nach RYGB ein Rückgang der Bildung von Amyloid β gezeigt (132). Zur Untersuchung dieser Hypothese sind prospektive Studien notwendig, die über einen langen Zeitraum untersuchen, wie sich die Anzahl der an Demenz Erkrankten nach bariatrischer Chirurgie im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Eingriff verhält. Zusätzlich wäre eine Untersuchung mittels Bildgebung notwendig, um die Entwicklung der neuronalen Strukturen der Probanden beobachten zu können.

Weitere Studien sollten über mehrere Jahre an regelmäßigen Zeitpunkten die Leistung erfassen und damit die Entwicklung der kognitiven Leistung beobachten, um analysieren zu können, wie

sich die kognitiven Verbesserungen zu Veränderungen von körperlichen Parametern und dem emotionalen Befinden verhalten. Dadurch könnten Korrelationen ermittelt und weitere mögliche Ursachen der Steigerung der kognitiven Leistung gezeigt werden. Zusätzlich sollten auch dafür neuronale Strukturen mittels Bildgebung beobachtet werden, denn die körperlichen Veränderungen, u.a. die Steigerung der Insulinsensitivität sowie die Abnahme der Inflammation lassen strukturelle Veränderungen, vor allem des Hippocampus vermuten. Diese Umstrukturierungen stellen mögliche Ursachen für die kognitiven Verbesserungen dar.

Für ein differenzierteres Ergebnis wären Studien bezüglich dieser Thematik sinnvoll, bei denen die Probanden nach Alter und Geschlecht unterteilt werden. Dadurch kann man vor allem die Effektivität der bariatrischen Chirurgie und ihrer Auswirkung auf die kognitive Leistung in bestimmten Altersgruppen untersuchen. Dies wäre hilfreich, um festzustellen, zu welchem Zeitpunkt ein Eingriff am ehesten indiziert ist. Da durch eine lang andauernde Hypertonie und andere Komorbiditäten der Adipositas irreversible Schäden entstehen, könnte man durch eine frühe Therapie möglichen Langzeitschäden vorbeugen. Zusätzlich könnte durch eine frühzeitige Behandlung der Leidensdruck vorzeitig gemindert und vermutlich auch kognitive Verbesserungen erzielt werden.

Literaturverzeichnis

1. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.
2. Jacobi D, Buzele R, Couet C. [Are we facing an obesity pandemic?]. *Presse Med*. 2010;39(9):902-6.
3. DiBonaventura M, Nicolucci A, Meincke H, Le Lay A, Fournier J. Obesity in Germany and Italy: prevalence, comorbidities, and associations with patient outcomes. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:457-75.
4. Moscovici M, Wnuk S, Okrainec A, Hawa R, Sockalingam S. Psychosocial Predictors of Cognition in Bariatric Surgery. *Psychosomatics*. 2018.
5. Calderone A, Calabro PF, Lippi C, Jaccheri R, Vitti J, Santini F. Psychopathological Behaviour and Cognition in Morbid Obesity. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2017;10(2):112-8.
6. Cserjesi R, Luminet O, Poncelet AS, Lenard L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite*. 2009;52(2):535-9.
7. Freidl EK, Sysko R, Devlin MJ, Zitsman JL, Kaplan SC, Walsh BT. School and cognitive functioning problems in adolescent bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(6):991-6.
8. Spitznagel MB, Alosco M, Inge TH, Rochette A, Strain G, Devlin M, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Adolescent weight history and adult cognition: before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(5):1057-64.
9. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017;107(4):833-9.
10. Scarpellini E, Campanale M, Leone D, Purchiaroni F, Vitale G, Lauritano EC, Gasbarrini A. Gut microbiota and obesity. *Intern Emerg Med*. 2010;5 Suppl 1:S53-6.
11. Imes CC, Burke LE. The Obesity Epidemic: The United States as a Cautionary Tale for the Rest of the World. *Curr Epidemiol Rep*. 2014;1(2):82-8.
12. Kimenju SC, Rischke R, Klasen S, Qaim M. Do supermarkets contribute to the obesity pandemic in developing countries? *Public Health Nutr*. 2015;18(17):3224-33.
13. Olivo G, Zhou W, Sundbom M, Zhukovsky C, Hogenkamp P, Nikontovic L, Stark J, Wiemerslage L, Larsson EM, Benedict C, Schioth HB. Resting-state brain connectivity changes in obese women after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A longitudinal study. *Sci Rep*. 2017;7(1):6616.
14. Mizuno TM. Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene and Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients*. 2018;10(11).
15. Landgraf K, Scholz M, Kovacs P, Kiess W, Korner A. FTO Obesity Risk Variants Are Linked to Adipocyte IRX3 Expression and BMI of Children - Relevance of FTO Variants to Defend Body Weight in Lean Children? *PLoS One*. 2016;11(8):e0161739.
16. Bjune JI, Haugen C, Gudbrandsen O, Nordbo OP, Nielsen HJ, Vage V, Njolstad PR, Sagen JV, Dankel SN, Mellgren G. IRX5 regulates adipocyte amyloid precursor protein and mitochondrial respiration in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2018.
17. Friedlander Y, Li G, Fornage M, Williams OD, Lewis CE, Schreiner P, Pletcher MJ, Enquobahrie D, Williams M, Siscovick DS. Candidate molecular pathway genes related to appetite regulatory neural network, adipocyte homeostasis and obesity: results from the CARDIA Study. *Ann Hum Genet*. 2010;74(5):387-98.

18. Iceta S, Julien B, Seyssel K, Lambert-Porcheron S, Segrestin B, Blond E, Cristini P, Laville M, Disse E. Ghrelin concentration as an indicator of eating-disorder risk in obese women. *Diabetes Metab.* 2018.
19. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res.* 2015;101:74-85.
20. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(12):1974-82.
21. Young RL, Lumsden AL, Martin AM, Schober G, Pezos N, Thazhath SS, Isaacs NJ, Cvijanovic N, Sun EWL, Wu T, Rayner CK, Nguyen NQ, Fontgalland D, Rabbitt P, Hollington P, Sposato L, Due SL, Wattchow DA, Liou AP, Jackson VM, Keating DJ. Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(11):1880-9.
22. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):554-7.
23. Gluck ME, Yahav E, Hashim SA, Geliebter A. Ghrelin levels after a cold pressor stress test in obese women with binge eating disorder. *Psychosom Med.* 2014;76(1):74-9.
24. Drey M, Berr CM, Reincke M, Fazel J, Seissler J, Schopohl J, Bidlingmaier M, Zopp S, Reisch N, Beuschlein F, Osswald A, Schmidmaier R. Cushing's syndrome: a model for sarcopenic obesity. *Endocrine.* 2017;57(3):481-5.
25. Martos-Moreno GA, Mastrangelo A, Barrios V, Garcia A, Chowen JA, Ruperez FJ, Barbas C, Argente J. Metabolomics allows the discrimination of the pathophysiological relevance of hyperinsulinism in obese prepubertal children. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(10):1473-80.
26. van Ginneken V, Sitnyakowsky L, Jeffery JE. "Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Med Hypotheses.* 2009;72(4):383-8.
27. Lee HA, Son N, Lee WK, Park H. A Diabetes-Related Dietary Pattern Is Associated with Incident Diabetes in Obese Men in the Korean Genome Epidemiology Study. *J Nutr.* 2018.
28. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(1):32-8.
29. Ezquerro S, Mocha F, Fruhbeck G, Guzman-Ruiz R, Valenti V, Mugueta C, Becerril S, Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Silva C, Salvador J, Colina I, Malagon MM, Rodriguez A. Ghrelin Reduces TNF-alpha-Induced Human Hepatocyte Apoptosis, Autophagy, and Pyroptosis: Role in Obesity-Associated NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):21-37.
30. Hawkins MA, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The Association Between Reduced Inflammation and Cognitive Gains After Bariatric Surgery. *Psychosom Med.* 2015;77(6):688-96.
31. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, Arata-Bellabarba G, Lanes R. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(5):464-71.
32. Liang S, Hu Y, Liu C, Qi J, Li G. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:112.

33. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Meemark S, Tangvarasittichai O. Abdominal Obesity Associated with Elevated Serum Butyrylcholinesterase Activity, Insulin Resistance and Reduced High Density Lipoprotein-Cholesterol Levels. *Indian J Clin Biochem.* 2015;30(3):275-80.
34. Despres JP, Arsenault BJ, Cote M, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol.* 2008;24 Suppl D:7D-12D.
35. Amihaesei IC, Chelaru L. Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118(4):896-900.
36. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2018.
37. Usman M, Volpi EV. DNA damage in obesity: Initiator, promoter and predictor of cancer. *Mutat Res.* 2018;778:23-37.
38. Schwenger KJP, Bolzon CM, Li C, Allard JP. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: the role of the gut bacteria. *Eur J Nutr.* 2018.
39. Zaveri H, Surve A, Cottam D, Richards C, Medlin W, Belnap L, Cottam S, Cottam A. Stomach intestinal pylorus sparing surgery (SIPS) with laparoscopic fundoplication (LF): a new approach to gastroesophageal reflux disease (GERD) in the setting of morbid obesity. *Springerplus.* 2015;4:596.
40. Xing J, Chen JD. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res.* 2004;12(11):1723-32.
41. Scharf MT, Ahima RS. Gut peptides and other regulators in obesity. *Semin Liver Dis.* 2004;24(4):335-47.
42. Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, Lillis JA, Soniwala S, Dadourian GH, Bell RD, Doolittle ML, Villani DA, Awad H, Ketz JP, Kamal F, Ackert-Bicknell C, Ashton JM, Gill SR, Mooney RA, Zuscik MJ. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight.* 2018;3(8).
43. Sirtori A, Brunani A, Villa V, Berselli ME, Croci M, Leonardi M, Raggi A. Obesity is a marker of reduction in QoL and disability. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:167520.
44. Grayson BE, Fitzgerald MF, Hakala-Finch AP, Ferris VM, Begg DP, Tong J, Woods SC, Seeley RJ, Davidson TL, Benoit SC. Improvements in hippocampal-dependent memory and microglial infiltration with calorie restriction and gastric bypass surgery, but not with vertical sleeve gastrectomy. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(3):349-56.
45. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, Jr., Luchsinger JA. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 2009;66(3):336-42.
46. Hassing LB, Dahl AK, Pedersen NL, Johansson B. Overweight in midlife is related to lower cognitive function 30 years later: a prospective study with longitudinal assessments. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(6):543-52.
47. Gunstad J, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, Crosby RD, Mitchell JE. Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(4):465-72.
48. Stanek KM, Gunstad J. Can bariatric surgery reduce risk of Alzheimer's disease? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;47:135-9.
49. Jones NS, Rebeck GW. The Synergistic Effects of APOE Genotype and Obesity on Alzheimer's Disease Risk. *Int J Mol Sci.* 2018;20(1).
50. Keller L, Xu W, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L, Graff C. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. *J Alzheimers Dis.* 2011;23(3):461-9.

51. Walker JM, Dixit S, Saulsberry AC, May JM, Harrison FE. Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, beta-amyloid accumulation and cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2017;100:87-98.
52. Osborne DM, Fitzgerald DP, O'Leary KE, Anderson BM, Lee CC, Tessier PM, McNay EC. Intrahippocampal administration of a domain antibody that binds aggregated amyloid-beta reverses cognitive deficits produced by diet-induced obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860(6):1291-8.
53. Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology.* 2010;34(4):222-9.
54. Waldstein SR, Katzel LI. Interactive relations of central versus total obesity and blood pressure to cognitive function. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(1):201-7.
55. Spitznagel MB, Hawkins M, Alosco M, Galioto R, Garcia S, Miller L, Gunstad J. Neurocognitive Effects of Obesity and Bariatric Surgery. *Eur Eat Disord Rev.* 2015;23(6):488-95.
56. Boeka AG, Lokken KL. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008;23(4):467-74.
57. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry.* 2007;48(1):57-61.
58. Fergenbaum JH, Bruce S, Lou W, Hanley AJ, Greenwood C, Young TK. Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(10):1957-63.
59. Prickett C, Stolwyk R, O'Brien P, Brennan L. Neuropsychological Functioning in Mid-life Treatment-Seeking Adults with Obesity: a Cross-sectional Study. *Obes Surg.* 2018;28(2):532-40.
60. Handley JD, Williams DM, Caplin S, Stephens JW, Barry J. Changes in Cognitive Function Following Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2016;26(10):2530-7.
61. Lokken KL, Boeka AG, Yellumahanthi K, Wesley M, Clements RH. Cognitive performance of morbidly obese patients seeking bariatric surgery. *Am Surg.* 2010;76(1):55-9.
62. Sanborn VE, Spitznagel MB, Crosby R, Steffen K, Mitchell J, Gunstad J. Cognitive function and quality of life in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(9):1396-401.
63. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S64-73.
64. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya J Med Sci.* 2012;74(1-2):19-30.
65. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol.* 2014;13(9):913-23.
66. Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(12):1982-99.
67. Dadsetan S, Balzano T, Forteza J, Cabrera-Pastor A, Taoro-Gonzalez L, Hernandez-Rabaza V, Gil-Perotin S, Cubas-Nunez L, Garcia-Verdugo JM, Agusti A, Llansola M, Felipe V. Reducing Peripheral Inflammation with Infliximab Reduces Neuroinflammation and Improves Cognition in Rats with Hepatic Encephalopathy. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:106.
68. Todd MA. Inflammation and Cognition in Older Adults: Evidence from Taiwan. *Biodemography Soc Biol.* 2017;63(4):309-23.

69. Sala-Llonch R, Idland AV, Borza T, Watne LO, Wyller TB, Braekhus A, Zetterberg H, Blennow K, Walhovd KB, Fjell AM. Inflammation, Amyloid, and Atrophy in The Aging Brain: Relationships with Longitudinal Changes in Cognition. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):829-40.
70. Benson S, Brinkhoff A, Lueg L, Roderigo T, Kribben A, Wilde B, Witzke O, Engler H, Schedlowski M, Elsenbruch S. Effects of acute systemic inflammation on the interplay between sad mood and affective cognition. *Transl Psychiatry.* 2017;7(12):1281.
71. Warren MW, Hynan LS, Weiner MF. Leptin and cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(6):410-5.
72. Baginska JO, Liszewska A, Wasilewska A, Korzeniecka-Kozerska A. The role of appetite-regulating hormones: Ghrelin and leptin in the nutritional status of children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Paediatr Child Health.* 2018.
73. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(5):401-8.
74. Gustafson DR, Mielke MM, Keating SA, Holman S, Minkoff H, Crystal HA. Leptin, Adiponectin and Cognition in Middle-aged HIV-infected and Uninfected Women. The Brooklyn Women's Interagency HIV Study. *J Gerontol Geriatr Res.* 2015;4(5).
75. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K, Health ABCs. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging.* 2009;30(9):1483-9.
76. Luchsinger JA, Cabral R, Eimicke JP, Manly JJ, Teresi J. Glycemia, Diabetes Status, and Cognition in Hispanic Adults Aged 55-64 Years. *Psychosom Med.* 2015;77(6):653-63.
77. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75-89.
78. Janssen J, van den Berg E, Zinman B, Espeland MA, Geijselaers SLC, Mattheus M, Johansen OE, Biessels GJ. HbA1c, Insulin Resistance, and beta-Cell Function in Relation to Cognitive Function in Type 2 Diabetes: The CAROLINA Cognition Substudy. *Diabetes Care.* 2019;42(1):e1-e3.
79. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin resistance and pathological brain ageing. *Diabet Med.* 2011;28(12):1463-75.
80. Milne NT, Bucks RS, Davis WA, Davis TME, Pierson R, Starkstein SE, Bruce DG. Hippocampal atrophy, asymmetry, and cognition in type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav.* 2018;8(1):e00741.
81. Singh MK, Leslie SM, Packer MM, Zaiko YV, Phillips OR, Weisman EF, Wall DM, Jo B, Rasgon N. Brain and behavioral correlates of insulin resistance in youth with depression and obesity. *Horm Behav.* 2018.
82. Black S, Kraemer K, Shah A, Simpson G, Scogin F, Smith A. Diabetes, Depression, and Cognition: a Recursive Cycle of Cognitive Dysfunction and Glycemic Dysregulation. *Curr Diab Rep.* 2018;18(11):118.
83. Zhen YF, Liu XY, Zhou DH, Du X, Yin G, Zhang Y, Fang H, Xu G, Soares JC, Zhang XY. Cognition, serum BDNF levels, and BDNF Val66Met polymorphism in type 2 diabetes patients and healthy controls. *Oncotarget.* 2018;9(3):3653-62.
84. Yang JL, Lin YT, Chuang PC, Bohr VA, Mattson MP. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *Neuromolecular Med.* 2014;16(1):161-74.
85. Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Schneider JA, De Jager PL, Bennett DA. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology.* 2016;86(8):735-41.

86. Krakowski M, Czobor P. Cholesterol and cognition in schizophrenia: a double-blind study of patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):27-33.
87. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Wolozin B, Macdonald SW, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging.* 2009;30(6):1006-9.
88. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology.* 2007;68(10):751-6.
89. Di Scala C, Troadec JD, Lelievre C, Garmy N, Fantini J, Chahinian H. Mechanism of cholesterol-assisted oligomeric channel formation by a short Alzheimer beta-amyloid peptide. *J Neurochem.* 2014;128(1):186-95.
90. Vestergaard M, Hamada T, Morita M, Takagi M. Cholesterol, lipids, amyloid Beta, and Alzheimer's. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(3):262-70.
91. Whalley LJ, Staff RT, Murray AD, Duthie SJ, Collins AR, Lemmon HA, Starr JM, Deary IJ. Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people. *Neurosci Lett.* 2003;341(3):173-6.
92. Hottman DA, Chernick D, Cheng S, Wang Z, Li L. HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis.* 2014;72 Pt A:22-36.
93. Nagga K, Gustavsson AM, Stomrud E, Lindqvist D, van Westen D, Blennow K, Zetterberg H, Melander O, Hansson O. Increased midlife triglycerides predict brain beta-amyloid and tau pathology 20 years later. *Neurology.* 2018;90(1):e73-e81.
94. Lima NKC. Hypertension and cognition decline: Is there an ultimate link? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(11):1584-6.
95. van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(5):470-81.
96. Skoog I. Hypertension and cognition. *Int Psychogeriatr.* 2003;15 Suppl 1:139-46.
97. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press.* 2018;27(5):247-8.
98. Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. *Sleep.* 2006;29(12):1521-30.
99. Daurat A, Sarhane M, Tiberge M. [Obstructive sleep apnea syndrome and cognition: A review]. *Neurophysiol Clin.* 2016;46(3):201-15.
100. Sales LV, Bruin VM, D'Almeida V, Pompeia S, Bueno OF, Tufik S, Bittencourt L. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(4):449-55.
101. Kachaamy T, Bajaj JS. Diet and cognition in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(2):174-9.
102. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(1):G168-75.
103. Ma L, Sun F, Tang Z. Social Frailty Is Associated with Physical Functioning, Cognition, and Depression, and Predicts Mortality. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(8):989-95.
104. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(12):748-54.

105. Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, O'Keane V, O'Hanlon E. The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biol Psychiatry*. 2018.
106. Kita Y, Baba H, Maeshima H, Nakano Y, Suzuki T, Arai H. Serum amyloid beta protein in young and elderly depression: a pilot study. *Psychogeriatrics*. 2009;9(4):180-5.
107. Kotagal V, Spino C, Bohnen NI, Koeppe R, Albin RL. Serotonin, beta-amyloid, and cognition in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2018;83(5):994-1002.
108. Tin G, Mohamed T, Shakeri A, Pham AT, Rao PPN. Interactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors with beta-Amyloid. *ACS Chem Neurosci*. 2018.
109. Janowitz D, Wittfeld K, Terock J, Freyberger HJ, Hegenscheid K, Volzke H, Habes M, Hosten N, Friedrich N, Nauck M, Domanska G, Grabe HJ. Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *Neuroimage*. 2015;122:149-57.
110. Taki K, Nishio K, Hamajima N, Niwa T. Metabolic syndrome defined by new criteria in Japanese is associated with increased liver enzymes and C-reactive protein. *Nagoya J Med Sci*. 2008;70(1-2):1-9.
111. Hamer M, Batty GD. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology*. 2019.
112. Zhang H, Trollor JN, Wen W, Zhu W, Crawford JD, Kochan NA, Slavin MJ, Brodaty H, Reppermund S, Kang K, Mather KA, Sachdev PS. Grey matter atrophy of basal forebrain and hippocampus in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):487-93.
113. Chen J, Chen Y, Gao Q, Chen G, Dai Y, Yao Z, Lu Q. Brain structural network topological alterations of the left prefrontal and limbic cortex in psychogenic erectile dysfunction. *Int J Neurosci*. 2018;128(5):393-403.
114. Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(12):1255-9; quiz 9-60.
115. Yoshimatsu H. [Behavioral therapy for obesity]. *Nihon Rinsho*. 2009;67(2):373-83.
116. Dalle Grave R, Sartirana M, El Ghoch M, Calugi S. Personalized multistep cognitive behavioral therapy for obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:195-206.
117. Mancini MC, Halpern A. Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):325-36.
118. Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, McIntyre RS. Cognitive dysfunction and metabolic comorbidities in mood disorders: A repurposing opportunity for glucagon-like peptide 1 receptor agonists? *Neuropharmacology*. 2018;136(Pt B):335-42.
119. Wimmelmann CL, Dela F, Mortensen EL. Psychological predictors of weight loss after bariatric surgery: a review of the recent research. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(4):e299-313.
120. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822-32.
121. Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *J Endocrinol Invest*. 2018.
122. O'Brien PE, Brown WA, Dixon JB. Obesity, weight loss and bariatric surgery. *Med J Aust*. 2005;183(6):310-4.
123. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Huttel TP, Tigges H, Mann O, Flade-Kuthe R, Shang E, Susewind M, Wolff S, Wunder R, Wirth A, Winckler K, Weimann A, de Zwaan M, Sauerland S. Evidence-based German guidelines for surgery for obesity. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(4):397-404.
124. Jurowich C, Germer CT, Seyfried F, Thalheimer A. [Metabolic surgery]. *Chirurg*. 2012;83(6):583-98; quiz 99-600.

125. Karasko D. Weight Loss in Adolescents After Bariatric Surgery: A Systematic Review. *J Pediatr Health Care*. 2019;33(1):26-34.
126. Wang W, Fann CSJ, Yang SH, Chen HH, Chen CY. Weight loss and metabolic improvements in obese patients undergoing gastric banding and gastric banded plication: A comparison. *Nutrition*. 2019;57:290-9.
127. Benedix F, Westphal S, Patschke R, Granowski D, Luley C, Lippert H, Wolff S. Weight loss and changes in salivary ghrelin and adiponectin: comparison between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding. *Obes Surg*. 2011;21(5):616-24.
128. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, Crosthwaite G, Brown W. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg*. 2019;29(1):3-14.
129. Abu-Abeid S, Keidar A, Szold A. Resolution of chronic medical conditions after laparoscopic adjustable silicone gastric banding for the treatment of morbid obesity in the elderly. *Surg Endosc*. 2001;15(2):132-4.
130. Illan Gomez F, Gonzalez Ortega M, Aragon Alonso A, Orea Soler S, Alcaraz Tafalla Mf, Perez Paredes M, Lozano Almela Mf. Obesity, endothelial function and inflammation: the effects of weight loss after bariatric surgery. *Nutr Hosp*. 2016;33(6):1340-6.
131. Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(12):730-43.
132. Ghanim H, Monte SV, Sia CL, Abuaysheh S, Green K, Caruana JA, Dandona P. Reduction in inflammation and the expression of amyloid precursor protein and other proteins related to Alzheimer's disease following gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1197-201.
133. Marques EL, Halpern A, Correa Mancini M, de Melo ME, Horie NC, Buchpiguel CA, Martins Novaes Coutinho A, Ono CR, Prando S, Santo MA, Cunha-Neto E, Fuentes D, Cercato C. Changes in neuropsychological tests and brain metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2347-52.
134. Thanos PK, Michaelides M, Subrizi M, Miller ML, Bellezza R, Cooney RN, Leggio L, Wang GJ, Rogers AM, Volkow ND, Hajnal A. Roux-en-Y Gastric Bypass Alters Brain Activity in Regions that Underlie Reward and Taste Perception. *PLoS One*. 2015;10(6):e0125570.
135. Rochette AD, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Crosby RD, Mitchell JE, Courcoulas A, Gunstad J. Mild cognitive impairment is prevalent in persons with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(7):1427-9.
136. Alosco ML, Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg*. 2014;207(6):870-6.
137. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, Sergi G, Maggi S, Cosco T, Fontana L. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:87-94.
138. Thiara G, Cigliobianco M, Muravsky A, Paoli RA, Mansur R, Hawa R, McIntyre RS, Sockalingam S. Evidence for Neurocognitive Improvement After Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Psychosomatics*. 2017;58(3):217-27.
139. Galioto R, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Glucose regulation and cognitive function after bariatric surgery. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(4):402-13.

140. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Improved serum leptin and ghrelin following bariatric surgery predict better postoperative cognitive function. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):48-56.
141. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The effects of cystatin C and alkaline phosphatase changes on cognitive function 12-months after bariatric surgery. *J Neurol Sci*. 2014;345(1-2):176-80.
142. Pietrantuono M. The scale of obesity. *Nurs Mirror*. 1983;157(23):45-7.
143. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(7):812.
144. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
145. Murr MM, Balsiger BM, Kennedy FP, Mai JL, Sarr MG. Malabsorptive procedures for severe obesity: comparison of pancreaticobiliary bypass and very very long limb Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg*. 1999;3(6):607-12.
146. Applegate KL. Comment on: Patients' reasons for and against undergoing Roux-en-Y gastric bypass, adjustable gastric banding, and vertical sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(11):1896-8.
147. Wang T, Sun D, Liu Y, Mei B, Li H, Zhang S, Zhang J. The Impact of Carotid Artery Stenting on Cerebral Perfusion, Functional Connectivity, and Cognition in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis Patients. *Front Neurol*. 2017;8:403.
148. Talluri T, Lietdke RJ, Evangelisti A, Talluri J, Maggia G. Fat-free mass qualitative assessment with bioelectric impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci*. 1999;873:94-8.
149. Beato GC, Ravelli MN, Crisp AH, de Oliveira MRM. Agreement Between Body Composition Assessed by Bioelectrical Impedance Analysis and Doubly Labeled Water in Obese Women Submitted to Bariatric Surgery : Body Composition, BIA, and DLW. *Obes Surg*. 2018.
150. Muller H, Hasse-Sander I, Horn R, Helmstaedter C, Elger CE. Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure of a modified German version. *J Clin Psychol*. 1997;53(7):663-71.
151. Mungas D. Differential clinical sensitivity of specific parameters of the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51(6):848-55.
152. Tamez E, Myerson J, Morris L, White DA, Baum C, Connor LT. Assessing executive abilities following acute stroke with the trail making test and digit span. *Behav Neurol*. 2011;24(3):177-85.
153. Cronholm B, Viding G. [Digit span as a test of immediate memory]. *Nord Med*. 1956;56(45):1612-4.
154. Abe M, Suzuki K, Okada K, Miura R, Fujii T, Etsurou M, Yamadori A. [Normative data on tests for frontal lobe functions: Trail Making Test, Verbal fluency, Wisconsin Card Sorting Test (Keio version)]. *No To Shinkei*. 2004;56(7):567-74.
155. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955;19(5):393-4.
156. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2277-81.
157. Chafetz MD, Matthews LH. A new interference score for the Stroop test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(4):555-67.
158. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54(6):1063-70.

159. Kendall PC, Finch AJ, Jr., Auerbach SM, Hooke JF, Mikulka PJ. The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol.* 1976;44(3):406-12.
160. Barker BM, Barker HR, Jr., Wadsworth AP, Jr. Factor analysis of the items of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Clin Psychol.* 1977;33(2):450-5.
161. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
162. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-33.
163. Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand.* 1995;91(5):335-45.
164. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. [Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application]. *Soz Präventivmed.* 1999;44(2):55-64.
165. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(1):71-80.
166. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olderikkert MG, Beekman AT, de Groot CP. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2008;71(6):430-8.
167. Saraoglu HM, Temurtas F, Altikat S. Quantitative classification of HbA1C and blood glucose level for diabetes diagnosis using neural networks. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2013;36(4):397-403.
168. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
169. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Floel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology.* 2013;81(20):1746-52.
170. Chupel MU, Direito F, Furtado GE, Minuzzi LG, Pedrosa FM, Colado JC, Ferreira JP, Filaire E, Teixeira AM. Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. *Front Physiol.* 2017;8:377.
171. Merhi ZO, Minkoff H, Lambert-Messerlian GM, Macura J, Feldman J, Seifer DB. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women after bariatric surgery: a pilot study. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1544-8.
172. Araya AV, Orellana X, Espinoza J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocrine.* 2008;33(3):300-4.
173. Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, Szela AM, Fabian S, Grittner U, Spranger J, Floel A. Caloric Restriction in Older Adults--Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function. *Cereb Cortex.* 2017;27(3):1765-78.
174. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Pre-operative history of depression and cognitive changes in bariatric surgery patients. *Psychol Health Med.* 2015;20(7):802-13.
175. Bierman EJ, Comijs HC, Jonker C, Beekman AT. Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(8):686-93.
176. Spitznagel MB, Gunstad J, Manderino L, Heinberg L. Liver Fibrosis Predicts Cognitive Function Following Bariatric Surgery: A Preliminary Investigation. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(10):1957-9.

177. Banks WA, Farr SA, Salameh TS, Niehoff ML, Rhea EM, Morley JE, Hanson AJ, Hansen KM, Craft S. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):391-7.
178. Parthasarathy V, Frazier DT, Bettcher BM, Jastrzab L, Chao L, Reed B, Mungas D, Weiner M, DeCarli C, Chui H, Kramer JH. Triglycerides are negatively correlated with cognitive function in nondemented aging adults. *Neuropsychology*. 2017;31(6):682-8.
179. Camara A, Balde NM, Enoru S, Bangoura JS, Sobngwi E, Bonnet F. Prevalence of anxiety and depression among diabetic African patients in Guinea: association with HbA1c levels. *Diabetes Metab*. 2015;41(1):62-8.
180. Dreber H, Thorell A, Reynisdottir S, Hemmingsson E. Health-Related Quality of Life 5 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass in Young (18-25 Years) Versus Older (\geq 26 Years) Adults: a Scandinavian Obesity Surgery Registry Study. *Obes Surg*. 2019;29(2):434-43.
181. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357(8):753-61.
182. Driscoll S, Gregory DM, Fardy JM, Twells LK. Long-term health-related quality of life in bariatric surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(1):60-70.
183. Wouters EJ, Larsen JK, Zijlstra H, van Ramshorst B, Geenen R. Physical activity after surgery for severe obesity: the role of exercise cognitions. *Obes Surg*. 2011;21(12):1894-9.
184. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wojcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*. 2009;19(10):1030-9.
185. Pazzagli C, Mazzeschi C, Laghezza L, Reboldi GP, De Feo P. Effects of a multidisciplinary lifestyle intervention for obesity on mental and physical components of quality of life: the mediatory role of depression. *Psychol Rep*. 2013;112(1):33-46.
186. Cruz LN, Fleck MP, Polanczyk CA. Depression as a determinant of quality of life in patients with chronic disease: data from Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(10):953-61.
187. Garvin P, Nilsson E, Ernerudh J, Kristenson M. The joint subclinical elevation of CRP and IL-6 is associated with lower health-related quality of life in comparison with no elevation or elevation of only one of the biomarkers. *Qual Life Res*. 2016;25(1):213-21.
188. Gamage MWK, Hewage C, Pathirana KD. Effect of cognitive and executive functions on perception of quality of life of cognitively normal elderly people dwelling in residential aged care facilities in Sri Lanka. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):256.
189. Murphy R, Clarke MG, Evannett NJ, John Robinson S, Lee Humphreys M, Hammodat H, Jones B, Kim DD, Cutfield R, Johnson MH, Plank LD, Booth MWC. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Banded Roux-en-Y Gastric Bypass for Diabetes and Obesity: a Prospective Randomised Double-Blind Trial. *Obes Surg*. 2018;28(2):293-302.
190. Flolo TN, Andersen JR, Kolotkin RL, Aasprang A, Natvig GK, Hufthammer KO, Vage V. Five-Year Outcomes After Vertical Sleeve Gastrectomy for Severe Obesity: A Prospective Cohort Study. *Obes Surg*. 2017;27(8):1944-51.
191. Bastos EC, Barbosa EM, Soriano GM, dos Santos EA, Vasconcelos SM. Determinants of weight regain after bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26 Suppl 1:26-32.
192. Poyck PP, Polat F, Gouma DJ, Hesp WL. Is biliopancreatic diversion with duodenal switch a solution for patients after laparoscopic gastric banding failure? *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(4):393-9.

193. van Rijsbergen MW, Mark RE, de Kort PL, Sitskoorn MM. Subjective cognitive complaints after stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):408-20.
194. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol Cell Neurosci.* 2010;45(4):408-17.
195. Ehrlich D, Pirchl M, Humpel C. Effects of long-term moderate ethanol and cholesterol on cognition, cholinergic neurons, inflammation, and vascular impairment in rats. *Neuroscience.* 2012;205:154-66.
196. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T, Tint GS, Wang R, Mercken M, Petanceska SS, Duff KE. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2001;8(5):890-9.
197. Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross RS, Beal MF, Greengard P, Xu H. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci.* 2001;21(8):2561-70.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Stefan Heßler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Verbesserung der kognitiven Leistung bei Patienten mit Adipositas per magna nach bariatrischer Chirurgie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 24.06.2019

Unterschrift:

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Überlassung des Themas. Weiterhin gilt mein Dank meiner Betreuerin Dr. rer. nat. Kristin Prehn für die engagierte Unterstützung und Betreuung beim Durchführen der Untersuchungen sowie dem Verfassen dieser Arbeit. Außerdem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Matthias Endres für seine Betreuung der Arbeit. Auch möchte ich Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner für die statistische Überprüfung der Daten danken.

Mein Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern der AG Kognitive Neurologie, welche an der Studie mitgewirkt haben und mich bei der Durchführung unterstützt haben. Dabei ist besonders die Mitarbeit meiner Kolleg*innen Ida Rangus und Thorge Profitlich zu nennen.

Besonderer Dank gilt vor allem den Proband*innen, welche tatkräftig an den Untersuchungen teilgenommen haben.