

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

DISSERTATION

Veränderungen von Hirnstruktur und –funktion durch
bariatrische Chirurgie bei Patienten mit Adipositas permagna

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thorge Profitlich
aus Kiel

Datum der Promotion: 17.09.21

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	9
Abstract	11
1. Einleitung	12
1.1. Adipositas als Pandemie und Systemerkrankung.....	12
1.2. Hirnstrukturelle und kognitive Veränderungen bei Adipositas.....	13
1.2.1. Folgen von Adipositas auf die kognitive Leistungsfähigkeit.....	13
1.2.2. Strukturelle Veränderungen im zentralen Nervensystem durch Adipositas.....	13
1.2.3. Faktoren, die für die Erklärung des Zusammenhangs zwischen Gewicht und kognitiver Leistungsfähigkeit von Bedeutung sind: Glukosestoffwechsel und Entzündungsreaktionen.....	14
1.3. Bariatrische Chirurgie als effektive Behandlungsmöglichkeit.....	14
1.4. Auswirkungen von Bariatrischer Chirurgie auf Hirnstruktur und kognitive Leistungsfähigkeit.....	16
1.5. Fragestellung der vorliegenden Studie und Hypothesen.....	18
1.5.1. Hypothese 1: Verbesserungen in kognitiver Leistungsfähigkeit.....	18
1.5.2. Hypothese 2: Volumenzunahme von grauer Substanz.....	18
1.5.3. Hypothese 3: Korrelation zu Glukosestoffwechsel und Entzündungswerten.....	19
1.5.4. Hypothese 4: Kombinierte Operationsmethode ist effektiver.....	20
2. Methodik	21
2.1. Überblick.....	21
2.2. Studiendesign.....	22
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.2.2. Patientenrekrutierung.....	23
2.3. Medizinische Untersuchung.....	24
2.4. Neuropsychologische Testbatterie.....	25
2.4.1. Untersuchung des Gedächtnisses: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest und Zahlenspanne.....	25

2.4.2.	Untersuchung der Exekutivfunktionen, sensomotorischen Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit: Wortflüssigkeit, Trailmaking Test und Stroop Test	26
2.4.3.	Zusammengesetzte Testergebnisse.....	27
2.4.4.	Durch Fragebögen erhobene Daten.....	28
2.5.	Untersuchung im Magnetresonanztomographen.....	28
2.6.	Statistische Datenanalyse	29
2.7.	Auswertung der MRT Daten – Voxel-basierte Morphometrie.....	30
2.7.1.	Statistische Analyse der VBM Daten	31
3.	Ergebnisse.....	32
3.1.	Interventionsgruppe und Kontrollgruppe im Längsvergleich	32
3.1.1.	Patientencharakteristika bei der Erstuntersuchung.....	32
3.1.2.	Veränderungen in Folge der Operation: Allgemeine medizinische Parameter, Blutwerte und Testergebnisse zu Stimmung, Ängstlichkeit und körperlicher Aktivität.....	33
3.1.3.	Veränderungen in Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit	35
3.1.4.	Ergebnisse aus der VBM: Veränderungen des Volumens der grauen Substanz	37
3.2.	Korrelationen zwischen Veränderungen in Exekutivfunktionen und Veränderungen in Entzündungsparametern und Parametern des Glukosestoffwechsels.....	41
3.3.	Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe im Längsvergleich	42
4.	Diskussion	44
4.1.	Veränderungen in allgemeinen medizinischen Parameter, Blutwerten und Testergebnissen zu Stimmung, Ängstlichkeit und körperlicher Aktivität	45
4.1.1.	Allgemeine medizinische Parameter	45
4.1.2.	Blutwerte	45
4.1.3.	Testergebnisse zu Stimmung, Ängstlichkeit und körperlicher Aktivität.....	47
4.2.	Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit	47
4.3.	Veränderungen in Hirnstruktur	49
4.4.	Korrelation von Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit und Veränderungen in anderen Parametern	51
4.5.	Vergleich von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe	53
4.6.	Limitationen der Arbeit	55
4.7.	Ausblick auf Forschung in der Zukunft.....	56
Anhang	59

Literaturverzeichnis.....	73
Eidesstattliche Versicherung.....	81
Lebenslauf.....	82
Danksagung.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht Studiendesign.....	22
Abbildung 2 Veränderung im Volumen der grauen Substanz.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristika bei Erstuntersuchung für Interventions- und Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 2 ANCOVA's von Interventionsgruppe und. Kontrollgruppe: Allgemeine medizinische Parameter.....	33
Tabelle 3 ANCOVA's von Interventionsgruppe und. Kontrollgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit.....	36
Tabelle 4 Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie	38
Tabelle 5 Korrelation von Veränderungen in Exekutivfunktionen und den Veränderungen im Glukosestoffwechsel und in Entzündungsparametern in Interventionsgruppe	42
Tabelle 6 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Allgemeine medizinische Parameter.....	59
Tabelle 7 ANCOVA's von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Veränderungen in Blutwerten	60
Tabelle 8 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Veränderungen in Blutwerten	61
Tabelle 9 ANCOVA's von Interventionsgruppe und. Kontrollgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität	62
Tabelle 10 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und. Kontrollgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität.....	63
Tabelle 11 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit	64
Tabelle 12 ANCOVA's mit Post-hoc Untergruppen von Interventionsgruppe und. Kontrollgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit.....	65
Tabelle 13 Charakteristika bei Erstuntersuchung für Kombinations- und Restriktionsgruppe	66
Tabelle 14 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Allgemeine medizinische Parameter.....	67
Tabelle 15 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Allgemeine medizinische Parameter.....	67
Tabelle 16 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen in Blutwerten	68
Tabelle 17 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen in Blutwerten	69
Tabelle 18 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität.....	70
Tabelle 19 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität.....	71
Tabelle 20 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit	72
Tabelle 21 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit	72

Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95% - Konfidenzintervall
ACC	anteriorer Gyrus cinguli
Aufm	Aufmerksamkeit
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BDI	Becks Depression Inventory
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
dia BD	diastolischer Blutdruck
Dr. med.	Doctor medicinae
EA	Ethikantrag
et al.	et alii
EU	Erstuntresuchung
Exe	Exekutivfunktionen
FKA	Fragebogen zu körperlicher Aktivität, Ernährung, Alkohol- und Nikotinkonsum
FU	Folgeuntersuchung
FWE	Family-wise error
Ged	Gedächtnisleistung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin A _{1c}
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis model assessment
IFG	Inferiorer frontaler Gyrus
IG	Interventionsgruppe
IL-6	Interleukin 6
KG	Kontrollgruppe
KomG	Kombinationsgruppe
LDL	Low Density Lipoprotein
MAP	Mitogen activated protein
MMST	Mini Mental Status Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MTG	mittlerer temporaler Gyrus
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test
n	Anzahl
NIH	National Institute of Health
OFC	orbitofrontaler Cortex
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PANAS -	negativer Summierungswert PANAS-Test
PANAS +	positiver Summierungswert PANAS-Test
ResG	Restriktionsgruppe
ROI	Region of interest
RYGB	Roux-en-Y-Magenbypass (Roux-en-Y-Gastric Bypass)
SF-12	Short Form (12) Gesundheitsfragebogen
SF-12-körp	körperlicher Summierungswert des Short Form (12) Gesundheitsfragebogen
SF-12-psy	psychischer Summierungswert des Short Form (12) Gesundheitsfragebogen
SF-36	Short-Form (26) Gesundheitsfragebogen
Smot	sensomotorische Geschwindigkeit
STAI	State-Trait-Angstinventar
STAI X1	State-Trait-Angstinventar: aktueller Angstzustand
STAI X2	State-Trait-Angstinventar: habituelle Angst
STG	Superiorer temporaler Gyrus
Stroop	Farb-Wort-Interferenz-Test nach Stroop

SVC	<i>Small-volume FWE Korrektur</i>
sys BD	<i>systolischer Blutdruck</i>
TMT	<i>Trailmaking Test</i>
TNF- α	<i>Tumor Nekrose Faktor alpha</i>
VBM	<i>Voxel-basierte Morphometrie</i>
VMLT	<i>Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest</i>
VSG	<i>Vertikale Sleeve Gastrectomie</i>
ZT	<i>Zusammengesetzte Testergebnisse</i>
β	<i>Regressionskoeffizienten beta</i>
η^2	<i>partielltes Eta Quadrat</i>

Zusammenfassung

Einleitung: Die bariatrische Chirurgie ist eine Therapieoption bei Adipositas, die bei den Patienten neben der Gewichtsabnahme auch verschiedene Komorbiditäten verbessert. Gegenstand aktueller Forschung ist, ob sich auch die kognitive Leistungsfähigkeit nach der Operation verbessert. Über die Ursachen einer möglichen Verbesserung sowie strukturelle cerebrale Korrelate ist noch wenig bekannt. Auch ist nicht bekannt, ob es im Hinblick auf kognitive Veränderungen Unterschiede zwischen üblichen Operationsverfahren gibt.

Methodik: Im Rahmen einer Interventionsstudie an der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden 69 Patienten mit Adipositas untersucht. Vor einer bariatrischen Operation und 6 Monate nach dieser wurden 40 Patienten getestet, während 29 Patienten einer Wartekontrollgruppe im gleichen Zeitraum ebenfalls zu 2 Zeitpunkten untersucht wurden. Das Untersuchungsspektrum beinhaltete eine körperliche Untersuchung, eine neurokognitive Testbatterie, eine Blutuntersuchung und eine MRT-Messung. Die Untersuchungsergebnisse wurden mittels univariater ANCOVAs statistisch ausgewertet. Durch bivariate Korrelationen wurde auf Zusammenhänge zwischen Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit und Veränderungen in Entzündungsparametern und Parametern des Glukosestoffwechsels geprüft. Weiterhin wurde mittels genannter Verfahren innerhalb der Interventionsgruppe untersucht, ob die Auswirkungen verschiedener Operationsmethoden (kombiniert malabsorptiv-restriktive und rein restriktive) sich unterscheiden.

Ergebnisse: In der Interventionsgruppe verbesserten sich nach Operation diverse physische und psychische Parameter. Im Gruppenvergleich zeigte sich nach Operation eine Vergrößerung des Volumens der grauen Substanz in hippocampalen und fronto-temporalen Arealen sowie eine Verminderung des Volumens im Bereich des ventralen Striatums. Es zeigten sich wenig Hinweise darauf, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit nach Operation signifikant verbessert. Patienten, die bei Erstuntersuchung schlechte Testergebnisse hinsichtlich der Exekutivfunktionen erzielten, schienen allerdings von einer bariatrischen Operation zu profitieren. Es fanden sich keine Korrelationen zwischen den Verbesserungen in den Exekutivfunktionen und Veränderungen von Entzündungsparametern und Parametern des Glukosestoffwechsels. Patienten, die mittels eines kombinierten Verfahrens operiert worden waren, hatten im Gruppenvergleich zu Patienten mit ausschließlich restriktivem Verfahren einen größeren Gewichtsverlust, es ließen sich allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit feststellen.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie gibt weitere Hinweise darauf, dass bariatrische Operationen positive Auswirkungen auf Hirnstruktur und -funktion der Patienten haben. Die von uns angewandten Korrelationsanalysen konnten keine Faktoren benennen, mit welchen die Veränderungen in Zusammenhang stehen. Nach unserem Wissen ging unsere Studie erstmalig direkt auf die Auswirkungen auf kognitive Leistungen von unterschiedlichen Operationsmethoden ein. Weitere Forschung mit größeren Fallzahlen ist nötig, um die von uns berichteten Veränderungen zu bestätigen und die Ursachen dieser zu eruieren.

Abstract

Introduction Bariatric surgery is one treatment option for obesity which reduces patients' bodyweight and improves comorbidities. Current research focuses on whether cognitive performance is improved after surgery. Yet, little is known about the causes of possible improvement and its structural cerebral correlates. Furthermore, it is not known whether there are differences between common surgical procedures in regard to cognitive changes.

Methods As part of an intervention study at the Charité Universitätsmedizin Berlin, 69 patients with obesity were examined. Before bariatric surgery and 6 months after the operation, 40 patients were tested, while 29 patients in a waiting control group were simultaneously examined at two dates during the same period. The study included a physical examination, a neurocognitive test battery, a blood test and a MRI. The results were statistically evaluated by one-way ANCOVAs. Bivariate correlations were used to test for relationships between improvements in cognitive performance and changes in inflammatory and glucose metabolism parameters. Furthermore, the intervention group was examined for the effects of different surgical methods (combined malabsorptive-restrictive and purely restrictive), in regard to cognitive performance.

Results In the intervention group various physical and psychological parameters improved after surgery. In the group comparison, surgery patients showed an increase in the volume of gray matter in hippocampal and fronto-temporal areas and a reduction in the area of the ventral striatum. There was little evidence that cognitive performance improved significantly after surgery. However, patients who performed poorly in executive function at baseline seemed to benefit from bariatric surgery. There were no correlations between the improvements in executive functions and changes in inflammatory parameters and parameters of glucose metabolism. Patients who had undergone a combined procedure had greater weight loss compared to patients with restrictive treatment alone, yet no significant differences in cognitive performance were observed.

Discussion Our study provides further evidence that bariatric surgery has beneficial effects on patient brain structure and function. The correlation analysis could not identify underlying factors to which changes in cognition were related. To the best of our knowledge, this is the first study which focuses on the impact of different surgical techniques on cognitive performance. Further research with larger case numbers is needed to confirm the changes we have reported and to investigate underlying causes.

1. Einleitung

1.1. Adipositas als Pandemie und Systemerkrankung

Die hohe Prävalenz von Adipositas in diversen Ländern führt dazu, dass die Krankheit von Forschern¹ schon als Pandemie bezeichnet wird (1-5). Auch in Deutschland leidet etwa ein Viertel der Bevölkerung an starkem Übergewicht, welches ab einem Body Mass Index (BMI) größer 30 kg/m² als Adipositas definiert ist (6). Genauer wird an dieser Stelle zwischen Adipositas Grad 1 (30 - 35 kg/m²), Adipositas Grad 2 (35 - 40 kg/m²) und Adipositas Grad 3 (40 kg/m² und höher) unterschieden. Adipositas Grad 3 wird auch als Adipositas permagna bezeichnet. Betrachtet man die Kosten für das deutsche Gesundheitssystem, wird Adipositas als Folge von ungesundem Essen Rauchen bald als teuersten Risikofaktor ablösen (7). Summiert belaufen sich die direkt durch Adipositas in Deutschland verursachten Kosten auf über 29 Milliarden Euro pro Jahr (7).

Schon lange ist bekannt, dass eine erhöhte Fettmasse ein Risikofaktor für das Entwickeln eines metabolischen Syndroms ist (8). Arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie belasten den Körper zusätzlich und erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Risiko an einem Herzversagen zu erkranken erhöht sich für Frauen um 7% und für Männer um 5% für jeden Zuwachs um 1 kg/m² auf der BMI Skala (9). Auch Diabetes Mellitus Typ 2 (10), Hypothyreose (11), Schlaf Apnoe (12) und Krebs (13) gehören zu den vielen Begleiterscheinungen der Krankheit Adipositas. Weiterhin wurde ein erhöhtes Risiko später im Leben an Alzheimer zu erkranken aufgezeigt (14, 15). Neben den primär körperlichen Erkrankungen leiden Menschen mit Adipositas auch häufiger an psychischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Depressionen (16-21). Die Lebensqualität wird von Erkrankten oft als eingeschränkt beschrieben (17, 22-24).

¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

1.2. Hirnstrukturelle und kognitive Veränderungen bei Adipositas

1.2.1. Folgen von Adipositas auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Neurowissenschaftler beschäftigen sich seit einigen Jahren vermehrt mit dem Thema Adipositas. Während bekannt ist, dass einige der Folgeerkrankungen wie z.B. Störungen im Glukose-Insulin-Stoffwechsel negativ mit kognitiven Leistungen assoziiert sind (25), geht man inzwischen immer mehr davon aus, dass Adipositas allein schon einen Effekt auf das Gehirn hat. Die Studien von Cournot et al. und Siervo et al. weisen darauf hin, dass mit Adipositas nicht nur das Risiko erhöht ist, später im Leben an dementiellen Erkrankungen zu erkranken, sondern bereits ein erhöhter BMI allein mit kognitiven Einschränkungen einhergeht (26, 27). In tierexperimentellen Studien konnte bei übergewichtigen Tieren ein kognitives Defizit dargestellt werden (28, 29). Mit einer Studie am Menschen zeigten Elias et al., dass übergewichtige Männer eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit haben, als normalgewichtige (30, 31). In Bezug auf den Teilbereich der Exekutivfunktionen konnte dies von Gunstad et al. auch allgemein für beide Geschlechter nachgewiesen werden (32).

1.2.2. Strukturelle Veränderungen im zentralen Nervensystem durch Adipositas

Bischof und Park beschreiben in ihrem Review zusätzlich zu den negativen Auswirkungen von Adipositas auf kognitive Prozesse die Parallelen von Adipositas zu Alterungsprozessen im Gehirn (33). Gehirnareale, die typischerweise bei Alterungsprozessen betroffen sind, haben auch bei Adipositas gehäuft strukturelle Veränderungen. Das Volumen der weißen Substanz des Gehirns ist bei Menschen mit Adipositas vermindert. Es zeigen sich in MRT-Untersuchungen makrostrukturelle Auffälligkeiten wie Hyperintensitäten (34) als auch mikrostrukturelle Veränderungen wie die Verschlechterung der Integrität von neuronalen Fasern (35, 36). Neben der weißen Substanz ist auch die graue Substanz des Gehirns in Ihrer Struktur verändert. Zum einen wird eine Minderung des Gesamtvolumens berichtet, zum anderen auch eine Volumenabnahme einzelner Hirnareale. Hervorzuheben sind hier der anteriore Gyrus cinguli im Frontallappen und der Hippocampus und Thalamus in der subkortikalen Region. Die beschriebenen Gehirnareale sind häufig auch bei Demenzerkrankungen betroffen. Dies könnte ein wichtiger Hinweis sein, da geschätzt 6-10 % der Bevölkerung in Industrienationen ab einem Alter von 65 Jahren an demenziellen Erkrankungen, hiervon 40-60% an Alzheimer Demenz, leiden (37).

1.2.3. Faktoren, die für die Erklärung des Zusammenhangs zwischen Gewicht und kognitiver Leistungsfähigkeit von Bedeutung sind: Glukosestoffwechsel und Entzündungsreaktionen

In der Literatur werden verschiedene Ursachen für die Veränderungen der Gehirnstruktur und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Erkrankung mit Adipositas diskutiert. Ein möglicher Einflussfaktor auf neuronale Veränderungen ist der Metabolismus. Dabei werden globale und regionale Störungen im Energiehaushalt als Ursache für neuronale Veränderung diskutiert. Es scheinen der Glukosestoffwechsel, Fettstoffwechsel und Entzündungsreaktionen in verschiedenen Organsysteme beteiligt zu sein. Beispielsweise wurde im Tiermodell gezeigt, dass systemische Inflammation kognitive Veränderungen zur Folge hat und die Progression neurodegenerativer Erkrankungen beschleunigt (38). Eine Verbindung von Adipositas und chronischer Entzündung könnten beispielsweise erhöhte Spiegel von freien Fettsäuren auf Grund von Adipositas und fettreicher Nahrung sein. Diese Entzündung führt zu einer lokalen Entzündungsreaktion im Hypothalamus, welche wiederum die synaptische Plastizität beeinflusst. Es folgt Neurodegeneration im Hypothalamus und in anderen Gehirnarealen (39). Auch Kapogiannis und Mattson (40) beschreiben in ihrer Arbeit, dass ein ausgeglichener Gesamtenergiehaushalt ein entscheidender Faktor für ein gesundes Gehirn ist. Zu hohe Energiezufuhr schädigt Neurone über oxidativen Stress, führt zu einem inflammatorischen Geschehen und verschlechtert die neuronale Zellantwort auf oxidativen Stress. Genauer wurde festgestellt, dass erhöhte Wert von glykiertem Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) Werte und erhöhte Glukosewerte bei gesunden älteren Personen in Zusammenhang mit verschlechterter kognitiver Leistungsfähigkeit und Atrophie des Hippocampus stehen (41). Insulin, als Modulator im Glukosestoffwechsel, stärkt die Gedächtnisleistung, wie im Review von McNay beschrieben ist (42). Es erhöht im Gehirn den lokalen Metabolismus und reguliert damit synaptische Plastizität (42).

1.3. Bariatrische Chirurgie als effektive Behandlungsmöglichkeit

Um Gewicht zu verlieren machen übergewichtige Menschen Diät, treiben Sport oder nutzen pharmakologische Therapien (43). Neben den bereits genannten Optionen ist die bariatrische Chirurgie heute eine immer häufiger von Patienten genutzte Methode, um Gewichtsverlust herbeizuführen (44). Die bariatrische Chirurgie ist ein Spezialgebiet der Viszeralchirurgie, in dem, durch operative Veränderungen am Magendarmtrakt, versucht wird krankhaftes Übergewicht zu

bekämpfen. Es gibt verschiedene Operationsverfahren, die heutzutage angewandt werden. Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB), Vertikale Sleeve Gastrectomie (VSG) (auch Schlauchmagen genannt) und Magenband sind die drei zurzeit weltweit am häufigsten durchgeführten Methoden (44). Die verschiedenen Methoden wirken malabsorptiv und restriktiv und lassen sich in kombiniert malabsorptiv-restriktive Methoden und rein restriktive Methoden unterteilen.

Der Magenbypass wirkt kombiniert malabsorptiv und restriktiv. Die Restriktion wird dadurch erreicht, dass bei der Operation ein deutlich kleinerer Magen angelegt wird, der über eine Dünndarmschlinge distal mit dem Magendarmsystem verbunden wird. Durch die geringere Kapazität dieser sogenannten „Magenpouch“ ist nur eine deutlich verringerte Nahrungsaufnahme möglich. Weiterhin ist durch eine zweite Dünndarmschlinge der große Restmagen mit dem System verbunden. Da die Anastomose allerdings weiter distal erfolgt, gelangen Verdauungssäfte und Nahrung erst deutlich später zusammen. Dies begünstigt die Malabsorption.

Bei der VSG ist die Wirkung ausschließlich restriktiv. Normalerweise wird minimalinvasiv entlang der großen Kurvatur des Magens eine longitudinale Magenresektion vorgenommen. Dadurch wird das Volumen des Magens um bis zu 90% reduziert und die Nahrungsaufnahme ist in der Folge stark reduziert.

Das Magenband ist ein Silikonband, welches den Fundus des Magens zusammenschnürt und somit rein restriktiv die Nahrungsaufnahme behindert.

Wurde das Magenband in den Anfängen der chirurgischen Intervention bei Adipositas noch am häufigsten eingesetzt, bekommen heute die meisten Patienten einen Bypass oder einen Magenschlauch (44). Das Magenband hat zwar Vorteile hinsichtlich einer kürzeren Operationszeit und weniger schwerwiegenden frühen postoperativen Komplikationen, allerdings ist der Gewichtsverlust nach Operation bei weitem nicht so hoch, wie bei den anderen beiden Operationen (45). Die Operation nach Roux wird heutzutage vor allem bei Patienten mit einem besonders hohen BMI eingesetzt, da sie im Schnitt über 50% ihres Ausgangsgewichts verlieren und die Operationstechnik somit effektiver ist, als die des Magenbands oder die des Magenschlauchs (46).

Die Patienten, die eine bariatrische Operation anstreben, gleichen der Gesamtbevölkerung in Bezug auf Bildungsgrad, Intelligenz-Quotient und Einkommen (47). Gründe für den Wunsch nach einer Operation sind meist die Begleiterscheinungen von Adipositas und erfolglose Versuche mit herkömmlichen Methoden, wie Diäten oder Bewegungstherapie, Gewicht zu verlieren. Patienten erhoffen sich durch die Operation eine Verbesserung in Begleiterkrankungen, eine Verringerung

von Schmerzen, einen großen Gewichtsverlust und eine erhöhte Lebensqualität (48). Voraussetzung für eine Übernahme der Operationskosten durch die Krankenkassen ist in Deutschland die Teilnahme an einem multimodalen Therapieprogramm, bestehend aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie, vor der Operation (49).

Betrachtet man die Folgen der bariatrischen Chirurgie genauer, zeigt sich, dass viele krankhafte Erscheinungen der Adipositas durch die chirurgische Intervention verbessert werden können. Metaanalysen beschreiben eine Verringerung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere durch ein Absenken des zuvor erhöhten Bluthochdrucks und der Hyperlipidämie (50). Weiterhin bildet sich die bei Menschen mit Adipositas häufig beschriebene ventrikuläre Hypertrophie zurück, was die Pumpfunktion des Herzens verbessert (51, 52). Auch zeigt sich die bariatrische Chirurgie hinsichtlich der Verbesserung der Insulinresistenz im Rahmen einer Erkrankung an Diabetes Mellitus Typ 2 als sehr effektiv (53, 54). In Einzelfällen wurden bereits Menschen ohne Adipositas bariatrisch operiert, um den Diabetes zu behandeln (55). Zusätzlich verbessern sich auch die Folgeerkrankungen von Diabetes durch die bariatrische Operation. Jackson et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass eine bariatrische Operation mikrovaskuläre Komplikationen bei Diabetikern verbessert (56). Auch andere, häufig im Zusammenhang mit Adipositas auftretende, Erkrankungen, wie Schlafapnoe (57), Hypothyreose (11, 58) und Gelenkschmerz (59) verbessern sich nach der Operation. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass nach bariatrischer Chirurgie das allgemeine Krebsrisiko sinkt (60-62). Insgesamt können die Patienten häufig einen Großteil ihrer Medikamente absetzen und berichten von einer verbesserten Lebensqualität (63-66).

1.4. Auswirkungen von Bariatrischer Chirurgie auf Hirnstruktur und kognitive Leistungsfähigkeit

Geht man davon aus, dass Menschen, die an Adipositas leiden, kognitive und strukturelle Veränderungen aufweisen, so stellt sich die Frage, in wieweit eine Verbesserung der Adipositas sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit und neuronale Struktur auswirkt.

In verschiedenen Studien - sowohl an Menschen als auch an Tieren - wurde der Einfluss von Kalorienrestriktion auf die Gesundheit nachgewiesen. Beispielsweise scheint die besonders hohe Lebenserwartung der Bürger von Okinawa in Japan auf eine kalorienarme Kost zurückzuführen zu sein (67). Auch Rhesusaffen, die in einer 20 Jahre laufenden Studie kalorienreduziert gefüttert

wurden, zeigten eine höhere Lebenserwartung als Affen, die so viel fressen konnten, wie sie wollten (ad libitum). Dazu war das Einsetzen von altersbedingten Pathologien verzögert (68, 69) und metabolische und vaskuläre Parameter verbessert (70).

Auch in unserer Arbeitsgruppe wurde bereits nachgewiesen, dass ein Gewichtsverlust nach einer Diät zu verbesserter kognitiver Leistungsfähigkeit kann. Dies beschreiben Prehn et al. in ihrer Arbeit (71). Sie verglichen 19 Frauen, die nach einer zwölfwöchigen niedrig-kalorie-Diät Gewicht verloren hatten mit 18 Frauen, die keine Diät vornahmen und beobachteten positive Veränderungen in der Gedächtnisleistung in der Interventionsgruppe. Weiterhin war das Volumen der grauen Substanz bei den Frauen nach Diät im Bereich von Hippocampus und inferiorem frontalen Gyrus vergrößert. Auch die Studie von Witte et al. aus unserer Arbeitsgruppe zeigt, dass Gewichtsverlust durch kalorische Restriktion positive Veränderungen in Gedächtnisleistungen bewirken kann (72). Im Vergleich mit einer Gruppe von Patienten, welche eine fettreichere Diät machte und einer Gruppe von Patienten, welche keine Veränderungen in der Diät durchführte, zeigte sich in einer Gruppe von Patienten mit kalorisch restriktiver Diät eine signifikante Verbesserung in verbaler Gedächtnisleistung. Diese Verbesserung korrelierte mit einer Verminderung in den Plasmaspiegeln von Insulin und C-reaktives Protein (CRP).

Da nach einer bariatrischen Operation der erwartete Gewichtsverlust deutlich größer ist als bei einer Diät und sich die Gesundheit der Operierten in verschiedenen Aspekten verbessert, ist zu erwarten, dass sich sowohl die kognitive Funktion verbessert als auch neuronale Strukturen verändern.

Mehrere Studien haben dies bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht und berichten von Verbesserungen nach bariatrischer Operation. Handley et al. zählen diese Studien in ihrem Review (73) auf und gehen auf verschiedene Einflüsse, welche in der Erklärung der Effekte eine Rolle spielen könnten - wie psychiatrische Erkrankungen, körperliche Aktivität und Komorbiditäten - ein. Fast alle in ihrem Review aufgeführten Studien berichten von Verbesserungen in kognitiven Prozessen, wie Gedächtnis, Exekutivfunktionen oder Aufmerksamkeit.

Zu den Veränderungen von Gehirnstrukturen nach bariatrischer Operation gibt es bisher sehr wenig Erkenntnisse. Einzig Tuulari et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass sich in Folge von bariatrischer Chirurgie die weiße Substanz von Patienten global verdichtete und weiterhin in einzelnen Gehirnregionen eine Vermehrung der grauen Substanz zu beobachten war (74). Wie

Veränderungen in kognitiver Leistungsfähigkeit und strukturelle Veränderungen zusammenhängen, ist noch nicht ausreichend untersucht.

1.5. Fragestellung der vorliegenden Studie und Hypothesen

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob es nach bariatrischer Operation von Patienten mit Adipositas zu Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit und Veränderungen der neuronalen Strukturen kommt. Weiterhin sollte herausgefunden werden, ob sich andere Parameter, wie zum Beispiel Parameter des Glukosestoffwechsels oder Entzündungswerte, nach der Operation verändern und inwieweit diese sich auf Veränderungen in kognitiven Prozessen auswirken. Schlussendlich sollten die Folgen von verschiedenen bariatrischen Operationen unterschieden werden. In der Folge sind die Fragestellungen und Hypothesen, mit denen sich die Arbeit beschäftigt, genauer erläutert.

1.5.1. Hypothese 1: Verbesserungen in kognitiver Leistungsfähigkeit

Es ist zwar bekannt, dass sich Adipositas negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt (26, 32) und dass ein Gewichtsverlust die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern kann (71, 72), jedoch gibt es in der Literatur wenig Informationen zu den Auswirkungen von bariatrischer Chirurgie auf kognitive Leistungen. Es soll also primär untersucht werden, ob sich bei Patienten mit Adipositas nach bariatrischer Chirurgie die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert.

Da in den wenigen zu dem Thema bereits veröffentlichten Studien eine Verbesserung in Gedächtnis und in Exekutivfunktionen berichtet wird (73), ist die erste Hypothese, dass sich nach bariatrischer Chirurgie kognitive Verbesserungen, vor allem in den Domänen Gedächtnis und Exekutivfunktionen, zeigen.

1.5.2. Hypothese 2: Volumenzunahme von grauer Substanz

Um Hinweise auf strukturelle Veränderungen im Gehirn im Rahmen der bariatrischen Chirurgie zu bekommen, soll eine MRT durchgeführt werden. Fokus liegt bei der MRT-Messung auf der Volumenmessung der grauen Substanz. Die graue Substanz beinhaltet im Gegensatz zur weißen Substanz vor allem die Nervenzellkörper und bildet die Kerngebiete im Zentralnervensystem. Da sich in Kerngebieten funktionell zusammengehörende Zellkörper befinden, wirken sich Veränderungen in der Struktur der Kerngebiete direkt auf die Funktionen dieser Gebiete aus.

Bestimmte kognitive Leistungen werden in der Literatur immer wieder bestimmten Gebieten im Zentralnervensystem zugeordnet. Beispielsweise ist eine Verminderung im Volumen des Hippocampus mit einer Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen assoziiert (75). Ergebnisse aus Studien, die sich mit neuronaler Bildgebung beschäftigt haben, zeigen, dass der Präfrontale Cortex mit Exekutivfunktionen assoziiert ist (76, 77). Indem im MRT die Gehirnstruktur der Patienten untersucht wird, erhofften wir uns Hinweise zu den Ursachen möglicher Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit gewinnen zu können. Unseres Wissens gibt es bisher kaum Hinweise darauf, wie sich in Folge von bariatrischer Chirurgie Hirnstruktur verändert und in wie weit sich eine mögliche Veränderung auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt. Allerdings war nach Gewichtsverlust durch kalorische Restriktion das Volumen von grauer Substanz im Bereich von Hippocampus und Gyrus frontalis inferior verbessert (71). Eine Studie an Patienten mit Bipolarer Störung zeigte, dass Gewichtsveränderungen mit Veränderungen in fronto-temporale Strukturen assoziiert sein können. Da es nach bariatrischer Chirurgie voraussichtlich zu großen Gewichtsverlusten kommt, erwarten wir, dass sich Effekte, welche die Gehirnstruktur betreffen, tendenziell stark zeigen werden.

Als zweite Hypothese wird daher postuliert, dass sich auf hirnstruktureller Ebene eine Volumenzunahme der grauen Substanz vor allem im Bereich von Hippocampus und fronto-temporalen Strukturen zeigt.

1.5.3. Hypothese 3: Korrelation zu Glukosestoffwechsel und Entzündungswerten

In vorangegangenen Studien wurde aufgezeigt, dass Störungen im Glukosemetabolismus mit negativ veränderten kognitiven Leistungen assoziiert sein können (41, 78, 79). Auch bezüglich der Zusammenhänge von Entzündungsparametern und der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde bereits geforscht. Bei Patienten, die eine bariatrische Operation durchführen ließen, konnten Hawkins et al. keinen Zusammenhang hierzu finden (80). In anderen Studien wurde allerdings schon gezeigt, dass verringerte Entzündungsparameter positiv mit kognitiven Leistungen korrelieren (38, 81, 82). Ferner soll nun in unserer Studie untersucht werden, ob sich Entzündungsparameter oder Parameter des Glukosestoffwechsels nach der Operation verbessern und ob sich diese auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken.

Die dritte Hypothese ist, dass innerhalb der Interventionsgruppe Verbesserungen in Parametern des Glukosestoffwechsels sowie Entzündungswerten zu beobachten sind und diese in Zusammenhang mit Verbesserungen in kognitiven Leistungen stehen.

1.5.4. Hypothese 4: Kombinierte Operationsmethode ist effektiver

In der Literatur findet man verschiedene Studien, die sich mit den verschiedenen Methoden der Bariatrischen Chirurgie auseinandersetzen. Unseres Wissens nach gibt es jedoch noch keine Studie, die sich mit dem Unterschied zwischen kombinierten und restriktiven Verfahren hinsichtlich Veränderung in kognitiven Leistungen beschäftigt hat. Um die Auswirkungen der verschiedenen Operationsmethoden genauer differenzieren zu können, soll in der der statistischen Auswertung nach den verschiedenen Operationsverfahren unterschieden werden.

Auf Grund der Ergebnisse vorhergegangener Forschung (83) ist unsere vierte Hypothese, dass bei den Patienten mit einer kombinierten Operationsmethode wie dem Magenbypass größere Effekte hinsichtlich des Verlustes in Gewicht, Körperfett und anderen körperlichen Parametern, wie zum Beispiel Blutwerten, zu erwarten sind. Damit verbunden postulieren wir größere Verbesserungen in kognitiven Leistungen im Vergleich zu Patienten, die mit einem ausschließlich restriktiven Verfahren operiert werden.

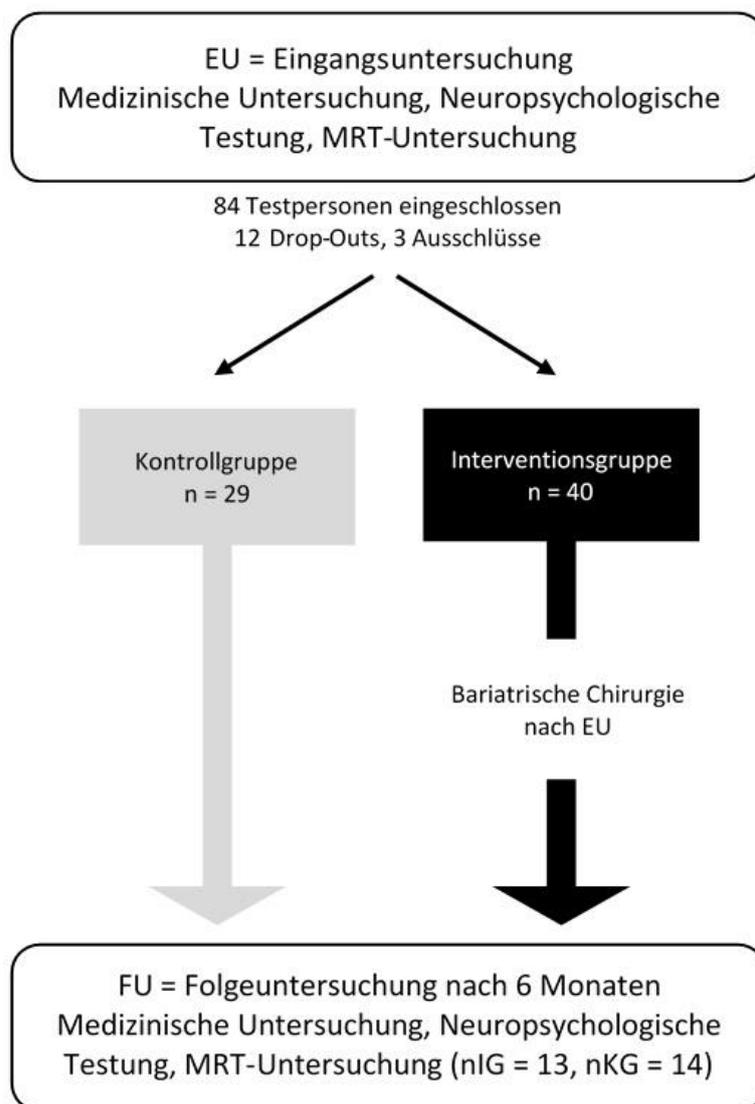
2. Methodik

2.1. Überblick

Im Zeitraum zwischen April 2011 und April 2017 wurden Untersuchungen für die Studie durchgeführt. Die Untersuchungen der Patienten standen im zeitlichen Zusammenhang mit der bariatrischen Operation, für die sich die Patienten entschieden hatten. Vor der Operation fand die Erstuntersuchung (EU) und ca. 6 Monate nach der Operation die Folgeuntersuchung (FU) statt. Es wurde sowohl eine neuropsychologische Testung als auch eine standardisierte medizinische Untersuchung durchgeführt. Weiterhin wurden bei beiden Terminen verschiedene Blutwerte bestimmt und anatomisch-strukturelle Daten im MRT erhoben. Die Ergebnisse der operierten „Interventionsgruppe“ (IG) wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (KG) mit Adipositas, welche auch im Abstand von 6 Monaten getestet wurde, sich zwischenzeitlich aber keiner Operation unterzog, dargestellt. Ort der Studiendurchführung war das Universitätsklinikum der Charité in Berlin. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/074/11). Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten wurden über den Inhalt und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung vor der Durchführung der ersten Untersuchungen. Nach der letzten Untersuchung wurde allen Patienten eine Aufwandsentschädigung von 100,- Euro gezahlt.

Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Als n ist die Anzahl an Patienten zu verstehen.

Abbildung 1 Übersicht Studiendesign



2.2. Studiendesign

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren die Diagnose Adipositas Grad 2 oder 3 mit Indikation zur bariatrischen Chirurgie. Diese ist nach Konsensempfehlung des National Institute of Health (NIH) aus dem Jahr 1991 (vgl. siehe S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas (84)) wie folgt gestellt: Entweder ist der BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ und es fand nachweislich eine erfolglose konservative Therapie statt, oder der BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ und es liegt mindestens eine Adipositas-typische Begleiterkrankung vor, nachdem eine intensiviertere konservative Therapie erfolglos blieb. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren.

Ausschlusskriterien waren schwere, nicht behandelte neurologische und psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte, neurologische Erkrankungen, die in der MRT Untersuchung entdeckt wurden oder eine nicht fließende Beherrschung der deutschen Sprache. Patienten der Kontrollgruppe sollten ein möglichst konstantes Gewicht zwischen den beiden Untersuchungsterminen haben. Es wurde ein Grenzwert von 15% des Ursprungsgewichtes festgelegt, den sie in den 6 Monaten nicht an Gewicht verlieren durften.

2.2.2. Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden in der chirurgischen Ambulanz der Charité, Campus Mitte, rekrutiert. Ein- und Ausschlusskriterien wurden per Telefon erfragt, beim ersten Termin wurde im Rahmen der Untersuchung ein medizinisches Interview geführt und es fand eine neurologische Untersuchung statt. Um kognitive Beeinträchtigungen auszuschließen, wurde der Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt (85). Die überarbeitete deutsche Version des Becks Depression Inventory (BDI) (86) wurde genutzt, um das Wohlbefinden der Patienten zu ermitteln. Hierbei wurden die Items, die den Gewichtsverlust der Patienten abfragen, nicht berücksichtigt. Patienten, die nach auffälligem Testergebnis in MMST oder BDI als kognitiv beeinträchtigt oder schwer depressiv eingeschätzt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt konnten, nach telefonischem Erfragen der Ein- und Ausschlusskriterien, 84 Patienten für die Studie rekrutiert werden. 15 Patienten wurden nach dem ersten Termin aus der Studie ausgeschlossen: Hiervon sagten 12 Patienten die Teilnahme an einem zweiten Termin aus Zeitmangel ab (Drop-Outs), bei 2 Patienten wurde während des ersten Termins festgestellt, dass die Kenntnis der deutschen Sprache nicht ausreicht, um mittels der neuropsychologischen Testverfahren eine gültige Aussage über die kognitive Leistungsfähigkeit treffen zu können. Ein weiterer Patient, der für die Kontrollgruppe vorgesehen war, nahm nach dem ersten Termin innerhalb von 4 Monaten mehr als 20 kg Gewicht ab (größer 15% des Ausgangsgewichts) und musste aufgrund dessen von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden die Daten von 69 Patienten (34 Frauen, 25 Männer) in die statistische Analyse einbezogen. Davon waren 40 Patienten in der Interventionsgruppe (nIG = 40) und 29 Patienten in der Kontrollgruppe (nKG = 29).

Patienten der Interventionsgruppe hatten zwischen den beiden Untersuchungen eine bariatrische Operation. 17 Patienten wurden nach dem Roux-Y-Magen-Bypass Verfahren operiert, 22 Patienten nach der VSG und 1 Patient bekam ein Magenband. Um eine Unterscheidung zwischen

kombinierten und restriktiven Verfahren möglich zu machen, wurde innerhalb der Interventionsgruppe noch zwischen den verschiedenen Operationsverfahren unterschieden. Alle Patienten, die nach dem Roux-Y-Magen-Bypass Verfahren operiert wurden, wurden in die Kombinationsgruppe (KomG) eingeschlossen, die Patienten mit VSG und Magenband in die Restriktionsgruppe (ResG).

Die Patienten der Kontrollgruppe unterschieden sich zu denen der Interventionsgruppe hinsichtlich der Rekrutierung nicht. Auch diese Patienten strebten eine bariatrische Operation an der Charité an. Da diese Operation aber nicht zeitnah erfolgte konnten wir diese Patienten der Kontrollgruppe, einer Wartekontrollgruppe, zuordnen. Gründe für den späteren Operationstermin waren meist der noch ausstehende bürokratische Prozess der Kostenübernahme der Krankenkassen oder persönliche Präferenzen hinsichtlich des Operationstermines.

Eine Magnetresonanztomographie wurde bei allen Patienten durchgeführt, die keine Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung hatten. Hierzu zählen Platzangst, Gewicht > 250 kg, großflächige Tätowierungen, Permanent-Make-Up nicht MRT kompatible Prothesen oder Implantate. Die MRT Untersuchung wurde insgesamt bei 27 Patienten durchgeführt. Hiervon gehörten 13 Patienten der Interventionsgruppe und 14 Patienten der Kontrollgruppe an.

2.3. Medizinische Untersuchung

Nach einer Begrüßung wurde der systolische Blutdruck (sys BD) und der diastolische Blutdruck (dia BD) der Patienten gemessen und Gewicht und Größe bestimmt. Die körperliche Untersuchung beinhaltete eine Untersuchung der Hirnnerven, eine Beurteilung der Pupillen und Testung der Reflexe der Extremitäten. Es erfolgt eine Auskultation von Herz, Lunge und Abdomen. Das Abdomen wurde betrachtet und auf Hautzeichen hin untersucht. Palpatorisch wurde nach Auffälligkeiten gesucht. Weiterhin beurteilte der Untersucher Gang, Sprache und Befinden der Patienten. Zuletzt wurde ein weiteres Mal der Blutdruck der Patienten bestimmt und aus beiden Messungen der Mittelwert gebildet.

Die körperliche Aktivität der Patienten wurde mit Hilfe des „Freiburger Questionnaire on Physical Activity“ (FKA) ermittelt (87). Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um Alltagsaktivitäten die Bewegung erfordern (zum Beispiel Gehen, Gartenarbeit, Schwimmen, Fahrradfahren, Sport etc.) zu quantifizieren. Die Patienten gaben an, wie viele Stunden sie durchschnittlich in den letzten

Wochen die einzelnen Aktivitäten durchführten. Jede Aktivität hat einen metabolischen äquivalenten Wert (88), mit dem der Energieaufwand in kcal pro kg Körpergewicht berechnet werden kann. Hierfür wurde die Zeit, die die Patienten mit einer Aktivität verbrachten, mit dem metabolischen äquivalenten Wert multipliziert. Aus den verschiedenen Aktivitäten ergab sich der Gesamtenergieaufwand in kcal pro kg Körpergewicht, der den FKA-Testwert bildete.

Mit dem Multifrequenzsystem BIA-2000-M der Firma Data Input GmbH aus Pöcking wurde die Körperzusammensetzung der Patienten analysiert. Die Bestimmung des Körperfettanteils der Patienten erfolgte mit dem Programm Nutri Plus 5.1 (ebenfalls von der Firma Data Input GmbH) aus den Rohwerten der Messung.

Für die Blutentnahme erschienen die Patienten zwischen 7 Uhr und 12 Uhr nüchtern im Studienzentrum. Es wurden die Serumspiegel von Glukose, HbA_{1c}, Gesamtcholesterin, Triacylglycerole, Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), CRP, Insulin und Leptin gemessen. Der LDL-HDL Ratio berechnete sich aus den Werten von Low Density Lipoprotein (LDL) und High Density Lipoprotein (HDL). Der Homeostasis model assessment (HOMA) Index wurde aus Glukose- und Insulinwerten zur Beurteilung der Insulinresistenz berechnet.

Alle Blutproben wurden vom Institut für medizinische Diagnostik in Berlin, Deutschland, analysiert.

2.4. Neuropsychologische Testbatterie

Die Neuropsychologische Testung beinhaltete den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, den Trailmaking Test (TMT)) Teil A und B, Verbale Flüssigkeit (Wortaufgabe), den Farb-Wort-Interferenz-Test nach Stroop (Stroop) (89) und die Zahlenspanne (90).

2.4.1. Untersuchung des Gedächtnisses: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest und Zahlenspanne

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VMLT) ist die deutsche Version des Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (91). Es wurden 3 verschiedenen Versionen des Tests verwendet, um Wiederholungseffekte zu vermeiden. Beim VMLT bekamen die Patienten 15 Wörter einer Liste vorgelesen und versuchten sich diese zu merken. Die Liste wurde 5-mal vorgelesen. Nach jedem

Durchgang versuchten die Patienten so viele Wörter wie möglich zu erinnern und sagten sie dem Untersucher. Die Anzahl aller in den 5 Durchgängen richtig genannten Wörter zusammen ergaben den Wert „VLMT Lernen“. Nach den 5 Durchgängen wurde den Patienten eine Interferenzliste vorgelegt. 15 neue Wörter, die die Patienten nach dem bekannten System lernen sollte. 30 Minuten nach dem letzten Durchgang wurden die Patienten für den Wert „VLMT verzögerter Abruf“ noch einmal aufgefordert, die Wörter der ersten Liste zu nennen. Schlussendlich bekamen die Patienten eine lange Liste mit Wörtern vorgelesen, in der die bekannten 15 Wörter, die 15 Wörter der Interferenzliste und 20 neue Wörter waren. Hier sollten die Patienten versuchen die 15 Wörter aus der ersten Liste wiederzuerkennen. Die Anzahl Wörter, die wiedererkannt wurden, minus die Zahl falsch wiedererkannter Wörter, ergab den Wert „VLMT Wiedererkennen“.

Beim Test „Zahlenspanne vorwärts“ las der Untersucher den Patienten eine Reihe Zahlen vor. Diese versuchten die Patienten sich zu merken und in der richtigen Reihenfolge wiederzugeben. Der Test „Zahlenspanne rückwärts“ lief identisch ab, allerdings mussten die Patienten die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Es begann mit 3 Zahlen (für „Zahlenspanne rückwärts“ waren es 2 Zahlen zu Beginn), in jeder Runde, kam eine Zahl hinzu, bis in der letzten Runde 7 Zahlen wiederzugeben waren. Pro Runde gab es zwei Durchgänge mit verschiedenen Zahlen, die, wenn richtig wiedergegeben, einen Punkt gaben. Es waren maximal 12 Punkte zu erreichen. Wurden in beiden Durchgängen einer Runde Fehler gemacht, so wurde der Test vorzeitig beendet und die bis dahin erreichte Punktzahl als Ergebnis festgehalten.

2.4.2. Untersuchung der Exekutivfunktionen, sensomotorischen Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit: Wortflüssigkeit, Trailmaking Test und Stroop Test

Die Wortaufgabe diente dazu die verbale Flüssigkeit zu testen. Die Patienten hatten jeweils eine Minute Zeit, um so viele Wörter wie möglich einer bestimmten Kategorie zu nennen. Die Anzahl der in einer Minute genannten Wörter wurde vermerkt. Nicht berücksichtigt wurden Wiederholungen von Wörtern, Wiederholungen von Wortstämmen und Eigennamen. Die Kategorien waren Tiere, Vornamen, Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ sowie Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“. Für die phonematische Flüssigkeit wurde der Mittelwert aus der Anzahl genannter Wörter mit S und P gebildet. Die semantische Flüssigkeit ergab sich aus dem Mittelwert der Anzahl genannter Tiere und Vornamen.

Die Fähigkeit einen Aufgabenwechsel zu vollziehen wurde mit dem Trailmaking Tests (92) geprüft. In Teilaufgabe A versuchten die Patienten die Zahlen 1 bis 25, welche durcheinander auf ein Papier gedruckt waren, in der richtigen Reihenfolge und so schnell wie möglich, mit einem Stift zu verbinden. In Teilaufgabe B sind nur 13 Zahlen gedruckt, dazu aber noch die ersten 13 Buchstaben des Alphabets. Für diese Aufgabe wurden die Patienten angewiesen immer im Wechsel eine Zahl und einen Buchstaben, jeweils aufsteigend, zu verbinden (1, A, 2, B, 3, C usw.). Die Zeit, die die Patienten zum Durchführen der Aufgabe benötigten, wurde gemessen.

Drei verschiedene Teile des Stroop Tests (89) wurden durchgeführt. In Teil 1 wurde den Patienten eine Liste sich wiederholender Farbwörter (rot, gelb, grün, blau) vorgelegt, welche die Patienten so schnell wie möglich vorlesen sollten. In Teil 2 waren die Farben nicht als Wörter zu lesen, sondern als farbige Balken zu erkennen und die Farbe war zu nennen. Im dritten Teil waren die Wörter wieder gedruckt, diesmal allerdings nicht, wie in Teil 1, in schwarzer Schrift, sondern in Farbe. Die Farbe unterschied sich jedes Mal von dem gedruckten Wort. Die Patienten wurden hier angewiesen, die Farbe, in welcher das Wort gedruckt war, zu nennen. Beispielsweise stand das Wort „Rot“ geschrieben, jedoch in blau gedruckt. Die Patienten mussten in diesem Fall dann „Blau“ sagen. In jedem Teil wurde die Zeit für das Benennen der Wörter, beziehungsweise der Farben gestoppt.

2.4.3. Zusammengesetzte Testergebnisse

Um die kognitiven Domänen Gedächtnisleistung (Ged) und Exekutivfunktionen (Exe), sowie die sensomotorische Geschwindigkeit (Smot) und Aufmerksamkeit (Aufm) in ihrer Gesamtheit besser beurteilen zu können und um die Anzahl von abhängigen Variablen zu limitieren, wurden zusammengesetzte Testergebnisse (ZT) der neuropsychologischen Tests gebildet. Hierfür wurden die Ergebnisse der einzelnen Tests z-transformiert und nach Van de Rest (93) folgendermaßen zusammengefasst:

- ZT Exekutivfunktionen (ZT Exe) = $[Z_{\text{phonematische Flüssigkeit}} + Z_{\text{semantische Flüssigkeit}} - Z_{\text{TMT (Teil B - Teil A) / Teil A}} - Z_{\text{STROOP (Teil 3 - (Teil 1 + Teil 2/2))}}] / 4$
- ZT Gedächtnis (ZT Ged) = $(Z_{\text{VLMT Lernen}} + Z_{\text{VLMT verspäteter Abruf}} + Z_{\text{VLMT Wiedererkennen}} + Z_{\text{Zahlenspanne rückwärts}}) / 4$
- ZT Sensomotorische Geschwindigkeit (ZT Smot) = $(-Z_{\text{TMT Teil A}} - Z_{\text{STROOP Teil 1}} - Z_{\text{STROOP Teil 2}}) / 3.$

- ZT Aufmerksamkeit (ZT Aufm) = Z Zahlenspanne vorwärts

2.4.4. Durch Fragebögen erhobene Daten

Weiterhin wurde die verbale Intelligenz mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT) untersucht (94). Um die Stimmung der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung zu messen, wurde der PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) Test (95) genutzt. Bei der Auswertung des PANAS-Tests ergeben sich ein positiver (PANAS +) und ein negativer (PANAS -) Summierungswert. Des Weiteren wurde das State-Trait-Angstinventar (STAI) durchgeführt, um das Persönlichkeitsmerkmal Ängstlichkeit der Patienten zu untersuchen. Hierbei ergeben sich bei Auswertung des Tests zwei unterschiedliche Messwerte. „State“ beschreibt den aktuellen Zustand der Person bezüglich Angst (STAI X1), während „Trait“ die habituelle Angst beschreibt (STAI X2). Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-12 Fragebogen von den Patienten ausgefüllt. Dieser ist eine gekürzte Form des SF-36 „Short Form (36) Gesundheitsfragebogen“. Bei der Auswertung des SF-36 ergibt sich ein körperlicher (SF-12-körp) und psychischer Summierungswert (SF-12-psy). Vom PANAS, STAI und SF-12 wurden deutsche Versionen verwendet. Diese drei Tests, sowohl als auch der MWT-B, sind Fragebögen, die die Patienten im Rahmen der Untersuchung oder direkt im Anschluss der Untersuchung ausfüllten.

2.5. Untersuchung im Magnetresonanztomographen

An beiden Untersuchungsterminen (EU und FU) wurden (bei allen Patienten, die dafür in Frage kamen, also keine Ausschlusskriterien für eine MRT aufwiesen) eine anatomisch-strukturelle MRT-Messung des Gehirns durchgeführt (T1 Messung). Die Messung erfolgte im „Berlin Center for Advanced Imaging“ auf dem Campus Mitte der Charité an einem 3 Tesla Trio System der Firma Siemens und es wurde eine 12-Kanal-Kopfspule genutzt. Zusätzlich zur T1-Messung wurden noch weitere Sequenzen benutzt, die jedoch nicht im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet wurden und auf die hier deshalb nicht weiter eingegangen werden soll.

2.6. Statistische Datenanalyse

Bei beiden Untersuchungszeitpunkten (EU und FU) wurden verschiedene Parameter (z.B. neuropsychologische Testscores, Blutwerte, Blutdruck, Körperfett etc.) erhoben. Für die statistische Analyse der Veränderungen in diesen Parametern wurde SPSS 23.0 (PASW, SPSS; IBM, Armonk, NY) genutzt. Wurde eine schiefe Verteilung der Variablen festgestellt ($|\text{Schiefe}| > 1$), wurden die Werte rangtransformiert oder die statistischen Analysen wurden mit nichtparametrischen Tests durchgeführt. Um Interventionseffekte auf die erhobenen Parameter zu identifizieren wurden multiple lineare Regressionsmodelle (ANCOVA) geschätzt (Hypothese 1, 4). Hierbei wurde die jeweilige individuelle Differenz zwischen den Werten aus Folge- und Erstuntersuchung als abhängige Variable verwendet. Die Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe oder Interventionsgruppe) fungierte als unabhängige Variable. Es wurde für den jeweiligen „Wert bei Erstuntersuchung“ (baseline Wert), „Alter“ und „BMI bei Erstuntersuchung“ kontrolliert. Als Basiskategorie diente dabei die Kontroll- bzw. Restriktionsgruppe.

Um bei den Ergebnissen der kognitiven Testungen mögliche Deckeneffekte darzustellen, und die Ergebnisse leichter beim Vorhandensein von Interaktionseffekten interpretieren zu können, wurden aus den Regressionsmodellen marginale Effekte zu bestimmten baseline Werten post-hoc geschätzt. In der Analyse wurden dafür die Quartile (0.25, 0.5, 0.75) des jeweiligen Zusammengesetzten Testergebnisses bei Erstuntersuchung (baseline) festgelegt. Zu den oben bereits angegebenen Kofaktoren wurde in diesem Fall zusätzlich der Interaktionsterm „Wert bei Erstuntersuchung*Gruppenzugehörigkeit“ als Kofaktor definiert.

Neben dem p -Wert wurden der Regressionskoeffizienten β , das 95% Konfidenzintervall (95% KI) und das partielle Eta Quadrat η^2 (als Maß für die Effektstärke) in den Ergebnissen angegeben. Bei den Ergebnissen der marginalen Effekte wurde die mittlere Differenz zwischen den betrachteten Gruppen berichtet.

Um jeweils innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe auf Veränderungen zwischen den zwei Zeitpunkten schließen zu können, wurden nachträglich gepaarte t -Tests für beide Gruppen gerechnet. Das Signifikanzlevel lag bei allen Analysen bei $\alpha = 0,05$.

Um die Zusammenhänge zwischen der Veränderung in kognitiven Domänen und der Veränderung in Messwerten der medizinischen Untersuchung zu analysieren, wurden bivariate Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt (Hypothese 3).

In dieser explorativen Analyse wurde nicht für multiples testen, beispielsweise mit einer Bonferroni-Korrektur, korrigiert.

2.7. Auswertung der MRT Daten – Voxel-basierte Morphometrie

Um Veränderungen im Volumen der grauen Substanz zu ermitteln (Hypothese 2), wurde auf das Prinzip der voxel-basierten Morphometrie (VBM) zurückgegriffen. Hierfür wurde die VBM8 Toolbox (VBM8; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>) innerhalb der Auswertungssoftware SPM8 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) benutzt. Die Analyse von longitudinal erfassten anatomischen Daten, welche die Veränderungen im Gehirn der einzelnen Patienten über die Zeit betrachtet, erfordert eine spezielle Bildverarbeitung. Hierfür wurde ein spezieller Batch (Programm) in der Toolbox verwendet. Dieser Batch berechnet die strukturellen Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten, indem er aus den Bildern von Erst- und Folgeuntersuchung zunächst ein Durchschnittsbild erstellt, an dem er die sogenannten Normalisierungsparameter abschätzt. Die Normalisierungsparameter werden dann verwendet, um Veränderungen zwischen den ursprünglichen Bildern aus der Erst- und Folgeuntersuchung zu ermitteln.

Genauer bestand die Datenvorverarbeitung mit VBM8 für jeden Patienten aus folgenden Schritten: Erst wurden die Bilder von Erst- und Folgeuntersuchung (EU, FU) auf eine anatomische T1 Vorlage im MNI (Montreal Neurological Institute) Raum ausgerichtet. Dann wurde ein Durchschnittsbild (Durchschnitt aus EU und FU) berechnet und die Roh-Daten (EU und FU) an dieses Durchschnittsbild, welches als Referenzbild fungiert, angepasst. Als Nächstes wurden die Bilder bias-korrigiert, um eine eventuell vorhandene Signal-Inhomogenität zu erfassen und anzugleichen. Im nächsten Schritt wurden die Bilder dann in die verschiedenen Gewebeklassen segmentiert (Graue Substanz, Weiße Substanz, Liquor). Diese Segmentierung wurde weiter verfeinert, indem 1) partielle Volumeneffekte berücksichtigt wurden (96), 2) eine „adaptive maximum a posteriori“ Schätzung vorgenommen wurden (97) und 3) ein Markov Random Field Modell angewendet wurde (98). Die Gewebekarten für graue, weiße Substanz und Liquor, die sich daraus ergaben, wurden mit einem speziellen MNI Template und einem nicht linearen, diffeomorphen Bild-Registrierungs-Algorithmus räumlich normiert. Dieses Template entstand aus 550 gesunden Kontroll-Patienten aus der IXI Datenbank (<http://www.brain-development.org>) (99). Räumliche Normierungsparameter, die von dem segmentierten Durchschnittsbild gewonnen

werden konnten, wurden dann bei den Segmentierungen der bias-korrigierten Bilder von Erst- und Folgeuntersuchung angewandt. Diese wurden somit wieder neu ausgerichtet und Unterschiede zwischen den Bildern eines Patienten (also strukturelle Veränderungen über die Zeit) konnten ermittelt werden. Die Daten wurden nicht moduliert (z.B. skaliert nach der Größe der Kontraktion oder Expansion während der Normierung), da eine Skalierung in longitudinalen Studien, in denen der Fokus auf den relativen Unterschieden zwischen 2 Bildern eines Patienten liegt, nicht notwendig ist (100). Der letzte Schritt bestand dann darin, Segmente der Grauen Substanz (wp1mr*), welche das Volumen der Grauen Substanz repräsentieren, mit einem 10 mm full-width-at-half-maximum (101) Gauss'schen Kernel, der für kleine Stichprobengruppen geeignet ist (102), zu glätten.

2.7.1. Statistische Analyse der VBM Daten

Die im letzten Schritt der MRT-Datenverarbeitung erstellten Segmente der Grauen Substanz (wp1mr*) für jeden Patienten und jeden Zeitpunkt (EU und FU) wurden dann in eine Messwiederholungs-ANOVA überführt, in der für Gruppe x Zeit Interaktionen getestet wurde. Konkret wurde dafür in SPM8 ein sogenanntes „Flexible Factorial Design“ verwendet mit den Faktoren „Subjekt“, „Gruppe“ und „Zeit“. Für die Darstellung signifikanter Veränderungen im Volumen von grauer Substanz über die Zeit (EU-FU) wurden 2 statistische Kontrastbilder berechnet: 1) IG > KG FU>EU (Zuwachs an grauer Substanz über die Zeit in der IG verglichen mit der KG) und 2) KG > IG FU>EU (Zuwachs an grauer Substanz über die Zeit in der KG verglichen mit der IG). In der Analyse der Veränderungen von grauer Substanz verwendeten wir absolute Schwellwerte von 0,2, um Kanteneffekte an den Rändern der Gewebekarte zu vermeiden. Um falsch positive Effekte in der statistischen Analyse zu vermeiden (103), wurde eine voxelweise „family-wise error“ (FWE) Korrektur für multiple Vergleiche bei $p < 0,05$ durchgeführt (peak oder cluster-level) und auf einer cluster-definierenden Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert.

Da wir uns besonders für die strukturellen Veränderungen im Hippocampus interessierten, applizierten wir eine voxelweise „small-volume FWE Korrektur“ (SVC) indem wir eine a priori definierte Maske des rechten und des linken Hippocampus (ROI = „region of interest“) aus dem AAL Atlas nutzten (104). Zur anschaulichen Ergebnisdarstellung extrahierten wir die Werte der grauen Substanz aus den identifizierten Regionen (linker superiorer temporaler Gyrus mit angrenzenden ROIs in Insula und inferiorem frontalem Gyrus sowie linkes ventrales Striatum). Hierfür nutzten wir die MarsBaR toolbox (marsbar.sourceforge.net) innerhalb der SPM8 Software.

3. Ergebnisse

3.1. Interventionsgruppe und Kontrollgruppe im Längsvergleich

3.1.1. Patientencharakteristika bei der Erstuntersuchung

Tabelle 1 Charakteristika bei Erstuntersuchung für Interventions- und Kontrollgruppe (Mittelwert [Standardabweichung])

	Interventionsgruppe (n = 40)	Kontrollgruppe (n = 29)	<i>p</i>
Geschlecht (Anteil Frauen in %)	70.0	55.2	0.206 ^z
Alter (Jahre)	46 (11)	45 (12)	0.608
Bildungsjahre (Jahre)	15 (4)	16 (3)	0.662
BMI (kg/m ²)	49.2 (7.7)	44.6 (5.7)	0.009
Gewicht (kg)	140.9 (29.3)	133.2 (22.6)	0.242
Sys BD (mmHg)	136.2 (14.7) ^a	133.8 (15.0) ^a	0.508
Dia BD (mmHg)	88.2 (10.2) ^b	90.9 (13.1) ^a	0.351
HbA _{1c} (%)	6.28 (1.08)	6.08 (0.97) ^a	0.438
Glukose (mg/dl)	127.40 (62.53)	117.82 (33.20) ^a	0.462
MWT (Testwert)	29.73 (3.11)	29.83 (3.37)	0.662
BDI (Testwert)	13.13 (9.28) ^b	14.63 (7.34) ^d	0.507
FKA (Testwert)	2.58 (1.50) ^c	2.64 (1.52) ^e	0.897

Berechnet wurde der *p*-Wert mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben, wenn nicht anders angegeben.

^z *p*-Wert wurde mit einem χ^2 - Test berechnet

^a Daten waren bei 1 Patient nicht vorhanden

^b Daten waren bei 2 Patienten nicht vorhanden

^c Daten waren bei 4 Patienten nicht vorhanden

^d Daten waren bei 5 Patienten nicht vorhanden

^e Daten waren bei 7 Patienten nicht vorhanden

Bei der ersten Untersuchung unterschieden sich die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe in verschiedenen demographischen (Alter, Geschlecht, Bildungsjahre), medizinischen (Gewicht, Blutdruck, Blutglukosespiegel, HbA_{1c}-Wert) und psychologischen Variablen (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test, BDI, FKA) nicht deutlich (alle p 's $> 0,05$; siehe Tabelle 1 für demographische Daten und Charakteristika bei der Erstuntersuchung). In der Interventionsgruppe war der BMI bei Erstuntersuchung im Durchschnitt 4,6 kg/m² höher als in der Kontrollgruppe (4.6 kg/m², 95%-KI [1.2, 7.9], $p = 0,009$). Weiterhin waren in der Interventionsgruppe 4 der Patienten Linkshänder, während in der Kontrollgruppe keine Linkshänder waren.

3.1.2. Veränderungen in Folge der Operation: Allgemeine medizinische Parameter, Blutwerte und Testergebnisse zu Stimmung, Ängstlichkeit und körperlicher Aktivität

In Folge der Operation veränderten sich diverse Parameter bei den Patienten. Beispielsweise waren in der Interventionsgruppe von den allgemeinen medizinischen Parametern fast alle Werte verbessert. Im Gruppenvergleich zeigten sich deutliche Unterschiede in Körpergewicht, BMI, Körperfettanteil und systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der ANCOVA bezüglich der allgemeinen medizinischen Werte zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe aufgezeigt.

Tabelle 2 ANCOVA's von Interventionsgruppe und. Kontrollgruppe: Allgemeine medizinische Parameter

	β	95% KI	ηp^2	p
Körpergewicht (kg)	-28.46	[-33.0, -23.94]	0.715	0.000
BMI (kg/m ²)	-9.86	[-11.31, -8.4]	0.741	0.000
Körperfettanteil (in %)	-6.10	[-8.28, -3.92]	0.335	0.000
Sys BD (mmHg)	-7.08	[-12.15, -2.02]	0.117	0.007
Dia BD (mmHg)	-4.32	[-8.63, -0.02]	0.065	0.049

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Negative Werte für β favorisieren die Interventionsgruppe.

Auch im Innergruppenvergleich (Tabelle 6, Anhang) fällt auf, dass sich die Patienten der Interventionsgruppe nach Operation hinsichtlich aller Werte verbesserten, während es innerhalb der Kontrollgruppe zu keinen substantziellen Veränderungen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten kam.

In der Tabelle 6 ist mit „n“ die Anzahl Patienten angegeben, von denen der jeweilige Wert in der jeweiligen Gruppe in die Statistik mit eingegangen ist. Das Fehlen von Werten einzelner Patienten, ist beispielsweise durch Zeitmangel der Patienten oder durch technische Probleme beim nachträglichen Zuschicken der Fragebögen per Post erklärbar. Die Anzahl von Datensätzen „n“ ist auch in nachfolgenden Tabellen im Anhang zu finden.

Betrachtet man die Veränderungen der Blutwerte, so ist zu erkennen, dass sich ebenfalls viele Blutwerte in der Interventionsgruppe verbessern. Im Gruppenvergleich (ANCOVA Ergebnisse in Tabelle 7 im Anhang) unterschieden sich Interventionsgruppe und Kontrollgruppe deutlich im Blutzucker (-10.25, KI-95% [-17.44, -3.06], $p = 0.006$, $\eta^2 = 0.117$), den Triacylglycerolen (-13.02, KI-95% [-21.71, -4.33], $p = 0.004$, $\eta^2 = 0.126$), dem HOMA Index (-5.24, KI-95% [-7.15, -3.33], $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.338$), im IL-6 (-1.19, KI-95% [-1.97, -0.41], $p = 0.004$, $\eta^2 = 0.131$), im CRP (-19.73, KI-95% [-27.79, -11.67], $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.278$), im Insulin (-16.44, KI-95% [-21.12, -11.76], $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.447$) und im Leptin (-11.94, KI-95% [-17.7, -6.19], $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.223$). In den Innergruppenvergleichen (Tabelle 8, Anhang) fällt auf, dass innerhalb der Interventionsgruppe sogar alle Blutwerte nach Operation deutlich erniedrigt waren. In der Kontrollgruppe kam es lediglich zu einer deutlichen Erhöhung vom Leptin.

Die Stimmung, Ängstlichkeit und körperliche Aktivität der Patienten wurden mit verschiedenen Fragebögen bestimmt. Im Gruppenvergleich (ANCOVA Ergebnisse in Tabelle 9, Anhang) waren Werte zum Angstscore (STAI X1-Wert) (-4.7, KI-95% [-8.32, -1.09], $p = 0.012$, $\eta^2 = 0.095$), zum Wohlbefinden (BDI) (-6.45, KI-95% [-10.43, -2.47], $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.175$), zur körperlich gesundheitsbezogenen Lebensqualität (9.16, KI-95% [4.03, 14.29], $p = 0.001$, $\eta^2 = 0.232$) und zur körperlichen Aktivität (FKA) (0.85, KI-95% [0.24, 1.45], $p = 0.007$, $\eta^2 = 0.147$) zwischen den Gruppen deutlich verschieden. Aus den Innergruppenvergleichen (Tabelle 10, Anhang) ist ersichtlich, dass sich Patienten der Interventionsgruppe hinsichtlich der Angst als Zustand (STAI X1-Wert), der Angst als Eigenschaft (STAI X2-Wert), dem Wohlbefinden (BDI) und der körperlich gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12-körper) verbesserten. Patienten der

Kontrollgruppe verbesserten sich in keinem der Parameter. Im Gegenteil, hinsichtlich der körperlichen Aktivität (FKA) verschlechterte sich die Kontrollgruppe.

3.1.3. Veränderungen in Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der ANCOVA bezüglich der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests für die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe aufgezeigt.

Bei den neuropsychologischen Tests zeigte sich im Gruppenvergleich kein Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe über die Zeit. Die zusammengesetzten Testergebnisse von Gedächtnis, Exekutivfunktionen, sensomotorischer Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit waren in beiden Gruppen nicht substantiell verändert.

Bei den Exekutivfunktionen zeigte sich im Modell jedoch eine Veränderung für die Interaktion von EU Wert und Gruppe (-0.39, 95%-KI [-0.72, -0.06], $p = 0.022$, $\eta^2 = 0.091$). Dieser signifikant negative Zusammenhang von EU Exekutivfunktionen*Gruppe auf die Veränderungen in Exekutivfunktionen zeigt, dass Patienten mit einer hohen Leistung bei Erstuntersuchung im Mittel eine geringere Leistung in der Folgeuntersuchung hatten.

Tabelle 3 ANCOVA's von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit

	β	95% KI	η^2	p
<i>Gedächtnis</i>				
Gruppe	-0.11	[-0.43, 0.21]	0.008	0.488
EU Wert	-0.72	[-1.06, -0.37]	0.214	0.000
Gruppe*EU Wert	0.17	[-0.23, 0.56]	0.011	0.396
<i>Exekutivfunktionen</i>				
Gruppe	0.18	[-0.05, 0.41]	0.042	0.126
EU Wert	-0.17	[-0.44, 0.09]	0.032	0.186
Gruppe *EU Wert	-0.39	[-0.72, -0.06]	0.091	0.022
<i>Sensomotorische Geschwindigkeit</i>				
Gruppe	0.05	[-0.26, 0.36]	0.002	0.738
EU Wert	-0.32	[-0.63, -0.02]	0.067	0.039
Gruppe*EU Wert	-0.01	[-0.39, 0.37]	0.000	0.967
<i>Aufmerksamkeit</i>				
Gruppe	-0.05	[-0.52, 0.43]	0.001	0.844
EU Wert	-0.59	[-0.89, -0.29]	0.199	0.000
Gruppe*EU Wert	0.04	[-0.41, 0.48]	0.000	0.863

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“, „Wert bei EU*Gruppe“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Positive Werte für β favorisieren die Interventionsgruppe.

Die Innergruppenvergleiche über die Zeit sind in der Tabelle 11 im Anhang dargestellt. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Exekutivfunktionen innerhalb der Interventionsgruppe nach Operation [0.26 (ZT Wert), 95%-KI [0.45, 0.07], $p = 0.009$]. Innerhalb der Kontrollgruppe kam es zu keiner auffälligen Veränderung. Gedächtnis, sensomotorische Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit waren innerhalb beider Gruppen nicht signifikant verändert.

Um mögliche Deckeneffekte darzustellen, wurden mittels ANCOVA Post-hoc Analysen durchgeführt. In Tabelle 12 im Anhang sind die Ergebnisse dieser dargestellt. Es wurde jeweils für die zusammengesetzten Ergebnisse von Gedächtnisleistung, Exekutivfunktionen, sensomotorischer Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit Berechnungen durchgeführt. Indem mit den Quartilen des jeweiligen Ergebnisses von Erstuntersuchung gerechnet wurde, konnte in der Folge über 3 verschiedene Gruppen (bezüglich der Werte von Erstuntersuchung) Aussagen zur Veränderung über die Zeit getroffen werden: Patienten, die bei Erstuntersuchung schlecht abschnitten (jeweils Gruppe 1), Patienten, die durchschnittliche Werte hatten (jeweils Gruppe 2) und Patienten, die bei Erstuntersuchung verhältnismäßig gute Ergebnisse erzielt hatten (jeweils Gruppe 3).

Es fällt auf, dass für die Exekutivfunktionen Patienten, die bei Erstuntersuchung unterdurchschnittliche Werte erzielt hatten von der Operation profitierten. Im Gruppenvergleich schnitten Patienten der Interventionsgruppe für die Berechnung des unteren Quartils (0.25-Quantil) signifikant (0.42, 95%-KI [0.10, 0.74], $p = 0.012$, $\eta^2 = 0.110$) besser als die Kontrollen bezüglich der Verbesserung der Leistung ab. Patienten, die bei Erstuntersuchung durchschnittlich (0.5-Quantil), oder überdurchschnittlich (0.75-Quantil) abschnitten, hatten in der Interventionsgruppe ähnliche Differenz-Werte wie in der Kontrollgruppe hinsichtlich ihres zusammengesetzten Testergebnisses der Exekutivfunktionen.

Die Post-hoc Berechnung für die zusammengesetzten Ergebnisse von Gedächtnis und sensomotorischer Geschwindigkeit zeigten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

3.1.4. Ergebnisse aus der VBM: Veränderungen des Volumens der grauen Substanz

Mit der voxel-basierten Morphometrie kann man regionale Veränderungen im Volumen der grauen Substanz darstellen. In Tabelle 4 und Abbildung 2 sind die Gruppe x Zeit Interaktionen aufgezeigt.

Tabelle 4 Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie

a) Zu- und Abnahme der grauen Substanz über die Zeit in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (Gruppe x Zeit Interaktionen). b) Zu- und Abnahme der grauen Substanz in der Interventionsgruppe über die Zeit ($n = 13$). c) Zu- und Abnahme der grauen Substanz in der Kontrollgruppe über die Zeit ($n = 14$).

Anatomische Region	L/R	Anzahl der Voxel im Cluster	Z-Wert des lokalen Maximums	MNI Peak Voxel Koordinate		
				x	y	z
<i>a) Gruppe x Zeit Interaktionen</i>						
<i>IG > KG^{FU > EU} (Zunahme der grauen Substanz)</i>						
Superiorer temporaler Gyrus, Insula, inferiorer frontaler Gyrus	L	428	4.78	-44	-12	-5
Hippocampus*	L	34	4.03	-33	-16	-15
<i>IG > KG^{EU > FU} (Abnahme der grauen Substanz)</i>						
Ventrales Striatum (Nucleus Accumbens, Caudatus)	L	2392	5.17	-3	0	-14
<i>b) Innergruppenvergleiche IG</i>						
<i>IG^{FU > EU} (Zunahme der grauen Substanz)</i>						
Mittlerer okzipitaler Gyrus, angularer Gyrus, Precuneus	R	1613	4.75	30	-72	22
Angularer Gyrus, supramarginaler Gyrus	L	2942	4.28	-38	-63	34
<i>IG^{EU > FU} (Abnahme der grauen Substanz)</i>						
Ventrales Striatum (Nucleus Accumbens, Caudatus)	L	4604	5.64	-9	4	-15
Cerebellum, inferiorer okzipitaler Gyrus	R	1347	4.32	6	-54	1

Anatomische Region	L/R	Anzahl der Voxel im Cluster	Z-Wert des lokalen Maximums	MNI Peak Voxel Koordinate		
				x	y	z
Mittlerer und inferiorer okzipitaler Gyrus	L	1320	4.07	-24	-102	-5
<i>c) Innergruppenvergleiche KG</i>						
KG ^{FU > EU} (Zunahme der grauen Substanz)		Keine signifikanten Cluster				
KG ^{EU > FU} (Abnahme der grauen Substanz)		Keine signifikanten Cluster				

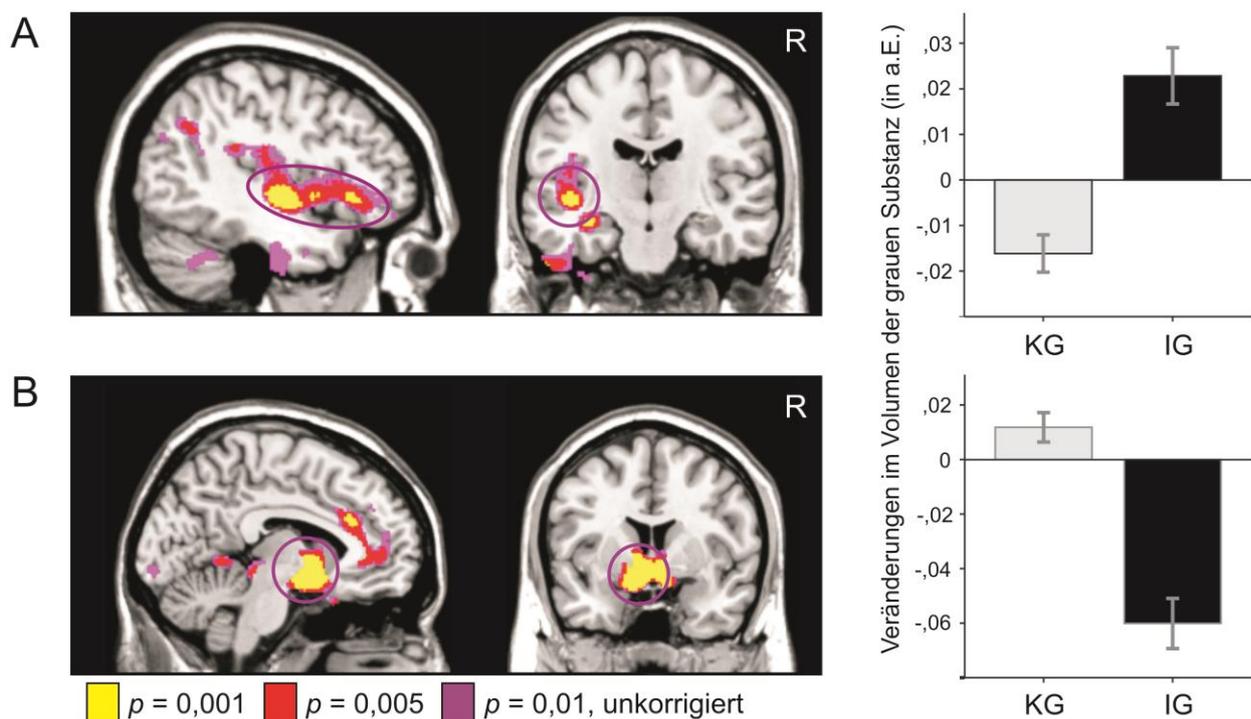
Alle angegebenen Cluster sind FWE-korrigiert ($p < 0.05$, peak oder cluster-level; auf einer cluster-definierenden Schwelle von $p < 0.001$, unkorrigiert).

L = linke Hemisphere; R = rechte Hemisphere.

*Unter Verwendung einer Small-Volume-Korrektur (engl.: SVC) mittels anatomisch definierter Maske des linken Hippocampus.

Abbildung 2 Veränderung im Volumen der grauen Substanz

Links: Signifikante Zunahme der grauen Substanz über die Zeit (FU>EU) in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (IG>KG) im linken superioren temporalen Gyrus (STG) und angrenzenden Regionen in Insula und inferiorem frontalem Gyrus (IFG) (A) sowie signifikante Abnahme der grauen Substanz über die Zeit (EU>FU) in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (IG>KG) im linken ventralen Striatum. Rechts: Veränderungen im Volumen der grauen Substanz in arbiträren Einheiten in den jeweiligen Hirnregionen aus A und B.



In Abbildung 2 finden sich unter a) jeweils Hirnregionen, in denen das Volumen der grauen Substanz über die Zeit (FU>EU) in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (IG>KG) signifikant zugenommen hat. Diese Hirnregionen umfassen den linken superioren temporalen Gyrus, die linke Insula und den linken inferioren frontalen Gyrus. Weiterhin nahm linksseitig im Hippocampus die graue Substanz zu. Die Innergruppenvergleiche (Tabelle 4, Abschnitt b) zeigen außerdem in der Interventionsgruppe eine Zunahme der grauen Substanz beidseits im Precuneus, im inferioren Parietallappen, im Gyrus angularis und im rechten

Hippocampus, während in der Kontrollgruppe nirgendwo im Gehirn eine Zunahme der grauen Substanz zu verzeichnen war (Tabelle 4, Abschnitt c).

Hirnregionen, in denen das Volumen der graue Substanz über die Zeit (FU>EU) in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (IG>KG) signifikant abgenommen hat sind in Abbildung 2 unter b) zu sehen. Signifikant vermindert in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe war die graue Substanz im ventralem Striatum, genauer im Nucleus Accumbens und im Nucleus Caudatus.

Betrachtet man die Abnahme von grauer Substanz in den Einzelgruppen (Tabelle 4, Abschnitt b), so fällt auf, dass innerhalb der Interventionsgruppe, zusätzlich zu der oben genannten Abnahmen von grauer Substanz im ventralen Striatum, auch der mediale präfrontale Kortex, der anteriore Gyrus cinguli (ACC), der mittlere temporale Gyrus (MTG), der inferiore temporale Gyrus (ITG), der orbitofrontale Cortex (OFC), Teile des Mesencephalons und des okzipitalen Kortex von der Abnahme betroffen waren.

Innerhalb der Kontrollgruppe kam es über die Zeit zu keiner signifikanten Abnahme im Volumen der grauen Substanz (siehe Tabelle 4, Abschnitt c).

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der Veränderungen von grauer Substanz in der Interventionsgruppe sagen, dass es eine signifikante Volumenzunahme in fronto-temporalen Arealen (IFG, STG, Hippocampus) und eine signifikante Volumenabnahme im Striatum gab.

3.2. Korrelationen zwischen Veränderungen in Exekutivfunktionen und Veränderungen in Entzündungsparametern und Parametern des Glukosestoffwechsels

Da bei der Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit ausschließlich deutliche Veränderungen in den Exekutivfunktionen berichtet wurden (siehe Tabelle 12), wurde auch nur nach Korrelationen zwischen Veränderungen in diesen und Veränderungen in Entzündungsparametern und Parametern des Glukosestoffwechsels getestet. Die Korrelationen wurden einzig für die Veränderungen innerhalb der Interventionsgruppe geprüft.

Keine Veränderung in den untersuchten Parameter korrelierte signifikant.

Die für eine Korrelation geprüften Parameter waren Glukose, HbA_{1c}, HOMA-Index, TNF- α IL6, CRP und Insulin. Die detaillierten Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5 Korrelation von Veränderungen in Exekutivfunktionen und den Veränderungen im Glukosestoffwechsel und in Entzündungsparametern in Interventionsgruppe

	ZT Exekutivfunktionen (Testwert)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Glukose (mg/dl)	0.038	0.829
HbA _{1c} (%)	-0.018	0.920
HOMA Index	-0.080	0.662
TNF- α (pg/ml)	0.099	0.583
IL-6 (pg/ml)	-0.076	0.675
CRP (mg/l)	0.156	0.380
Insulin (μ U/ml)	-0.034	0.850

Berechnet wurde der *p*-Wert mit bivariaten Korrelationen nach Pearson.
r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

3.3. Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe im Längsvergleich

Folgend werden die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Kombinationsgruppe und der Restriktionsgruppe wiedergegeben. Der Vergleich von diesen beiden Gruppen wurde durchgeführt, um darzustellen, inwieweit unterschiedliche Operationsverfahren sich verschieden auf die Patienten auswirken. Patienten der „Kombinationsgruppe“ hatten einen Magenbypass bekommen, d.h. ein malabsorptiv-restriktives Verfahren. In der „Restriktionsgruppe“ war das Verfahren ausschließlich restriktiv. Ein Beispiel für ein restriktives Verfahren ist der Magenschlauch. Es sind im folgenden Abschnitt alle deutlichen Unterschiede im Gruppenvergleich, sowie andere wichtige Ergebnisse aufgeführt. In den Tabellen 14-21 im Anhang sind alle Ergebnisse des Vergleiches zwischen Kombinations- und Restriktionsgruppe zu finden.

In den oben genannten demographischen, medizinischen und psychologischen Variablen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (alle p 's $> 0,05$). Lediglich der Anteil an Frauen war in der Kombinationsgruppe größer. Auf einen Vergleich der MRT-Daten der beiden Gruppen wurde verzichtet, da die Anzahl der Datensätze zu klein war, als dass man seriöse statistische Aussagen hätte treffen können. Somit gibt es keinen Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich struktureller Veränderung des Gehirns.

Von den allgemeinen körperlichen Werten und den Blutwerten unterschieden sich das Körpergewicht (-6.72, 95%-KI [-12.88, -0.57], $p = 0.033$, $\eta^2 = 0.127$), der BMI (-2.27, 95%-KI [-4.15, -0.38], $p = 0.020$, $\eta^2 = 0.146$), das Cholesterin (-20.6, 95%-KI [-38.65, -2.54], $p = 0.027$, $\eta^2 = 0.133$), der HOMA Index (-3.02, 95%-KI [-4.81, -1.23], $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.263$) und das Insulin (-3.82, 95%-KI [-6.93, -0.71], $p = 0.018$, $\eta^2 = 0.155$) im Gruppenvergleich deutlich. Ursächlich war hierbei immer eine stärkere Verbesserung der Werte in der Kombinationsgruppe.

Der Gruppenvergleich der Ergebnisse aus den Fragebögen zu Stimmung und körperliche Aktivität zeigte keinen Unterschied zwischen der Kombinationsgruppe und der Restriktionsgruppe.

In Bezug auf die Ergebnisse von Tests der Überprüfung kognitiver Leistungen findet sich kein Unterschied zwischen Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe. Die drei zusammengesetzten Testergebnisse waren in der Gruppe x Zeit Interaktion unauffällig.

4. Diskussion

In dieser Studie wurden Patienten mit Adipositas vor und 6 Monate nach einer bariatrischen Operation untersucht und mit Patienten einer Wartekontrollgruppe verglichen. Bei den Untersuchungen wurden unter anderem Parameter von kognitiven Prozessen und strukturelle Daten aus MRT-Untersuchung erhoben, wobei die Veränderungen über die Zeit beobachtet wurden.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war 1.) die Untersuchung der Auswirkung einer bariatrischen Operation auf die kognitive Leistungsfähigkeit, 2.) die Darstellung von Veränderungen der Volumina von grauer Substanz in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, 3) die Analyse der Veränderungen in der neuropsychologischen Testung hinsichtlich Korrelationen zu Veränderungen von Entzündungsparametern und Parametern aus dem Glukosestoffwechsel und 4.) der Vergleich der Auswirkungen von kombinierten Operationsverfahren zu ausschließlich restriktiven Operationsverfahren.

Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen: Es zeigten sich Veränderungen in metabolischen und psychischen Parametern innerhalb der Interventionsgruppe. Weiterhin verbesserte sich die Interventionsgruppe kognitiv hinsichtlich der Exekutivfunktionen. Parallel dazu wurden in der Untersuchung im MRT Veränderungen im Volumen der grauen Substanz festgestellt. Die Interventionsgruppe nahm im Gegensatz zur Kontrollgruppe in fronto-temporalen Arealen (IFG, STG, Hippocampus) im Volumen zu, wohingegen es zu einer Volumenabnahme im Striatum kam. Es ließen sich keine Korrelation zu der Verbesserung in Exekutivfunktionen und Verbesserungen von Entzündungsparametern und Parametern des Glukosestoffwechsels innerhalb der Interventionsgruppe finden. Der Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren war gering. Die Kombinationsgruppe war einzig im Körpergewicht, BMI und einigen Blutwerten signifikant gegenüber der Restriktionsgruppe verbessert. In der Folge werden diese Ergebnisse diskutiert.

4.1. Veränderungen in allgemeinen medizinischen Parameter, Blutwerten und Testergebnissen zu Stimmung, Ängstlichkeit und körperlicher Aktivität

Viele Parameter der Untersuchung waren nach der Operation verbessert. In der Folge werden die Veränderungen der Parameter aus körperlicher Untersuchung, Blutuntersuchung und neuropsychologischer Testung diskutiert.

4.1.1. Allgemeine medizinische Parameter

In der Interventionsgruppe sanken Körpergewicht und BMI nach der Operation stark ab. Zwar wogen die Patienten der Interventionsgruppe im Mittel mehr bei der Erstuntersuchung als die Patienten der Kontrollgruppe, dennoch verloren sie hoch signifikant an Gewicht. Bei den Patienten der Kontrollgruppe blieb das Gewicht konstant. In Anbetracht dieser Zahlen bestätigt auch unsere Studie, dass die bariatrische Operation für viele Menschen mit Adipositas per magna eine sehr gute Option für schnellen Gewichtsverlust ist. Weiterhin nahm der Körperfettanteil in der Interventionsgruppe signifikant ab. Hieraus kann geschlossen werden, dass der Gewichtsverlust die Struktur im Körper affektiert, die auch das Ziel der Operation war. Auch der Blutdruck der Patienten verbesserte sich nach der bariatrischen Operation. In der Interventionsgruppe sank der systolische Blutdruck im Schnitt um circa 10 mmHg, der diastolische Blutdruck um circa 5 mmHg. Innerhalb der Kontrollgruppe, bei der die Ausgangswerte nahezu auf demselben Niveau lagen, wie das der Interventionsgruppe, sanken beide Werte nicht signifikant. Da Bluthochdruck das Risiko für kognitive Einschränkungen erhöht und sich durch mikrovaskuläre Schädigungen negativ auf das Gehirn auswirkt (105), profitieren Patienten hinsichtlich der Kognition ganz allgemein von der Operation.

4.1.2. Blutwerte

Neben den Verbesserungen in allgemeinen medizinischen Parametern, kam es zu diversen Verbesserungen von Blutwerten.

Die Verbesserung von Triacylglycerolen in der Interventionsgruppe zeigt, dass sich die bariatrische Operation positiv auf den Fettstoffwechsel auswirkt. Im Innergruppenvergleich sind zusätzlich Cholesterin und der LDL-HDL Ratio in der Interventionsgruppe verbessert. Aus anderen Studien ist bekannt, dass der Fettstoffwechsel auch das Gehirn beeinflussen kann. Im Tiermodell führt eine hohe Cholesterinzufuhr zu reduziertem Lernen, beeinträchtigt cholinerge Neuronen, induziert Inflammation im Gehirn und beschädigt die Blut-Hirn-Schranke (106, 107).

Nicht nur Cholesterin scheint eine Rolle zu spielen, auch erhöhte Triacylglycerol-Werte wirken sich negativ auf kognitive Leistungen aus (108). Als Ursache des Einflusses von Cholesterin auf das Gehirn wird die Schädigung durch Mikroinfarkte, ausgelöst durch kleine Cholesterin-Kristalle, diskutiert (109). Eine Assoziation zwischen vermindertem Volumen grauer Substanz und hohen Cholesterin- und LDL-Werten wurde gezeigt (110). Insgesamt scheint ein schlechter Fettstoffwechsel sich negativ auf das Gehirn auszuwirken. Um Auswirkungen von Parametern des Fettstoffwechsels auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Rahmen von bariatrischen Operationen zu untersuchen, müssen hierfür konzipierte Studien durchgeführt werden.

Alosco et al. beschreiben in ihrer Studie (111) die Senkung vom Leptin-Spiegel nach bariatrischer Operation und eine damit verbundene Verbesserung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen. Auch in unserer Studie war im Gruppenvergleich Leptin signifikant verändert. Die Patienten der Interventionsgruppe verbesserten sich hinsichtlich der Leptin-Spiegel. Da Zusammenhänge zwischen Hirnstruktur und Leptin-Spiegeln bekannt sind, sollte hier weitere Forschung getätigt werden, um Informationen zu den Hintergründen zu sammeln. Interessant ist beispielsweise, dass sich die von uns beobachteten Veränderungen in grauer Substanz hinsichtlich ihrer Lokalisation den Veränderungen aus anderen Studien ähneln. In diesen Studien wurde der Effekt von Leptin auf neuronale Strukturen untersucht. Hohe Plasma-Leptin-Konzentrationen sind mit reduziertem Volumen von grauer Substanz in Teilen des Frontal- und Temporallappens, sowie dem postzentralen Gyrus und dem Putamen assoziiert (112). Weiterhin scheint Leptin auch in der Aktivierung des Striatums eine Rolle zu spielen (113).

Auch die Wirkung des Wachstumsfaktors BDNF ist im Rahmen der Entwicklung neuronaler Strukturen häufig Teil von Diskussionen. Eine Studie von Araya et al. zeigt, dass BDNF Spiegel bei Menschen mit Adipositas in Folge von Kalorienrestriktion und einem damit verbundenem Gewichtsverlust ansteigen (114). Entgegen der Vermutung, dass nach bariatrischer Operation und stärkerem Gewichtsverlust die Effekte deutlicher zu sehen sein sollten, konnte unsere Studie keine signifikanten Erhöhungen in BDNF Plasmaspiegeln der Interventionsgruppe aufzeigen. Ganz im Gegenteil: Innerhalb der Interventionsgruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung des BDNF Spiegels. Hier bedarf es weiterer Forschung, um die Rolle vom BDNF im Zusammenhang mit der bariatrischen Operation zu ergründen.

Auf die Blutwerte des Glukosestoffwechsels, sowie auf die Entzündungsparameter wird zu einem späteren Zeitpunkt in der Diskussion eingegangen.

4.1.3. Testergebnisse zu Stimmung, Ängstlichkeit und körperlicher Aktivität

Der PANAS-Test, welcher den Affekt testet, zeigte weder im Gruppenvergleich noch in den Innergruppenvergleichen signifikante Veränderungen auf. Man kann daraus schließen, dass bei beiden Terminen die Patienten beider Gruppen in ähnlicher Grundstimmung waren. Positiver, wie auch negativer Affekt, zur aktuellen Situation waren ausgewogen. Diese Konstanz gibt Grund zur Annahme, dass die Veränderungen in kognitiven Tests und Fragebögen zum Befinden und Lebensqualität nicht von Schwankungen im Affekt beeinflusst waren. Hinsichtlich der Ängstlichkeit, des Wohlbefindens und der körperlich gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbesserten sich die Patienten nach der Operation. Die Abnahme in Ängstlichkeit sollte aber zurückhaltend betrachtet werden, da neben der aktuellen Angst (STAI X1) auch die habituelle Angst (STAI X2) innerhalb der Interventionsgruppe abnahm, welche eigentlich ein stabiles Persönlichkeitsmerkmal ist, das sich nicht innerhalb eines halben Jahres verändern sollte.

Der FKA Testwert spiegelte die körperliche Aktivität der Patienten wieder. Dieser stand in direktem Zusammenhang mit der Aktivität der Patienten. Bewegten sie sich mehr, war der Wert höher. Eine signifikante Veränderung des FKA Testwerts in der ANCOVA ist interessant, da ein verändertes Bewegungsverhalten auch mit kognitiven Veränderungen assoziiert ist (115). Da der FKA Wert allerdings in der Kontrollgruppe signifikant abnahm, vermuten wir, dass dies den signifikanten Gruppeneffekt in der ANCOVA moduliert. Somit ordnen wir dem Gruppeneffekt keine große Bedeutung zu und deuten, dass sich die Aktivität der Probanden der Interventionsgruppe nicht bedeutend verbessert hat. Möglicherweise ist dies zu einem späteren Zeitpunkt nach Operation zu beobachten, da die Patienten vielleicht länger als ein halbes Jahr brauchen, um ihre Bewegungsgewohnheiten zu ändern.

4.2. Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit

Auf Grund der Ergebnisse verschiedener Studien aus unserer Arbeitsgruppe, hatten auch wir die Hypothese, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe nach der Operation verbessern würde. Flöel et al. (116) hatte bereits gezeigt, dass Patienten mit einem geringeren BMI eine bessere Gedächtnisleistung haben, als Patienten mit höheren BMI-Werten. Weiterhin stellten Prehn et al. (71) und Witte et al. (72) in ihren Studien dar, dass kalorische Restriktion zu einem Gewichtsverlust führt und damit Verbesserungen in kognitive Leistungen einhergehen.

Unsere erste Hypothese lässt sich teilweise bestätigen. Eine signifikante Veränderung in Gedächtnisleistung konnten wir nicht aufzeigen. Auch die Veränderungen in Exekutivfunktionen, sensomotorischer Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit waren im Gruppenvergleich nicht auffällig. Innerhalb der Interventionsgruppe verbesserten sich allerdings die Leistungen in Exekutivfunktionen signifikant. Betrachtet man zusätzlich die Ergebnisse der Post-hoc Analysen, fällt auf, dass Patienten der Untergruppe 1 bezüglich der Exekutivfunktionen in den geschätzten Randmitteln signifikant auffielen. In dieser Untergruppe waren die Patienten, die bei Erstuntersuchung unterdurchschnittliche Ergebnisse in den Testungen zu Exekutivfunktionen erzielt hatten. Es scheint, als ob gerade diese Patienten von der Operation profitieren.

Eine mögliche Erklärung, warum diese Verbesserung sich nicht in den Gruppenvergleichen aller Patienten widerspiegelt, ist, dass Deckeneffekte die Ergebnisse beeinflussen. Der zusammengesetzte Testwert der Exekutivfunktionen errechnet sich aus Ergebnissen vom TMT, Stroop-Test und der Wortaufgabe. Gerade beim TMT und beim Stroop Test erzielen Patienten gute Ergebnisse, sind die Patienten nicht gerade kognitiv bedeutsam eingeschränkt, wie zum Beispiel nach Schlaganfall oder bei Demenzerkrankung. Erzielen viele Patienten schon bei Erstuntersuchung Testwerte am oberen Rand des Messbereichs, so sind die berechneten Effekte gering, wenn dieselben Patienten bei Folgeuntersuchung nur wenig höhere Testergebnisse erreichen. Um dann signifikante Veränderungen nachzuweisen, bedarf es Studien mit größeren Patientenzahlen. Damit solche Deckeneffekte in Zukunft vermieden werden können, wäre es sinnvoll andere neurokognitive Testverfahren auszuwählen, welche einen größeren Messbereich haben.

Zusammengefasst konnte unsere Studie Verbesserungen in Exekutivfunktionen nachweisen, die vor allem bei Patienten auffielen, welche bei Erstuntersuchung kognitiv schlechter abschnitten. Damit passen die Ergebnisse zu den Beobachtungen aus anderen Studien, welche von kognitiven Verbesserungen nach bariatrischer Operation berichten. Bereits 2011 beobachteten Gunstad et al., dass 12 Wochen nach bariatrischer Operation die Patienten bessere kognitive Leistungen zeigten, als vorher (117). Genauer war, wie bei den Studien aus unserer Arbeitsgruppe, die Gedächtnisleistung verbessert. Später wurden in anderen Studien von der gleichen Arbeitsgruppe die Ergebnisse in längerem Abstand nach Operation bestätigt und auch Verbesserungen in Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit gezeigt (78, 118). Auch in anderen Arbeitsgruppen konnten kognitive Verbesserungen nach bariatrischer Operation gezeigt werden (119).

Die Arbeit von Alosco et al. (120) zeigt, dass sich die kognitiven Leistungen in den Monaten nach bariatrischen Operationen noch weiter verändern. Bezüglich der Exekutivfunktionen zeigte ihre Interventionsgruppe 3 Jahre nach Operation die eindrucksvollsten Ergebnisse. Folglich ist es möglich, dass der Effekt der Verbesserungen in Exekutivfunktionen sich auch bei uns im Verlauf noch deutlicher darstellen wird. Um die dauerhaften Veränderungen von kognitiver Leistungsfähigkeit nach bariatrischer Operation beurteilen zu können, bedarf es Studien, die Patienten auch nach einem längeren Zeitraum, wie nach 5, 10 und 15 Jahren, bezüglich kognitiver Leistungsfähigkeit untersuchen. Im Rahmen von längeren Untersuchungszeiträumen wäre es auch interessant die Auswirkungen von bariatrischen Operationen auf die Prävention von Demenzerkrankungen zu erforschen. Da ein großer BMI bekanntlich mit einem höheren Risiko einhergeht später an demenziellen Erkrankungen zu leiden (14, 121, 122), könnte die bariatrische Operation nicht nur „direkte“, bereits nach Monaten sichtbare, Verbesserungen in kognitiven Funktionen bringen, sondern auch den kognitiven Verlusten im Alter entgegenwirken. Erkenntnisse hierzu sind wichtig, da den Verbesserungen in kognitiven Funktionen nach Operation auch Risiken durch die Operation gegenüberstehen. Beispielsweise sind große Operationen, zu denen auch die bariatrischen Operationen zählen, mit einem höheren Risiko für post-operative kognitive Beeinträchtigungen durch Anästhesie assoziiert (123).

4.3. Veränderungen in Hirnstruktur

In der Interventionsgruppe fiel im Vergleich zur Kontrollgruppe sechs Monate nach Operation vor allem eine Volumenzunahme der grauen Substanz in fronto-temporalen Arealen, wie dem inferioren frontalen Gyrus, dem superioren temporalen Gyrus und dem Hippocampus, auf. Die zweite Hypothese konnte somit bestätigt werden.

Eine Volumenzunahme von grauer Substanz in fronto-temporalen Arealen steht im Zusammenhang mit kognitiven Verbesserungen, wie auch schon Prehn et al. (71) in ihrer Studie diskutieren. Weitere Studien zeigen zudem den Zusammenhang zwischen Leistungen in Exekutivfunktionen und Volumen in fronto-temporalen Arealen. Ein geringeres Volumen der grauen Substanz in der linken orbitofrontalen Region ist assoziiert mit schlechteren Testergebnissen in den Exekutivfunktionen (124). Ordnet man somit unsere Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext ein und betrachtet die bisher diskutierten Aspekte, kann man davon ausgehen, dass die Verbesserung in Exekutivfunktionen und die Zunahme der grauen Substanz in

den fronto-temporalen Arealen zusammenhängen könnten. Studien mit einer größeren Anzahl Patienten sind nötig, um Korrelationsanalysen durchzuführen und diesen vermuteten Zusammenhang weiter zu untermauern. Besonders die Struktur des Hippocampus wird in der Literatur immer wieder als zentrale Schaltstelle für die kognitive Leistungsfähigkeit diskutiert. Der Verlust vom Volumen der grauen Substanz des Hippocampus scheint eine wichtige Rolle in der Entstehung von kognitiven Verlusten zu spielen (125). Es scheint hier eine Korrelation zwischen dem Volumen von grauer Substanz und der kognitiven Leistungsfähigkeit, vor allem von Gedächtnisleistungen, zu geben. Zwar konnten wir bei unseren Patienten keine signifikanten Verbesserungen der Gedächtnisleistung finden, allerdings wurde in anderen Studien eine verbesserte Gedächtnisleistung nach bariatrischer Operation gezeigt (117, 119). Womöglich zeigen sich bei unseren Patienten Verbesserungen in Gedächtnisleistung erst im Verlauf.

Die Demenzforschung beschäftigt sich schon länger mit den Auswirkungen von Volumenveränderungen auf verschiedene kognitive Fähigkeiten. Luckhaus beschrieb 2009 in seinem Review (126), dass die Methode der Voxel Based Morphometrie eine gute Möglichkeit bietet, um Hirnatrophie in degenerativen Erkrankungen zu untersuchen. Weiterhin resümiert er aus verschiedenen Studien, dass Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und Patienten mit einem Mild Cognitive Impairment einen Verlust von weißer und grauer Substanz im medialen Temporallappen haben. Auch Koini et al. beschreiben in ihrem Paper, dass das Auflösen von Netzwerken der grauen Substanz im Alter zu kognitiven Verlusten und Einschränkungen von feinmotorischen Leistungen führt (127). Wie in der Einleitung beschrieben gibt die bisherige Forschung zu dem Zusammenhang zwischen Adipositas und Gehirnstruktur Hinweise darauf, dass Gehirnregionen, die am meisten vulnerabel hinsichtlich der Altersprozesse sind (zum Beispiel frontale und mediale Hirnregionen) auch bei Adipositas negativ betroffen sind. Auch Janowitz et al. beschreiben eine hoch signifikante Assoziation zwischen abdominaler Adipositas und reduziertem Volumen der grauen Substanz (128). Andere Wissenschaftler untersuchten ebenfalls die Folgen der bariatrischen Chirurgie auf die Gehirnstruktur. Tuulari et al. (74) beobachteten beispielsweise eine Vergrößerung von grauer Substanz in occipitalen und inferior temporalen Regionen nach bariatrischer Operation. Dies weist darauf hin, dass eine Wiederherstellung von grauer Substanz nach bariatrischer Operation möglich ist. Unsere Arbeit gibt nun ebenfalls Hinweise darauf, dass die Substanzveränderung in Gehirnen von Menschen mit Adipositas, welche die gleichen Strukturen betrifft, die auch in Prozessen der Alterung betroffen sind, reversibel ist. Die bariatrische Operation scheint somit eine Möglichkeit zu sein, der Adipositas bedingten Hirnveränderung entgegenzuwirken.

Entgegen der Volumenzunahme in besprochenen Arealen, nahm bei den Patienten der Interventionsgruppe das Volumen der grauen Substanz im Striatum ab.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Rolle des Striatums im mesolimbischen und habituellen System. Das mesolimbische System, auch positives Belohnungssystem genannt, ist bei Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen in verschiedener Weise verändert, wie Kenny in seinem Review ausführlich beschreibt (129). Genauer ist die graue Substanz im Nucleus accumbens, der Teil des ventralen Striatums ist, bei Menschen mit Adipositas vergrößert (130). Demos et al. zeigen in ihrer Arbeit (131), dass erhöhte Aktivität im Nucleus Accumbens Hinweis auf eine Gewichtszunahme in den nächsten 6 Monaten sein kann. Unser Ergebnis ist ein Anhaltspunkt dafür, dass dieser Effekt umkehrbar sein könnte. 6 Monate nach der Operation war der Nucleus accumbens hinsichtlich seines Volumens in der grauen Substanz verkleinert. Grund hierfür könnte das veränderte Ernährungsverhalten sein: die Patienten essen weniger und in kleineren Portionen. In der Folge arbeitet das mesolimbische Belohnungssystem seltener und die ursprünglich krankhaft vermehrt aufgebauten neuronalen Netze in dem System verlieren an Substanz.

Das Putamen, ein weiterer Teil des Striatums, ist eine zentrale Schaltstelle im Habituationssystem (132, 133). Veränderungen in diesem können eine weitere Erklärung für die Volumenabnahme im Striatum geben. Horstmann et al. zeigten in ihrer Studie (134), dass bei übergewichtigen Frauen das Putamen vergrößert ist und vermuten, dass dies in Zusammenhang mit dem gestörten Essverhalten der Frauen steht. Rothmund et al. haben bereits gezeigt, dass die Aktivierung im Putamen beim Betrachten von Essens-Stimuli bei Frauen mit einem hohen BMI größer ist (135). Da nach einer bariatrischen Operation das ständige habituelle Essen deutlich reduziert ist, ist anzunehmen, dass sich auch das Habituationssystem verändert. Seltener Stimuli von Essen führen zu weniger Aktivierung des Systems, was sich in der Folge in geringerem Volumen in grauer Substanz in genannten Arealen widerspiegelt.

4.4. Korrelation von Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit und Veränderungen in anderen Parametern

Als dritte Hypothese hatten wir eine Korrelation zwischen den Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit und verschiedenen Parametern der Untersuchung vermutet. Genauer vermuteten wir einen Zusammenhang zwischen den Verbesserungen in Entzündungsparametern

und Parametern des Glukosestoffwechsels und den Verbesserungen in Exekutivfunktionen, innerhalb der Interventionsgruppe. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Die Korrelationsanalyse ergab keine Hinweise darauf, welche Parameter Einfluss auf die Verbesserung in Exekutivfunktion haben. Die untersuchten Parameter korrelierten nicht signifikant.

Die Parameter des Glukosestoffwechsels (Glukose, HOMA-Index, Insulin) waren nach der bariatrischen Operation im Gruppenvergleich verbessert. Zusätzlich war im Innergruppenvergleich der Interventionsgruppe auch der HbA_{1c}-Wert verbessert. Beim HbA_{1c}-Wert vermuten wir zusätzlich, dass sich die Werte im Verlauf noch stärker ändern werden, da er ein sich nur langsam ändernder Marker des Glukosemetabolismus ist (41). Die vor der Operation hohen Spiegel von Glukose und Insulin und die hohen HbA_{1c}-Werte sprechen dafür, dass der Glukosestoffwechsel der Patienten eingeschränkt war. Galioto et al. fanden in ihrer Studie (78) Hinweis darauf, dass eine kleine Assoziation zwischen einer verbesserten Glukoseregulation und den Verbesserungen in Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen existiert. In Studien mit gesunden älteren Patienten waren erhöhte Glukose- und HbA_{1c}-Werte zudem mit einem geringeren Gedächtnisvermögen und hippocampaler Atrophie assoziiert (41). Eine erhöhte Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetikern und Prä-Diabetikern war assoziiert mit Mustern von reduziertem Glukosemetabolismus im Gehirn (79). Es ergab sich ein Bild, was dem einer Alzheimer-Erkrankung ähnelte (79). Zusammengefasst wirkt sich eine Insulinresistenz mit hohen Insulinwerten negativ auf kognitive Prozesse im Gehirn aus. Durch die bariatrische Operation verbessert sich bei Patienten die Insulinresistenz. Dies sieht man einerseits an verbesserten Insulinwerten, andererseits am HOMA-Index. Der HOMA-Index errechnet sich nach Turner und gibt bessere Auskunft über die Insulinresistenz, als allein der Insulinspiegel (136).

In unserer Studie waren die Entzündungsmarker TNF- α , IL-6 und CRP in Interventions- und Kontrollgruppe überdurchschnittlich hoch, verglichen mit dem Referenzbereich. Ein Grund hierfür könnte sein, dass erhöhte Marker für Inflammation mit einem Anstieg von Körpergewicht assoziiert sind (137, 138). Nach der Operation sanken die drei Werte in der Interventionsgruppe signifikant ab. IL-6 und CRP waren auch im Gruppenvergleich signifikant verändert. Die Werte erreichten teils nach 6 Monaten fast die Schwelle zum Referenzbereich. Auch in anderen Studien wurde die Reduktion von Entzündungsmarkern nach bariatrischer Operation beobachtet (118, 139, 140). In den gleichen Studien wurde teils auch eine Verbesserung in kognitiver Leistungsfähigkeit festgestellt (118, 139), beziehungsweise aufgezeigt, dass reduzierte Inflammation nach

bariatrischer Operation mit einer reduzierten Expression von Genen der Alzheimer-Erkrankung einhergeht (140). Andere Studien konnten keine Assoziation zwischen verbesserter kognitiver Funktion und verminderten Entzündungsmarkern feststellen (80).

Die Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse zeigen keine Korrelation zwischen den Verbesserungen in Parametern des Glukosestoffwechsels und Entzündungsparametern und den Verbesserungen in Exekutivfunktionen nach bariatrischer Operation. Ob sich Verbesserungen in bestimmten Parametern auf die Hirnstruktur auswirken, muss in weiteren Studien erforscht werden. Für einzelne Parameter gibt es bereits Hinweise, dass dies der Fall sein könnte. Beispielsweise demonstrierten Kuboki et al. in ihrer Studie, dass Insulin die endotheliale Stickstoffmonoxid-Expression erhöhen und so die kortikale Durchblutung verbessern kann (141). Auch die intrazelluläre Beta-Amyloid-Akkumulation scheint Insulin über den MAP-Kinase-Weg (mitogen activated protein – Kinase Weg) zu reduzieren und somit können Beta-Amyloid-Plaques besser degradiert werden (142). Insgesamt sind Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich. Dann können sowohl für die Veränderungen in kognitiver Funktion als auch für die Veränderungen in Hirnstruktur Mediatoranalysen durchgeführt werden, die genauere Auskunft, über mögliche Ursachen geben können.

4.5. Vergleich von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe

Bisher wurde in dieser Dissertation immer die Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe verglichen. Da die Patienten der Interventionsgruppe aber mit drei verschiedenen Methoden operiert wurden, sollen im folgenden Absatz die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den beiden Untergruppen „Kombinationsgruppe“ und „Restriktionsgruppe“ erläutert werden. Als vierte Hypothese wurden vor allem hinsichtlich der körperlichen Parameter größere Effekte bei der Kombinationsgruppe erwartet, da Patienten dieser mit einem kombiniert malabsorptiv-restriktiven Verfahren operiert wurden und andere Studien von größeren Gewichtsverlusten nach diesen Operationen berichteten. Auf Grund der Tatsache, dass sich die Gruppen in vielen Testergebnissen sehr ähneln, wird in der Folge nur auf die Unterschiede genauer eingegangen.

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der metabolischen Parameter, so erkennt man im Gruppenvergleich eine signifikante Veränderung im Körpergewicht und im BMI. Im Innergruppenvergleich fällt auf, dass sich bei beiden Gruppen Körpergewicht, BMI, Körperfettanteil und Blutdruckwerte signifikant über die Zeit verbessern. Beide

Operationsmethoden scheinen hinsichtlich dieser Werte wirksam zu sein. Die stärkere Senkung von Körpergewicht und BMI in der Kombinationsgruppe zeigt, dass die Operation der Kombinationsgruppe effektiver ist hinsichtlich der Gewichtsabnahme. Die Patienten der Kombinationsgruppe bekamen einen Magenbypass. Dass der Magenbypass nicht nur malabsorptiv, sondern auch restriktiv wirkt, ist eine Erklärung für die erhöhte Effektivität. Betrachtet man das Ausgangs-Körpergewicht in beiden Gruppen, kann man dem Effekt sogar noch eine höhere Bedeutung zusprechen. Auch in unserer Studie hatten die Patienten der Restriktionsgruppe im Schnitt ein höheres Körpergewicht als die Patienten der Kombinationsgruppe. Es zeigt sich eine erhöhte Effektivität hinsichtlich des Gewichtsverlusts und BMI-Senkung bei kombinierter Operation in unserer Studie. Interessant wäre es zu sehen, wie effektiv andere Operationsmethoden, mit malabsorptivem Anteil, wie zum Beispiel die Methode der Biliopankreatischen Diversion, im Vergleich zur Methode des Magenbypasses sind.

Betrachtet man die untersuchten Blutwerte im Zwischengruppenvergleich zwischen der Restriktions- und der Kombinationsgruppe, so finden sich signifikante Veränderungen beim Cholesterin, Homa Index, und Insulin. Im Innergruppenvergleich fällt bei beiden Parametern auf, dass die Werte der Kombinationsgruppe stärker abfallen, als die der Restriktionsgruppe. Hier zeigt sich also ein kleiner Vorteil bei der kombinierten Operation gegenüber der restriktiven Operation hinsichtlich der Erholung von Fettstoffwechsel und Entzündungsparametern. Da bei den Kategorien aber jeweils nur ein Wert auffällig ist, ist der Effekt als klein zu bezeichnen. Es müsste durch Studien mit größeren Fallzahlen bestimmt werden, ob diese Effekte reproduzierbar sind und wenn ja, worauf der kleine, aber vorhandene Unterschied beruht. Die Möglichkeit besteht, dass der größere BMI-Verlust in der Kombinationsgruppe damit im Zusammenhang steht. Hier ist weiterhin interessant, wie sich die Effekte über längere Zeit darstellen.

Entgegen dem Unterschied in Veränderungen in körperlichen Parametern wurde von uns kein Unterschied von Lebensqualität und Befinden zwischen den beiden Operationsverfahren erwartet. Dies lässt sich bestätigen. Es finden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden.

Hinsichtlich Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit unterscheiden sich die beiden Gruppen im Zwischengruppenvergleich nicht. Im Innergruppenvergleich stellt sich heraus, dass die Exekutivfunktionen in der Restriktionsgruppe signifikant über Zeit verbessert sind. Die Kombinationsgruppe verbessert sich zwar auch, jedoch ist das Ergebnis nicht signifikant. Hieraus lässt sich schließen, dass die Restriktionsgruppe einen kleinen Vorteil gegenüber der

Kombinationsgruppe hat, betrachtet man die Exekutivfunktionen. Insgesamt betrachtet, lässt sich aber kein klarer Unterschied hinsichtlich der kognitiven Leistungen zwischen den beiden Gruppen erkennen. Ob sich ein Unterschied bezüglich der strukturellen Veränderungen ergibt, vermögen wir nicht zu beurteilen. Da schon die Anzahl der Patienten der Interventionsgruppe, die eine Untersuchung im MRT bekommen hatte, sehr gering war, verzichteten wir darauf zwei noch kleinere Untergruppen statistisch zu untersuchen.

Fasst man die Unterschiede der beiden Untergruppen der Interventionsgruppe zusammen, so kann man sagen, dass sich nur punktuell einzelne Unterschiede aufzeigen, die vierte Hypothese lässt sich teilweise bestätigen. Am auffälligsten ist, dass sich die Kombinationsgruppe hinsichtlich körperlicher Parameter etwas stärker verändert. Gerade der BMI sinkt stärker ab. Hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit unterscheiden sich die beiden Gruppen allerdings nicht signifikant, sodass wir erst einmal postulieren, dass es für die Veränderung in kognitiven Leistungen in der Folge von bariatrischer Chirurgie keinen Unterschied macht, welche Operationsmethode gewählt wird. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist, dass der Nachbeobachtungszeitraum noch zu klein war und Effekte erst in der Folge auftreten. Um dies zu untersuchen bedarf es weiterer Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt. Auch waren im Vergleich zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe die kognitiven Veränderungen klein. Da nun zwischen zwei noch kleineren Untergruppen innerhalb der Interventionsgruppe statistische Berechnungen durchgeführt wurden, waren die Effektstärken noch geringer. Es wäre sinnvoll die Vergleiche noch einmal mit größeren Fallzahlen durchzuführen.

4.6.Limitationen der Arbeit

Die Studie hat einige Limitationen, die zusammen mit einem Ausblick auf zukünftig notwendige Forschung im Folgenden dargestellt wird.

Da nur bei circa einem Drittel der Interventionsgruppe und bei circa der Hälfte der Kontrollgruppe eine Messung im MRT durchgeführt wurde, sind Korrelationsberechnungen, bei denen die neurokognitiven Veränderungen mit den strukturellen Veränderungen in Bezug gesetzt werden, nicht sinnvoll. Hierfür sollten Studien durchgeführt werden, die MRT-Messungen bei einer größeren Patientengruppe ermöglichen. Mit größeren Fallzahlen könnte man dann auch Korrelationsanalysen durchführen, die möglicherweise Hinweise auf die Ursachen liefern würden, die den kognitiven und strukturellen Veränderungen nach Operation zu Grunde liegen.

Hinzukommend war unsere Patientengruppe sehr heterogen. In anderen Studien wurden beispielsweise nur Frauen, oder nur Patienten einer bestimmten Altersgruppe hinsichtlich der Veränderungen bei bariatrischer Operation untersucht. Hier waren die Patienten zwischen 26 und 68 Jahre alt und beide Geschlechter waren vertreten. Eine heterogene Patientengruppe kann sehr sinnvoll sein, um möglichst allgemein geltende Informationen zu sammeln. Um die multifaktorielle Genese der Veränderungen nach bariatrischer Chirurgie zu ergründen, sollte aber auch die Möglichkeit einer Patientengruppe mit homogenen Charakteristika (zum Beispiel nur ein Geschlecht oder nur eine bestimmte Altersgruppe) in Betracht gezogen werden. In der Folge wäre die Zahl der Einflussgrößen etwas geringer.

Bei der Studie wurde keine Verblindung der Untersucher angewandt, da es bei Untersuchung stets aufgefallen wäre, beziehungsweise von den Patienten erwähnt worden wäre, ob sie eine Operation machen wollen, oder schon hinter sich hatten. Gerade die neuropsychologische Testung könnte in Zukunft am Computer durchgeführt werden, um Untersuchereffekte wie den Rosenthal-Effekt zu vermeiden.

Einige Daten wurden mit Hilfe von Fragebögen gewonnen, welche die Patienten ausfüllen mussten. Der geringe Rücklauf einiger Fragebögen beziehungsweise das fehlerhafte Ausfüllen der Bögen seitens der Patienten, führte dazu, dass einige Fragebögen-Datensätze nur einen Teil der Patienten abdeckten. Beispielsweise füllte nur $\frac{2}{3}$ der Interventionsgruppe und $\frac{3}{4}$ der Kontrollgruppe den SF12 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Auch hier könnten in Zukunft elektronische Hilfsmittel hinzugezogen werden, um die Eingabe zu erleichtern und die schnelle Übermittlung der Daten an das Studienteam zu gewährleisten.

4.7. Ausblick auf Forschung in der Zukunft

Da die Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen mit steigendem Lebensalter ansteigt und die Weltbevölkerung immer älter wird, wird die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen in Zukunft eine wichtige Aufgabe der Medizin sein. In Anbetracht der Tatsache, dass die Anzahl adipöser Menschen steigt, kann man davon ausgehen, dass auch die Anzahl durchgeführter bariatrischer Operationen weiter ansteigen wird. Forschung, die sich sowohl mit der Therapie der Volkskrankheit Adipositas als auch mit neurodegenerativen Erkrankungen beschäftigt ist somit hochinteressant. Da die Prävalenz von Adipositas in den letzten Jahrzehnten erst so stark angestiegen ist, gibt es noch wenig Langzeitforschung über die Folgen auf kognitive Prozesse und

das Gehirn. In einer der vorangegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe (71) wurde festgestellt, dass sich einige nach sechs Monaten beobachteten Effekte, nach weiteren sechs Monaten wieder veränderten. Eine Folgeuntersuchung mehrere Jahre nach Operation sollte durchgeführt werden, um Aufschluss darüber zu geben, wie sich die kognitive Leistungsfähigkeit dann verbessert hat. Andere Einflussfaktoren, wie beispielsweise die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten, ändern sich nur langsam und könnten auch eine entscheidende Rolle bei den Veränderungen in kognitiven Leistungen nach bariatrischer Operation beitragen. Effekte der Veränderungen in kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Kognition sind sechs Monate nach Operation noch gar nicht zu erwarten. Womöglich würde eine Langzeituntersuchung nach bariatrischer Operation auch Aufschluss auf mögliche Ursachen der Veränderungen in den kognitiven Leistungen geben können.

Auch Patienteneigenschaften vor der Operation scheinen die Auswirkungen der Operation zu beeinflussen. Die Studie von Spitznagel et al. zeigt, dass präoperative kognitive Leistungen Einfluss auf den postoperativen Gewichtsverlust haben (143). Es stellt sich nun die Frage, in wie weit die Eigenschaften der einzelnen Patienten vor Operation auch die Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit nach der Operation beeinflussen und welchen Nutzen die Medizin daraus ziehen könnte. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten, die bei Erstuntersuchung in kognitiven Tests schlechter abschnitten, sich in der Folge der Operation kognitiv stärker verbesserten. Sollte sich dies in anderen Studien bestätigen, könnte man in Erwägung ziehen, bei Risikopatienten kognitive Testungen durchführen zu lassen, um somit Erkenntnisse darüber zu erlangen, ob einzelne Patienten durch eine bariatrische Operation neurokognitiv profitieren würden. Dies wäre für betroffene Patienten durchaus ein interessantes Argument, welches für eine Operation sprechen würde. Auch könnte man vielleicht mit mehr Wissen über präoperative Einflussfaktoren, gezielt Schulungen oder Therapien für bestimmte Patientengruppen durchführen, um so generell Ergebnisse nach Operation zu verbessern. Um dieses Wissen zu erlangen, bedarf es weiterer Studien mit großen Patientenzahlen, die bei Patienten umfangreich verschiedene Parameter vor und nach bariatrischer Chirurgie bestimmen.

Als Zukunftsausblick sollte zusätzlich die Genetik der Patienten beachtet werden. Genomweite Assoziationsstudien könnten in Zukunft weitere Hinweise zum besseren Verständnis von Adipositas und den Folgen von bariatrischer Chirurgie bringen. Wenn man im Vergleich Patienten betrachtet, die nach Operation bessere kognitive Leistungen erbringen und welche, die schlechter

abschneiden, kann die genetische Analyse Anhaltspunkte für die Ursache des Unterschieds bringen.

Anhang

Tabelle 6 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Allgemeine medizinische Parameter (Mittelwert [Standardabweichung])

	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	n	EU	FU	<i>p</i>	n	EU	FU	<i>p</i>
Körpergewicht (kg)	39	141.03 (29.65)	111.02 (25.56)	0.000	29	133.21 (22.56)	133.53 (21.59)	0.809
BMI (kg/m ²)	39	49.27 (7.80)	38.82 (7.37)	0.000	29	44.60 (5.68)	44.70 (5.25)	0.836
Körperfettanteil (in %)	39	46.57 (9.45)	40.26 (7.82)	0.000	28	44.56 (8.10)	43.93 (7.93)	0.369
Sys BD (mmHg)	37	136.26 (15.04)	126.24 (11.77)	0.000	27	133.30 (15.13)	130.93 (12.50)	0.270
Dia BD (mmHg)	36	88.96 (9.96)	83.28 (9.97)	0.000	27	90.43 (13.07)	88.15 (9.85)	0.231

Berechnet wurde der *p*-Wert für den Innergruppenvergleich der Interventions- und Kontrollgruppe mit einem *t*-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 7 ANCOVA 's von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Veränderungen in Blutwerten

	β	95% KI	ηp^2	p
Glukose (mg/dl)	-10.25	[-17.44, -3.06]	0.117	0.006
HbA _{1c} (%)	-6.05	[-14.73, 2.63]	0.030	0.168
Cholesterin (mg/dl)	-6.35	[-20.47, 7.77]	0.013	0.372
LDL-HDL Ratio	-0.14	[-0.45, 0.18]	0.012	0.390
Triacylglycerole (mg/dl)	-13.02	[-21.71, -4.33]	0.126	0.004
HOMA Index	-5.24	[-7.15, -3.33]	0.338	0.000
TNF- α (pg/ml)	-1.01	[-2.6, 0.58]	0.026	0.211
IL-6 (pg/ml)	-1.19	[-1.97, -0.41]	0.131	0.004
CRP (mg/l)	-19.73	[-27.79, -11.67]	0.278	0.000
Insulin (μ U/ml)	-16.44	[-21.12, -11.76]	0.447	0.000
Leptin (ng/ml)	-11.94	[-17.7, -6.19]	0.223	0.000
BDNF (pg/ml)	-160.84	[-1042.35, 720.67]	0.002	0.716

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Negative Werte für β favorisieren die Interventionsgruppe.

Tabelle 8 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Veränderungen in Blutwerten (Mittelwert [Standardabweichung])

	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	n	EU	FU	<i>p</i>	n	EU	FU	<i>p</i>
Glukose (mg/dl)	40	127.40 (62.53)	110.78 (40.99)	0.007	26	119.23 (34.03)	114.92 (19.34)	0.399
HbA _{1c} (%)	40	6.28 (1.08)	5.89 (1.07)	0.000	27	6.09 (0.98)	5.82 (0.75)	0.084
Cholesterin (mg/dl)	40	194.13 (36.25)	182.50 (36.32)	0.023	27	191.85 (35.09)	185.63 (32.28)	0.219
LDL-HDL Ratio	40	2.61 (0.82)	2.35 (0.69)	0.014	27	2.79 (1.16)	2.56 (0.97)	0.122
Triacylglycerole (mg/dl)	40	176.76 (82.08)	129.45 (42.51)	0.000	27	150.00 (58.96)	155.67 (71.49)	0.527
HOMA Index	38	9.05 (7.10)	3.29 (2.28)	0.000	26	7.94 (6.46)	8.12 (4.51)	0.836
TNF- α (pg/ml)	39	10.06 (3.96)	8.41 (3.66)	0.006	27	7.45 (2.12)	8.04 (2.71)	0.219
IL-6 (pg/ml)	39	3.59 (1.76)	2.77 (1.01)	0.001	27	3.15 (1.53)	3.74 (1.96)	0.107
CRP (mg/l)	40	12.86 (11.62)	6.96 (7.77)	0.000	27	8.46 (6.86)	9.54 (8.09)	0.278
Insulin (μ U/ml)	39	29.22 (19.64)	12.39 (7.76)	0.000	27	25.53 (17.42)	27.01 (13.22)	0.489
Leptin (ng/ml)	39	22.69 (11.76)	12.67 (11.95)	0.000	26	12.70 (7.55)	16.98 (11.52)	0.021
BDNF (pg/ml)	38	3802.57 (2289.12)	2406.17 (2159.97)	0.000	26	2505.81 (1775.62)	2034.88 (1277.08)	0.104

Berechnet wurde der *p*-Wert für den Innergruppenvergleich der Interventions- und Kontrollgruppe mit einem *t*-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 9 ANCOVA's von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität

	β	95% KI	η^2	p
PANAS + (Testwert)	0.10	[-2.4, 2.61]	0.000	0.935
PANAS - (Testwert)	0.09	[-1.45, 1.63]	0.000	0.905
STAI X1 (Testwert)	-4.7	[-8.32, -1.09]	0.095	0.012
STAI X2 (Testwert)	-3.44	[-8.53, 1.65]	0.039	0.180
BDI (Testwert)	-6.45	[-10.43, -2.47]	0.175	0.002
SF-12-körp (Testwert)	9.16	[4.03, 14.29]	0.232	0.001
SF-12-psy (Testwert)	1.32	[-5.36, 8.0]	0.004	0.692
FKA (Testwert)	0.85	[0.24, 1.45]	0.147	0.007

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Für PANAS -, STAI X1, STAI X2 und BDI favorisieren negative Werte für β die Interventionsgruppe. Für PANAS +, SF-12-körp, SF-12-psy und FKA favorisieren positive Werte für β die Interventionsgruppe.

Tabelle 10 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität (Mittelwert [Standardabweichung])

	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	n	EU	FU	<i>p</i>	n	EU	FU	<i>p</i>
PANAS + (Testwert)	39	32.26 (7.52)	32.54 (7.60)	0.767	29	29.14 (6.86)	29.55 (5.81)	0.631
PANAS - (Testwert)	40	11.90 (1.58)	11.73 (2.89)	0.699	29	14.07 (4.93)	13.90 (4.24)	0.809
STAI X1 (State Angst) (Testwert)	40	36.53 (9.14)	33.00 (7.48)	0.015	29	36.93 (8.46)	38.83 (8.80)	0.215
STAI X2 (Trait Angst) (Testwert)	30	43.33 (10.96)	38.13 (10.61)	0.015	22	44.18 (11.90)	43.09 (13.21)	0.526
BDI (Testwert)	33	13.24 (9.92)	6.39 (8.07)	0.000	23	14.57 (7.49)	13.87 (10.43)	0.632
SF-12-körp (Testwert)	30	34.31 (10.79)	45.21 (10.26)	0.000	19	39.44 (11.16)	40.23 (11.38)	0.665
SF-12-psy (Testwert)	30	47.27 (12.40)	51.18 (11.63)	0.179	19	45.65 (11.76)	45.81 (12.75)	0.957
FKA (Testwert)	31	2.58 (1.52)	2.84 (1.24)	0.255	20	2.70 (1.56)	2.05 (1.10)	0.033

Berechnet wurde der *p*-Wert für den Innergruppenvergleich der Interventions- und Kontrollgruppe mit einem *t*-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 11 Innergruppenvergleiche von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe:
Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwert
[Standardabweichung])

	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	n	EU	FU	<i>p</i>	n	EU	FU	<i>p</i>
ZT Ged	40	-0.08 (0.90)	-0.08 (0.81)	0.952	29	0.09 (0.77)	0.15 (0.63)	0.668
ZT Exe	34	-0.21 (0.71)	0.05 (0.50)	0.009	27	0.18 (0.61)	0.12 (0.66)	0.509
ZT Smot	40	0.02 (0.85)	0.12 (0.78)	0.296	28	-0.18 (0.73)	-0.02 (0.84)	0.256
ZT Aufm	40	-0.15 (0.89)	-0.07 (0.93)	0.602	29	0.19 (1.18)	0.12 (1.06)	0.734

Berechnet wurde der *p*-Wert für den Innergruppenvergleich der Interventions- und Kontrollgruppe mit einem *t*-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 12 ANCOVA's mit Post-hoc Untergruppen von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit

Post-hoc Untergruppen	I-J*	95% KI	η^2	<i>p</i>
<i>Gedächtnis</i>				
1. ZT Ged EU = -0.4769 (0.25-Quantil)	-0.19	[-0.58, 0.2]	0.015	0.325
2. ZT Ged EU = 0.2118 (0.5-Quantil)	-0.08	[-0.4, 0.25]	0.004	0.639
3. ZT Ged EU = 0.5840 (0.75-Quantil)	-0.01	[-0.39, 0.36]	0.000	0.942
<i>Exekutivfunktionen</i>				
1. ZT Exe EU = -0.6274 (0.25-Quantil)	0.42	[0.1, 0.74]	0.110	0.012
2. ZT Exe EU = -0.0168 (0.5-Quantil)	0.17	[-0.057, 0.4]	0.039	0.139
3. ZT Exe EU = 0.4153 (0.75-Quantil)	0.02	[-0.24, 0.27]	0.000	0.896
<i>Sensomotorische Geschwindigkeit</i>				
1. ZT Smot EU= -0.5314 (0.25-Quantil)	0.06	[-0.3, 0.41]	0.002	0.754
2. ZT Smot EU= 0.0845 (0.5-Quantil)	0.05	[-26, 0.36]	0.002	0.745
3. ZT Smot EU= 0.5063 (0.75-Quantil)	0.05	[-0.33, 0.42]	0.001	0.801
<i>Aufmerksamkeit</i>				
1. ZT Aufm EU = -0.4762 (0.25-Quantil)	-0.07	[-0.57, 0.44]	0.001	0.799
2. ZT Aufm EU = 0.0625 (0.5-Quantil)	-0.04	[-0.52, 0.43]	0.001	0.853
3. ZT Aufm EU = 0.6011 (0.75-Quantil)	-0.02	[-0.58, 0.53]	0.000	0.933

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“, „Wert bei EU*Gruppe“ und „BMI bei EU“ kontrolliert.

*I-J = Mittlere Differenz zwischen Intervention und Kontrollen (positive Werte bedeuten höhere Werte in der Interventionsgruppe)

Tabelle 13 Charakteristika bei Erstuntersuchung für Kombinations- und Restriktionsgruppe
(Mittelwert [Standardabweichung])

	KomG (n = 17)	ResG (n = 23)	<i>p</i>
Geschlecht (Anteil Frauen in %)	88%	57%	0.030 ^z
Alter (Jahre)	45 (10)	47 (11)	0.706
Bildungsjahre (Jahre)	16 (4)	15 (4)	0.285
BMI (kg/m ²)	47.7 (6.5)	50.2 (8.5)	0.308
Gewicht (kg)	131.6 (27.5)	147.8 (29.3)	0.084
Sys BD (mmHg)	137.8 (16.5) ^a	135.1 (13.5)	0.579
Dia BD (mmHg)	89.1 (11.0) ^a	87.6 (9.8) ^a	0.671
HbA _{1c} (%)	6.19 (1.04)	6.34 (1.13)	0.659
Glukose (mg/dl)	118.71 (27.74)	133.83 (79.18)	0.457
MWT (Testwert)	29.06 (3.77)	30.22 (2.50)	0.250
BDI (Testwert)	11.94 (9.69) ^a	14.00 (9.11) ^a	0.506
FKA (Testwert)	2.20 (1.42) ^b	2.86 (1.53) ^b	0.199

Berechnet wurde der *p*-Wert mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben, wenn nicht anders angegeben.

^z *p*-Wert wurde mit einem X² - Test berechnet

^a Daten waren bei 1 Patient nicht vorhanden

^b Daten waren bei 2 Patienten nicht vorhanden

Tabelle 14 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Allgemeine medizinische Parameter

	β	95% KI	η^2	p
Körpergewicht (kg)	-6.72	[-12.88, -0.57]	0.127	0.033
BMI (kg/m ²)	-2.27	[-4.15, -0.38]	0.146	0.020
Körperfettanteil (in %)	-0.77	[-3.66, 2.12]	0.009	0.592
Sys BD (mmHg)	-5.4	[-12.02, 1.22]	0.080	0.106
Dia BD (mmHg)	-4.22	[-9.9, 1.45]	0.069	0.139

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Negative Werte für β favorisieren die Kombinationsgruppe.

Tabelle 15 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Allgemeine medizinische Parameter (Mittelwert [Standardabweichung])

	KomG				ResG			
	n	EU	FU	p	n	EU	FU	p
Körpergewicht (kg)	17	131.58 (27.45)	99.44 (22.41)	0.000	22	148.33 (29.80)	119.96 (24.64)	0.000
BMI (kg/m ²)	17	47.69 (6.48)	35.99 (5.58)	0.000	22	50.50 (8.64)	41.00 (7.94)	0.000
Körperfettanteil (in %)	17	49.51 (5.24)	41.40 (5.57)	0.000	22	44.30 (11.32)	39.38 (9.23)	0.001
Sys BD (mmHg)	15	137.70 (17.10)	123.57 (13.40)	0.000	22	135.27 (13.79)	128.09 (10.45)	0.018
Dia BD (mmHg)	15	90.00 (10.74)	81.47 (10.32)	0.002	22	87.61 (9.75)	84.16 (9.71)	0.062

Berechnet wurde der p -Wert für den Innergruppenvergleich der Kombinations- und Restriktionsgruppe mit einem t -Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 16 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen in Blutwerten

	β	95% KI	ηp^2	p
Glukose (mg/dl)	1.08	[-3.68, 5.85]	0.006	0.647
HbA _{1c} (%)	-0.08	[-0.37, 0.2]	0.010	0.560
Cholesterin (mg/dl)	-20.6	[-38.65, -2.54]	0.133	0.027
LDL-HDL Ratio	-0.22	[-0.57, 0.14]	0.043	0.217
Triacylglycerole (mg/dl)	-2.52	[-7.77, 2.73]	0.026	0.336
HOMA Index	-3.02	[-4.81, -1.23]	0.263	0.002
TNF- α (pg/ml)	0.78	[-1.31, 2.87]	0.017	0.454
IL-6 (pg/ml)	-1.08	[-6.52, 4.36]	0.005	0.690
CRP (mg/l)	-2.87	[-8.71, 2.96]	0.028	0.324
Insulin (μ U/ml)	-3.82	[-6.93, -0.71]	0.155	0.018
Leptin (ng/ml)	-4.44	[-10.97, 2.09]	0.053	0.176
BDNF (pg/ml)	-928.04	[-2071.66, 215.59]	0.076	0.108

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Negative Werte für β favorisieren die Kombinationsgruppe.

Tabelle 17 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen in Blutwerten (Mittelwert [Standardabweichung])

	KomG				ResG			
	n	EU	FU	<i>p</i>	n	EU	FU	<i>p</i>
Glukose (mg/dl)	17	118.71 (27.74)	106.71 (27.00)	0.176	23	133.83 (79.18)	113.78 (49.26)	0.020
HbA _{1c} (%)	17	6.19 (1.04)	5.76 (0.83)	0.003	23	6.34 (1.13)	5.98 (1.23)	0.001
Cholesterin (mg/dl)	17	189.00 (30.14)	167.41 (31.95)	0.012	23	197.91 (40.41)	193.65 (35.93)	0.493
LDL-HDL Ratio	17	2.51 (0.85)	2.16 (0.68)	0.038	23	2.69 (0.81)	2.48 (0.67)	0.158
Triacylglycerole (mg/dl)	17	145.22 (55.30)	112.90 (32.93)	0.000	23	200.08 (91.56)	141.69 (45.24)	0.006
HOMA Index	16	9.42 (7.79)	2.79 (2.52)	0.000	22	8.77 (6.74)	3.65 (2.08)	0.000
TNF- α (pg/ml)	16	9.69 (4.39)	8.63 (4.55)	0.074	23	10.32 (3.71)	8.26 (2.99)	0.030
IL-6 (pg/ml)	16	3.41 (1.28)	2.72 (0.94)	0.018	23	3.71 (2.05)	2.81 (1.08)	0.019
CRP (mg/l)	17	13.28 (12.99)	5.53 (6.42)	0.003	23	12.56 (10.79)	8.02 (8.61)	0.003
Insulin (μ U/ml)	16	29.56 (19.63)	10.27 (6.20)	0.000	23	28.97 (20.09)	13.86 (8.51)	0.000
Leptin (ng/ml)	17	21.35 (9.72)	9.35 (8.70)	0.000	22	23.73 (13.26)	15.24 (13.60)	0.002
BDNF (pg/ml)	17	4132.17 (3009.76)	2224.32 (2468.35)	0.002	21	3535.75 (1509.99)	2553.38 (1925.12)	0.025

Berechnet wurde der *p*-Wert für den Innergruppenvergleich der Kombinations- und Restriktionsgruppe mit einem *t*-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 18 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität

	β	95% KI	ηp^2	p
PANAS + (Testwert)	-2.18	[-5.7, 1.34]	0.045	0.217
PANAS - (Testwert)	5.36	[-1.02, 11.74]	0.077	0.097
STAI X1 (Testwert)	3.84	[-0.46, 8.14]	0.086	0.079
STAI X2 (Testwert)	5.75	[-0.51, 12.0]	0.130	0.070
BDI (Testwert)	-0.22	[-4.6, 4.17]	0.000	0.920
SF-12-körp (Testwert)	-5.41	[-11.85, 1.03]	0.111	0.096
SF-12-psy (Testwert)	-0.91	[-8.29, 6.47]	0.003	0.802
FKA (Testwert)	-0.29	[-1.11, 0.52]	0.021	0.466

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Für PANAS -, STAI X1, STAI X2 und BDI favorisieren negative Werte für β die Kombinationsgruppe. Für PANAS +, SF-12-körp, SF12-psy und FKA favorisieren positive Werte für β die Kombinationsgruppe.

Tabelle 19 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Veränderungen der Stimmungslage und der körperlichen Aktivität (Mittelwert [Standardabweichung])

	KomG				ResG			
	n	EU	FU	<i>p</i>	n	EU	FU	<i>p</i>
PANAS + (Testwert)	16	31.13 (6.49)	30.50 (5.57)	0.634	23	33.04 (8.21)	33.96 (8.57)	0.502
PANAS - (Testwert)	17	11.65 (1.32)	12.65 (3.95)	0.267	23	12.09 (1.76)	11.04 (1.52)	0.009
STAI X1 (Testwert)	17	37.29 (9.11)	36.00 (6.90)	0.549	23	35.96 (9.33)	30.78 (7.24)	0.009
STAI X2 (Testwert)	14	42.71 (9.56)	41.43 (10.20)	0.577	15	43.20 (12.46)	35.93 (10.40)	0.007
BDI (Testwert)	16	11.94 (9.69)	6.25 (7.70)	0.012	16	14.50 (10.60)	6.88 (8.79)	0.001
SF-12-körp (Testwert)	13	38.07 (13.05)	43.93 (12.22)	0.043	16	31.72 (8.13)	45.61 (8.68)	0.000
SF-12-psy (Testwert)	13	48.00 (11.28)	49.69 (12.52)	0.566	16	47.55 (13.49)	51.98 (11.43)	0.233
FKA (Testwert)	15	2.20 (1.42)	2.47 (0.99)	0.433	16	2.94 (1.57)	3.19 (1.38)	0.432

Berechnet wurde der *p*-Wert für den Innergruppenvergleich der Kombinations- und Restriktionsgruppe mit einem *t*-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 20 ANCOVA's von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit

	β	95% KI	η^2	p
ZT Gedächtnis	5.1	[-1.55, 11.74]	0.065	0.129
ZT Exekutiv	-0.15	[-0.43, 0.14]	0.038	0.296
ZT Sensomot	-0.04	[-0.39, 0.32]	0.001	0.841
ZT Aufm	0.4	[-0.24, 1.04]	0.045	0.209

Die Gruppe x Zeit Interaktion wurde per ANCOVA geschätzt. Es wurde auf die Kofaktoren „Wert bei EU“, „Alter bei EU“ und „BMI bei EU“ kontrolliert. Positive Werte für β favorisieren die Kombinationsgruppe.

Tabelle 21 Innergruppenvergleiche von Kombinationsgruppe und Restriktionsgruppe: Zusammengesetzte Testergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwert [Standardabweichung])

	KomG				ResG			
	n	EU	FU	p	n	EU	FU	p
ZT Gedächtnis	17	0.31 (0.86)	0.32 (0.52)	0.956	23	-0.23 (0.77)	-0.23 (0.84)	0.978
ZT Exekutiv	16	-0.15 (0.76)	0.06 (0.46)	0.169	18	-0.10 (0.71)	0.20 (0.56)	0.028
ZT Sensomot	17	-0.01 (0.70)	0.07 (0.74)	0.878	23	-0.07 (1.00)	0.03 (0.84)	0.918
ZT Aufm	17	0.19 (0.87)	0.37 (1.11)	0.473	23	-0.22 (1.04)	-0.20 (0.91)	0.915

Berechnet wurde der p -Wert für den Innergruppenvergleich der Kombinations- und Restriktionsgruppe mit einem t -Test für abhängige Stichproben.

Literaturverzeichnis

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):491-7.
2. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, Bahalim AN, McIntire RK, Gutierrez HR, Cowan M, Paciorek CJ, Farzadfar F, Riley L, Ezzati M, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating G. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012;10(1):22.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu YA, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M, C GBMRF. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.
4. James WP. Obesity-a modern pandemic: the burden of disease. *Endocrinol Nutr*. 2013;60 Suppl 1:3-6.
5. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2012;70(1):3-21.
6. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.
7. Effertz T, Engel S, Verheyen F, Linder R. The costs and consequences of obesity in Germany: a new approach from a prevalence and life-cycle perspective. *Eur J Health Econ*. 2016;17(9):1141-58.
8. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2461-73.
9. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
10. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, Fat Distribution, and Weight-Gain as Risk-Factors for Clinical Diabetes in Men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-9.
11. Janssen IM, Homan J, Schijns W, Betzel B, Aarts EO, Berends FJ, de Boer H. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(6):1257-63.
12. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994;154(15):1705-11.
13. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484-98.
14. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1524-8.
15. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087-102.
16. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
17. Araghi MH, Jagielski A, Neira I, Brown A, Higgs S, Thomas GN, Taheri S. The complex associations among sleep quality, anxiety-depression, and quality of life in patients with extreme obesity. *Sleep*. 2013;36(12):1859-65.
18. Walders-Abramson N, Nadeau KJ, Kelsey MM, Schmiege SJ, Ellert S, Cejka A, Bhatnagar K, Zeitler P. Psychological functioning in adolescents with obesity co-morbidities. *Child Obes*. 2013;9(4):319-25.

19. Collins J, Meng C, Eng A. Psychological Impact of Severe Obesity. *Curr Obes Rep.* 2016;5(4):435-40.
20. Jumbe S, Hamlet C, Meyrick J. Psychological Aspects of Bariatric Surgery as a Treatment for Obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6(1):71-8.
21. Pereira-Miranda E, Costa PRF, Queiroz VAO, Pereira-Santos M, Santana MLP. Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(3):223-33.
22. Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. *The Journal of family practice.* 1996;43(3):265-70.
23. Heo M, Allison DB, Faith MS, Zhu S, Fontaine KR. Obesity and quality of life: mediating effects of pain and comorbidities. *Obes Res.* 2003;11(2):209-16.
24. Kolotkin RL, Crosby RD, Pendleton R, Strong M, Gress RE, Adams T. Health-related quality of life in patients seeking gastric bypass surgery vs non-treatment-seeking controls. *Obes Surg.* 2003;13(3):371-7.
25. Alosco ML, Gunstad J. The negative effects of obesity and poor glycemic control on cognitive function: a proposed model for possible mechanisms. *Curr Diab Rep.* 2014;14(6):495.
26. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, Ruidavets JB. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology.* 2006;67(7):1208-14.
27. Siervo M, Arnold R, Wells JC, Tagliabue A, Colantuoni A, Albanese E, Brayne C, Stephan BC. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(11):968-83.
28. Winocur G, Greenwood CE. Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in a rat model. *Neurobiol Aging.* 2005;26 Suppl 1:46-9.
29. Greenwood CE, Winocur G. High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging.* 2005;26 Suppl 1:42-5.
30. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(2):260-8.
31. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging.* 2005;26 Suppl 1:11-6.
32. 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.
33. Bischof GN, Park DC. Obesity and Aging: Consequences for Cognition, Brain Structure, and Brain Function. *Psychosomatic medicine.* 2015;77(6):697-709.
34. Jagust W, Harvey D, Mungas D, Haan M. Central obesity and the aging brain. *Archives of neurology.* 2005;62(10):1545-8.
35. Bettcher BM, Walsh CM, Watson C, Miller JW, Green R, Patel N, Miller BL, Neuhaus J, Yaffe K, Kramer JH. Body mass and white matter integrity: the influence of vascular and inflammatory markers. *PLoS One.* 2013;8(10):e77741.
36. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol.* 2008;63(5):652-7.
37. Bruce-Keller AJ, Keller JN, Morrison CD. Obesity and vulnerability of the CNS. *Biochimica et biophysica acta.* 2009;1792(5):395-400.
38. Cunningham C, Champion S, Lunnion K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, Rawlins JN, Perry VH. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry.* 2009;65(4):304-12.
39. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity.* 2014;42:10-21.

40. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2011;10(2):187-98.
41. 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.
42. McNay EC. Insulin and ghrelin: peripheral hormones modulating memory and hippocampal function. *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(6):628-32.
43. Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clinic proceedings*. 1999;74(12):1255-9; quiz 9-60.
44. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822-32.
45. Chakravarty PD, McLaughlin E, Whittaker D, Byrne E, Cowan E, Xu K, Bruce DM, Ford JA. Comparison of laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) with other bariatric procedures; a systematic review of the randomised controlled trials. *Surgeon*. 2012;10(3):172-82.
46. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
47. 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.
48. Fischer L, Wekerle AL, Sander J, Nickel F, Billeter AT, Zech U, Bruckner T, Muller-Stich BP. Is there a Reason Why Obese Patients Choose Either Conservative Treatment or Surgery? *Obes Surg*. 2017;27(7):1684-90.
49. Jurovich C, Germer CT, Seyfried F, Thalheimer A. [Metabolic surgery]. *Chirurg*. 2012;83(6):583-98; quiz 99-600.
50. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obes Surg*. 2014;24(4):522-8.
51. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012;98(24):1763-77.
52. Aggarwal R, Harling L, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. The Effects of Bariatric Surgery on Cardiac Structure and Function: a Systematic Review of Cardiac Imaging Outcomes. *Obes Surg*. 2016;26(5):1030-40.
53. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222(3):339-50; discussion 50-2.
54. Padwal RS. Review: bariatric surgery reduces weight and improves type 2 diabetes in adults. *Evid Based Med*. 2009;14(5):138.
55. Reis CE, Alvarez-Leite JJ, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index <35 kg/m²: a literature review. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):365-72.
56. Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(11):453.
57. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17(1):95-9.
58. Guan B, Chen Y, Yang J, Yang W, Wang C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2017;27(12):3292-305.

59. Vincent HK, Ben-David K, Cendan J, Vincent KR, Lamb KM, Stevenson A. Effects of bariatric surgery on joint pain: a review of emerging evidence. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(4):451-60.
60. Casagrande DS, Rosa DD, Umpierre D, Sarmiento RA, Rodrigues CG, Schaan BD. Incidence of cancer following bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014;24(9):1499-509.
61. Maestro A, Rigla M, Caixas A. Does bariatric surgery reduce cancer risk? A review of the literature. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(3):138-43.
62. Zhou X, Yu J, Li L, Gloy VL, Nordmann A, Tiboni M, Li Y, Sun X. Effects of Bariatric Surgery on Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer Outcomes in Obese Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(11):2590-601.
63. Cremieux PY, Ledoux S, Clerici C, Cremieux F, Buessing M. The impact of bariatric surgery on comorbidities and medication use among obese patients. *Obes Surg.* 2010;20(7):861-70.
64. Raaijmakers LC, Pouwels S, Thomassen SE, Nienhuijs SW. Quality of life and bariatric surgery: a systematic review of short- and long-term results and comparison with community norms. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):441-9.
65. Hachem A, Brennan L. Quality of Life Outcomes of Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2016;26(2):395-409.
66. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes.* 2017;7(5):273-89.
67. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, Curb JD, Suzuki M. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007;1114:434-55.
68. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325(5937):201-4.
69. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nature communications.* 2014;5:3557.
70. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, Longo DL, Allison DB, Young JE, Bryant M, Barnard D, Ward WF, Qi W, Ingram DK, de Cabo R. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature.* 2012;489(7415):318-21.
71. 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.
72. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(4):1255-60.
73. 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.
74. Tuulari JJ, Karlsson HK, Antikainen O, Hirvonen J, Pham T, Salminen P, Helmio M, Parkkola R, Nuutila P, Nummenmaa L. Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel-Based Morphometric Study. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(11):3745-56.
75. Leube DT, Weis S, Freymann K, Erb M, Jessen F, Heun R, Grodd W, Kircher TT. Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease—a VBM

- study. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2008;23(11):1114-8.
76. Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*. 2006;139(1):209-21.
 77. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012;12(2):241-68.
 78. 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.
 79. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Archives of neurology*. 2011;68(1):51-7.
 80. 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. *Psychosomatic medicine*. 2015;77(6):688-96.
 81. Chung CC, Pimentel D, Jor'dan AJ, Hao Y, Milberg W, Novak V. Inflammation-associated declines in cerebral vasoreactivity and cognition in type 2 diabetes. *Neurology*. 2015;85(5):450-8.
 82. Arfanakis K, Fleischman DA, Grisot G, Barth CM, Varentsova A, Morris MC, Barnes LL, Bennett DA. Systemic inflammation in non-demented elderly human subjects: brain microstructure and cognition. *PLoS One*. 2013;8(8):e73107.
 83. Korenkov M, Sauerland S, Junginger T. Surgery for obesity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(6):679-83.
 84. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Hüttl TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S. *Chirurgie der Adipositas*. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:341-6.
 85. 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.
 86. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*. 2007;78(6):651-6.
 87. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. [Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application]. *Soz Präventivmed*. 1999;44(2):55-64.
 88. 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.
 89. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18:643-62.
 90. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press; 2004.
 91. Helmstaedter C, Durwen HF. [The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr (1985)*. 1990;141(1):21-30.
 92. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955;19(5):393-4.
 93. 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.
 94. Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B*: Spitta; 1999.
 95. al Ke. Untersuchung mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affective Schedule" (PANAS). *Diagnostica*. 1996:139-56.
 96. Tohka J, Zijdenbos A, Evans A. Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *Neuroimage*. 2004;23(1):84-97.

97. Rajapakse JC, Giedd JN, Rapoport JL. Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. *IEEE Trans Med Imaging*. 1997;16(2):176-86.
98. Cuadra MB, Cammoun L, Butz T, Cuisenaire O, Thiran JP. Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005;24(12):1548-65.
99. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95-113.
100. Freund W, Faust S, Gaser C, Gron G, Birklein F, Wunderlich AP, Muller M, Billich C, Schutz UH. Regionally accentuated reversible brain grey matter reduction in ultra marathon runners detected by voxel-based morphometry. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2014;6(1):4.
101. Silver M, Montana G, Nichols TE, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. False positives in neuroimaging genetics using voxel-based morphometry data. *Neuroimage*. 2011;54(2):992-1000.
102. Shen S, Sterr A. Is DARTEL-based voxel-based morphometry affected by width of smoothing kernel and group size? A study using simulated atrophy. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(6):1468-75.
103. Scarpazza C, Tognin S, Frisciata S, Sartori G, Mechelli A. False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: should we be worried? *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;52:49-55.
104. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-89.
105. Hajjar I, Quach L, Yang F, Chaves PH, Newman AB, Mukamal K, Longstreth W, Jr., Inzitari M, Lipsitz LA. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2011;123(8):858-65.
106. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Molecular and cellular neurosciences*. 2010;45(4):408-17.
107. 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.
108. Shao TN, Yin GZ, Yin XL, Wu JQ, Du XD, Zhu HL, Liu JH, Wang XQ, Xu DW, Tang WJ, Hui L. Elevated triglyceride levels are associated with cognitive impairments among patients with major depressive disorder. *Compr Psychiatry*. 2017;75:103-9.
109. Rapp JH, Pan XM, Neumann M, Hong M, Hollenbeck K, Liu J. Microemboli composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition. *Stroke*. 2008;39(8):2354-61.
110. 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.
111. 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.
112. Pannacciulli N, Le DS, Chen K, Reiman EM, Krakoff J. Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*. 2007;412(3):248-53.
113. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*. 2007;317(5843):1355.
114. 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.

115. 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.
116. Floel A, Witte AV, Lohmann H, Wersching H, Ringelstein EB, Berger K, Knecht S. Lifestyle and memory in the elderly. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):39-47.
117. 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.
118. Miller LA, Crosby RD, Galioto R, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, Mitchell JE, Gunstad J. Bariatric surgery patients exhibit improved memory function 12 months postoperatively. *Obes Surg*. 2013;23(10):1527-35.
119. 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.
120. 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.
121. Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2009;24(6):445-9.
122. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):505-12.
123. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.
124. Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, Ryan L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(7):1052-64.
125. 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.
126. Luckhaus C. Cerebral grey and white matter changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009;16(4):438-9.
127. Koini M, Duering M, Gesierich BG, Rombouts SARB, Ropele S, Wagner F, Enzinger C, Schmidt R. Grey-matter network disintegration as predictor of cognitive and motor function with aging. *Brain Structure & Function*. 2018;223(5):2475-87.
128. 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.
129. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*. 2011;69(4):664-79.
130. Coveleskie K, Gupta A, Kilpatrick LA, Mayer ED, Ashe-McNalley C, Stains J, Labus JS, Mayer EA. Altered functional connectivity within the central reward network in overweight and obese women. *Nutr Diabetes*. 2015;5:e148.
131. Demos KE, Heatherton TF, Kelley WM. Individual differences in nucleus accumbens activity to food and sexual images predict weight gain and sexual behavior. *J Neurosci*. 2012;32(16):5549-52.
132. Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci*. 2009;29(11):2225-32.

133. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(6):464-76.
134. Horstmann A, Busse FP, Mathar D, Muller K, Lepsien J, Schlogl H, Kabisch S, Kratzsch J, Neumann J, Stumvoll M, Villringer A, Pleger B. Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior. *Front Hum Neurosci*. 2011;5:58.
135. Rothemund Y, Preuschhof C, Bohner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, Klapp BF. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*. 2007;37(2):410-21.
136. 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.
137. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Obes Res*. 2000;8(4):279-86.
138. Holz T, Thorand B, Doring A, Schneider A, Meisinger C, Koenig W. Markers of inflammation and weight change in middle-aged adults: results from the prospective MONICA/KORA S3/F3 study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(12):2347-53.
139. 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.
140. 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.
141. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation*. 2000;101(6):676-81.
142. 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.
143. Spitznagel MB, Garcia S, Miller LA, Strain G, Devlin M, Wing R, Cohen R, Paul R, Crosby R, Mitchell JE, Gunstad J. Cognitive function predicts weight loss after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(3):453-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thorge Profitlich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Veränderungen von Hirnstruktur und –funktion durch bariatrische Chirurgie bei Patienten mit Adipositas permagna“ 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 der Betreuerin, 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

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Überlassung des Themas, sowie die professionelle und konstruktive Unterstützung beim Erstellen der Dissertation.

Des Weiteren danke ich besonders herzlich Frau Dr. rer. nat. Kristin Prehn für die unermüdliche Betreuung während der Studiendurchführung und Datenauswertung, sowie für die zahlreichen fachlichen Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen.

Auch möchte ich dem Studienteam der AG kognitive Neurologie für die großartige Atmosphäre im Büro danken, welche das Arbeiten sehr angenehm gemacht hat.

Ferner gilt mein Dank Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner für die kritische Bewertung meiner ausgewählten statistischen Methoden.

Weiterhin bin ich allen Probanden dankbar, die durch ihre Teilnahme an der Studie diese erst ermöglichten.

Besonders möchte ich schlussendlich meiner Familie danken. Durch den unglaublichen Rückhalt und die Unterstützung während meines gesamten Studiums, sowie das stets offene Ohr für meine Gedanken, hatte ich immer genug Energie alle Probleme, die sich mir in den Weg stellten, zu lösen.