

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

DISSERTATION

Der Einfluss des kardiovaskulären Risikoprofils auf die neurokognitive
Funktion und das Gedächtnis bei Adipositaspatienten
vor und nach bariatrischer Chirurgie.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cindy Reschke
aus Riesa

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract	11
I Einleitung	13
1. Adipositas und kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRF).....	13
2. Auswirkung von Adipositas und KVRF auf die neurokognitive Funktion	16
3. Analyse des kardiovaskulären Risikoprofils (KVRP)	18
Framingham Risiko Score (FRS)	18
Procam Risiko Score (PROCAM).....	19
4. Adipositaschirurgie als Therapieoption.....	21
Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf die kognitive Funktion	23
5. Herleitung der Fragestellung	26
II Methoden	29
1. Studienablauf.....	29
2. Rekrutierung	30
3. Stichprobenbeschreibung.....	31
Querschnittanalyse	32
Längsschnittanalyse.....	32
4. Medizinische und körperliche Untersuchung	33
Anamnese und körperliche Untersuchung.....	33
Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA).....	34
Doppler-Sonographie der Arteria Carotis.....	34
Laboranalyse der Blutparameter.....	35
5. Neuropsychologische Untersuchung	35
Mini-Mental-Status-Examination (MMSE)	36
Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)	36
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	37
Zahlenspannen (digit span).....	38
Trail-Making-Test (TMT)	38
Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT)	39
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	39
6. Fragebogenassessment.....	40

7. Composite-Scores	40
8. Kovariaten	41
9. Statistische Analysen	42
III Ergebnisse	44
1. Querschnittanalyse (N = 82).....	44
Korrelation kardiovaskulärer Risikoprofile und Kognition.....	44
2. Längsschnittanalyse (N = 55)	48
Gruppenvergleich zum kardiovaskulären Risikoprofil über die Zeit (ANOVA)	48
Gruppenvergleich zur neurokognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit (ANOVA)	54
3. Zusammenhänge der Veränderungen im KVRP und der Kognition	57
IV Diskussion.....	58
Zusammenhang von kardiovaskulärem Risikoprofil und Kognition	58
Auswirkung der bariatrischen Operation auf KVRP und Kognition.....	60
Zusammenhänge des verbesserten KVRP mit den Veränderungen der Kognition	64
Limitationen und Stärken der Studie	67
Schlussfolgerungen und Ausblick	69
Literaturverzeichnis.....	72
Eidesstattliche Versicherung	80
Lebenslauf	81
Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Abkürzung
ACE	angiotensin converting enzyme (englisch)
ANOVA	analysis of variance (englisch)
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCM	Körperzellmasse
BDI	Becks-Depression Inventar
BDNF	brain derived neurotrophic factor (englisch)
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index (englisch)
BL	Baseline (englisch)
BP	blood pressure (englisch)
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Dg	Durchgang
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DM	Diabetes Mellitus
ECM	extrazelluläre Masse
et al.	und andere (Latein)
etc.	etcetera
E-Zigaretten	elektronische Zigaretten
F	F-Wert
f	Effektstärke nach Cohen (1988)
FKDS	Freiburger Fragebogen zur Körperlichen Aktivität
FRS	Framingham Risk Score (englisch)
FU1	Follow-UP-1 (englisch)
FU2	Follow-UP-2 (englisch)
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop
GGT	γ -Glutamyltransferase
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	high-density-Lipoprotein (englisch)

hs-CRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
IG	Interventionsgruppe
IGF	insulin-like growth factor (englisch)
IL	Interleukin
IMD	Intima-Media Dicke
j.	ja
KG	Kontrollgruppe
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare-Herzkrankheit
kHZ	Kilohertz
KV	kardiovaskulär
KVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
KVRP	Kardiovaskuläre Risikoprofile
LDL	Low-density-Lipoprotein (englisch)
LJ.	Lebensjahre
m	männlich
mm	Millimeter
mA	Milliampere
max.	Maximum
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min.	Minimum
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMST	Mini-Mental-Status-Examination (englisch)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
N	Anzahl
n	nein
η^2	eta Quadrat
P.	Punkte
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule (englisch)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCO	Polyzystisches Ovarialsyndrom

PROCAM	prospective kardiovascular Münster (englisch)
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RF	Risikofaktor(en)
RKI	Robert-Koch-Institut
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (englisch)
rw	rückwärts
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	standard deviation (englisch)
SF-12	Fragebogen zum Gesundheitszustand
s. o.	siehe oben
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (englisch)
T	T-Test
T1	Testung 1, präoperativ, entspricht der BL
T2	Testung 2, 6 Monate postoperativ/ 6 Monate nach T1, entspricht der FU-1
T3	Testung 3, 12 Monate postoperativ/ 12 Monate nach T1, entspricht der FU-2
TRAIT	State-Trait Anxiety Inventory (englisch)
TMT	Trail-Making-Test (englisch)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
vw	vorwärts
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organisation (englisch)
z. B.	zum Beispiel
zit. n.	zitiert nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Risikoscores	20
Tabelle 2: Demographische Daten und Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs zur T1...	32
Tabelle 3: Demographische Daten der Interventions- und Kontrollgruppe zur T1	33
Tabelle 4: Neuropsychologische Tests und entsprechende kognitive Domänen	36
Tabelle 5: Bivariate Korrelationen des KVRP zur Kognition zur T1 (Hypothese 1).	45
Tabelle 6: Veränderungen von KVRP, KVRF und kognitiver Leistungsfähigkeit zwischen und innerhalb der Interventions- (IG) und Kontrollgruppe (KG) (Hypothese 2).	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flusschema Studienablauf.....	31
Abbildung 2: Abhängigkeit des Composite Scores für Gedächtnis vom FRS [%].....	46
Abbildung 3 Abhängigkeit der Bearbeitungszeit im TMT-B [Sek.] vom FRS [%]	47
Abbildung 4: Verlauf des FRS zwischen IG und KG (T1-T3)	51
Abbildung 5: Verlauf des PROCAM zwischen IG und KG (T1-T3)	52
Abbildung 6: Verlauf des Stroop-Tests zwischen IG und KG (T1-T3).....	56
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Veränderungen im FRS und Veränderungen im Composite Score für Gedächtnis nach 12 Monaten	57

Zusammenfassung

Ziel:

Gegenstand dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Risikoprofilen (KVRP) darzustellen und eine gemeinsame Auswirkung auf die kognitive Funktion zu belegen.

Hintergrund:

Adipositas kann zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Auch das Risiko für neurokognitive Funktionseinschränkungen und dementielle Erkrankungen ist erhöht, woran insbesondere Adipositas-assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen maßgeblich beteiligt sein könnten. Deshalb ist es wichtig, den Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie ihre gemeinsame Auswirkung auf die Kognition zu untersuchen.

Methoden:

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Beobachtungsstudie bei 82 Männern und Frauen mit Adipositas ($\text{BMI} > 35\text{kg/m}^2$) im Alter von 21-68 Jahren (durchschnittlich 44,5 Jahre), die in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Die eine Gruppe (Interventionsgruppe) unterzog sich einer bariatrischen Operation und durchlief prä- sowie sechs und zwölf Monate postoperativ eine medizinische und neurokognitive Testbatterie. Die andere Gruppe (Kontrollgruppe) wurde ebenfalls dreimal im Abstand von je sechs Monaten untersucht, wurde jedoch nicht operiert und erzielte keine größere Gewichtsabnahme. Teil der Testbatterie waren umfangreiche neuropsychologische Tests, aus welchen Composite Scores gebildet wurden. Zur statistischen Auswertung wurden ANOVAS mit Messwiederholung zu den drei Untersuchungszeitpunkten gerechnet, um die Unterschiede über die Zeit und zwischen den Gruppen darzustellen. Um Zusammenhänge zwischen KVRP und den kognitiven Testergebnissen herzustellen wurden Korrelationen berechnet.

Ergebnisse:

Die Querschnittsanalyse der Probanden zeigte ein mittleres kardiovaskuläres Risiko (FRS 12%) bei noch geringem Herzinfarktrisiko (PROCAM ca. 26 Punkte). Ein erhöhter FRS stand mit einer schlechteren Gedächtnisleistung sowie reduzierten Exekutivfunktionen in Zusammenhang. Für den PROCAM konnten vergleichbare, aber schwächere Korrelationen beobachtet werden.

In der Längsschnittanalyse konnte das kardiovaskuläre Risiko (FRS) um 40% und das Herzinfarktrisiko (PROCAM) um 45% nach zwölf Monate in der Interventionsgruppe gesenkt werden. Bezüglich kognitiver Leistungen konnte noch keine Verbesserung der Composite

Scores erzielt werden. Allerdings zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lernleistung nach sechs Monaten und der exekutiven Funktionen (operationalisiert mittels Stroop Test) nach zwölf Monaten. Ein Zusammenhang der kognitiven Verbesserungen mit der Abnahme des KVRP konnte entgegen der Erwartungen nicht gefunden werden.

Schlussfolgerung:

Da sowohl eine Adipositas als auch die assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren modifizierbare Risiken für kognitive Einschränkungen darstellen, bietet ihre signifikante Verbesserung bzw. Therapie mittels bariatrischer Chirurgie einen guten Ansatz zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und dementieller Erkrankungen.

Abstract

Objective:

The aim of this work is to describe the relationship between obesity and cardiovascular risk factors or cardiovascular risk profiles (KVRP) and to demonstrate a common impact on cognitive function.

Introduction:

Obesity can lead to increased morbidity and mortality. Furthermore it can be associated with impaired neurocognitive function and increase the risk of dementia. In particular, the associated cardiovascular risk factors and the underlying molecular mechanisms seem to play a key role in this process. Therefore, it is important to study the relationship between obesity and cardiovascular risk factors and their combined effect on memory and executive function.

Methods:

It is a prospective clinical observational study in 82 men and women with obesity (BMI > 35kg / m²) aged 21-68 years (mean 44.5 years), divided into two groups. One group (intervention group) underwent a bariatric operation and underwent a medical and neurocognitive test battery before bariatric surgery as well as six and twelve months postoperatively. The other group (control group) was also examined three times at intervals of six months, but was not operated and did not achieve any major weight loss. Extensive neuropsychological tests were part of the test battery, from which composite scores were formed. For statistical analysis, repeated measures of ANOVAS were calculated at the three time points of investigation to show the differences over time and between groups. Correlations were calculated to establish relationships between KVRP and cognitive tests results.

Results:

The cross-sectional analysis of the subjects showed a mean cardiovascular risk (FRS 12%) with low risk of heart attack (PROCAM about 26 points). Increased FRS was associated with poorer memory performance and reduced executive functions. Comparable but weaker correlations were observed for the PROCAM.

In longitudinal analysis, cardiovascular risk (FRS) was reduced by 40% and heart attack risk (PROCAM) by 45% after twelve months in the intervention group. Concerning cognitive performance, no improvement in the composite scores could be achieved. However, there was a significant improvement in learning performance at six months and executive functions (operationalized by Stroop test) at twelve months.

A correlation of the cognitive improvements with the decrease of the KVRP could not be found contrary to the expectations.

Conclusion:

Obesity as well as the associated cardiovascular risk factors are modifiable risks for cognitive decline. Bariatric surgery is a good method to improve these risks and to prevent cardiovascular events and dementia.

I Einleitung

Übergewicht und Adipositas stellen ein zunehmendes, globales, gesundheitliches, Problem dar. Laut der Studie „Global Burden of Disease“ lag die weltweite Prävalenz von Erwachsenen mit einem BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ bei 36,9% für Männer und bei 38,0% für Frauen im Jahr 2013 [1]. Seit 1980 nahm die Anzahl an Betroffenen um fast 30% zu [1]. Während 1980 weltweit 921 Millionen von Übergewicht und Adipositas betroffen waren, betraf dies 2013 bereits 2,1 Milliarden Menschen aller Alters- und Einkommensklassen, sowohl in den Industrie- als auch in den Entwicklungsländern [1]. Deutschland gehört dabei weltweit gesehen zu den zehn am stärksten von Übergewicht betroffenen Ländern im Verhältnis zur Bevölkerungsanzahl [1]. Gemäß der 2013 veröffentlichten DEGS1 Studie waren 53% der Frauen und 67,5% der Männer in Deutschland von Übergewicht betroffen [2]. Im Gegensatz zum Übergewicht unterschied sich die Prävalenz der Adipositas kaum zwischen Männern und Frauen (23,3% versus 23,9%) [2].

Adipositas ist eine ernstzunehmende Erkrankung die mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung sowie einer erhöhten Gesamtmortalität verglichen mit normalem Körpergewicht einhergeht [3, 4]. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine Adipositas im mittleren Lebensalter (ca. 40 Jahre) die Lebenserwartung um drei bis sieben Jahre [5] und bei schwerer Adipositas ($\text{BMI} > 45 \text{ kg/m}^2$) sogar um bis zu 20 Jahre verkürzen kann [6]. Die Übersichtsarbeit von Teucher et al. umfasst die Ergebnisse von 57 Kohorten-Studien und zeigt, dass sich mit jeder Steigerung des BMI um $5,0 \text{ kg/m}^2$ die Sterblichkeit im Rahmen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 40% und die Gesamtmortalität um 30% erhöht [7]. Adipositas kann fast alle Organe und Organsysteme in negativer Weise beeinflussen und zur Entstehung internistischer (z.B. alle kardiovaskulären Erkrankungen [8]), onkologischer (alle Krebsarten außer Speiseröhren- und Prostatakrebs [8]), endokriner (z.B. Diabetes Mellitus Typ 2 [8]), orthopädischer (z.B. Arthrose [8]), neurologischer (z.B. Demenz [9]), sowie psychiatrischer (z.B. Depression [10], Angststörungen [11]) Erkrankungen beitragen.

1. Adipositas und kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRf)

Die Weltgesundheitsorganisation beschreibt Adipositas (Fettleibigkeit) als eine chronische Erkrankung und definiert sie mithilfe des Body-Mass-Index (BMI) [12]. Dieser berechnet sich aus Körpergröße und Körpergewicht wie folgt:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Das normale Körpergewicht liegt im BMI-Bereich zwischen 18,50 und 24,99 kg/m² [13]. Von Übergewicht spricht man per definitionem ab einem BMI von 25,0 kg/m² [13]. Eine Adipositas liegt vor, wenn der BMI \geq 30,0 kg/m² beträgt und kann dann in 5,0 kg/m²-Schritten in drei weitere Grade eingeteilt werden [13].

Hervorzuheben ist in dieser Arbeit insbesondere die Assoziation von Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren. 1998 wurde Adipositas durch die American Heart Association erstmals als eigenständiger Risikofaktor zur Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben [14]. Es zeigte sich, dass eine Adipositas unabhängig von anderen KVMF zu endothelialen Dysfunktionen von peripheren Gefäßen und Herzkranzarterien führen und somit die Entstehung von Arteriosklerose und Herzkreislauferkrankungen fördern kann [15]. Einerseits steigt das relative Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden auch unabhängig von anderen KVMF bei einer Zunahme des BMI um 5kg/m² an [16]. Andererseits ist ebenfalls zu beobachten, dass mit steigendem BMI das Risiko für die Entwicklung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Bluthochdruck [17], Diabetes Mellitus [18] und Dyslipidämie [19], deutlich zunimmt. So weisen Patienten mit Adipositas per magna (BMI > 40kg/m²) ein 54% höheres Risiko für arterielle Hypertonie, ein 64% höheres Risiko für DM Typ 2 sowie ein 9% höheres Risiko für Hypercholesterinämie auf, verglichen mit Normalgewichtigen [20].

Es wurde festgestellt, dass die Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und Mortalität bei Adipositas entscheidend von der Fettverteilung abhängig ist [21, 22]. Insbesondere eine viszerale Fettgewebeakkumulation scheint die metabolischen, inflammatorischen, proatherogenen und prothrombotischen Anomalien zu fördern, welche zur Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen führen [23]. Beispielsweise wird der Einfluss des viszeralen Fettes bei der Untersuchung Normalgewichtiger (BMI < 25kg/m²) mit hohem Körperfettanteil deutlich. Diese weisen eine höhere Prävalenz von KVMF auf [24]. Zudem zeigen Frauen mit hohem Körperfettanteil bei normalem BMI (< 25kg/m²) ein erhöhtes Risiko für KV-Erkrankungen und haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko für KV-Mortalität [24].

Die Ausbildung Adipositas-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankungen könnte demzufolge pathophysiologisch mit der Funktion des vermehrt vorliegenden Fettgewebes erklärt werden. Dieses erfüllt nicht nur die Funktion eines Energiespeicherortes [25], sondern bildet vielmehr ein komplexes Geflecht aus multiplen Zelltypen [26] mit endokrinen Funktionen [27, 28]. Mittlerweile kann gezeigt werden, dass das Fettgewebe hunderte von bioaktiven Faktoren,

Adipokine genannt, sekretiert, die Glukose- und Fettstoffwechsel, Appetit, Immunität, Blutdruck und Entzündungsreaktionen modulieren [27, 28]. Zu den freigesetzten Adipokinen gehören z.B. proinflammatorische Moleküle (z.B. IL-6, TNF-alpha), Hormone (z.B. Leptin, Adiponectin), Wachstumsfaktoren (z.B. nerve growth factor) und freie Fettsäuren [27, 28]. Sie wirken auto-, para- und endokrin, beeinflussen dadurch andere Organe und unterhalten die Adipositas [27, 28]. Teilweise können sie auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit Einfluss auf neuronale Prozesse nehmen [27-29]. Es zeigt sich, dass insbesondere viszerales Fettgewebe endokrin aktiv ist und vermehrt proinflammatorische Adipokine freisetzt, und so einen leichten chronischen systemischen Entzündungszustand fördert [23, 30]. Dieser Entzündungszustand beeinflusst wiederum Herz-Kreislaufsystem, Glukose- und Fettstoffwechsel nachteilig [23, 30].

Außerdem können Adipokine von speziellem Fettgewebe, das sich um Blutgefäße (perivaskulär) und Herzkranzarterien (epikardial) herum befindet, sezerniert werden [31, 32]. In den letzten Jahren kristallisierte sich in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien dieses dysfunktionale und bei Adipositaspatienten vermehrt vorkommende perivaskuläre und epikardiale Fettgewebe als entscheidend in der Entstehung Adipositas-assoziiierter KV-Morbidität heraus [31, 32]. Das Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Adipokinen bei Adipositas bedingt eine lokale perivaskuläre Entzündungsreaktion [31, 32]. Perivaskulär und epikardial kommt es zur Infiltration von Immunzellen, oxidativem Stress, Vasokonstriktion und somit zur endothelialen Dysfunktion [31-35]. Schließlich führt dies zum vaskulären Remodelling und zur Entstehung von Arteriosklerose, als pathophysiologische Basis von Herzkreislauferkrankungen [31-35].

Diese molekularen Veränderungen im Rahmen einer Adipositas sollen beispielhaft die enge Verbindung zwischen einer Dysfunktion des Fettgewebes und der Entstehung von Insulinresistenz [36], Bluthochdruck [37] und Arteriosklerose zeigen, welche zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Adipositas beitragen [38]. Die Komplexität dieser Mechanismen, die sich auf die bisher kaum hinreichend erforschten Funktionsweisen und Interaktionen der zahlreichen Adipokine auf die Körperfunktionen und Entstehung von Adipositas-assoziierten Komorbiditäten gründet, macht es schwierig diese zu vereinfachen und hinreichend darzustellen [29]. Wohingegen der Einfluss des viszeralen (sowie perivaskulären und epikardialen) Fettes auf KV-Erkrankungen durch multiple klinische Studienergebnisse deutlich wird.

2. Auswirkung von Adipositas und KVERF auf die neurokognitive Funktion

Zahlreiche großangelegte Studien belegen einen starken Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiovaskulären Risikofaktoren mit kognitiven Defiziten. So konnte bisher gezeigt werden, dass Adipositas [39-42], Diabetes Mellitus [43-46], ein erhöhter systolischer Blutdruck [43-48] und Rauchen [43, 45, 48, 49] unabhängig voneinander mit schlechteren kognitiven Testergebnissen in Verbindung gebracht werden können. Ebenso zeigte sich, dass sich bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer KVERF deren negative Auswirkung auf die Kognition potenziert [44, 56, 61-63].

Bei bestehender Adipositas weisen ansonsten gesunde Personen im Alter zwischen 20-82 Jahren mit erhöhtem BMI ($> 25\text{kg/m}^2$) exekutive Dysfunktionen [39] und schlechtere Testergebnisse hinsichtlich Wortlistenlernens [40], Gedächtnis [42] und Redeflüssigkeit auf [42]. Auch Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis konnten beobachtet werden [41].

Hinsichtlich der Assoziation einzelner KVERF mit der kognitiven Funktion sind die Studien zum Teil widersprüchlich und geben sowohl positive, negative wie auch nicht vorhandene Assoziationen hinsichtlich erhöhtem BMI [43], Hypertonie [47], Dyslipidämie [43, 46, 50], und Nikotinabusus [46] an.

Van den Berg und Kollegen konnten in ihrer systematischen Analyse die stärksten und einstimmigsten Assoziationen einer kognitiven Verschlechterung für Diabetes Mellitus und arterielle Hypertonie finden [51]. Es zeigte sich eine Abnahme in allen kognitiven Domänen, wobei insbesondere die Ergebnisse hinsichtlich Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, mentaler Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit größtenteils übereinstimmend waren [51].

Darüber hinaus wurden bereits morphologische Korrelate des beobachteten Rückgangs der kognitiven Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit KVERF gefunden. Ein erhöhter BMI kann sich auch bei Gesunden auf die Morphologie des Gehirns auswirken und unabhängig vom Alter zu Gehirnatrophie und einem Verlust grauer Gehirns substanz führen [52, 53]. DeBette et al. analysierten 1.352 Teilnehmer der Framingham Herzstudie ohne dementielle Erkrankung hinsichtlich einer Assoziation von KVERF und Ergebnissen der Gedächtnis- und Exekutivfunktion sowie den damit verbundenen strukturellen Veränderungen des Gehirns [45]. Adipositas und arterielle Hypertonie erwiesen sich unabhängig voneinander als signifikante Prädiktoren für eine Verschlechterung der Exekutivfunktion ein Jahrzehnt später [45]. Bei Teilnehmern mit Bluthochdruck, Diabetes, Nikotinabusus oder Adipositas, konnten zudem morphologische Korrelate (z.B. beschleunigte Hippocampusatrophie, Veränderungen

der weißen Substanz, ein Rückgang des gesamten Hirnvolumens) am Gehirn festgestellt werden, welche signifikant mit dem Rückgang der Gedächtnis- und Exekutivfunktion verbunden waren [45].

Desweiteren zeigen klinische Studien, dass Adipositas [9, 54-59] und KVERF [56, 59-61] das Risiko von Demenz betroffen zu sein, signifikant erhöhen. Dafür könnte ebenfalls insbesondere das viszerale Fettgewebe verantwortlich sein, da selbst Personen mit normalem BMI (18,5 – 24,9 kg/m²) bei viszeraler Fettleibigkeit ein signifikant erhöhtes Demenzrisiko aufweisen [9].

Dazu gibt es Hinweise darauf, dass die vom Fettgewebe sezernierten Adipokine Einfluss auf verschiedene Prozesse im ZNS nehmen. Eine Beeinträchtigung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke durch den systemischen chronischen Entzündungszustand und kardiovaskuläre Erkrankungen (v.a. Diabetes Mellitus) könnte eine Voraussetzung für die neuronalen Veränderungen sein und zum bekannten kognitiven Verfall bei Adipositas beitragen [65, 66]. Es existiert eine zunehmende Anzahl an Studien, welche einen Einfluss von Adipokinen auf den Hippocampus, als wichtigen Bestandteil der Gedächtnisbildung zeigen [67-70]. Proinflammatorische Adipokine beeinträchtigen die Plastizität der Synapsen, die Neurogenese und stören neuronale Funktionen im Hippocampus sodass Lern- und Gedächtnisprozesse beeinträchtigt werden [67, 68]. Zudem zeigt sich, dass hohe IL6-Plasmakonzentrationen mit einem niedrigen Volumen an hippocampalem grauem Material assoziiert sind [71]. Auch klinische Studien belegen im Zusammenhang mit niedriggradigen Entzündungszuständen und endothelialer Dysfunktion eine geringere Leistung in verschiedenen kognitiven Domänen [72, 73]. Insbesondere zeigten Studienteilnehmer eine schlechtere Informationsverarbeitung, reduzierte Aufmerksamkeit und eingeschränkte Exekutivfunktion [72] sowie limitierte Gedächtnisleistungen [73].

Diese Ergebnisse könnten die pathophysiologische Verbindung zwischen Fettleibigkeit und der Entstehung von kognitivem Verfall und Demenz darstellen [29]. Würde man eine Reduktion der modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren bereits im mittleren Erwachsenenalter anstreben, könnte man das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, kognitive Einschränkungen, Demenz sowie die Gesamtmortalität bei Adipositaspatienten senken.

3. Analyse des kardiovaskulären Risikoprofils (KVRP)

Angelehnt an die Leitlinie der International Atherosclerosis Society werden KVRP in sechs Haupt- und neun Nebenrisikofaktoren unterteilt [74]. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen: 1. das Lebensalter (bei Männern > 45 Jahre bzw. bei Frauen > 55 Jahre), 2. Dyslipoproteinämie (das bedeutet eine LDL-Cholesterin Erhöhung bei gleichzeitiger HDL-Cholesterin Erniedrigung) 3. Arterielle Hypertonie 4. Diabetes mellitus 5. Nikotinabusus 6. eine KHK/Herzinfarkte bei erstgradigen Familienangehörigen (Männer vor dem 55. LJ bzw. Frauen vor dem 65. LJ) sowie männliches Geschlecht [74]. Zu den Nebenrisikofaktoren zählen: eine atherogene Ernährung (damit ist eine Ernährungsweise gemeint, welche die Entstehung von Arteriosklerose fördert u.a. viele gesättigte Fette, Cholesterin- und zuckerhaltig), Adipositas insbesondere mit abdomineller Fettverteilung, körperliche Inaktivität, Lipidstoffwechselstörungen (z.B. Hypertriglyzeridämie mit einer Erhöhung der Triglyceride), Glukosetoleranzstörungen, Entzündungszustände, Hyperfibrinogenämie, Genetik (bisher sind ca. 20 Genregionen bekannt, die mit einem erhöhten Herzinfarktisiko assoziiert sind z.B. 9p21.3) und obstruktive Schlafapnoe [74].

Anhand dieser Hauptrisikofaktoren wurden Risikokalkulatoren entwickelt, welche das 10-Jahres-Risiko für KV-Ereignisse individuell berechnen können [74]. Nebenrisikofaktoren gehen bisher nicht in die Berechnung mit ein. Die in dieser Arbeit verwendeten Risikokalkulatoren basieren auf zwei der weltweit größten epidemiologischen Studien zu den Ursachen kardiovaskulärer Erkrankungen. Es handelt sich um die Framingham Heart Studie und die Prospektive Cardiovascular Münster (PROCAM) Studie. Tabelle 1 stellt die beiden Risikokalkulatoren in ihren Gemeinsamkeiten und Unterschieden gegenüber.

Bei beiden Risikokalkulatoren handelt es sich um etablierte, validierte, einfache, schnell durchzuführende Instrumente zur Analyse des individuellen kardiovaskulären Risikos. Sie zeichnen sich durch hohe Vorhersagekraft und Genauigkeit aus und finden verbreitet Anwendung in anderen Studien, was die gewonnenen Studienergebnisse untereinander vergleichbarer macht. Im klinischen Alltag helfen sie dabei Menschen, mit erhöhtem Risiko zu erkennen und gezielt hinsichtlich der beeinflussbaren KVRP präventiv zu behandeln.

Framingham Risiko Score (FRS)

Der Framingham Risiko Score (FRS) wurde 2008 aus den Daten der großangelegten Framingham Heart Study von D'Agostino et al. entwickelt und kann das individuelle prozentuale Risiko ermitteln, innerhalb der nächsten zehn Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis

zu erleiden [75]. Zu den kardiovaskulären Ereignissen werden KHK, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und zerebrovaskuläre Erkrankungen gezählt [75]. D'Agostino entwickelte mit seinen Kollegen aus 1174 kardiovaskulären Ereignissen, welche über ein 12-jähriges Follow-UP in der 8491-Teilnehmer großen Studienpopulation auftraten, den FRS [75]. Die Arbeitsgruppe konnte mit einer geschlechtsspezifischen Regressionsanalyse mehrere Parameter aufzeigen, welche einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses haben. Zu diesen zählen: das derzeitige Alter (in Jahren), der systolische Blutdruck (in mmHg), eine Therapie der arteriellen Hypertonie (ja/nein), ein aktueller Nikotinabusus (ja/nein), das Vorliegen eines DM (ja/nein), das HDL- sowie das Gesamtcholesterin (in mg/dl).

In der vorliegenden Arbeit berechneten wir das KVRP mittels FRS für jeden Probanden zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Für die Berechnung wurde der „Risk Score Calculator using lipids“ der Framingham Heart Studie genutzt [76]. Ein FRS < 10% entsprach dabei einem niedrigen, ein Score zwischen 10 und 20% einem moderaten und ein Wert \geq 20% einem hohen kardiovaskulären Risiko. In die Kalkulation ging der systolische Blutdruck als Mittelwert der beiden erhobenen Blutdruckwerte ein. Eine Einnahme von ACE-Hemmern, β -Blockern, Calciumantagonisten oder Diuretika werteten wir als medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie. Den Konsum von E-Zigaretten, als Nikotinabusus. Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus wurde bei ärztlich gestellter Diagnose, der Einnahme von Antidiabetika oder einem Nüchternblutzuckerspiegel von \geq 126mg/dl angenommen.

Procam Risiko Score (PROCAM)

Assmann et al. entwickelten 2002 den PROCAM Risiko Score als Erweiterung der bis zu diesem Zeitpunkt existierenden Risikokalkulatoren [77]. Im Gegensatz zu den verwendeten Parametern beim FRS werden hier weitere bekannte Hauptrisikofaktoren wie das LDL-Cholesterin, die Triglyceride sowie die Familienanamnese mit in die Berechnung einbezogen. Als Zielgröße gilt hier das Herzinfarkttrisiko in den nächsten zehn Jahren. Basierend auf den Daten der prospektiven kardiovaskulären Münster (PROCAM) Studie wurden bei einer Population von 5289 Männern zwischen 35 und 65 Jahren über ein 10-jähriges Follow-UP insgesamt 325 akute KV-Ereignisse beobachtet auf Grundlage derer schließlich der PROCAM entwickelt werden konnte [77]. Bei den Einflussgrößen handelt es sich in absteigender Gewichtung angeordnet, um das derzeitige Alter (in Jahren), LDL-Cholesterin (in mg/dl), aktuellen Nikotinabusus (ja/nein), HDL-Cholesterin (in mg/dl), den systolischen Blutdruck (in mmHg), eine positive Familienanamnese, das Vorliegen eines DM (ja/nein) und

die Triglyceride (in mg/dl). Von einer positiven Familienanamnese spricht man, wenn ein männlicher Verwandter 1. Grades vor dem 55. bzw. eine weibliche Verwandte 1. Grades vor dem 65. Lebensjahr einen Herzinfarkt erlitt.

In dieser Arbeit ermittelten wir den PROCAM mithilfe des „PROCAM-Score Basis“ Rechners vom Institut für Medizinische Diagnostik: Bioscientia [78]. Die Berechnung erfolgte für alle Probanden zu den drei Untersuchungszeitpunkten, wobei dieselben Festlegungen wie beim FRS (s.o.) galten. Da der PROCAM lediglich aus den Daten von Männern abgeleitet wurde, wurde der errechnete Wert bei Frauen durch vier dividiert. Eine Ausnahme bildeten Frauen mit einem Diabetes Mellitus, da ihr KVR dem von Männern entspricht. Der PROCAM wurde als absoluter Punktwert angegeben und lag mit einem Wert < 46 Punkten im niedrigen, mit 46-54 Punkten im moderaten und mit > 54 PROCAM Punkten im hohen Risikobereich. Dieser entsprach einem Herzinfarkttrisiko von $\geq 20\%$ in den nächsten 10 Jahren.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Risikoscores

	Framingham Risiko Score	PROCAM Risiko Score
Parameter	Geschlecht (m/w) derzeitiges Alter (in Jahren) systolischer Blutdruck (in mmHg) Antihypertensiva (ja/nein) Diabetes Mellitus (ja/nein) Gesamtcholesterin (in mg/dl) HDL-Cholesterin (mg/dl) - - aktueller Nikotinabusus (ja/nein) -	Geschlecht (m/w) derzeitiges Alter (in Jahren) systolischer Blutdruck (in mmHg) - Diabetes Mellitus (ja/nein) - HDL-Cholesterin (mg/dl) LDL-Cholesterin (mg/dl) Triglyceride (mg/dl) aktueller Nikotinabusus (ja/nein) Familienanamnese
Risikoeinschätzung	< 10% niedriges Risiko 10-20% moderates Risiko > 20% hohes Risiko	< 46 Punkte niedriges Risiko 46-54 Punkt moderates Risiko > 54 Punkt hohes Risiko
Endpunkt	Kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren	Herzinfarkttrisiko in den nächsten 10 Jahren
Studie	Framingham Heart Study von D'Agostino et al. 2008 [75]	Prospektive kardiovaskuläre Münster (PROCAM) Studie von Assmann et al. 2002 [77]

Abk. „Minus“ = Parameter nicht erforderlich zur Berechnung dieses Scores

4. Adipositaschirurgie als Therapieoption

Die S3 Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ von 2014 empfiehlt (Evidenzgrad A) eine Behandlung bei Übergewicht/Adipositas ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder bei gleichzeitigem Vorliegen von Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen beziehungsweise bei hohem psychosozialen Leidensdruck bereits ab einem BMI zwischen 25-30 kg/m^2 [79]. Als Therapieoptionen stehen eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie, die Teilnahme an Gewichtsreduktionsprogrammen (z.B. Wait Watchers) sowie eine adjuvante medikamentöse Therapie zur Verfügung [79]. Von diesen ist besonders eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie erfolgversprechend [79]. Erst wenn diese konservativen Maßnahmen bereits ausgeschöpft und erfolglos geblieben sind, kann ein chirurgischer Eingriff in Betracht gezogen werden [79].

Die Indikation zur Adipositaschirurgie wird interdisziplinär gestellt und konnte bisher abhängig vom BMI ab einem Adipositasgrad III oder einem Adipositasgrad II mit Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen oder in Sonderfällen bei Adipositasgrad I nach Ausschöpfung der konservativen Maßnahmen erfolgen [79]. Die neue 2018 veröffentlichte S3-Leitlinie für Adipositaschirurgie legt nun auch bestimmte Primärindikationen zum operativen Eingriff fest, ohne dass zuvor ein konservativer Therapieversuch unternommen werden muss [80]. Zu diesen Primärindikationen zählen: ein BMI $> 50 \text{ kg/m}^2$, das Vorliegen von besonders schweren Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen sowie ein als nicht erfolgversprechend eingestuft konservativer Therapieversuch [80].

In der Adipositaschirurgie gibt es zahlreiche Operationsverfahren, wobei in der medizinischen Leitlinie für Adipositaschirurgie: Magenband, Schlauchmagen, Magenbypass und die biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch als die in Deutschland am häufigsten angewandten und empfohlenen Verfahren aufgeführt werden [80]. Die Verfahren lassen sich in restriktive, malabsorptive und restriktiv-malabsorptive Methoden einteilen und sollten minimalinvasiv (endoskopisch) durchgeführt werden [80]. Die restriktiven Verfahren zielen darauf ab, das Fassungsvermögen des Magens zu verkleinern und somit die Nährstoffaufnahme zu begrenzen (Magenband, Schlauchmagen). Malabsorptive Verfahren schränken die enzymatische Verdauung der Nahrungsbestandteile ein (biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch und Magenbypass). Die individuell beste Operationsmethode wird dabei interdisziplinär festgelegt und ist auch abhängig von BMI, Komorbiditäten und den Wünschen des Patienten [80].

Aufgrund der effektiven und langanhaltenden Gewichtsreduktion ist die bariatrische Chirurgie eine immer häufiger eingesetzte Option für adipöse Patienten [81, 82]. Großangelegte Studien belegen bereits die signifikante Überlegenheit von adipositaschirurgischen Eingriffen gegenüber konservativen Therapieverfahren bezogen auf Gewichtsabnahme, Verbesserung der Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen und der Lebensqualität [81, 83]. Die Gewichtsabnahme liegt nach 24 Monaten bei 20 - 21,6% des Ausgangsgewichts im Gegensatz zu 1,4 - 5,5% bei den nicht-operierten Adipositaspatienten [84]. Desweiteren ist die bariatrische Chirurgie mit einem geringeren Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität [83], einer sinkenden Hospitalisierungsrate [85] und einer geringeren Medikamenteneinnahme postoperativ assoziiert [86]. Zudem können durch die bariatrische Chirurgie auch die Langzeitkosten für das Gesundheitssystem gesenkt werden [82, 86]. Diese zufriedenstellenden Ergebnisse sind wiederum mit einer verbesserten Lebensqualität der Patienten verbunden [87].

Der chirurgisch induzierte Gewichtsverlust durch die bariatrische Operation kann die Dysfunktionalität des Fettgewebes bei adipösen Patienten positiv beeinflussen und so möglicherweise auch die daraus resultierenden metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen [83, 88-90]. Neben einem drastischen Verlust an Fettgewebe kommt es postoperativ zu einer Umverteilung vom viszeralen in das subkutane Kompartiment mit einer veränderten Physiologie des Fettgewebes [90]. So lässt sich beobachten, dass die Sensitivität für Insulin zunimmt, sich das Verhältnis von entzündungsfördernden Adipokinen hin zu einer entzündungshemmenden Wirkung umkehrt und sich dadurch der systemische Entzündungszustand zurückbildet [88-90]. Diese Veränderungen könnten die beobachteten Verbesserungen der drei kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren: arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus und Dyslipidämie mit erklären [83, 91-93].

Der 2011 von Heneghan et al. veröffentlichte Review analysiert 52 Studien, welche insgesamt 16.867 Patienten (78% weiblich) umfassen, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen [94]. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt die Studienpopulation präoperativ folgende Prävalenz: arterielle Hypertonie (49%), Diabetes Mellitus (28%) und Dyslipidämie (46%) [94]. Postoperativ verbessern sich diese Komorbiditäten signifikant, sodass der Anteil dieser Erkrankungen um bis zu 75% gesenkt werden kann [94]. Im einzelnen konnten die Autoren postoperativ signifikant gesenkte systolische (139 auf 124 mmHg) und diastolische (87 auf 77 mmHg) Blutdruckwerte ermitteln [94]. Ferner stellten die Autoren deutlich verbesserte Werte von Nüchtern - (126 auf 92 mg/dl) und Langzeitblutzucker (7,5 auf 6,0%),

Gesamt- (205 auf 169 mg/dl), LDL- (118 auf 94 mg/dl) und HDL-Cholesterin (49 auf 52 mg/dl) sowie der Triglycerid-Spiegel (169 auf 103mg/dl) fest [94]. Insgesamt zeigten die Probanden damit postoperativ durchschnittlich eine Normalisierung der kardiovaskulären Risikofaktoren [94].

Der kardiovaskuläre Hauptrisikofaktor mit der größten Heilungsrate postoperativ scheint darunter die arterielle Hypertonie zu sein [95]. Sowohl systolischer wie auch diastolischer Blutdruck nehmen signifikant ab, wobei diese Auswirkung der Operation in direktem Zusammenhang mit der Höhe des Gewichtsverlustes steht [96]. Hinsichtlich DM Typ 2 zeigt die erst kürzlich veröffentlichte Studie von Aminian und Kollegen eine langfristige Verbesserung der Insulinresistenz [97]. Nüchternblutzucker, HbA1c und die antidiabetische Medikation konnten postoperativ signifikant reduziert werden [97].

Besonders vielversprechend zeigt sich die postoperative Absenkung des mithilfe von Scores prognostizierten 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. eine koronare Herzerkrankung [91-94, 97]. Dabei zeigten operierte im Vergleich zu nicht operierten Adipositaspatienten eine signifikante Absenkung sowohl des Framingham (um 18-79%) als auch des PROCAM (um 8-62%) Risiko Scores [98]. Die Größte absolute Risikoreduktion war bei Diabetikern (um 63%) und männlichen Patienten (um 56%) zu beobachten [99] und konnte auch mehrere Jahre postoperativ noch beobachtet werden [93, 97].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bariatrische Chirurgie für Patienten mit morbidem Adipositas eine Chance auf stabilen Gewichtsverlust sowie eine langfristige Reduktion der Prävalenz und Inzidenz übergewichtsassoziierter-kardiovaskulärer Risikofaktoren und der damit verbundenen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität darstellt.

Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf die kognitive Funktion

Viele Patienten, welche die Indikation für eine bariatrische Operation erfüllen, weisen bereits präoperativ kognitive Beeinträchtigungen auf [100]. Beispielsweise zeigten 23,9% (N=109) der Patienten präoperativ eine beeinträchtigte Testleistung beim Wortlistenlernen und immerhin 18,3% eine eingeschränkte Leistung der Exekutivfunktion [100]. Nach einem bariatrischen Eingriff konnten die Patienten bereits nach 12 Wochen signifikante kognitive Verbesserungen in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion verzeichnen [100, 101]. Wohingegen es bei adipösen Kontrollprobanden im selben Zeitraum sogar zu einer Verschlechterung gekommen war [100]. Diese positiven Effekte bleiben

langfristig auch nach 24 [102, 103] sowie 36 Monaten erhalten [104]. Diese Erkenntnisse stützen damit die Auffassung, dass bestehende kognitive Defizite im Rahmen einer Adipositas durch einen adipositaschirurgischen Eingriff zum Teil reversibel sein können. Und selbst Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter können durch die bariatrische Operation noch von kognitiven Verbesserungen profitieren [101].

Zu den Auswirkungen der bariatrischen Operation auf die kognitive Funktion existieren zwei aktuelle Metaanalysen [105, 106].

Die zehn eingeschlossenen Studien bei Thiara und Kollegen berichten alle von signifikanten Verbesserungen in mindestens einer kognitiven Domäne [105]. Die Bereiche in denen die größten Verbesserungen zu verzeichnen gewesen sind, waren die Gedächtnisfunktion (neun von zehn), Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion (vier von zehn) und die Sprache (zwei von zehn) [105].

Veronese et. al schlossen 20 Studien mit insgesamt 551 Teilnehmern, darunter 328 Probanden mit einer Intervention (Diät, Sport oder Operation) sowie 140 Kontrollprobanden ein [106]. Der erzielte Gewichtsverlust durch die jeweilige Intervention war ebenfalls mit einer signifikanten Verbesserung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion sowohl in longitudinalen als auch randomisiert kontrollierten Studien verbunden [106]. Eine Verbesserung von motorischer Geschwindigkeit und Sprache konnte allerdings durch keine der Intervention erzielt werden [106].

Wie diese positiven kognitiven Veränderungen nach bariatrischer Operation pathophysiologisch zu erklären sind, konnte bisher nicht hinreichend geklärt werden und ist Gegenstand aktueller Forschung.

Das Paper von Spitznagel et al. diskutiert die aktuelle Literatur im Hinblick auf die Mechanismen, die den beobachteten positiven kognitiven Entwicklungen nach einem Adipositas-Chirurgischen-Eingriff zugrunde liegen [103]. Die Autoren führen mehrere mögliche Schlüsselfaktoren an. Neben der Verbesserung Adipositas-assoziiierter-Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, DM) sind eine Normalisierung metabolischer Funktionen (Insulinsensitivität), ein Rückgang der systemischen Entzündung sowie eine Modifikation im Zusammenspiel der Neurohormone als mögliche Indikatoren zu erwähnen [103]. Da sich diese Faktoren, wie bereits beschrieben, sowohl einzeln als auch in ihrer Summe negativ auf die Kognition bei Adipositas auswirken, ist ihr positiver Einfluss auf die

geistige Funktion durch postoperative Modulation aufgrund der erzielten Gewichtsabnahme naheliegend [103].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass kognitive Beeinträchtigungen bei Adipositaspatienten bereits präoperativ häufig sind, sich aber durch die bariatrische Operation schnell verbessern können. Es ist sehr wahrscheinlich, dass dies multifaktoriell bedingt ist, da sowohl die chirurgische Intervention als auch die Gewichtsreduktion vielfältige Veränderungen in Gang setzen. Die Steigerung der Kognitivfunktion nach der Operation könnte den bekannten kognitiven Verfall bei Adipositaspatienten und unter Umständen sogar das Risiko für Demenz reduzieren.

5. Herleitung der Fragestellung

Viele Studien konnten bereits Einflüsse von Adipositas und kardiovaskulären Risikofaktoren auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit sowohl einzeln als auch in ihrer Kombination nachweisen. So konnte aufgezeigt werden, dass sich eine Adipositas nachteilig auf die neurokognitive Funktion auswirken und selbst bei ansonsten gesunden Personen Einschränkungen v.a. der Domänen Gedächtnis [40-42] und Exekutivfunktion [39, 41, 45] hervorrufen kann. Zudem zeigen Studien morphologische Korrelate dieser kognitiven Verschlechterungen [45, 52, 53]. Adipositas gilt als Risikofaktor für dementielle Erkrankungen [9, 54-59] und ist mit vielen KVMF assoziiert [20], welche wiederum negative Auswirkungen auf Gedächtnis und Exekutivfunktion [51] haben und das Demenzrisiko erhöhen [56, 59-61]. Insbesondere bei einer Kumulation von KVMF lassen sich schlechtere kognitive Testergebnisse und ein höheres Demenzrisiko nachweisen [44, 56, 61-63].

Wie durch diese Studienergebnisse deutlich wird, potenzieren sich KVMF in ihrer Auswirkung sowohl auf das Herz-Kreislaufsystem und die neurokognitive Leistung als auch bei der Entstehung von KV-Krankheiten und Demenz. Deshalb soll der Fokus bei der Untersuchung nicht auf die einzelnen Faktoren gelegt, sondern ein Risikoprofil (u.a. Framingham Risiko Score s.o.) der Probanden erstellt werden. Der Vorteil der in dieser Studie verwendeten Risiko-Kalkulatoren besteht darin, dass sie Alter und Geschlecht mit einbeziehen, welche bedeutende Einflussfaktoren für KV-Risiko und Kognition darstellen.

Hinsichtlich der kognitiven Funktion sollen in dieser Studie insbesondere das Gedächtnis und die Exekutivfunktion von Interesse sein, da bei der Betrachtung der gegenwärtigen Literatur vor allem in diesen Domänen negative Auswirkungen von Adipositas und KVMF zu belegen waren. Auch bei einer Verschlechterung des FRS als Abbild mehrerer KVMF konnte dies beobachtet werden [48, 107]. Die 2016 von Handley et al. veröffentlichte erste systematische Übersichtsarbeit zu kognitiven Veränderungen nach bariatrischer Chirurgie wies ebenfalls auf messbare kognitive Verbesserungen in diesen Domänen hin [108].

Adipositaspatienten vor und nach bariatrischen Operationen zu untersuchen, ermöglicht es die Veränderungen zu untersuchen, die durch den massiven Gewichtsverlust und die Reduktion viszeralen Fettgewebes postoperativ eintreten. Die bariatrische Chirurgie ist damit ein gut geeignetes Modell, um verstehen zu lernen, wie sich die Prozesse Adipositas, viszerales Fett, KVMF und Neurokognition gegenseitig beeinflussen. Aufgrund der zunehmenden Anwendung der bariatrischen Chirurgie gibt es eine steigende Anzahl an Studien, welche die

positiven Auswirkungen dieses Eingriffs und der damit verbundenen starken Gewichtsabnahme [81] sowohl auf das kardiovaskuläre System [98] als auch auf die neurokognitive Funktion [100] betrachten. Wie oben bereits erwähnt, reduzieren sich die kardiovaskulären Risikoscores (FRS, PROCAM) signifikant um 8-79% [98]. Teilweise kann das kardiovaskuläre Risiko sogar auf ein Niveau unterhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Schätzungen für die Allgemeinbevölkerung gesenkt werden [91]. Nun stellt sich die Frage, ob die durch die Operation verbesserten bzw. „geheilten“ kardiovaskulären Risikofaktoren insbesondere in ihrer Akkumulation und Koinzidenz (abgebildet durch Risikoprofile) mit der Verbesserung der kognitiven Funktion in Zusammenhang stehen.

Durch den prospektiven Studienaufbau lässt sich gut beobachten, welche Veränderungen wie nachhaltig eintreten und ob die bariatrische Operation für dieses immer größer werdende Patientenkollektiv eine gute Option darstellt, die KVRV und das Entstehen von Herz-Kreislaufkrankungen ebenso zu verhindern wie kognitive Leistungseinschränkungen.

Diese Überlegungen führten letztendlich zur folgenden Hypothesenformulierung:

1. Welchen Einfluss hat das kardiovaskuläre Risikoprofil auf die Gedächtnis- und die Exekutivfunktion bei Patienten mit Adipositas?
 - Hypothese 1: Bei Patienten mit Adipositas stehen schlechtere Leistungen des Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (operationalisiert über das Risikoprofil, welches mit dem Framingham Risiko Score (FRS) und dem PROCAM Risiko Score berechnet wird).

2. Wie entwickeln sich kardiovaskuläres Risikoprofil, Gedächtnis und die Exekutivfunktionen bei Patienten mit Adipositas sechs und zwölf Monate nach bariatrischer Chirurgie im Vergleich zu einer adipösen Kontrollgruppe, die keine Operation bekommt?
 - Hypothese 2.1: Nach einer bariatrischen Operation sinkt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (gemessen mittels Framingham Risiko Score (FRS) und dem PROCAM Risiko Score) sechs und zwölf Monate nach der Operation im Vergleich zu einer adipösen Kontrollgruppe, die keine Operation bekommt.

- Hypothese 2.2: Postoperativ zeigen sich sechs und zwölf Monate nach der Operation verglichen mit einer Kontrollgruppe Verbesserungen hinsichtlich Gedächtnis und Exekutivfunktionen.
3. Wie hängen Veränderungen im kardiovaskulären Risikoprofil mit Veränderungen/Verbesserungen im Gedächtnis und den Exekutivfunktionen sechs bzw. zwölf Monate nach der Operation zusammen?
- Hypothese 3: Die Verbesserungen in den neuropsychologischen Tests zu beiden Zeitpunkten (sechs und zwölf Monate nach der Operation) stehen im Zusammenhang mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gemessen mittels FRS.

II Methoden

Die Studie wurde unter der Leitung von Frau Professor Doktor Agnes Flöel in der Arbeitsgruppe für Kognitive Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zur Betrachtung "Neurokognitiver Funktionen bei Patienten mit Adipositas vor und nach bariatrischer Chirurgie". Zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit befand sich die Studie noch in der Rekrutierungsphase. Sowohl die Studie als auch die vorliegende Dissertation wurden nach den Standards der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis konzipiert, durchgeführt und erstellt.

1. Studienablauf

Das Studiendesign sah vor, dass die Probanden zu insgesamt drei Untersuchungsterminen (T1, T2 und T3) erschienen und in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Ein Teil der Probanden erhielt eine bariatrische Operation. Dabei handelte es sich um ein restriktives (Magenband oder Schlauchmagen) oder ein kombiniertes Verfahren (Magenbypass), welches zusätzlich auch malabsorptiv wirkt. Diese Probanden wurden als Interventionsgruppe (IG) bezeichnet und zum Zeitpunkt X präoperativ (T1) sowie sechs Monate (T2) und ein letztes Mal zwölf Monate (T3) postoperativ untersucht. Der Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung wurde nicht genau festgelegt, da die Probanden unterschiedlich lange auf den Operationstermin warten mussten und zum Teil noch die multimodale Therapie abgeschlossen und die Kostenübernahmeanträge bei den Krankenkassen beantragt und bewilligt werden musste. Probanden, bei welchen die Anträge noch nicht gestellt oder in einem ersten Schritt von den Krankenkassen abgelehnt wurden, die also noch sehr lange (> zwölf Monate) auf die Operation warten mussten oder jene die einer bariatrischen Operation eher ablehnend gegenüberstanden, bildeten die Kontrollgruppe (KG). Dabei handelte es sich ebenfalls um Probanden, die adipös waren und die sich in der Adipositassprechstunde über eine chirurgische Therapie informierten. Die Kontrollprobanden wurden nicht operiert und ebenfalls sechs sowie zwölf Monate nach der T1 untersucht.

Die Verwendung der Daten erfolgte in pseudonymisierter Form, nachdem die Probanden schriftlich und mündlich über Ablauf und Ziel der Studie aufgeklärt wurden und ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben. Für die vollständige Studienteilnahme, also das Erscheinen bei allen drei Terminen, erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100 Euro.

2. Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte seit 2011 über die Adipositasprechstunde des Zentrums für Adipositaschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Alle Probanden informierten sich in der Sprechstunde über eine chirurgische Therapieoption zur Gewichtsreduktion bei Adipositas. Im Rahmen des Erstkontakts in der Sprechstunde wurden die Probanden mit einem kurzen Informationsschreiben auf die Studie aufmerksam gemacht. Bei Interesse hinterließen sie ihre Telefonnummer und Wohnadresse um einige Zeit später sowohl telefonisch als auch postalisch detailliertere Informationen über Ablauf und Intention der Studie zu erhalten. Trafen die Einschlusskriterien zu, wurden die Probanden zum ersten Untersuchungstermin eingeladen.

Eingeschlossen wurden Probanden, die volljährig und der deutschen Sprache mächtig waren. Zudem war ein Body-Mass-Index von über 30 kg/m² Voraussetzung für eine Studienteilnahme. Ausgeschlossen wurden Probanden mit schweren neurologischen, internistischen und psychiatrischen Erkrankungen. Außerdem führte in der Kontrollgruppe ein größerer Gewichtsverlust zum zweiten oder dritten Untersuchungstermin zum Ausschluss aus der Studie.

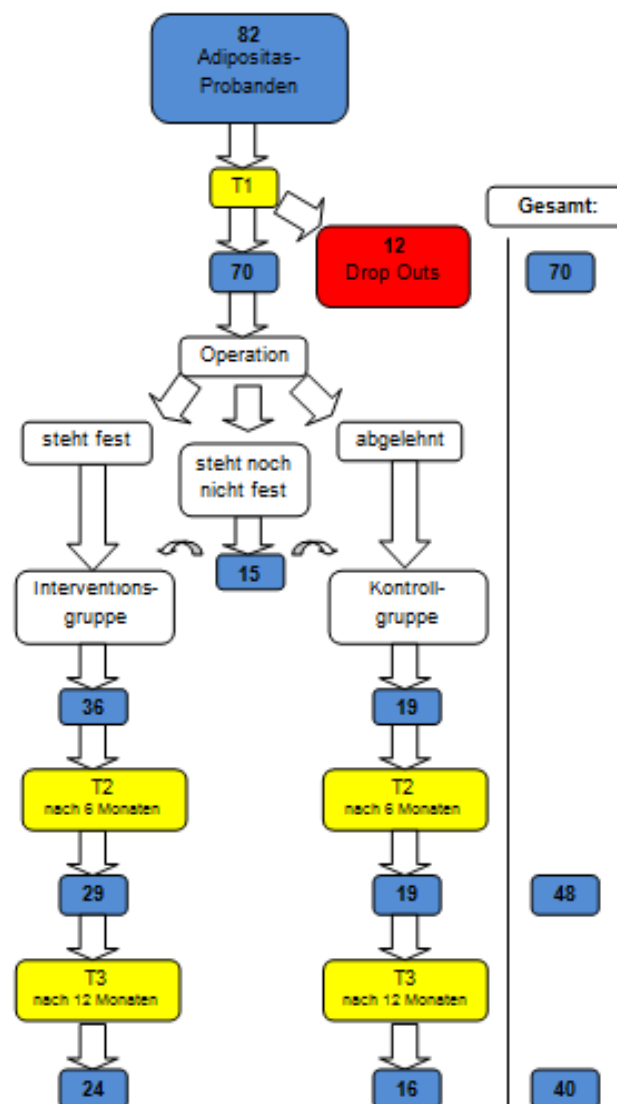
Diese Arbeit bezieht sich auf die zwischen dem 18. August 2011 und dem 31. August 2016 erhobenen Daten. Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnten insgesamt 82 Probanden für die Studie rekrutiert und getestet werden. Darunter gab es zwölf Probanden, die nur den ersten Termin (T1) wahrgenommen haben und dann die Studienteilnahme beendeten (Drop-Outs). Die Daten der zwölf Drop-Outs wurden in dieser Arbeit für die Querschnittanalyse verwendet. Gründe für einen Abbruch der Studienteilnahme waren unter anderem Zeitmangel, Desinteresse, fehlende Motivation sowie eine als unzureichend empfundene Vergütung. Zudem wurde die Zeitdauer und der Umfang der gesamten Testbatterie mit ca. vier Stunden und den vielfältigen neuropsychologischen Tests von den Probanden als zu lang, aufwendig und anstrengend empfunden. Mutmaßlich spielten auch Angst und Scham vor den Untersuchungen und Tests bei diesem Patientenkollektiv eine Rolle.

Den Studienablauf über die drei Untersuchungstermine T1-T3 bis zum erfolgten Abschluss der Studie verdeutlicht Abbildung 1 in eigener Darstellung. Nach der ersten Testung (T1) stand bei 36 Probanden der Operationstermin fest, sie wurden der Interventionsgruppe zugeteilt. Bei 19 Probanden wurde die OP aus oben genannten Gründen nicht durchgeführt,

sodass diese der Kontrollgruppe zugeordnet werden konnten. Bei den 15 übrigen Probanden war zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Dissertation noch unklar, ob die Operation erfolgen würde. Bis zum Abschluss dieser Arbeit hatten 40 Probanden die komplette Untersuchungsreihe durchlaufen, darunter 24 in der Interventions- und 16 in der Kontrollgruppe.

Abbildung 1: Flussschema Studienablauf

Von der Rekrutierung über die drei Untersuchungstermine (T1-T3) bis zum erfolgten Abschluss der Studie. (N = Anzahl der Probanden zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt).



3. Stichprobenbeschreibung

Im Folgenden werden die demographischen Daten und Begleiterkrankungen der Probanden zur Quer- und Längsschnittanalyse beschrieben.

Querschnittanalyse

Tabelle 2 zeigt die Daten aller Probanden (inklusive Drop-Outs) zur T1. Im Schnitt waren sie 44,5 Jahre alt und hatten einen BMI von 47,2 kg/m², welcher einer Adipositas per magna (Adipositasgrad III) entspricht. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung nahmen deutlich mehr Frauen an der Studie teil (65 %). Mittels MMST wurde überprüft, ob bei der Studienpopulation allgemeine kognitive Defizite vorlagen. Dies war bei einem MMST von minimal 26 Punkten nicht der Fall. Das Ergebnis des MWT-B der Studienpopulation lag mit knapp 30 Punkten im oberen durchschnittlichen Intelligenz-Bereich. Es zeigte sich, dass die Probanden durchschnittlich vier ärztlich diagnostizierte Krankheitsbilder aufwiesen und im Schnitt vier Medikamente einnahmen. Bezüglich der Komorbiditäten hatten drei von vier Probanden eine arterielle Hypertonie, knapp 50% einen Diabetes Mellitus und mehr als ein Drittel einen erhöhten Cholesterinspiegel.

Tabelle 2: Demographische Daten und Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs zur T1

	MW ± SD	N	Min.	Max.
Demographische Daten:				
Geschlecht (♀)	53 weiblich (64.6%)			
Alter in Jahren	44.5 (11.3)	82	21	68
BMI in kg/m ²	47.2 (6.8)	82	35.3	75.6
Bildungszeit in Jahren	15.1 (3.3)	82	8.5	25.5
MMST	29.3 (1.0)	80	26	30
MWT-B	28.7 (4.4)	81	11	36
Erkrankungen:				
Anzahl Diagnosen	4.1 (2.8)	63	0	12
Anzahl Medikamente	4.3 (3.5)	54	0	13
Arterielle Hypertonie (j)	N = 57 $\hat{=}$ 71.3%	80		
Diabetiker (j)	N = 36 $\hat{=}$ 43.9%	82		
Hypercholesterinämie (j)	N = 31 $\hat{=}$ 37.8%	82		

Abk. MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, N = Anzahl der Probanden, Min. = Minimum, Max. = Maximum. MMSE = Mini-Mental-Status-Examination, MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest., BMI = Body-Mass-Index, j = ja.

Längsschnittanalyse

Tabelle 3 zeigt Daten der Probanden im Gruppenvergleich zur T1. Wie zu sehen ist, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Ausbildungsdauer und den Testergebnissen des MWT-B nachgewiesen werden. Auch die Prävalenz der jeweiligen Begleiterkrankungen unterschied

sich nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Allerdings wiesen die Probanden der Interventionsgruppe einen signifikant höheren BMI auf.

Tabelle 3: Demographische Daten der Interventions- und Kontrollgruppe zur T1
(p¹ = unabhängiger T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test, p² Chi-Quadrat Test)

	Interventionsgruppe (n =36)				Kontrollgruppe (n = 19)				p
	N	MW ± SD	Min	Max	N	MW ± SD	Min	Max	
Demographische Daten:									
Geschlecht (♀)	36	N = 25 ± 69.4%			19	N = 10 ± 52.6%			0.250 ²
Alter in Jahren	36	45.4 (10.7)	28.0	64.0	19	45.8 (10.9)	26.0	62.0	0.882 ¹
BMI in kg/m ²	36	50.0 (7.6)	37.7	75.6	19	44.2 (5.4)	35.3	54.8	0.004¹
Bildungszeit in Jahren	36	15.0 (4.1)	8.5	25.5	19	14.8 (2.6)	11.5	19.0	0.839 ¹
MMST	34	29.2 (1.1)	26	30	19	29.1 (1.2)	26	30	0.960 ¹
MWT-B	36	29.1 (4.5)	11	36	19	29.1 (3.4)	21	34	0.908 ¹
Erkrankungen:									
Anzahl Diagnosen	31	5.0 (3.04)	1	12	17	3.7 (2.6)	0	11	0.561 ²
Anzahl Medikamente	29	5.00 (3.9)	0	13	17	3.7 (3.1)	0	10	0.819 ²
Art. Hypertonie (j)	36	N = 26 ± 72.2%			18	N = 15 ± 83.3%			0.506 ²
Diabetiker (j)	36	N = 19 ± 52.8%			19	N = 9 ± 47.4%			0.781 ²
Hypercholesterinämie (j)	36	N = 16 ± 44.4%			19	N = 10 ± 52.6%			0.584 ²

Abk. MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, N = Anzahl, Min. = Minimum, Max. = Maximum. MMSE = Mini-Mental-Status-Examination, MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, BMI = Body-Mass-Index, Art. = Arterielle, j = ja.

4. Medizinische und körperliche Untersuchung

Die Untersuchung der Probanden erfolgte in standardisierter Reihenfolge zu allen drei Untersuchungszeitpunkten und gliederte sich in einen medizinischen und einen neuropsychologischen Teil. Der komplette Termin dauerte in der Regel vier Stunden inklusive einer dreißigminütigen Frühstückspause und begann am Vormittag. Zur Durchführung des medizinischen Teils wurden davon 60 Minuten und für den neuropsychologischen Teil zweieinhalb Stunden veranschlagt. Komplettiert wurde die Testbatterie mit einem Fragebogenassessment. Zusätzlich fanden MRT sowie EEG-Untersuchungen statt, deren Ergebnisse in dieser Arbeit jedoch nicht betrachtet werden.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Zu Beginn der Testung stand die Anamnese, im Rahmen derer die Probanden zu Alter, Schulabschluss und Beruf sowie zu Vorerkrankungen, Operationen und der aktuellen Medikamenteneinnahme befragt wurden. Anhand von Schulzeit und Ausbildungs-

/Fortbildungsdauer wurden die Bildungsjahre berechnet. Zudem wurde der Alkohol- und Zigarettenkonsum ermittelt.

Die körperliche Untersuchung diente orientierend zur Feststellung etwaiger bisher unentdeckter internistischer oder neurologischer Erkrankungen. Zu Beginn und zum Ende der körperlichen Untersuchung wurden mithilfe eines elektronischen Blutdruckmessgerätes systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Herzfrequenz ermittelt und aus beiden Werten der Mittelwert gebildet. Zur Bestimmung des Körpergewichts stellten sich die Probanden bekleidet ohne Schuhe auf eine geeichte Personenwaage. Vom angezeigten Gewicht wurden zwei kg für die getragene Kleidung abgezogen. Die Körpergröße wurde stehend über ein Maßband erhoben.

Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse wurde mit konstantem Wechselstrom von 0,8 mA und einer Frequenz von 50 kHz der Widerstand (die Impedanz) des Körpers gemessen. Die Probanden lagen nach zehnjähriger Ruhephase und zuvor geleerter Harnblase, flach auf dem Rücken und bekamen jeweils zwei Elektroden an linker Hand und linkem Fuß angebracht. Es erfolgte die Analyse im Sinne eines Drei-Kompartimentmodells bei welchem das Körpergewicht in den Anteil der Fett- und der Magermasse aufgeteilt wird. Die Magermasse setzt sich wiederum aus extrazellulärer Masse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) zusammen. Die entsprechenden Werte wurden anschließend am Computer mithilfe der Software „Nutriplus“ berechnet.

Doppler-Sonographie der Arteria Carotis

Mittels Dopplersonographie wurde die Intima-Media Dicke (IMD) beider Carotiden gemessen. Bei der Tunica Intima und Tunica Media handelt es sich um die innersten zwei Schichten der Arterienwand. Bei einer Verdickung dieser Schichten, aufgrund cholesterinhaltiger Ablagerungen in den Gefäßwänden, wird das Lumen der Arterie eingeengt und eine Stenose (Engstelle) behindert den Blutfluss zum Gehirn. Die Dopplersonographie der Halsschlagadern stellt damit eine einfache nicht-invasive Methode zur Früherkennung einer Arteriosklerose dar. Eine IMD von 0,5-0,8mm gilt als normwertig, wobei eine Altersabhängigkeit (bis 40 J. < 0,6 mm, 40–60 J. < 0,8 mm und > 60 Jahre < 1,0 mm) besteht [109]. Bei Werten > 1mm liegt bereits eine krankhafte Einengung, > 1,5mm eine deutliche Gefäßverkalkung vor [109]. Bei einer Steigerung der IMD um 0,1 mm erhöht sich das KV-Risiko um 11 % [109]. 2003 wurde die Empfehlung zur Bestimmung der IMD von der

europäischen Gesellschaft für Hypertonie für Hoch-Risiko-Patienten herausgegeben, um frühzeitig einen Endorganschaden bei diesen Patienten zu erkennen [110].

In dieser Studie erfolgte die Messung der IMD der Arteria Carotis dreimal pro Seite, wobei die Standardabweichung im Durchschnitt ≤ 50 betragen sollte. Am Ultraschallgerät wurde zudem die Voreinstellung Howard-White gewählt.

Laboranalyse der Blutparameter

Am Ende des medizinischen Teils stand die venöse Blutentnahme am aufrecht sitzenden, nüchternen Probanden. Der eine Teil des Blutes wurde unmittelbar im Labor weiterverarbeitet, zentrifugiert und bei -80°C tiefgefroren, bis diese Proben gesammelt weiter analysiert wurden. Der andere Teil wurde durch einen Blutboten ins Institut für Medizinische Diagnostik Berlin verbracht und dort untersucht. Es erfolgte die Bestimmung von kleinem Blutbild, Nieren- (Kreatinin, GFR), Leber- (ASAT, ALAT, GGT, Gerinnung) und Entzündungsparametern (hsCRP, IL-6, TNF-alpha, Fibrinogen). Kohlenhydrat- (Nüchternblutzucker, HbA1c, Nüchterninsulin) und Fettstoffwechsel (Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride) wurden analysiert und der Folsäure sowie Vitamin B12-Spiegel ermittelt. Zudem wurden die Proteine BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) und IGF-1 (Insulin-like growth factor) bestimmt.

5. Neuropsychologische Untersuchung

Nach einer circa 30-minütigen Frühstückspause begann der neuropsychologische Teil unter standardisierten Bedingungen und einheitlichen Anleitungen. Die angewandten Testverfahren zeichnen sich durch eine hohe Zuverlässigkeit und Validität aus und testen Gedächtnis, Gedächtniskodierung, Aufmerksamkeit, Konzentration, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen sowie Wortschatz und -flüssigkeit. Der Rey–Osterrieth Complex Figure Test [111] war ebenfalls Teil der neurokognitiven Testbatterie, wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgewertet. Tabelle 4 bietet einen Überblick über die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren mit den entsprechend getesteten kognitiven/psychischen Domänen.

Tabelle 4: Neuropsychologische Tests und entsprechende kognitive Domänen

Domäne	Verwendeter Test	
Gedächtnis	MMSE	Einschätzung von Gedächtnisstörungen
	VLMT	deklaratives Gedächtnis
	Dg1-Dg5	Kurzzeitgedächtnis
	Dg7	Langzeitgedächtnis
	Dg5-Dg7	Gedächtniskonsolidierung
	Digit Span „vorwärts“	Arbeits- bzw. Ultrakurzzeitgedächtnis
Intelligenz	MWT-B	Allgemeine Intelligenz (Wortschatz)
Exekutivfunktion	TMT-A	visuelle Aufmerksamkeit, psychomotorische Fähigkeiten
	TMT-B	
	FWIT (part 3)	Interferenzleitung („Stroop-Effekt“)
	RWT „Wechsel“	Divergentes Denken
Konzentration	Digit span "rückwärts"	
Sprachverarbeitung	RWT	Wortschatz

Abk. MMSE = Mini-Mental-Status-Examination, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, TMT = Trail-Making-Test, FWIT = Farb-Wort-Interferenztest, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest.

Mini-Mental-Status-Examination (MMSE)

Der Minimental-Status-Test wurde bereits 1975 von Folstein und Kollegen als Instrument zur ersten Einschätzung kognitiver Defizite und Gedächtnisstörungen entwickelt [112].

Der MMSE ist einfach durchzuführen, nimmt maximal zehn Minuten in Anspruch und dient somit als gutes Screening-Instrument. Außerdem kann es zur Verlaufskontrolle bei dementiellen Erkrankungen eingesetzt werden. Man testet neun Aufgabenkomplexe. Diese umfassen Orientierung, Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis sowie Rechnen, Lesen, Schreiben und Zeichnen abprüfen. Die maximal erreichbare Punkteanzahl sind 30 Punkte. Bei weniger als 24 Punkten, könnten kognitive Einschränkungen vorliegen, sodass dann eine weitere Überprüfung notwendig wird.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Um die allgemeine Intelligenz der Probanden zu testen, wird einmalig im Rahmen der T1 der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest durchgeführt. Es handelt sich um 37 Wortreihen bestehend aus jeweils fünf Wörtern von denen nur ein Wort im Deutschen tatsächlich vorkommt [99]. Das tatsächlich existierende Wort soll durch die Probanden markiert werden. Die Summe der korrekt gekennzeichneten Wörter wird gebildet, womit eine Einteilung in

verschiedene Intelligenzstufen vorgenommen werden kann: eine hohe bis sehr hohe Intelligenz haben Probanden mit einem Punktwert zwischen 31-33 P. beziehungsweise 34 bis 37 P. Der Durchschnitt befindet sich zwischen 21-30 Punkten. Liegt der Punktwert unter fünf so ist von einer sehr niedrigen, zwischen 6-20 P. von einer niedrigen Intelligenz auszugehen.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) wird zur Testung des deklarativen Gedächtnisses (Wissensgedächtnisses) herangezogen und erfolgt mithilfe von Wortlisten [113] zit. n. [114].

Der VLMT wird folgendermaßen durchgeführt: den Probanden wird eine aus 15 Substantiven bestehende Wortliste vorgelesen, mit der Anweisung sich so viele Wörter wie möglich davon zu merken. Anschließend sollen die erinnerten Wörter genannt werden. Es erfolgen insgesamt fünf Durchgänge (Durchgang eins bis Durchgang fünf = Dg1 bis Dg5) derselben Wortliste ohne, dass die Anzahl der Durchgänge oder die Anzahl der Wörter dem Probanden bekanntgegeben wird. Die richtig genannten Wörter werden notiert und die Summe der fünf Durchgänge berechnet (Dg1-Dg5). Diese bildet die Lernleistung im Sinne des Kurzzeitgedächtnisses der Probanden ab.

Es folgt eine neue Wortliste mit 15 neuen Substantiven, wobei wiederum die Aufgabe gestellt wird, so viele Wörter wie möglich davon zu behalten. Es handelt sich um eine Interferenzliste. Ohne zuvor darauf hin gewiesen worden zu sein, werden die Probanden erneut nach den Wörtern der ersten Liste befragt (Dg6). Anschließend wird die neurokognitive Testbatterie fortgesetzt und die Wortliste für circa 30 Minuten bei Seite gelegt. Wiederum ohne Vorwarnung werden die Probanden um eine erneute Nennung der ersten Wortliste gebeten (Dg7). Dieser Wert bildet ein Maß für das deklarative Langzeitgedächtnis. Da dieser Wert von der Lernleistung aus den ersten fünf Durchgängen abhängt, wird die Differenz aus Durchgang fünf und Durchgang sieben (Dg5-Dg7) als Maß für die Gedächtniskonsolidierung gebildet. Niedrige Werte sprechen dabei für eine bessere Konsolidierungsleistung.

Nachfolgend werden dem Probanden 50 Wörter genannt, welche sich aus den Wörtern der ersten Lernliste, der Interferenzliste und 20 neuen, jedoch phonetisch und semantisch ähnlichen Wörtern zusammensetzen. Der Proband soll entscheiden, ob das vorgelesene Wort zur ersten Lernliste, der Interferenzliste oder zu keiner der beiden Listen gehört. Die Summe der zur ersten Liste gehörenden und richtig wiedererkannten Wörter bildet die

„Wiedererkennung“ (W), von der die fälschlicherweise dazu gezählten Wörter abgezogen werden (W-F).

Zahlenspannen (digit span)

Um die Kapazität des Arbeits- bzw. Ultrakurzzeitgedächtnisses zu überprüfen, können die Zahlenspannen, welche einen Teilaspekt des Hamburger-Wechsler-Intelligenztests bilden, herangezogen werden [115]. Die Zahlenspannen bestehen aus zwei Teilen, einem „vorwärts“ und einem „rückwärts“ Teil. Beim ersten Teil wird dem Probanden eine Zahlenreihe vorgelesen, welche er direkt in derselben Reihenfolge also „vorwärts“ wiederholen soll. Ist die Wiederholung korrekt, so wird erneut eine Zahlenreihe derselben Zifferanzahl vorgelesen und diese anschließend um eine Ziffer beim nächsten Durchgang ergänzt, um die Schwierigkeit zu erhöhen. Dies geschieht bis eine Zahlenreihe von acht Ziffern dargeboten wird. Sind beide Wiederholungen der Ziffernreihe falsch, endet der Test an dieser Stelle. Für jede korrekt genannte Zahlenreihe erhält der Proband einen Punkt. Insgesamt können so bei diesem Untertest zwölf Punkte erzielt werden. Dieser Teil misst das Arbeitsgedächtnis in seiner Kapazität Zahlen zu speichern.

Im zweiten Teil wird der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe erhöht und der Proband muss nun die vorwärts vorgelesene Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge also „rückwärts“ wiedergeben. Hierbei wird dem Probanden auch eine erhöhte Aufmerksamkeit und Konzentration abverlangt. Wiederum können maximal 12 Punkte erzielt werden. In seiner Gesamtheit beträgt die Summe für die Zahlenspannen 24 Punkte.

Trail-Making-Test (TMT)

Einen einfachen und schnell durchführbaren Test zur Bestimmung der Exekutivfunktionen stellt der Trail-Making Test dar [116]. Dabei werden visuelle Aufmerksamkeit, psychomotorische Fähigkeiten sowie Konzentration geprüft [116].

Der Trail-Making Test besteht aus zwei Teilen: TMT-A und TMT-B. Im ersten Teil erhält der Proband die Aufgabe Ziffern von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge, so schnell dabei jedoch ohne Fehler zu verbinden. Im zweiten Teil befinden sich Ziffern von eins bis dreizehn und zusätzlich Buchstaben von A bis L auf dem Blatt. Die Aufgabe lautet nun die Zahlen und Buchstaben alternierend und in aufsteigender Reihenfolge (z.B. 1-A-2-B...) zu verbinden. Gemessen wird die Bearbeitungszeit in Sekunden sowie die Anzahl der Fehler, welche zusätzlich auch in einer längeren Bearbeitungszeit abgebildet werden.

Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT)

Der Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) ist ein mehrdimensionaler Test, der mit der Interferenzneigung die Informationsverarbeitung aus dem optisch-verbale Funktionsbereich untersucht und zudem die Geschwindigkeit des Lesens, der Nomination/Benennung und der Informationsverarbeitung testet [117].

Der FWIT setzt sich aus drei Einzeltests zusammen. Gemessen wird die Bearbeitungszeit in Sekunden, wobei der Proband auf Fehler hingewiesen wird, wodurch diese in einer verlängerten Bearbeitungszeit resultieren. Zunächst wird der Proband gebeten, eine Liste mit Wörtern der vier Grundfarben so schnell wie möglich vorzulesen (part 1). Als zweites sollen die Farben von Farbbalken, die als Liste angeordnet sind, benannt werden (part 2). Im letzten Teil wird die Interferenzneigung geprüft (part 3). Die Farbwörter sind zu diesem Zweck nicht ihrer Bedeutung entsprechend gedruckt (z.B. das Wort „grün“ ist in „rot“ geschrieben). Der Proband wird gebeten, nicht das Farbwort vorzulesen, sondern die Farbe der Schrift zu benennen. Im Gehirn entsteht aufgrund dieser Nichtübereinstimmung ein Konflikt, weshalb die Bearbeitungszeit in diesem Teil deutlich ansteigt. Man spricht vom „Stroop-Effekt“. Für diesen dritten Teil muss der Proband aufmerksamer und konzentrierter sein, um bewusst das automatische Lesen der Wörter zu unterdrücken und die Farbe benennen zu können.

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest setzt sich aus 14 einzelnen Aufgaben zur Ermittlung der semantischen und formallexikalischen Wortflüssigkeit zusammen und gibt Hinweise auf die allgemeine Fähigkeit zum Lösen offener Probleme [118].

Der Proband erhält 60 Sekunden Zeit, um so viele Wörter wie möglich, die mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben beginnen (z.B. S-Wörter, P-Wörter, M-, etc.) oder einer bestimmten Kategorie (z.B. Vornamen, Tiere, Lebensmittel, etc.) zuzuordnen sind, aufzuzählen. Die Anzahl der genannten Wörter wird notiert. Es werden nur deutsche Wörter gezählt, wobei Mehrfachnennungen desselben Wortstammes nur einmal gezählt werden (z.B. Sonne, Sonnenblume, Sonnenbank, etc.). Der Anspruch erhöht sich bei den jeweiligen Kategorienwechseln. Innerhalb derselben Zeitvorgabe sollen nun Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „G“ und Wörter mit „R“ (bzw. „H-“ und „T-Wörter“) abwechselnd genannt werden. Der semantische Wechsel erfordert eine alternierende Nennung von „Sportarten“ und „Früchten“ (bzw. „Kleidungsstück“ und „Blumen“). Insbesondere bei den

Kategorienwechseln zeigt sich die Fähigkeit zu divergentem, also kreativem, flüssigem und flexiblem Denken.

6. Fragebogenassessment

Am Ende der Testbatterie bekamen die Probanden mehrere Fragebögen, mit der Bitte diese auszufüllen und per Post wieder zurückzusenden. Die Bögen dienten zur Erfassung von depressiver Symptomatik (BDI) [119], Angstzuständen (STAI-G) [120], des aktuellen Gemütszustandes (PANAS) [121], gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-12) [122] und zur Selbstbeurteilung des Ernährungs- und Aktivitätsverhaltens (FKDS) [123]. Das Fragebogenassessment war nicht Bestandteil der statistischen Analyse dieser Arbeit und wurde daher nicht näher beschrieben.

7. Composite-Scores

Um die Ergebnisse der neurokognitiven Tests untereinander vergleichbar zu machen, wurden die entsprechenden Testergebnisse in zusammengesetzte z-transformierte Scores zusammengefügt. Die kognitiven Testergebnisse zu Beginn der Studie und nach sechs Monaten (bzw. zwölf Monaten) wurden zusammengetragen, um Mittelwert und die Standardabweichung (SD) für jeden Test zu berechnen. Anschließend wurden für die entsprechenden neuropsychologischen Domänen: Gedächtnis, Exekutivfunktion und sensomotorische Geschwindigkeit Composite Scores gebildet. Diese setzen sich aus den Ergebnissen mehrerer Testverfahren zusammen, welche die Funktion der entsprechenden Domäne abprüfen. Angelehnt an die Studie von van de Rest et al. von 2008 wurden die Composite Scores wie folgt berechnet [124].

Der Composite Score für „Gedächtnis“ wurde aus den Ergebnissen des VLMT und der Zahlenspanne rückwärts berechnet. Die in die Berechnung eingehenden Werte des VLMT sind: das sofortige Lernergebnis (Dg1), der verzögerte Abruf (Dg7) und die als richtig wiedererkannten Wörter (W-F).

Gedächtnis =

$$\frac{[Z(Dg1) + Z(Dg7) + Z(W - F) + Z(digit\ span\ rw)]}{4}$$

Der Composite Score für die Exekutivfunktionen wurde aus den Ergebnissen des RWT, des FWIT und des TMT berechnet. Die erhobenen Werte des RWT für semantische und

formalexikalisches Wortflüssigkeit werden über die Kategorien „Tiere“ und „S-Wörter“ abgebildet.

Exekutivfunktion =

$$\frac{[Z(\text{RWT Tiere}) + Z(\text{RWT "S"}) + -Z\left(\text{FWIT } \frac{\text{part 3} - (\text{part 1} + \text{part 2})}{2}\right) + -Z\left(\text{TMT } \frac{\text{TMT B} - \text{TMT A}}{\text{TMT A}}\right)]}{4}$$

Ein Composite Score für sensomotorische Geschwindigkeit wurde aus dem TMT A sowie part 1 und part 2 des FWIT wie folgt berechnet.

Sensomotorische Geschwindigkeit =

$$\frac{[-Z(\text{TMT A}) + -Z(\text{FWIT part 1}) + -Z(\text{FWIT part 2})]}{3}$$

8. Kovariaten

Das Alter der Probanden zeigt eine deutlich negative Korrelation mit der Lernleistung ($r = -0.405$, $p = 0.001$), dem verzögerten Abruf ($r = -0.401$, $p = 0.001$), der Gedächtniskonsolidierung ($r = 0.359$, $p = 0.001$) und dem Wiedererkennen ($r = -0.378$, $p = 0.001$) sowie dem für Gedächtnis gebildeten Composite Score ($r = -0.374$, $p = 0.001$). Obwohl das Alter der Probanden in die Berechnung der kardiovaskulären Risikoscores mit eingeht, wurde es dennoch als Kovariate eingesetzt, da auch die Ergebnisse der Gedächtnistests mit dem Alter in Zusammenhang stehen.

Hinsichtlich der Bildungszeit zeigt sich eine deutliche Korrelation mit der Lernleistung ($r = 0.306$, $p = 0.005$), dem verzögerten Abruf ($r = 0.369$, $p = 0.001$), der Gedächtniskonsolidierung ($r = -0.313$, $p = 0.004$) und dem Wiedererkennen ($r = 0.232$, $p = 0.036$) sowie dem für Gedächtnis gebildeten Composite Score ($r = 0.373$, $p = 0.001$). Außerdem mit der Zahlenspanne rw ($r = 0.277$, $p = 0.012$), dem MWT ($r = 0.331$, $p = 0.003$), dem RWT für S-Wörter ($r = 0.363$, $p = 0.001$) und dem RWT für G-R-Wechsel ($r = 0.271$, $p = 0.014$). Ferner zeigt sich ein negativer Zusammenhang zur Bearbeitungszeit des TMT-B ($r = -0.239$, $p = 0.032$).

Aufgrund multipler Zusammenhänge zwischen kognitiven Testverfahren und dem Alter bzw. der Bildungszeit der Probanden wurden beide Parameter in der ANOVA konsequent als Kovariaten eingesetzt.

9. Statistische Analysen

Zur statistischen Analyse der Studiendaten wurde das Programm IBM SPSS Statistics 23 verwendet. Alle Parameter wurden zur Baseline (T1) sowie nach sechs (T2) und nach zwölf Monaten (T3) erhoben. Zunächst wurden alle Daten auf Normalverteilung geprüft. Lag die Schiefe dabei zwischen +1 und -1 wurde von einer Normalverteilung ausgegangen. Lag keine Normalverteilung vor, wurden die Daten mit nicht parametrischen Tests ausgewertet bzw. eine Rangtransformation durchgeführt.

Bei der Sichtung der Daten fiel auf, dass es im TMT Teil B zur T1 einen Probanden gab, der zur Lösung der Aufgabe extrem viel länger benötigte, als die Anderen. Konkret befand sich dieser Proband mit seinem Ergebnis 6,2 Standardabweichungen über dem Mittelwert und stellte somit einen Ausreißer dar. Deshalb wurde Dieser sowohl im TMT Teil B als auch im Composite Score für Exekutivfunktionen, in den der Wert des TMT-B mit eingeht, aus der Analyse ausgeschlossen.

In einem ersten Schritt wurden die demographischen Daten der Studienkohorte dargestellt und geprüft, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich relevanter Variablen (z.B. Geschlechterverteilung, Alter, Intelligenz, BMI, Begleiterkrankungen) signifikant unterschieden. Dies erfolgte bei normalverteilten Daten mittels unabhängiger T-Tests und bei nicht normal verteilten Daten mittels Mann-Whitney-U-Tests. Für Nominale Daten, wie der Verteilung der Geschlechter oder der Begleiterkrankungen, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei einer erwarteten Häufigkeit < fünf wurde mit dem exakten Test nach Fisher gerechnet.

Als nächstes wurde in einer Querschnittanalyse aller Probanden (inklusive der Drop-Outs) untersucht, ob kardiovaskuläre Risikoprofile mit den kognitiven Composite Scores in Zusammenhang stehen (**Hypothese 1**) und sekundär inwieweit die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren mit den kognitiven Testergebnissen korrelieren. Um dies zu untersuchen, wurden bivariate Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman bei nicht normalverteilten Daten ermittelt.

Anschließend wurden die KVRP, KVRF, Kognitiven Scores bzw. neuropsychologischen Testergebnisse in einer Längsschnittanalyse verglichen, um Veränderungen über die Zeit zwischen den Gruppen aufzuzeigen (**Hypothese 2**). Für diese Analyse wurde eine ANOVA mit Messwiederholung (Gruppe x Zeit Interaktionen) über die drei Untersuchungszeitpunkte gerechnet und die Kovariaten „Alter“ und „Bildungszeit“ mit eingesetzt. Lag eine Verletzung

der Sphärizität vor, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade durchgeführt. Als Maß für die Effektstärke wird η^2 (partielles Eta-Quadrat) angegeben. Sekundär wurde dies ebenfalls für die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren und die kognitiven Einzeltests betrachtet. Zur genaueren Analyse der postoperativen Veränderungen in der Interventionsgruppe über die Zeit wurde post-hoc für normalverteilte Daten mit verbundenen t-Tests und für schief verteilte Daten mit Wilcoxon-Rang-Tests gerechnet. Hierfür wurden zum einen der Unterschied zwischen T1 und T2 und zum anderen der Unterschied zwischen T1 und T3 auf Signifikanz getestet.

Den Abschluss der statistischen Analyse bildet eine Korrelationsanalyse in der Interventionsgruppe. Hier sollte geprüft werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen im Risikoprofil und Veränderungen in den kognitiven Composite Scores postoperativ gibt (**Hypothese 3**). Die Berechnung wurde nur für die Interventionsgruppe durchgeführt. Das Signifikanz-Niveau wurde bei allen Analysen bei $p = 0,05$ (zweiseitig) festgelegt. Signifikante p-Werte wurden zur besseren Übersicht in allen Tabellen fett gedruckt.

III Ergebnisse

Zunächst wird in einer Querschnittanalyse der Frage nachgegangen, ob das kardiovaskuläre Risiko (gemessen mittels FRS und PROCAM) mit der neurokognitiven Leistung (gemessen mittels Composite Scores) der Probanden in Zusammenhang steht (**Hypothese 1**). Anschließend folgt eine Längsschnittanalyse über die drei Untersuchungszeitpunkte im Gruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoprofile und neurokognitiver Leistung (**Hypothese 2**). Den Abschluss der statistischen Analyse stellt die Prüfung des Zusammenhangs zwischen Veränderungen im Risikoprofil und den kognitiven Scores dar (**Hypothese 3**).

1. Querschnittanalyse (N = 82)

Für die Querschnittanalyse werden alle Probandendaten zur T1 herangezogen inklusive der Drop-Outs, dabei soll **Hypothese 1**, ob ein Zusammenhang des KVRP mit der Kognition besteht, geprüft werden.

Korrelation kardiovaskulärer Risikoprofile und Kognition

Tabelle 5 zeigt die Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman der kardiovaskulären Risikoprofile (FRS und PROCAM) zu den Composite-Scores für Gedächtnis, Exekutivfunktion und sensomotorischer Geschwindigkeit zum Untersuchungszeitpunkt T1. Sekundär wurde zum einen eine Assoziation der kardiovaskulären Risikoprofile mit einzelnen kognitiven Testergebnissen untersucht und zum anderen geschaut, ob und wie die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren mit den kognitiven Testergebnissen in Zusammenhang stehen. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient „r“ nach Person bzw. Spearman (auf 2 Stellen gerundet). Der p-Wert befindet sich in Klammern.

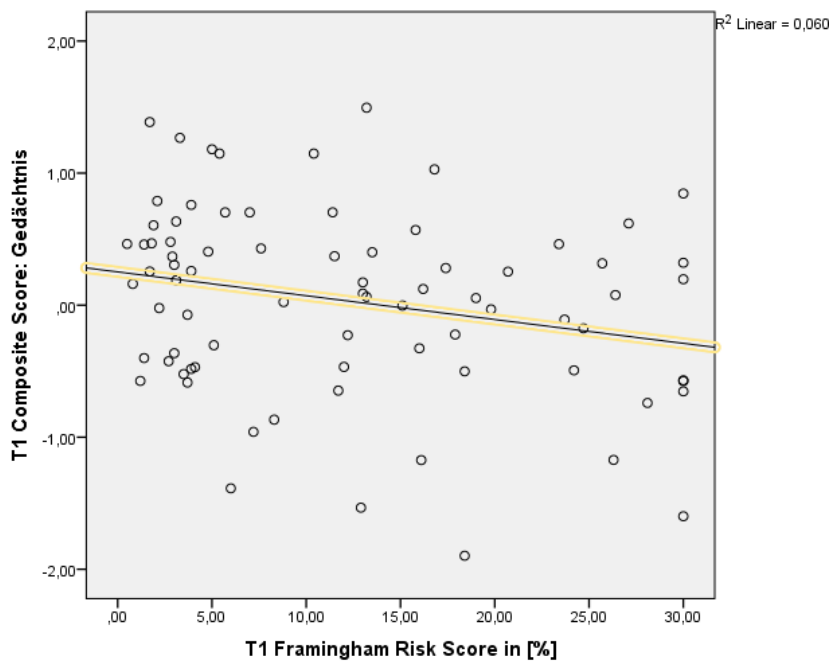
Tabelle 5: Bivariate Korrelationen des KVRP zur Kognition zum Zeitpunkt T1 (Hypothese 1).

	<i>Kognitionstests</i>										
	<i>Composite Scores</i>			<i>Gedächtnis</i>				<i>Exekutivfunktion</i>			
	Gedächtnis	Exekutivfunktion	Sensomot. Geschw.	Dg1-Dg5	Dg7	Dg5-Dg7	W-F	Digit bw	TMT-A	TMT-B	FWIT part3
<i>KV- Risikoprofile</i>											
FRS (%)	-.25 (.030)	.01 (.905)	-.10 (.383)	-.43 <.001	-.37 (.001)	.28 (.013)	-.20 (.081)	-.00 (.980)	.24 (.034)	.45(<.001)	.10 (.371)
Procam (Punkte)	-.14 (.243)	.02 (.868)	-.06 (.598)	-.38 (.001)	-.20 (.090)	.02 (.875)	-.05(.694)	.03(.797)	.20 (.105)	.42 (<.001)	.16 (.178)
<i>KV-Risikofaktoren</i>											
BMI (kg/m ²)	.03 (.824)	-.27 (.020)	-.02 (.847)	.07 (.533)	-.06 (.581)	.03 (.822)	.08 (.451)	-.07 (.555)	.08 (.468)	.08 (.500)	.23 (.039)
Syst. BP (mmHg)*°	-.06 (.583)	-.10 (.394)	-.09 (.434)	-.15 (.202)	-.07 (.540)	-.04 (.758)	-.00 (.982)	-.02 (.873)	.05 (.636)	.26 (.025)	.29 (.011)
Diastol. BP (mmHg)	-.14 (.216)	.03 (.802)	-.10 (.369)	-.15 (-186)	-.04 (.721)	-.07 (.552)	-.03 (.794)	-.02 (.842)	-.01 (.923)	.20 (.076)	.36 (.001)
IMD Carotis links	-.17 (.147)	-.10 (.399)	-.32(.005)	-.22 (.058)	-.24 (.038)	.15 (.181)	-.24 (.037)	-.06 (.617)	.26(.024)	.30 (.008)	.08 (.471)
IMD Carotis rechts	-.05 (.684)	.06 (.602)	-.19 (.098)	-.10 (.390)	-.07 (.523)	.06 (.606)	-.11 (.349)	.08 (.480)	.30 (.009)	.18 (.119)	-.07 (.525)
<i>Laborwerte</i>											
Nü BZ (mg/dl)	.05 (.687)	.09 (.450)	-.15 (.183)	-.04 (.757)	.10 (.355)	-.21 (.055)	.19 (.097)	.03 (.781)	.15 (.173)	.29 (.010)	.13 (.258)
HbA1c (%)	-.15 (.176)	.01 (.928)	-.12 (.289)	-.22 (.053)	-.15 (.173)	.07 (.561)	.08 (.455)	-.16 (.166)	.20 (.071)	.32 (.004)	.11 (.346)
Cholesterin (mg/dl)	-.10 (.394)	.04 (.719)	.07 (.565)	-.14 (.204)	-.10 (.382)	.134 (.229)	.01 (.942)	-.06 (.602)	.06 (.625)	.10 (.394)	-.13 (.260)
LDL (mg/dl)	-.04 (.695)	.05 (.667)	.06 (.594)	-.10 (.379)	-.06 (.592)	.07 (.517)	.07 (.557)	.02 (.840)	-.03 (.815)	.08 (.464)	-.12 (.300)
HDL (mg/dl)	-.11 (.340)	-.04 (.742)	.02 (.885)	-.004(.973)	-.11 (.344)	.25 (.025)	-.16 (.164)	-.11 (.348)	.04 (.744)	.05 (.659)	-.02 (.860)
TAG (mg/dl)	-.09 (.447)	.03 (.812)	.09 (.441)	-.12 (.297)	-.06 (.603)	-.04 (.698)	.01 (.959)	.03 (.774)	.01 (.998)	-.03 (.772)	-.05 (-632)

Abk.: Dg = Durchgang, Dg1-Dg5 = Lernleistung, Dg 7 = verzögerter Abruf, Dg5-Dg7 = Gedächtniskonsolidierung, W-F = richtig wiedererkannte Wörter, bw = backwards (engl.), TMT = Trail-Making-Test (engl.), FWIT = Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop, KV = kardiovaskulär, FRS = Framingham Risiko Score, PROCAM = prospective kardiovaskular münster score, BMI = Body-Mass-Index, Köfett = Körperfett, syst. = systolisch, diastol. = diastolisch, BP = blood pressure (engl.), IMD = Intima-Media-Dicke, Nü = nüchtern, BZ = Blutzucker, LDL = low-density-lipoprotein, HDL = high-density-lipoprotein, TAG = Triglyceride.

Das kardiovaskuläre Risikoprofil gemessen mittels FRS zeigte eine signifikante negative Korrelation zum Composite Score für Gedächtnis ($r = -0.25$, $p = 0.030$), wie Abbildung 2 graphisch darstellt. Das Streudiagramm veranschaulicht diesen Zusammenhang, dass Personen mit einem höheren kardiovaskulären Risiko schlechtere Gedächtnisfunktionen aufweisen. Es konnten keine weiteren signifikanten Zusammenhänge mit den anderen Composite-Scores ermittelt werden, auch nicht für den PROCAM Score (siehe Tabelle 5).

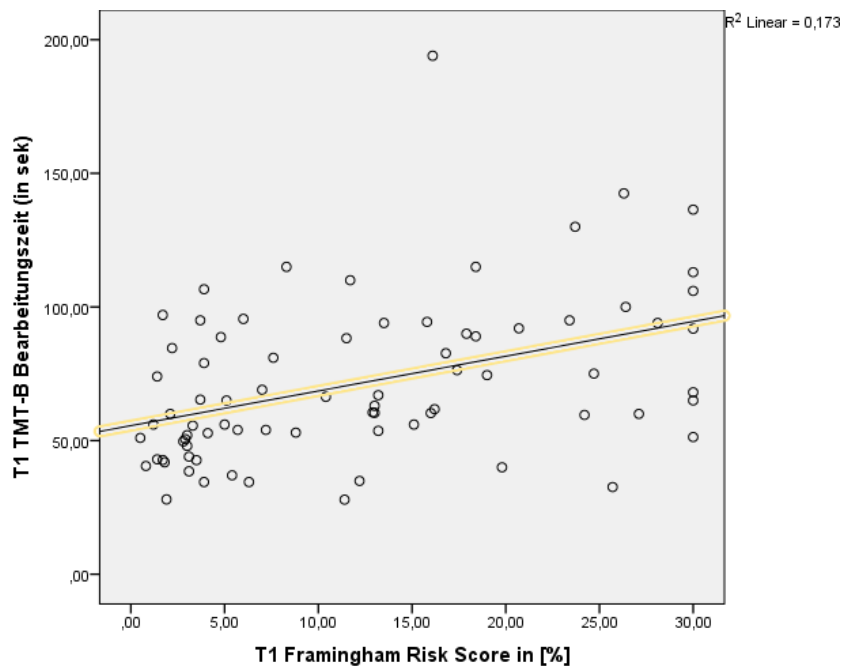
Abbildung 2: Abhängigkeit des Composite Scores für Gedächtnis vom FRS [%] - Streudiagramm



Bei der sekundären Betrachtung der KVRP mit einzelnen kognitiven Testergebnissen zeigten sich signifikante negative Korrelationen des FRS zu Leistungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, wie Tabelle 5 veranschaulicht. Es fiel auf, dass die stärksten Korrelationen zur Lernleistung ($r = -0.43$, $p < 0.001$) und zum verzögerten Abruf ($r = -0.37$, $p < 0.001$) bestanden. Dies bedeutet, dass bei erhöhtem FRS sowohl die Lernleistung als auch das deklarative Langzeitgedächtnis der Probanden abnehmen.

Desweiteren konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem FRS und der Bearbeitungszeit im TMT-A ($r = 0.24$, $p = 0.034$) und TMT-B ($r = 0.45$, $p < 0.001$) als Tests für exekutive Funktionen beobachtet werden. Wie Abbildung 3 veranschaulicht, war ein höherer FRS mit einer langsameren Bearbeitungszeit im TMT-B assoziiert und demnach mit einer schlechteren Exekutivfunktion. Es konnten keine weiteren Korrelationen der Tests für Exekutivfunktion, Konzentration oder Sprache mit dem FRS ermittelt werden.

Abbildung 3 Abhängigkeit der Bearbeitungszeit im TMT-B [Sek.] vom FRS [%] - Streudiagramm



Das KVRP gemessen mithilfe des PROCAM zeigte ebenfalls zwei signifikante Korrelationen vergleichbar zum FRS. So zeigte sich einerseits eine starke negative Korrelation zur Lernleistung ($r = -0,38$, $p = 0,001$). Andererseits war eine positive Korrelation zur Bearbeitungszeit des TMT Teil B ($r = 0,42$, $p < 0,001$) zu beobachten.

Bei der Einzelanalyse der KVRF als Bestandteile der kardiovaskulären Risikoprofile zeigte sich zudem, dass auch ein erhöhter Blutdruck (TMT-B, FWIT), erhöhte Blutzuckerwerte (TMT-B) und die IMD der Arteria Carotis (TMT-A + B) mit schlechteren Testergebnissen für exekutive Funktionen in Zusammenhang standen. Ein Zusammenhang zwischen den Cholesterinwerten und den kognitiven Tests konnte nur bezüglich des HDL-Wertes ($r = 0,25$, $p = 0,025$) gezeigt werden. Bei einem erhöhten HDL-Cholesterin kam es zu schlechteren Ergebnissen in der Gedächtniskonsolidierung.

2. Längsschnittanalyse (N = 55)

Die Längsschnittanalyse soll in einem Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigen, ob sich kardiovaskuläres Risikoprofil, Gedächtnis und Exekutivfunktion sechs bzw. zwölf Monate nach einer bariatrischen Operation signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden (**Hypothese 2**). Sekundär soll betrachtet werden, ob es in der Interventionsgruppe postoperativ zu Veränderungen von KVRP, Gedächtnis und Exekutivfunktion kommt, welche im Gruppenvergleich nicht deutlich wurden.

Gruppenvergleich zum kardiovaskulären Risikoprofil über die Zeit (ANOVA)

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der ANOVA zum Gruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu sehen. In den beiden letzten Spalten sind die p-Werte und die jeweilige Effektstärke der „Gruppe x Zeit“ Interaktion über die Zeit dargestellt. Für die ANOVA wurden die Kovariaten „Alter“ und „Bildungszeit“ konsequent eingesetzt. Signifikante Änderungen werden zur besseren Veranschaulichung fettgedruckt abgebildet. Schief verteilte Werte wurden für die ANOVA zuvor rangtransformiert.

Um zu erkennen, wie sich die besagten Parameter in Interventions- bzw. Kontrollgruppe konkret verändern, wurden die Mittelwerte der jeweiligen Parameter zur T1 sowie 6 Monate (T2) und 12 Monate (T3) postoperativ für beide Gruppen angegeben. Die Standardabweichung befindet sich in Klammern. So veranschaulicht Tabelle 6 auch die Entwicklung von medizinischen Daten, kardiovaskulären Risikoprofilen und Risikofaktoren, ebenso wie die Veränderung in den kognitiven Composite Scores sowie den Einzeltests über die 3 Untersuchungszeitpunkte hinweg. Dabei sind unter p^1 die p-Werte zwischen der ersten und der zweiten Testung (T1-T2) und unter p^2 zwischen der ersten und der dritten Testung (T1-T3) der T-Tests bzw. Wilcoxon-Rang-Tests für die Interventions- bzw. Kontrollgruppe angegeben.

Tabelle 6: Veränderungen von KVRP, KVRF und kognitiver Leistungsfähigkeit zwischen und innerhalb IG und KG (Hypothese 2).

	Innerhalb der Gruppe										Zwischen den Gruppen	
	Interventionsgruppe N = 29 (T1,T2), N = 24 (T3)					Kontrollgruppe N = 19 (T1,T2), N = 16 (T3)					Gruppe x Zeit Interaktion	
	T1 MW(±SD)	T2 MW(±SD)	T3 MW(±SD)	p ¹	p ²	T1 MW(±SD)	T2 MW (±SD)	T3 MW (±SD)	p ¹	p ²	p ³	η _p ²
<i>KV-Risikoprofile</i>												
FRS (%)	14.1 ^a (10.8)	10.5 ^a (9.3)	8.4 ^b (8.2)	<.001	<.001	15.6 (9.7)	12.5 (8.1)	15.5 (8.5)	.097	.944	.021	.121
Procam (P.)	27.6 ^c (19.4)	21.7 ^c (18.9)	14.3 ^d (14.6)	.014	.001	26.8 (18.6)	26.7 (17.9)	28.2 (18.5)	.834	.780	.039	.126
<i>KV-Risikofaktoren</i>												
BMI (kg/m ²)	50.0 ^c (7.6)	39.3 ^c (7.9)	36.2 (8.7)	<.001	<.001	44.2 (5.4)	44.6 (5.3)	46.0 (6.4)	.344	.109	< .001	.457
Sys. BP(mmHg)*°	135.7 ^a (17.3)	125.8 ^a (13.2)	126.6 ^b (14.5)	.001	.032	136.1 ⁱ (15.4)	132.0 ⁱ (15.2)	135.6 ^j (12.1)	.163	.693	.070	.080
Dia. BP(mmHg)	88.8 ^a (11.8)	82.5 ^a (11.5)	85.0 ^b (9.1)	.002	.051	91.4 ⁱ (14.6)	87.9 ⁱ (11.1)	88.8 ⁱ (15.3)	.212	.418	.203	.038
IMD Carotis links	643.6 ^c (106.5)	641.4 ^c (122.9)	653.8 ^f (110.6)	.929	.731	633.2 ^f (68.4)	627.1 ^f (95.8)	619.2 ^j (58.3)	.755	.278	.755	.010
IMD Carotis rechts	625.0 ^c (71.3)	604.4 ^c (108.8)	640.0 ^d (131.7)	.405	.595	630.1 ^f (86.6)	603.2 ^f (89.2)	613.2 ^j (68.4)	.327	.338	.746	.010
<i>Laborwerte</i>												
Nü BZ (mg/dl)	118.6 (40.0)	106.2 (25.1)	100.0 (11.7)	.090	.040	117.2 ^k (36.4)	117.9 ^k (21.0)	124.1 ^l (29.7)	.712	.432	.005	.149
HbA1c (%)	6.3 (1.1)	5.9 (1.2)	5.7 (0.8)	<.001	<.001	6.2 ⁱ (0.8)	5.9 ⁱ (0.7)	6.0 ⁱ (0.6)	.047	.254	.727	.009
Cholesterin(mg/dl)	195.8 (38.7)	187.2 (38.5)	189.7 (36.8)	.191	.407	194.4 ⁱ (37.0)	187.4 ⁱ (34.8)	199.4 ^l (35.9)	.367	.540	.535	.018
LDL (mg/dl)	121.9 (32.0)	117.8 (32.9)	115.9 (31.5)	.435	.282	125.7 ⁱ (29.3)	118.8 ⁱ (30.9)	130.4 ^l (30.9)	.367	.432	.239	.041
HDL (mg/dl)	48.7 (11.0)	49.6 (10.7)	54.0 (16.0)	.585	.008	46.9 ⁱ (14.3)	47.4 ⁱ (12.2)	50.3 ^l (13.3)	.757	.089	.502	.020
TAG (mg/dl)	169.7 (82.5)	123.4 (42.3)	145.5(142.6)	.005	.033	156.8 ⁱ (57.5)	160.0 ⁱ (73.9)	148.4 ^l (47.0)	.793	.712	.518	.015
Leukozyten (n/l)	7.6 (2.3)	7.1 (1.8)	6.1 ^q (1.5)	.089	<.001	7.9 ⁱ (1.9)	8.0 ⁱ (1.7)	8.4 ^l (1.9)	.609	.034	< .001	.249
hsCRP (pg/ml)	13.0 (12.2)	7.2 (8.1)	3.4 ^q (3.3)	.001	<.001	8.5 ⁱ (6.7)	8.1 ⁱ (5.8)	8.3 ⁱ (5.4)	.758	.691	.051	.101

TNF-alpha(pg/mL)	10.3 ^c (4.0)	8.3 ^c (3.4)	8.6 ^g (4.6)	.003	.001	7.7 ⁱ (2.1)	7.3 ⁱ (2.1)	7.8 ⁱ (2.1)	.210	.286	.103	.079
IL-6 (pg/mL)	3.7 ^c (1.7)	2.7 ^c (1.1)	2.4 ^g (0.8)	.001	.001	2.9 ⁱ (1.0)	3.1 ⁱ (1.2)	3.3 ⁱ (1.2)	.637	.294	.268	.038
Fibrinogen	4.2 ^m (0.9)	4.0 ^m (0.8)	3.7 ^b (0.6)	.199	.002	3.5 ⁱ (0.9)	3.3 ⁱ (0.7)	3.3 ⁱ (0.7)	.342	.298	.113	.070
Composite Scores												
Gedächtnis	-0.27 ^c (0.8)	-0.11 ^c (0.8)	-0.19 ^g (0.7)	.241	.453	0.05 (0.7)	0.10 (0.7)	0.11 (0.7)	.807	.580	.945	.002.
Exekutivfunktion	-0.11 ^g (0.6)	-0.17 ^g (1.1)	0.15 ^d (1.4)	.761	.778	0.82 ^f (3.0)	0.14 ^f (0.7)	-0.02 ^j (0.8)	.879	.100	.232	.051
Sensomotor.Gesch.	-0.01 (0.8)	0.06 (0.7)	0.13 (0.7)	.525	.083	-0.22 (0.8)	-0.17 (0.8)	0.03 (0.6)	.790	.071	.414	.022
Gedächtnis												
Dg1-Dg5 (A.)	53.5 (10.2)	56.6 (10.5)	55.6 (10.3)	.030	.079	57.1 (9.2)	59.0 (6.6)	58.9 (9.9)	.257	.427	.729	.009
Dg7 (A.)	11.2 (2.9)	11.4 (3.4)	11.6 (3.4)	.737	.274	11.7 (3.1)	12.6 (2.7)	12.6 (2.1)	.325	.188	.449	.022
Dg5-Dg7 (A.)	1.8 (1.9)	1.9 (2.1)	1.5 (2.1)	.655	.358	2.1 (2.2)	1.3 (2.3)	1.1 (1.3)	.319	.016	.051	.079
W-F (A.)	12.9 (2.9)	13.1 (2.5)	13.0 (2.1)	.545	.698	13.4 (2.0)	13.3 (1.6)	14.4 (5.5)	.916	.779	.785	.003
Exekutivfunktion												
TMT-A (sek.)	30.3 (11.8)	28.5 (8.0)	28.8 (10.4)	.524	.134	35.3 (11.8)	35.7 (13.4)	30.2 (8.1)	.968	.010	.026	.096
TMT-B (sek.)	69.6 ^r (24.7)	63.1 ^r (15.5)	71.7 ^r (31.6)	.207	.935	80.5 ^f (34.8)	79.9 ^f (30.3)	81.9 (39.6)	.586	.438	.013	.124
Digit Span bw (A.)	6.5 (1.9)	7.0 (2.0)	6.1 (1.6)	.267	.467	7.6 (2.1)	7.4 (2.4)	7.3 (1.8)	.763	.817	.708	.010
FWIT part 3 (sek.)	87.5 (21.9)	77.5 (19.7)	81.8 (17.2)	.002	.039	90.2 (24.7)	87.4 (20.4)	87.5 (24.5)	.375	.277	.065	.073
RWT „G-R“ (A.)	14.7 (3.5)	14.1 (3.7)	13.6 ⁿ (2.6)	.416	.322	13.5 (4.1)	14.7 (3.5)	13.9 (4.0)	.119	.361	.162	.052

Abk: T1 = erste Testung, T2 = zweite Testung, T3 = dritte Testung, MW = Mittelwert, SD = Standard deviation (engl.), KV = kardiovaskulär, FRS = Framingham Risiko Score, PROCAM = prospective kardiovaskular münster score, P. = Punkte, BMI = Body-Mass-Index, syst. = systolisch, diastol. = diastolisch, BP = blood pressure (engl.), IMD = Intima-Media-Dicke, Nü = nüchtern, BZ = Blutzucker, LDL = low-density-lipoprotein, HDL = high-density-lipoprotein, TAG = Triglyceride, CRP-hs = hoch sensitives C-reaktives Protein, TNF = Tumornekrosefaktor, IL-6 = Interleukin-6, j = ja (trifft zu), aHT = arterielle Hypertonie, DM = Diabetes Mellitus, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Dg = Durchgang, A. = Anzahl, bw = backwards (engl.), TMT = Trail-Making-Test (engl.), sek. = Sekunden, FWIT = Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest,.

¹ T-Test für verbundene Stichproben bzw. Wilcoxon-Rang-Tests (T1-T2). ² T-Tests für verbundene Stichproben bzw. (T1-T3) bzw. Wilcoxon-Rang-Tests. ³ ANOVAs mit Messwiederholung

Aus technischen Gründen sind einige Daten nicht bei allen Probanden vollständig vorhanden. Vor allem kam es dazu, wenn Daten nicht aufgezeichnet oder nicht eingegeben wurden. Die in die Analyse eingehende Probandenanzahl ist, wie folgt mit Lettern markiert: ^a n = 27, ^b n = 21, ^c n = 24, ^d n = 19, ^e n = 28, ^f n = 18, ^g n = 23, ^h n = 25, ⁱ n = 17, ^j n = 15, ^k n = 16, ^l n = 14, ^m n = 20, ⁿ n = 22, ^o n = 13, ^p n = 11, ^r n = 27, ^t n = 22.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoprofile erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Sowohl für den FRS ($F(2, 60) = 4.1, p = 0.02, \text{partielles } \eta^2 = 0.12$) als auch für den PROCAM Score ($F(2, 54) = 3.9, p = 0.04, \text{Effektstärke} = 0.13$) konnte eine signifikante Interaktion zwischen beiden Gruppen über die drei Messzeitpunkte festgestellt werden. Vergleiche hierfür Tabelle 6.

Die abgebildeten Balkendiagramme verdeutlichen den Verlauf des FRS (Abbildung 4) und des PROCAM Score (Abbildung 5) über den Zeitraum der drei Untersuchungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe graphisch. Postoperativ zeigte sich für die Probanden der Interventionsgruppe eine sukzessive Absenkung beider KVRP, wobei diese in der Kontrollgruppe annähernd gleich blieben oder sogar leicht angestiegen sind.

Abbildung 4: Verlauf des FRS zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (T1-T3) - Balkendiagramm

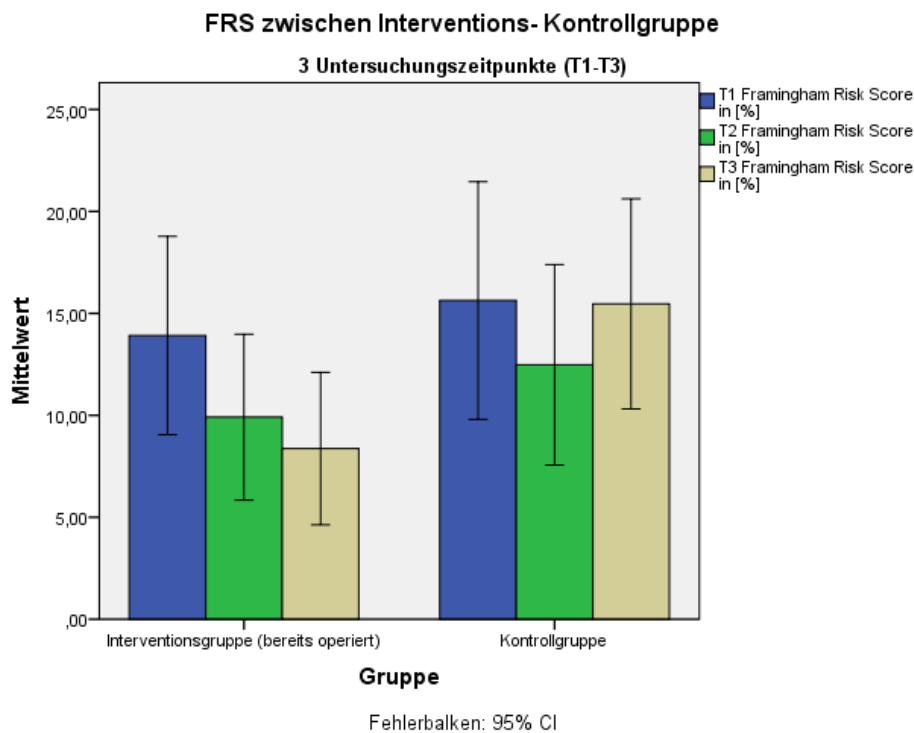
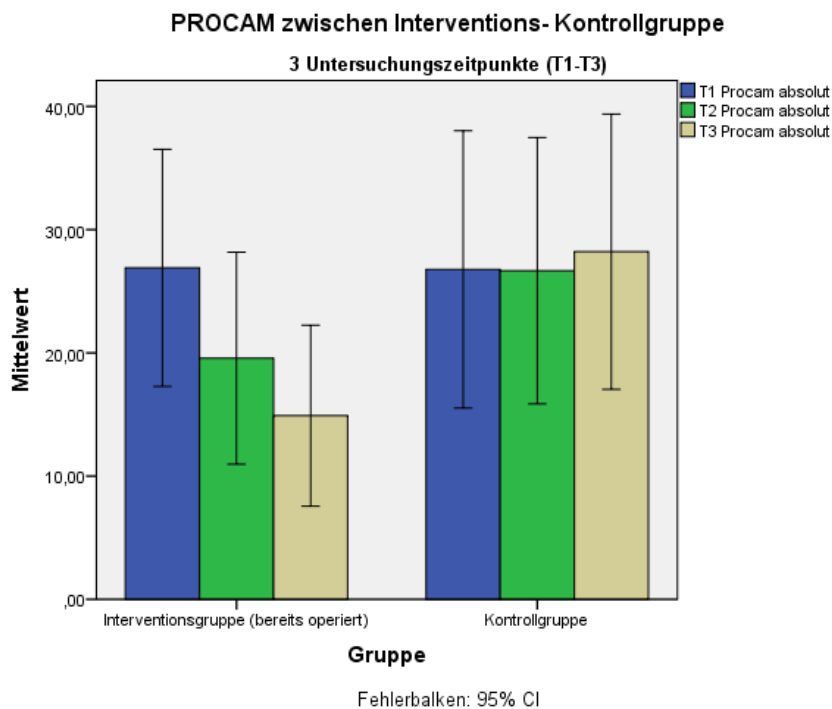


Abbildung 5: Verlauf des PROCAM zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (T1-T3) - Balkendiagramm



Tatsächlich zeigten die Probanden der Interventionsgruppe postoperativ bezüglich der KVRP eine deutliche Risiko-Reduktion. Der FRS reduzierte sich signifikant von seinem präoperativen Wert mit 14.1% (± 10.8) auf 10.5% (± 9.3) sechs Monate ($t(26) = 4.1$, $p < 0.001$) und weiter auf nur noch 8.4% (± 8.2) zwölf Monate postoperativ ($t(20) = 4.2$, $p < 0.001$). Damit sank das mittlere Risiko der IG vom moderaten in den niedrigen Risikobereich. Das absolute Risiko konnte innerhalb von zwölf Monaten um knapp 6,0 % gesenkt werden. Der PROCAM Score konnte sich in der Interventionsgruppe ebenfalls sowohl sechs ($t(23) = 2.7$, $p = 0.014$) als auch zwölf Monate ($t(18) = 3.9$, $p = 0.001$) postoperativ statistisch signifikant verbessern. Das absolute Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden, konnte nach einem Jahr um 13 Punkte reduziert werden. In der Kontrollgruppe blieben die KVRP nach sechs Monaten sowohl für den FRS ($t(15) = 1.8$, $p = 0.097$) als auch für den PROCAM Score ($t(15) = 0.2$, $p = 0.834$) annähernd konstant. Auch nach zwölf Monaten bildeten sich für FRS ($t(12) = 0.1$, $p = 0.944$) und PROCAM ($t(12) = -0.3$, $p = 0.780$) keine signifikanten Änderungen ab.

Beim Vergleich zwischen den Gruppen hinsichtlich einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren konnte für den BMI ($F(2,70) = 29.5$, $p < 0.001$, Effektstärke = 0.46) und den Nüchtern-Blutzucker ($F(2,66) = 5.8$, $p = 0.01$, partielles $\eta^2 = 0.15$) eine signifikante Interaktion zwischen Interventions- und Kontrollgruppe über die Zeit belegt werden. Die Veränderung

des BMI trat erwartungsgemäß zugunsten der Interventionsgruppe ein (Vgl. Tabelle 6). Wie Tabelle 6 zeigt, fiel der Nüchtern-Blutzucker in der Interventionsgruppe postoperativ von 118.6 (± 40.0) mg/dl auf 106.2 (± 25.1) mg/dl nach sechs ($U(29) = 1.7, p = 0.090$) und weiter auf 100.0 (± 11.7) mg/dl nach zwölf Monaten ($U(24) = 2.1, p = 0.040$). In der Kontrollgruppe war der Nüchtern-Blutzucker nach sechs Monaten bei 117.9 (± 21.0) mg/dl stabil geblieben ($U(16) = 0.4, p = 0.712$) und nach zwölf Monaten sogar auf 124.1 (± 29.7) mg/dl ($U(14) = 0.8, p = 0.432$) leicht angestiegen.

Bei den übrigen KVERF konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden, wobei beim Vergleich zwischen den Gruppen hinsichtlich einzelner Entzündungswerte sowohl für die Leukozyten-Anzahl ($F(2,66) = 11.0, p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.25$) als auch für das hs-CRP ($F(2,66) = 3.7, p = 0.05$, partielles $\eta^2 = 0.10$) jeweils eine signifikante Interaktion zwischen Interventions- und Kontrollgruppe über die Zeit belegt werden konnte. Konkret kam es nach zwölf Monaten zu einer leichten Reduktion der Leukozyten-Anzahl in der Interventionsgruppe, wobei die Kontrollgruppe im selben Zeitraum sogar einen leichten Anstieg erkennen ließ. Das hs-CRP halbierte sich in der Interventionsgruppe bereits sechs Monate postoperativ und sank auf 3.4 (3.3) pg/ml nach zwölf Monaten. In der Kontrollgruppe ließ das hs-CRP keine signifikante Änderung erkennen (Vgl. Tabelle 6).

Wenngleich im Gruppenvergleich für die übrigen KVERF und Entzündungswerte keine signifikante Interaktion zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte, traten in der Interventionsgruppe postoperativ signifikante Verbesserungen ein (Vgl. Tabelle 6). Im Einzelnen verbesserten sich Blutdruck, Langzeitblutzucker, HDL-Cholesterin und Triglycerid-Werte sowie einige Entzündungswerte. Bereits nach sechs Monaten konnten systolische ($t(26) = 3.9, p = 0.001$) und diastolische Blutdruckwerte ($t(26) = 3.4, p = 0.002$), der Langzeitblutzuckerwert ($U(29) = -3.9, p < 0.001$), die Triglyceride ($U(29) = -2.8, p = 0.005$), TNF-alpha ($U(28) = -3.0, p = 0.003$) und IL-6 ($U(28) = -3.3, p = 0.001$) signifikant gegenüber den präoperativen Werten gesenkt werden. Mit Ausnahme des diastolischen Blutdrucks konnten diese Verbesserungen auch nach zwölf Monaten aufrechterhalten werden, wie Tabelle 6 zeigt. Zusätzlich verbesserten sich der HDL-Cholesterinspiegel ($t(23) = -2.9, p = 0.008$) und das Fibrinogen ($t(20) = -3.5, p = 0.002$) signifikant.

Tabelle 6 verdeutlicht, dass es in der Kontrollgruppe zu keiner signifikanten Verbesserung der KVERF kam. Lediglich der HbA1c zeigte eine signifikante Abnahme nach sechs Monaten ($U(17) = -2.0, p = 0.047$), die nach zwölf Monaten ($U(14) = -1.1, p = 0.254$) allerdings nicht

mehr bestand. Tendenziell kam es im Verlauf eines Jahres eher zu Verschlechterungen, die sich allerdings, mit Ausnahme der Leukozyten-Anzahl ($t(13) = -2.4, p = 0.034$), als nicht signifikant erwiesen.

Es lässt sich festhalten, dass beim Vergleich zwischen den Gruppen über die drei Untersuchungszeitpunkte hinweg ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich beider KVRP, dem BMI, dem Nüchtern-Blutzucker und den Entzündungswerten Leukozyten-Anzahl und hs-CRP sichtbar wurde. Auch wenn sich bei den übrigen KVRP und Entzündungswerten kein signifikanter Gruppenunterschied erkennen ließ, konnten die Probanden der Interventionsgruppe durch die Operation alle kardiovaskulären Risikofaktoren bereits nach sechs Monaten signifikant reduzieren und diesen Status auch nach einem Jahr aufrechterhalten (mit Ausnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterins). Zudem kam es zu einer signifikanten Reduktion aller Entzündungswerte binnen eines Jahres. Die Probanden der Kontrollgruppe zeigten hingegen im besagten Zeitraum keine nachhaltigen Verbesserungen.

Gruppenvergleich zur neurokognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit (ANOVA)

Bei der Analyse der neurokognitiven Leistungsfähigkeit konnte in der ANOVA über die drei Messzeitpunkte bezüglich der erhobenen Composite-Scores kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. Weder für den Gedächtnis-Score ($F(2,70) = 0.1, p = 0.95$, Effektstärke = 0.002) noch für den Score für Exekutivfunktionen ($F(2,56) = 1.5, p = 0.23$, Effektstärke = 0.051) oder den Score für sensomotorische Geschwindigkeit ($F(2,72) = 0.81, p = 0.41$, Effektstärke = 0.022) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Auffallend sind bereits präoperativ bestehende schlechtere Composite-Scores in der Interventionsgruppe. Tabelle 6 zeigt, dass sich weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Veränderung in den 3 Composite-Scores, weder nach sechs noch nach zwölf Monaten, vollzog.

Bei sekundärer Betrachtung einzelner kognitiver Testergebnisse im Gruppenvergleich zeigte sich sowohl für TMT-A ($F(2,72) = 3.8, p = 0.03$, Effektstärke 0.096), als auch für TMT-B ($F(2,66) = 4.7, p = 0.01$, Effektstärke = 0.124) als Teilleistungen der Exekutivfunktion eine signifikante „Gruppe x Zeit“ Interaktion über die drei Untersuchungszeitpunkte hinweg. Bei genauerer Betrachtung im TMT-A wurde nach zwölf Monaten eine signifikante Verbesserung in der Kontrollgruppe deutlich. Die Bearbeitungszeit sank von 35.3 Sekunden (± 11.8) zur T1 auf 30.2 (± 8.1) Sekunden zur T3 nach zwölf Monaten ($U(16) = -2.6, p = 0.010$). In der Interventionsgruppe war im selben Zeitraum keine signifikante Verbesserung im TMT-A zu

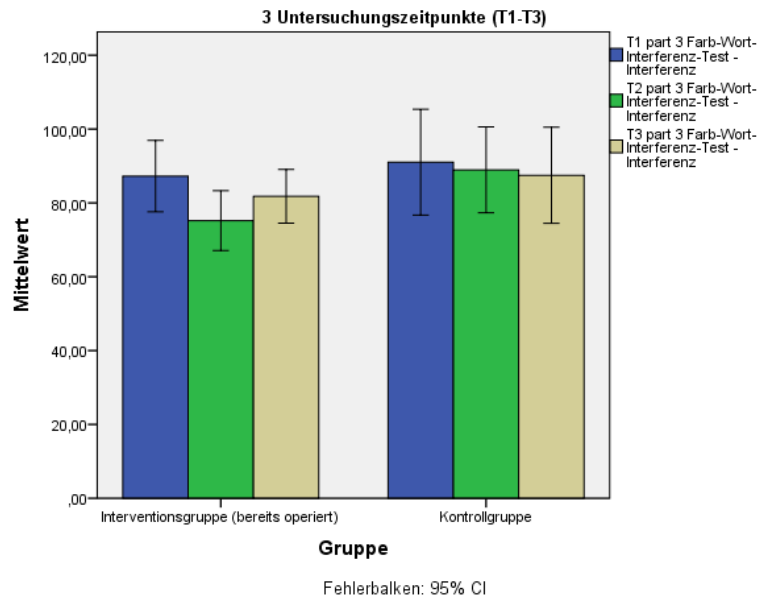
beobachten ($U(24) = -1.5, p = 0.134$). Für den TMT-B wurde beim Vergleich der Ergebnisse für Interventions- und Kontrollgruppe deutlich, dass sich die Bearbeitungszeit der Interventionsgruppe im TMT-B sechs Monate postoperativ um sechseinhalb Sekunden verbesserte, allerdings erreichte dies keine statistische Signifikanz ($U(27) = -1.3, p = 0.207$). Nach zwölf Monaten entsprach die Bearbeitungszeit im TMT-B in der Interventionsgruppe in etwa dem Ausgangswert. Die Kontrollgruppe zeigte keine relevanten Unterschiede, war aber insgesamt über alle drei Testungen hinweg um circa zehn Sekunden langsamer bei der Bearbeitung als die Interventionsgruppe. Zur genaueren Prüfungen wurden für TMT-B zwei getrennte ANOVAs gerechnet. Diese kamen zu dem Ergebnis, dass zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 und T2 eine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion ($F(1,41) = 5.3, p = 0.03$, Effektstärke 0.114) bestand, die sich allerdings zwischen den Zeitpunkten T1 und T3 nicht mehr nachweisen ließ ($F(1,34) = 0.1, p = 0.74$, Effektstärke 0.003).

Abgesehen von den Gruppenunterschieden über die Zeit hinweg, konnten sich die Probanden der Interventionsgruppe postoperativ in einzelnen kognitiven Testergebnissen verbessern, wie Tabelle 6 zeigt. So konnte eine signifikante Verbesserung der Lernleistung ($t(28) = -2.3, p = 0.030$) sechs Monate postoperativ verzeichnet werden. Allerdings erwies sich diese nach einem Jahr als nicht mehr signifikant ($t(23) = -1.8, p = 0.079$).

Zusätzlich zeigte sich sechs Monate postoperativ eine signifikante Verbesserung der exekutiven Funktionen im Stroop-Test ($t(28) = 3.49, p = 0.002$). Die Probanden erreichten eine zehn Sekunden schnellere Reaktionszeit. Diese konnte auch zwölf Monate postoperativ noch nachgewiesen werden ($t(23) = 2.20, p = 0.039$). Abbildung 6 veranschaulicht den Unterschied der exekutiven Funktionen zwischen den Gruppen operationalisiert mittels Stroop-Test über die Zeit. Bei Zusammenschau der übrigen kognitiven Testergebnisse zeigten sich keine weiteren signifikanten Verbesserungen der Testergebnisse in der Interventionsgruppe.

Abbildung 3: Verlauf des Stroop-Test zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (T1-T3) - Balkendiagramm

Interferenzleistung ("Stroop-Effekt") zwischen Interventions- und Kontrollgruppe



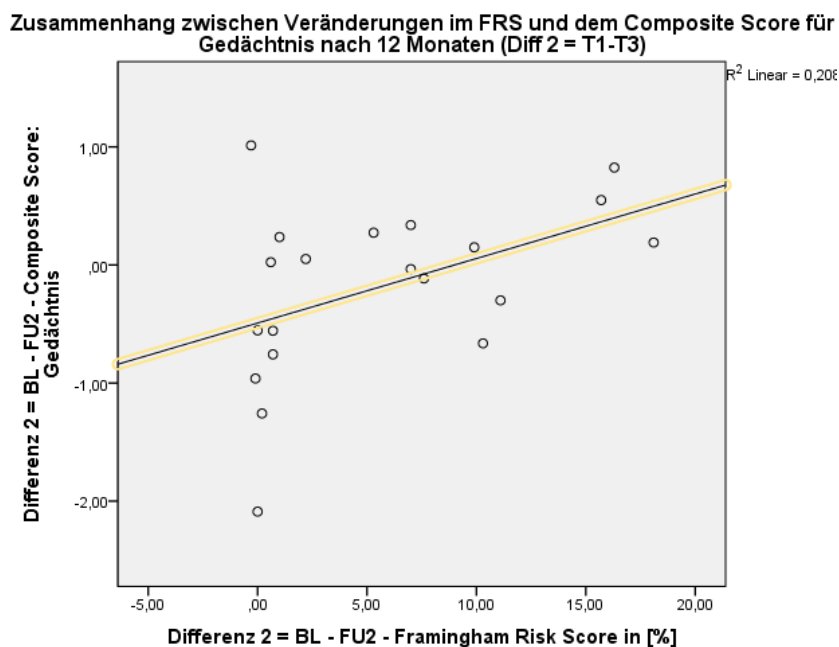
Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Kontrollgruppe, zeigte sich sowohl nach sechs, als auch nach zwölf Monaten, keine signifikante Verbesserung von Lernleistung und exekutiver Funktion im Stroop-Test. Im Unterschied zur Interventionsgruppe fielen in der Kontrollgruppe nach 12 Monaten allerdings eine Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung ($t(15) = 2.7, p = 0.016$), sowie die bereits erwähnte Zunahme der motorischen Geschwindigkeit im TMT-A ($U(16) = -2.6, p = 0.010$) auf. Vergleiche hierfür Tabelle 6.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Vergleich zwischen den Gruppen hinsichtlich neurokognitiver Leistung über die drei Untersuchungszeitpunkte hinweg, kein signifikanter Gruppenunterschied für die drei Composite-Scores nachgewiesen werden konnte. In beiden Gruppen zeigten sich unterschiedliche signifikante Verbesserungen in einzelnen Teilleistungen der Gedächtnis- und Exekutivfunktion.

3. Zusammenhänge der Veränderungen im KVRP und der Kognition

Im Folgenden soll der **dritten Frage** dieser Arbeit, ob es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen im kardiovaskulären Risikoprofil und den kognitiven Composite Scores gibt, nachgegangen werden. Es zeigte sich, dass nach zwölf Monaten nur eine signifikante positive Korrelation der Veränderung des FRS mit den Veränderungen im Composite Score für Gedächtnis ($r(1,20) = 0.46$, $p = 0.043$) gefunden werden konnte, wie Abbildung 7 graphisch verdeutlicht. Eine stärkere Risikoreduktion des kardiovaskulären Risikoprofils (FRS) ging demnach, anders als erwartet, mit einer schlechteren Gedächtnisfunktion einher.

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Veränderungen im FRS und Veränderungen im Composite Score für Gedächtnis nach 12 Monaten - Streudiagramm



Hinsichtlich der anderen kognitiven Composite Scores konnte kein Zusammenhang zwischen postoperativen Veränderungen mit dem kardiovasulären Risikoprofil, weder für den Composite Scores für Exekutivfunktion ($r(1,17) = 0.48$, $p = 0.054$) noch für den Composite Score für sensomotorische Geschwindigkeit ($r(1,21) = 0.24$, $p = 0.292$) nach zwölf Monaten, gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Zusammenhang zwischen den Verbesserungen im kardiovaskulären Risikoscore und den neurokognitiven Composite Scores aufgezeigt werden konnte. Allerdings zeigte sich ein positiver Zusammenhang und demnach, das Gegenteil der aufgestellten Hypothese 3. Ein gesunkener Risikoscore (FRS) war damit, anders als erwartet, mit einem Rückgang der neurokognitiven Leistung im Bereich der Gedächtnisfunktion assoziiert.

IV Diskussion

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie konnten mehrere Erkenntnisse zum Einfluss von kardiovaskulärem Risiko auf die Kognition bei Adipositaspatienten gewonnen und dessen Entwicklung nach einer bariatrischen Operation untersucht werden. Somit wurden mehrere der aufgestellten Hypothesen bestätigt.

Zunächst wurde gezeigt, dass Adipositaspatienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (gemessen mittels FRS) ein schlechteres Ergebnis im Composite Score für Gedächtnis aufweisen (**Hypothese 1**).

Die ANOVA konnte eine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoprofile über die 3 Testzeitpunkte nachweisen (**Hypothese 2.1**). Bezüglich der neurokognitiven Leistungsfähigkeit konnte allerdings, weder für den Composite-Score für Gedächtnis noch für den Composite-Score für Exekutivfunktion, ein signifikanter Interaktionseffekt festgestellt werden (**Hypothese 2.2**).

Letztendlich konnte die Hauptfrage dieser Arbeit (**Hypothese 3**) ob ein verbessertes KVRP mit einer Verbesserung von Gedächtnis- und Exekutivfunktion postoperativ assoziiert ist, sowohl für Gedächtnis- als auch für die Exekutivfunktion nicht bestätigt werden.

Zusammenhang von kardiovaskulärem Risikoprofil und Kognition

Die erste Frage dieser Dissertation, ob das kardiovaskuläre Risiko der Adipositaspatienten mit ihrer neurokognitiven Leistung in den Domänen Gedächtnis und Exekutivfunktion in Zusammenhang steht, konnte durch die Ergebnisse der Querschnittanalyse beantwortet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Adipositaspatienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (gemessen mittels FRS) ein schlechteres Ergebnis im Composite Score für Gedächtnis aufwiesen. Konkret zeigte sich eine signifikante Reduktion der Leistung von Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie der Gedächtniskonsolidierung im VLMT (Teilleistung der Gedächtnisfunktion) bei erhöhtem FRS.

Zwar gab es keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Composite Score für Exekutivfunktionen. Dennoch bildete sich ab, dass sowohl ein erhöhter FRS, als auch das Vorliegen einzelner KVRP einen signifikant negativen Einfluss auf einzelne kognitive Tests der Exekutivfunktion hatten.

Tatsächlich nahm die Bearbeitungszeit im TMT bei erhöhtem KVRP zu und verdeutlicht somit eine schlechtere Exekutivfunktion. Bei der Betrachtung einzelner KVRP zeigten sich

bei erhöhtem Blutdruck und erhöhten Blutzuckerwerten ebenso schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Exekutivfunktionen, sowohl im TMT als auch im FWIT. Insgesamt wurden für den PROCAM Risikoscore vergleichbare, z.T. aber weniger und schwächere Korrelationen gefunden.

Somit kann die **erste Hypothese**, wonach ein höheres KVRP mit schlechteren Leistungen von Gedächtnis und Exekutivfunktion bei Patienten mit Adipositas assoziiert ist, bestätigt werden, wobei eine stärkere Assoziation mit der Gedächtnisfunktion bestand.

Inzwischen konnte durch multiple Studienergebnisse nachgewiesen werden, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil, als Summe mehrerer KVRP, zu einer schlechteren kognitiven Funktion beitragen kann [48, 107, 125].

Dregan et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen erhöhtem FRS und kognitivem Rückgang an 8780 Probanden über ein Follow-Up von vier Jahren [48]. Die Kognition wurde mithilfe von Einzeltests in den Domänen Gedächtnis und Exekutivfunktion geprüft und daraus spezielle Composite-Scores für Gedächtnis und Exekutivfunktion kreiert. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang beider Composite-Scores bei erhöhtem FRS, wobei ein erhöhter BMI nur zu einem signifikanten Rückgang des Composite Scores für Gedächtnis führte [48]. Kaffashian et al. konnten an einer Studienkohorte von 4827 Probanden über ein 10-jähriges Follow-Up bei einem Anstieg des FRS um 10% im mittleren Lebensalter einen signifikant stärkeren kognitiven Rückgang nachweisen [107]. Es zeigte sich ein Rückgang im logischen Denken (Alice Heim 4-I), dem Kurzzeitgedächtnis (Listenlernen 20 Wörter) sowie der Wortflüssigkeit (S-Wörter, Tiere) [107].

In einer großen Meta-Analyse von DeRight et al. mit insgesamt 54.564 Studienteilnehmern wurde ebenfalls nahegelegt, dass zusammengesetzte kardiovaskuläre Risikoprofile als nützliche Prädiktoren für die kognitive Funktion heranzuziehen sind [125]. Insgesamt bestand eine kleine, aber signifikante Assoziation des kardiovaskulären Risikoprofils mit der neuropsychologischen Testleistung [125]. Es wurde deutlich, dass fast jede der 19 eingeschlossenen Studien eine konträre Beziehung zwischen der Höhe des kardiovaskulären Risikos und der erzielten kognitiven Testleistung aufzeigen konnte [125]. Diese Beziehung wurde für die globale kognitive Funktionen, die Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, Sprache und das räumlich-visuelle Gedächtnis nachgewiesen [125].

Unsere Ergebnisse können diese Beobachtung stützen, indem die primäre Hypothese bestätigt werden konnte. Im Gegensatz zu DeRight et al., die unter allen kognitiven Bereichen die Exekutivfunktion im Allgemeinen als den kognitiven Bereich bezeichneten, der am stärksten von einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil betroffen war [125], wiesen unsere Ergebnisse eher auf eine stärkere negative Auswirkung auf die Gedächtnisfunktion hin.

Jedoch unterschieden sich die zitierten Studien im Hinblick auf die getesteten kognitiven Domänen, die verwendeten kognitiven Testverfahren und die Dauer des Follow-Up. Demnach sind auch die beschriebenen konkreten Auswirkungen eines erhöhten FRS auf die kognitiven Bereiche z.T. unterschiedlich, wenngleich die Tatsache, dass ein erhöhtes KVRP zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistung führt auch durch eine große Metaanalyse bestätigt wurde [125]. Zudem handelt es sich bei den untersuchten Studienkohorten nicht um Adipositaspatienten als Hochrisiko-Kollektiv, sodass die Auswirkung eines erhöhten BMI zusammen mit einem erhöhten FRS auf die Kognition nicht untersucht werden konnten. Bisher existiert keine Studie die speziell den gemeinsamen Einfluss von Adipositas und erhöhtem kardiovaskulärem Risikoscore auf die Kognition untersucht.

Auswirkung der bariatrischen Operation auf KVRP und Kognition

Die zweite Frage dieser Dissertation, inwieweit sich kardiovaskuläres Risiko, Gedächtnis und Exekutivfunktionen der Adipositaspatienten durch die bariatrische Operation verglichen mit einer Kontrollgruppe verändern, konnte durch die Ergebnisse der Längsschnittanalyse beantwortet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich über den Zeitraum eines Jahres bereits deutliche Verbesserungen des kardiovaskulären Risikos für die operierten Probanden im Vergleich mit der Kontrollgruppe abzeichneten (**Hypothese 2.1.**). Hinsichtlich kognitiver Funktionen zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied, in den Composite-Scores für Gedächtnis- und Exekutivfunktion zwischen den Gruppen (**Hypothese 2.2.**).

Die Probanden der Interventionsgruppe unserer Studie konnten postoperativ signifikante Verbesserungen der kardiovaskulären Risikoprofile und -faktoren erzielen. So kam es zwölf Monate postoperativ absolut gesehen zu einer signifikanten Reduktion des FRS um 40% ($F(2, 60) = 4.1, p = 0.02, \text{partielles } \eta^2 = 0.12$) und des PROCAM um 45% ($F(2, 54) = 3.9, p = 0.04, \text{Effektstärke} = 0.13$) gegenüber der Kontrollgruppe. Konkret konnte der FRS von 14,1% auf 8,4% ($p < 0,001$) gesenkt und der PROCAM von 27,6 Punkten auf 14,3 Punkte ($p = 0,001$) innerhalb eines Jahres reduziert werden, wohingegen es in der Kontrollgruppe zu keiner Reduktion des KVRP kam. Somit kann **Hypothese 2.1.**, wonach das kardiovaskuläre

Risikoprofil nach einer bariatrischen Operation im Vergleich zu einer adipösen Kontrollgruppe signifikant abnimmt, bestätigt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zur Reduktion der KVRP (FRS/PROCAM) nach bariatrischer Chirurgie werden durch zahlreiche großangelegte Studien gestützt [91-94, 97-99].

Unsere erzielte Risikoreduktion liegt im Mittelfeld der im Review von Batsis et al. an 197 Probanden nach bariatrischer Chirurgie, nach einem mittleren Follow-Up von 3,3 Jahren, ermittelten Angaben. Diese gaben eine Reduktion des FRS von 18% bis 79% bzw. des PROCAM von 8% bis 62% nach Adipositaschirurgie an, welche in einer gegenüber gestellten Kontrollgruppe (n = 163) ebenfalls nicht auftraten [98]. Die Reduktion der kardiovaskulären Risikoprofile nach Adipositaschirurgie zeigte sich auch nach einem Follow-Up > fünf Jahren und damit nachhaltig [97]. Letztlich zeigten Risikomodelle zur Prognose des 10-Jahres-Outcomes, dass eine bariatrische Operation vier Gesamt-Todesfälle und 16 kardiovaskuläre Ereignisse pro 100 Adipositaspatienten im Vergleich mit einer nicht-operierten Gruppe verhindern [93] und somit nachhaltige Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität bei Adipositas nehmen könnte.

Bei der sekundären Analyse der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren in unserer Studie zeigten die Probanden der Interventionsgruppe nach zwölf Monaten signifikante postoperative Verbesserungen von systolischem (136 auf 127 mmHg) und diastolischem (89 auf 85 mmHg) Blutdruck, Nüchtern- (118 auf 100 mg/dl) und Langzeitblutzucker (6,3 auf 5,7 %), HDL-Cholesterin (49 auf 54 mg/dl) sowie Triglycerid-Werten (170 auf 146 mg/dl). Diese zeigten sich vergleichbar zu den Ergebnissen der bereits eingangs zitierten großen Metaanalyse von Heneghan et al.[94]. Allerdings konnten die Probanden der Metaanalyse absolut gesehen insgesamt eine stärkere Verbesserung der einzelnen KVRP erzielen, jedoch bei auch insgesamt längerem Follow-Up (34 Monate). Im Unterschied zur Metaanalyse zeigten unsere Probanden keine signifikanten Verbesserungen im Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel.

Die erst kürzlich veröffentlichte, prospektive, kontrollierte Studie von Adams et al. liefert mit einem 12-jährigen Follow-Up an 418 Patienten nach Adipositaschirurgie im Vergleich zu nichtoperierten Kontrollprobanden einige der bisher besten Daten zur Nachhaltigkeit des erzielten Gewichtsverlustes und der Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren [126]. Für die kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich Nüchtern-, Langzeitblutzuckerwert, systolischer Blutdruck, HDL- und LDL-Cholesterin- sowie Triglyceridspiegel nachhaltig und signifikant gegenüber den nichtoperierten Kontrollprobanden verbessert [126]. Zudem wiesen

die operierten Patienten nach zwölf Jahren höhere Remissionsraten und eine niedrigere Inzidenz von arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2 und Dyslipidämie auf als die nicht operierten Kontrollprobanden [126].

Hinsichtlich kognitiver Funktionen konnten zahlreiche, bereits eingangs zitierte Studien zeigen, dass sich insbesondere Gedächtnis-, Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit der Adipositaspatienten postoperativ verbessern [102-106].

Gunstad et al. konnten beispielsweise an 150 Adipositaspatienten (Interventionsgruppe n = 109, Kontrollgruppe n = 41) bereits zwölf Wochen postoperativ signifikante Verbesserungen von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion zeigen [100]. Auch zwei andere Studien derselben Arbeitsgruppe zeigten an 86 Adipositaspatienten, aufgeteilt in OP- (n = 63) und Kontrollgruppe (n = 23), ebenfalls nach 24 Monaten [102] und 36 Monaten [104] eine positive Auswirkung der Operation insbesondere auf die Gedächtnis- und Exekutivfunktion im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Zusammenfassend bestätigen diese Studienergebnisse weiterhin die Möglichkeit, dass kognitive Dysfunktionen im Zusammenhang mit Adipositas reversibel sein könnten.

Die Autoren der zitierten Studien verwendeten ebenfalls eine umfangreiche neurokognitive Testbatterie (größtenteils die „Integneuro cognitive test battery“) mit teilweise denselben (RWT Buchstaben und Tiere, digit span vorwärts) bzw. vergleichbaren Testverfahren (vergleichbar mit TMT-A, TMT-B, Stroop-Test, Listenlernen von 12 Wörtern) [100, 102, 104] wie in unserer Studie, sodass durchaus Parallelen zu unseren Ergebnissen gezogen werden können. Zudem wiesen die Teilnehmer eine vergleichbare Altersspanne (20-70 Jahren) auf, zeigten ebenfalls einen Bias bei der Geschlechterverteilung und einen signifikanten BMI-Unterschied zwischen OP- und Kontrollgruppe [100, 102, 104]. So ließ sich im Gruppenvergleich ("Gruppe x Zeit" Interaktion) eine signifikant verbesserte Gedächtnisfunktion (Listenlernen vgl. VLMT) postoperativ nachweisen. Diese zeigte sich im Einzelnen für die Lernleistung, das Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis sowie das Wiedererkennen [100, 102]. Unsere Studie konnte im Gegensatz dazu keine Verbesserung der Gedächtnisfunktion im Gruppenvergleich nachweisen. Während sich die Gedächtnisfunktion bei unseren Kontrollprobanden unverändert zeigte, waren in anderen Studien auch Verschlechterungen erkennbar [100]. Zwar zeigte sich der Unterschied signifikant, allerdings sollte auf die eher geringe Effektgröße der Unterschiede hingewiesen werden bei zudem ebenfalls kleiner Stichprobe.

Für die Testergebnisse von Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit konnten die Autoren, ebenso wie unsere Studie, keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen, wenngleich die Follow-Up Analyse eine Verbesserung der Einzeltests über die Zeit, allerdings auch für die Kontrollprobanden ergab [100, 102]. Vergleichbar zu unseren Ergebnissen konnte u.a. eine verbesserte exekutive Funktion (jeweils operationalisiert mittels des Stroop Tests) postoperativ belegt werden [100, 102, 104]. Diese blieb interessanterweise über die Zeit stabil verbessert.

In Bezug auf die Frage der Nachhaltigkeit der postoperativen Veränderungen in der Interventionsgruppe zeichnet sich demnach ein Unterschied ab. So traten einige Verbesserungen (z. B. Lernleistung) spezifisch in der Phase des größten Gewichtsverlusts auf und verringerten sich anschließend wieder. Ähnliche Ergebnisse konnten beispielsweise auch Prehn und Kollegen als Auswirkung einer kalorienarmen Diät feststellen [127]. So konnte gezeigt werden, dass sich eine Kalorienrestriktion positiv auf die Gehirnstruktur (u.a. Zunahme Hippocampusvolumen) und -funktion (u.a. ebenfalls Verbesserung der Lernleistung) auswirkte [127]. Dies zeigte sich allerdings ausschließlich in der Phase des Gewichtsverlusts mit negativer Energiebilanz, und nicht während der Phase der Gewichtserhaltung [127]. Es lässt sich vermuten, dass spezielle Stoffwechsel-Vorgänge und neuronale Veränderungen insbesondere durch eine negative Energiebilanz während des drastischen Gewichtsverlusts angestoßen werden [127]. Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien, dass postoperative Verbesserungen u.a. des Langzeitgedächtnisses und der exekutiven Funktion auch nach 24 Monaten [102] und 36 Monaten [104] stabil blieben.

Weiterhin sind beobachtete, bereits präoperative bestehende Einschränkungen in Gedächtnis- und Exekutivfunktion [100] relevant, da die kognitive Funktion nachweislich entscheidend zur postoperativen Gewichtsabnahme beiträgt [128]. So zeigte sich, dass sich eine gebesserte kognitive Funktion hinsichtlich Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion, positiv auf die weitere Gewichtsabnahme nach Adipositaschirurgie auswirkt und zu einem höheren prozentualen Gewichtsverlust führt [103, 128]. Umgekehrt wirkt sich ein niedriger BMI postoperativ positiv auf die Gedächtnisfunktion aus [102]. Patienten, welche wieder an Gewicht zunahmten, zeigten einen Rückgang ihrer kognitiven Leistung und insbesondere der Aufmerksamkeit [104]. Diese Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig eine Aufrechterhaltung des Gewichtsverlustes nach Adipositaschirurgie ist, um eine erneute kognitive Verschlechterungen zu verhindern bzw. den gewonnenen kognitiven Nutzen beizubehalten. Die Verbesserung der kognitiven Funktion macht also u.U. die für den Gewichtsverlust und dessen Aufrechterhaltung notwendige Selbstkontrolle von

Gewichtsmanagement und Regulation des Essverhaltens sowie das erforderliche Verständnis und dessen Umsetzung und Einhaltung bzw. die Therapieadhärenz erst möglich.

In unserer Studie konnten auch die Kontrollprobanden im Gruppenvergleich signifikante Verbesserungen in Gedächtniskonsolidierung (VLMT) und motorischer Geschwindigkeit (TMT-A) nach 12 Monaten erzielen. Auch die oben genannten Studien sahen bei den Kontrollprobanden ihrer Studien Tendenzen für eine Verbesserung von Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit im Laufe der Zeit, allerdings nicht für die Gedächtnisfunktion [100, 102, 104]. Hier könnten Lerneffekte hinsichtlich Testfähigkeit und Vertrautheit mit der Testsituation als mögliche Erklärung für eine Verbesserung in der Kontrollgruppe eine Rolle spielen. Damit sind Lerneffekte gemeint, die trotz parallelen Testversionen zwischen den Gruppen, auftreten können. Andererseits könnten auch mögliche, nicht erfasste Begleitfaktoren, wie z.B. veränderte Gesundheitsgewohnheiten (z.B. Sport, Ernährung), zu einer verbesserten kognitiven Funktion in der Kontrollgruppe beigetragen haben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Studie bereits zwölf Monate postoperativ eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Risikoprofile sowie eine wirksame Remission von Bluthochdruck und Diabetes Mellitus Typ 2 zeigen konnte. Diese Erkenntnisse werden auch durch große Metaanalysen gestützt [94, 98, 129, 130]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass diese positiven Veränderungen nach Adipositaschirurgie auch langfristig bestehen bleiben und ein Neuauftreten dieser Adipositas-assoziierten Erkrankungen durch die Operation verhindert werden könnten [126]. An den jeweils gegenübergestellten Kontrollprobanden, welche keine großen signifikanten Verbesserungen z.T. sogar Verschlechterungen [96] erzielten, wird die Effektivität und Überlegenheit der Adipositaschirurgie in Bezug auf die Reduktion kardiovaskulärer Risikoprofile und -faktoren deutlich [81, 98, 126]. Wenngleich im Gegensatz dazu für die kognitive Funktion kein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden konnte, zeigten sich die Probanden der Interventionsgruppe in Lernleistung (operationalisiert mittels Listenlernen - VLMT) und Exekutivfunktion (operationalisiert mithilfe des Stroop-Tests) signifikant gebessert. Dies konnten andere Studien auch bei längerem Follow-Up bestätigen [102, 104].

Zusammenhänge des verbesserten KVRP mit den Veränderungen der Kognition

Abschließend kann **Hypothese 3**, dass es einen Zusammenhang zwischen einem verminderten KVRP und den Verbesserungen in den neuropsychologischen Tests gibt, sowohl für die Gedächtnis- als auch für die Exekutivfunktion durch unsere Studiendaten nicht bestätigt werden. Entgegen der Erwartungen zeigte sich für den FRS sogar ein gegenteiliger Effekt. Dies ist überraschend angesichts der eingangs ausführlich geschilderten, nachteiligen Auswirkung von medizinischen Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes, Bluthochdruck) insbesondere in Ihrer Kumulation (operationalisiert mit Risikokalkulatoren) auf die neurokognitive Funktion. Möglicherweise könnten die im Vergleich zu den Ergebnissen umfassender Metaanalysen in unserer Studie eher niedrigen Heilungsraten dies erklären. Diese sahen Verbesserungen von Bluthochdruck bei 63,7% [129] und für DM Typ 2 bei 86,6% [130] der Adipositaspatienten nach einer bariatrischen Operation im Gegensatz zu einer Auflösungsrate von 25% für Bluthochdruck bzw. 50% für Diabetes nach zwölf Monaten in unserer Studie. Zudem ist es möglich, dass die Begleiterkrankungen nachhaltige irreversible Wirkungen auf das Gehirn hervorriefen, welche eine verbesserte Kognition nach einer bariatrischen Operation verhindern. Letztlich konnte zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt werden, welchen Einfluss die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. die Auflösung dieser medizinischen Komorbiditäten auf die postoperativen kognitiven Verbesserungen nimmt [39, 103].

Wie bereits erste Metaanalysen an über 1000 Adipositaspatienten nahelegen, scheint der Gewichtsverlust durch eine bariatrische Operation einen positiven Effekt auf die kognitive Funktion zu haben [105, 106]. Insbesondere konnte dies für die Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion gezeigt werden [105, 106]. Ebenso wird die Höhe der Gewichtsabnahme als entscheidenden Faktor für die Reduktion der KVRP [96, 130] angesehen. Im Gegensatz dazu konnte eine andere Studie der Arbeitsgruppe um Gunstad et al. eine nachweisbare verbesserte Gedächtnisfunktion zwölf Monate postoperativ, weder mit der Gewichtsabnahme noch mit der Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Zusammenhang bringen [131], sodass ebenfalls Widersprüche vorhanden sind.

Aktuell werden die Hinweise durch große Studien immer lauter, dass möglicherweise ein postoperativer Rückgang des durch die Fettakkumulation bedingten systemischen niedriggradigen Entzündungszustandes diese Veränderungen in Gang setzt [103, 105, 106]. Ein postoperativ verändertes Adipokinmuster mit einer Zunahme an entzündungshemmenden Adipokinen könnte zur Initiierung oder Progression von metabolischen und kardiovaskulären

Veränderungen bzw. Verbesserungen führen [105, 106]. Bei der Suche nach den zugrundeliegenden Mechanismen für die postoperative Verbesserung von kardiovaskulären Erkrankungen ist insbesondere das sehr gut untersuchte Adiponectin hervorzuheben. Es besitzt eine kardiovaskuläre Schutzfunktion, erhöht die Insulinsensitivität und wirkt antiinflammatorisch [27, 28]. Bei Adipositas liegt ein erniedrigter Spiegel sowie eine Fehlfunktion dieses Hormons vor [27, 28], sodass es die mit Fettleibigkeit assoziierten Krankheitsbilder: Insulinresistenz, Typ 2 Diabetes Mellitus, Arteriosklerose und Herzkreislauferkrankungen mit verursachen könnte [132, 133]. Zudem konnten bereits positive Auswirkungen von Adiponectin auf das Gehirn nachgewiesen werden. Adiponectin hat eine neuroprotektive Wirkung und kann die durch oxidativen Stress induzierten neurotoxischen Effekte begrenzen [78]. Ferner zeigen klinische Studien, dass niedrige Adiponectin-Serumspiegel mit einer schlechteren kognitiven Leistung hinsichtlich Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit assoziiert sind [79]. Somit könnte Adiponectin eine mögliche Verknüpfung zwischen kardiovaskulärem Risiko und kognitiven Einschränkungen bei Adipositas darstellen [134, 135]. Laut einigen Autoren hätte Adiponectin sogar das Potential sich als früher Biomarker für kognitiven Verfall zu eignen [135].

In dieser Hinsicht könnte die Auflösung des Ungleichgewichts zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Adipokinen und die Zunahme der Adiponectinspiegel durch den drastischen Gewichtsverlust nach der bariatrischen Operation, sowohl zur Verbesserung Adipositas-assoziiierter Komorbiditäten und damit des KVRP als auch zur Verbesserung der kognitiven Funktion entscheidend beitragen. Unter Umständen könnte sogar die verstärkte Produktion von entzündungshemmenden Adipokinen und Adiponectin als mögliche therapeutische Strategie für verschiedene mit Adipositas einhergehende Komplikationen wertvoll sein.

Allerdings könnten auch weitere, bisher nicht hinreichend untersuchte Mechanismen, die durch den chirurgischen Gewichtsverlust eintreten, eine Rolle spielen. Genannt werden u.a. eine verbesserte Fitness, Vitamin- und Mineralstoffergänzung und -absorption, verbesserte zerebrale Durchblutung und neuronale Veränderungen [109]. Auch die bereits erwähnten Metaanalysen diskutieren mehrere Mechanismen in der Literatur, welche die kognitiven Verbesserungen postoperativ erklären könnten [111, 112]. Es werden neben der bisher erwähnten Modifikation der Adipokinsekretion (u.a. erhöhte Adiponektinkonzentration), eine Reduktion des oxidativen Stresses, eine Änderungen des Darm Mikrobioms und eine verbesserte Funktion und Perfusion des ZNS diskutiert [111, 112].

Eine abschließende Aussage zum Einfluss von Gewichtsverlust und dem Rückgang kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die verbesserte kognitive Funktion nach bariatrischer Chirurgie kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht erfolgen, da es aktuell noch einen Mangel an groß angelegten klinischen Studien gibt, die diese Ergebnisse stützen und die Einflussfaktoren vielfältig sind. Letztlich bleiben also die Mechanismen der beobachtbaren verbesserten kognitiven Funktion nach einer bariatrischen Operation weiterhin unklar.

Limitationen und Stärken der Studie

Im Folgenden sollen die Schwächen und Stärken der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie beleuchtet werden.

Mit 82 Probanden, aufgeteilt in Interventions- und Kontrollgruppe ist diese Beobachtungs-Studie durchaus mit anderen durchgeführten Studien vergleichbar. Allerdings haben davon lediglich 40 Probanden die Studie komplett abgeschlossen (24 IG, 16 KG), sodass ein Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nur bei insgesamt 40 Probanden erfolgen konnte. Bei dieser als klein zu bewertenden Studienkohorte ist es schwierig statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, eine Subgruppenanalyse (z.B. nach Operationsverfahren o.ä.) ist kaum möglich. Die beobachtete geschlechtsspezifische Verzerrung war bei den meisten zu dem Thema erschienen Studien in ähnlicher Weise vorhanden. Es wurde zudem darauf geachtet, dass sich die Geschlechterverteilung in Interventions- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheidet. Es fiel ein signifikanter BMI-Unterschied zwischen den Gruppen auf. Hierbei zeigten die Probanden der Interventionsgruppe einen signifikant höheren BMI (Vgl. Tabelle 3). Dies lässt sich durch die Operations-Indikation erklären, welche sich an der Höhe des BMI orientiert.

Die Probanden der Studie wurden ausschließlich über die Adipositasprechstunde der Charité rekrutiert und umfassen mit 86,6 % nur Patienten mit Adipositas per magna, sodass hier auch eine gewisse Verzerrung vorliegt. Allerdings ist die starke Ausprägung der Adipositas auch Voraussetzung für die Operation. Die Wartezeit der Probanden auf die bariatrische Operation weist mit zwei bis 407 Tagen eine sehr große Bandbreite auf. Somit war auch das Zeitfenster zwischen der T1 und der T2 zwischen den Gruppen mit durchschnittlich 250,4 ($\pm 155,35$) Tagen bei der Interventionsgruppe und 309,5 ($\pm 123,35$) Tagen bei der Kontrollgruppe sehr unterschiedlich. Allerdings erreicht dieser Unterschied keine statistische Signifikanz ($t(1,46) = 1,46$, $p = 0,150$). Hinsichtlich der postoperativen Follow-UP Zeit ist diese mit zwölf Monaten eher kurz, sodass Langzeiteffekte nicht beleuchtet werden können. Allerdings findet

der größte Gewichtsverlust in zeitlicher Nähe zum Operationszeitpunkt statt und es wird diskutiert, ob dieser insbesondere für die entsprechenden physiologischen Veränderungen verantwortlich ist.

Eine weitere Schwäche der Studie ist darin zu sehen, dass die Gruppenzuteilung erst im Verlauf der Studie erfolgte und nicht von vornherein feststand. Möglicherweise waren Probanden, welche die Operation nicht befürwortet bekamen, frustriert, nahmen eher an Gewicht zu und wurden kränker. Allerdings ist eine Randomisierung zu Beginn der Studie insbesondere aus ethischen Gründen nicht möglich, da man den Kontrollprobanden keine Operation verbieten bzw. auch keine "Schein-Operation" durchführen kann. Hinsichtlich der Auswirkung der erzielten Gewichtsabnahme kann man den Effekt von einer Gewichtsabnahme durch den adipositaschirurgischen Eingriff nicht von einer durch nicht-operative Maßnahmen erfolgten Gewichtsabnahme trennen. Daher wäre ein weiterer Studienzweig mit Patienten, welche eine größere, allerdings nicht-operative Gewichtsabnahme, erzielen wünschenswert gewesen.

Die Risikokalkulatoren sind für Personen im Alter von 30- bis 74-Jahren (FRS) bzw. 35- bis 65-Jahren (PROCAM) entwickelt wurden [75, 77] und kamen in der vorliegenden Arbeit auch bei 21-30 bzw. 68-jährigen Probanden zur Anwendung. Zu einer weiteren Limitation der Studie zählen ebenso die lediglich durch Anamnese erhobenen Erkrankungen und Medikamente. So kann bei der Errechnung der Risiko-Scores eine Medikation mit Antihypertensiva und Cholesterinsenken nicht mit Sicherheit berücksichtigt werden, da einige Probanden Medikamente nicht anzugeben wussten. Die erhobenen Blutdruck- und Cholesterinwerte müssten unter dieser Prämisse betrachtet werden. Ein Versäumnis in der klinischen Untersuchung der Probanden ist sicherlich auch darin zu sehen, dass der Bauchumfang der Probanden nicht gemessen wurde und somit keine Aussage zur viszeralen Fettverteilung als KVERF gemacht werden kann. Zudem sind die untersuchten Datensätze teilweise unvollständig. Das liegt vor allem daran, dass Daten nicht erhoben oder nicht eingetragen wurden.

Patienten, die eine Studienteilnahme abgelehnt haben, erscheinen nicht in der Studie. Es lässt sich spekulieren, dass diese Patienten möglicherweise stärker von Adipositas, kardiovaskulären Risikofaktoren oder kognitiven Einschränkungen betroffen waren und deshalb aus der bestehenden Beeinträchtigung heraus, aus Scham oder körperlichen Einschränkungen nicht zugesagt haben. Deshalb könnten die beobachteten Ergebnisse geringer ausgefallen sein, da die stärker betroffenen Probanden von der Untersuchung fern geblieben waren.

Eine Stärke der Studie ist insbesondere ihr Studiendesign als prospektive Studie, sowie der Einschluss einer Kontrollgruppe, um insbesondere Lerneffekte in der neuropsychologischen Testbatterie relativieren zu können. Es wurde darauf geachtet, dass sich die Probanden von Interventions- und Kontrollgruppe zur Baseline-Testung nicht signifikant hinsichtlich demographischer Daten (Alter, Geschlechterverteilung, Bildungszeit, Intelligenz) und Vorerkrankungen unterschieden (Vgl. Tabelle 3). Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden strikt beachtet. Auch die umfangreiche medizinische Untersuchung mit umfassender Laboranalyse, um vorliegende bisher nicht erkannte Erkrankungen zu ermitteln, ist als Stärke zu werten. Beispielsweise erfolgte die Beurteilung eines vorliegenden Diabetes Mellitus nach Betrachtung der definierenden Laborwerte Nüchternblutglukose und HbA1c und nicht allein durch die anamnestischen Angaben der/s Probandin/en. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass eine sonographische Messung der Intima-Media-Dicke durchgeführt wurde, um eine Vorliegende bzw. sich entwickelnde Arteriosklerose als sich manifestierenden Endorganschaden erkennen zu können.

Desweiteren ist eine besondere Stärke in der standardisierten Untersuchungsdurchführung zu sehen, welche immer am Vormittag, in derselben Reihenfolge, durch ausführlich geschulte Untersucher und in derselben Umgebung durchgeführt wurde, sowie in der umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie. Die verwendeten Tests weisen alle eine hohe Validität auf, testen verschiedenste kognitive Domänen und wurden in zahlreichen großangelegten Studien verwendet. Beim Wortlistenlernen (VLMT) setzten sich die jeweiligen Wörter zu allen drei Untersuchungszeitpunkten unterschiedlich zusammen. Die Zuweisung der Testversion erfolgte randomisiert. Zudem wurden alle Tests, sowohl in einer Interventions- als auch in einer Kontrollgruppe durchgeführt und miteinander verglichen, sodass Lerneffekt hier relativiert werden können.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Als zentrales Ergebnis stellt sich dar, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko bei Adipositaspatienten mit einer geringeren Gedächtnisleistung und einer eingeschränkten Exekutivfunktion in Zusammenhang gebracht werden kann (**Hypothese 1**). Andere Autoren zeigten bereits, dass bei Adipositaspatienten ein 74% höheres Demenzrisiko besteht [58] wobei sich dieses Risiko vor allem bei einer Kumulation von kardiovaskulären erhöht (Demenzrisiko: bei 1 RF 1,27-fach vs. 2,37-fache bei 4 RF) [61]. Pathophysiologisch gesehen stören kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter, Bluthochdruck, Diabetes und Adipositas) metabolische und regulatorische Prozesse im Gehirn, führen zur Neuroinflammation,

zerebraler Minderdurchblutung, oxidativem Stress und Glucose-Hypometabolismus. Daraus resultiert eine endotheliale Dysfunktion und gestörte Integrität der Blut-Hirn-Schranke [67]. Diese Prozesse wiederum könnten neuronale Degeneration, synaptische Dysfunktion und den Verlust grauer und weißer Hirnsubstanz bedingen und so den Boden für kognitive Dysfunktion und Demenz bereiten [67].

Durch die bariatrische Chirurgie erzielten die Patienten nicht nur einen signifikanten Gewichtsverlust, sondern es zeigte sich ebenso eine signifikante Verbesserung bzw. Auflösung von Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Cholesterinprofil bereits zwölf Monate postoperativ, welche sich in einem gesenkten Risikoscore abbilden ließen (**Hypothese 2**). Zudem konnten bereits zwölf Monate postoperativ positive Auswirkungen auf Teilleistungen von Gedächtnis- und Exekutivfunktion nachgewiesen werden.

Allerdings kann die vorliegende Studie mit einem Follow-Up von zwölf Monaten keine Aussagen zum langfristigen Verlauf machen. Hier wären zukünftig Studien mit einer längeren Nachbeobachtung notwendig, um beurteilen zu können, wie sich die beobachteten Verbesserungen der Kognition verändern und ob diese nachhaltig, auch bei stabilem Körpergewicht vorhanden sind. Ferner wären Studien mit struktureller und funktioneller Darstellung des Gehirns (z.B. Hippocampusveränderungen) wünschenswert, um den Einfluss der Adipositaschirurgie auf die Gehirnstruktur und die neuronale Funktion besser zu untersuchen. Insbesondere sollte der Schwerpunkt auf randomisiert kontrollierten Studien liegen, die ein Licht darauf werfen könnten, ob der Gewichtsverlust und die Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Mitte des Lebens das Auftreten von kognitivem Verfall und Demenz bei Adipositaspatienten verhindern könnten.

Obwohl die vorliegende Arbeit nicht bestätigen konnte, dass die postoperativen Verbesserungen der kardiovaskulären Risiko-Scores mit den Verbesserungen von Gedächtnisleistung und Exekutivfunktion in Zusammenhang stehen (**Hypothese 3**), scheint ein Zusammenhang aus pathophysiologischen Gesichtspunkten dennoch naheliegend, da durch eine Auflösung der KVERF schädigende Mechanismen auf das Gehirn wegfallen.

Die Rolle der für die Pathogenese auf molekularer Ebene stark diskutierten Adipokine konnten im Rahmen dieser Studie nicht belegt werden. Zu diesem Thema sind weitere Studien nötig, um einen positiven Effekt der bariatrischen Chirurgie auf das Adipokinmuster bei Adipositaspatienten und dessen positive Wirkung insbesondere auf KVERP und kognitive Leistungsfähigkeit aufzuzeigen.

Somit wäre die Relevanz der Modifikation bzw. Heilung von kardiovaskulären Risikofaktoren auch hinsichtlich der kognitiven Funktion bei Adipositaspatienten deutlich geworden. Allerdings sind in Zukunft weitere Studien erforderlich, um die potenziellen neurobiologischen Mechanismen weiter zu entwirren, durch welche kardiovaskuläre Risikofaktoren die neurokognitive Funktion beeinflussen. Bisher konnte nicht geklärt werden, welchen Effekt der Beginn, die Dauer und Ausprägung der Adipositas-Manifestation auf die Kognition hat. Ebenso wenig wie sich Dauer und Ausprägung einzelner Risikofaktoren oder die Wahl der Therapie auf die Kognition auswirkt. Jedoch sollte die konsequente Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere im mittleren Lebensalter, das Ziel sein, um sowohl das Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen als auch das Risiko für Demenz erheblich zu reduzieren.

Darüber hinaus scheint es auch Unterschiede in der Art des Gewichtsverlusts auf die kognitive Leistung zu geben, so zeigte die Metaanalyse von Veronese und Kollegen einen besonders starken Vorteil von Ernährungsinterventionen mit Kalorienrestriktion [106].

In unserer Studie wurde die mögliche Wirkung von Lebensstilfaktoren, wie körperlicher Aktivität und Ernährung, die ebenfalls einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Kognition haben können, nicht untersucht. Um diesen Aspekt weiter zu beleuchten, sind Studien nötig, welche die vergleichende Wirksamkeit verschiedener Gewichtsverlustmodelle und unterschiedlicher bariatrischer Operationsmethoden auf die Kognition, sowohl isoliert als auch kombiniert, untersuchen.

Zum Abschluss soll anhand der Studienergebnisse auf die Wichtigkeit präventiver Maßnahmen zur zukünftigen Vermeidung von Adipositas und einem damit einhergehenden erhöhten KV-Risiko und einer eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit hingewiesen werden. Angesichts der stetig zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in unserer Gesellschaft hat die Aufklärung über die multiplen gesundheitlichen Risiken, die damit in Zusammenhang stehen, eine große Relevanz. Insbesondere sollte mit den Adipositaspatienten das stark erhöhte Risiko für kardiovaskuläre und dementielle Erkrankungen sowie Morbidität und Mortalität thematisiert und Therapieoptionen genannt werden. Nicht zuletzt bietet auch die chirurgische Intervention eine Möglichkeit für Adipositaspatienten, dieses Risiko drastisch zu senken und bereits bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren und kognitive Einschränkungen langfristig zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Ng M., Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M1, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ and Gakidou E., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2014 Aug 30. **384**(9945): p. 766-81.
2. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T and Scheidt-Nave C, *Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. 2013 May 27. 786-794 DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3.
3. Katzmarzyk PT, Craig CL and Bouchard C., *Original Article Underweight, overweight and obesity: relationships with mortality in the 13- year follow-up of the Canada Fitness Survey*. J Clin Epidemiol, 2001 Sep. **54**(9): p. 916-20.
4. Engeland A, Bjørge T, Selmer RM and Tverdal A., *Height and body mass index in relation to total mortality*. Epidemiology, 2003 May. **14**(3): p. 293-9.
5. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group, *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*. Ann Intern Med, 2003 Jan 7. **138**(1): p. 24–32.
6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO and Allison DB, *Years of life lost due to obesity*. JAMA, 2003 Jan 8. **289**(2): p. 187–193.
7. Teucher B, Rohrmann S and Kaaks R, *Obesity: focus on all-cause mortality and cancer*. Maturitas. 2010 Feb. **65**(2): p. 112-6.
8. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL and Anis AH, *The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis*. BMC Public Health, 2009 Mar 25. **9**(88).
9. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP and Yaffe K, *Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later*. Neurology, 2008 Sep 30. **71**(14): p. 1057-64.
10. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW and Zitman FG, *Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Arch Gen Psychiatry, 2010 Mar. **67**(3): p. 220-9.
11. Garipey G, Nitka D and Schmitz N, *The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis*. Int J Obes (Lond), 2010 Mar. **34**(3): p. 407-19.

12. World Health Organisation (1999), *Obesity: Preventing and Managing the global epidemic*, in *Report of a WHO Consultation 1999*, W.T.R.S. 894, Editor. 1999: Geneva, Switzerland. p. 1-268.
13. World Health Organisation (2016) BMI classification, in: Global Database on Body Mass Index, URL: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (Stand: 24.05.2018).
14. Eckel R and Krauss R, *American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease*. *AHA Nutrition Committee*. *Circulation*, 1998 Jun 2. **97**(21): p. 2099-100.
15. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R and Lerman A, *Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries*. *J Am Coll Cardiol*, 2001 May. **37**(6): p. 1523-8.
16. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A, Thorpe RJ Jr, Jamrozik K, Calling S, Strand BH and Shipley MJ; BMI-CHD Collaboration Investigators, *Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons*. *Arch Intern Med*, 2007 Sep 10. **167**(16): p. 1720-8.
17. Matsuo T, Sairenchi T, Suzuki K, Tanaka K and Muto T, *Long-term stable obesity increases risk of hypertension*. *Int J Obes (Lond)*, 2011 Aug. **35**(8): p. 1056-62.
18. Ni Mhurchu C, Parag V, Nakamura M, Patel A, Rodgers A and Lam TH, *Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region*. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2006. **15**(2): p. 127-33.
19. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND and Horan M, *Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia*. *Obes Res*, 2000 Dec. **8**(9): p. 605-19.
20. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS and Marks JS, *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. *JAMA*, 2003 Jan 1. **289**(1): p. 76-9.
21. Després J, Lemieux I, and Prud'homme D, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. *BMJ*, 2001 Mar 24. **322**(7288): p. 716-720.
22. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr and O'Donnell CJ, *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. *Circulation.*, 2007 Jul 3. **116**(1): p. 39-48.
23. Tchernof A and Després J, *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. *Physiol Rev.*, 2013 Jan. **93**(1): p. 359-404.
24. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G and Lopez-Jimenez F, *Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality*. *Eur Heart J*, 2010 Mar. **31**(6): p. 737-46.
25. Tan C and Vidal-Puig A, *Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese*. *Biochem Soc Trans*, 2008 Oct. **36**(5): p. 935-40.
26. Prunet-Marcassus B, Cousin B, Caton D, André M, Pénicaud L and Casteilla L, *From heterogeneity to plasticity in adipose tissues: site-specific differences*. *Exp Cell Res*, 2006 Apr 1. **312**(6): p. 727-36.
27. Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S and Smith U, *Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008 Nov-Dec. **24**(8): p. 595-603.
28. Luo L. and Liu M, *Adipose tissue in control of metabolism*. *J Endocrinol*, 2016 Dec. **231**(3): p. R77-R99.
29. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA and Gustafson DR, *Adipokines: a link between obesity and dementia?* *Lancet Neurol*, 2014 Sep. **13**(9): p. 913-23.

30. Després J., *Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link?* Can J Cardiol, 2012 Nov-Dec. **28**(6): p. 642-52.
31. Tanaka K. and Sata M, *Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis*. Front Physiol, 2018 Feb 13. **9**(3).
32. Lastra G. and Manrique C, *Perivascular adipose tissue, inflammation and insulin resistance: link to vascular dysfunction and cardiovascular disease*. Horm Mol Biol Clin Investig, 2015 Apr. **22**(1): p. 19-26.
33. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ and Shi Y, *Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators*. Circulation, 2003 Nov 18. **108**(20): p. 2460-6.
34. Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, Meda P, Chizzolini C and Meier CA, *Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005 Dec. **25**(12): p. 2594-9.
35. Chrostowska M, Szyndler A, Hoffmann M and Narkiewicz K, *Impact of obesity on cardiovascular health*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab., 2013 Apr. **27**(2): p. 147-56.
36. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S and Bastard JP, *Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity*. Diabetes Metab, 2008 Feb. **34**(1): p. 2-11.
37. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K and Cassis L, *Adipokines and blood pressure control*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010 Mar. **19**(2): p. 195-200.
38. Yudkin J, Eringa E and Stehouwer C, *"Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease*. Lancet., 2005 May 21-27. **365**(9473): p. 1817-20.
39. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB and Gordon E, *Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults*. Compr Psychiatry, 2007 Jan-Feb. **48**(1): p. 57-61.
40. Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J and Ruidavets JB, *Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women*. Neurology, 2006 Oct 10. **67**(7): p. 1208-14.
41. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA and D'Agostino RB, *Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study*. Neurobiol Aging, 2005 Dec. **26**(1): p. 11-6.
42. Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L and Zonderman AB, *Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging*. Neuroepidemiology, 2010. **34**(4): p. 222-9.
43. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T and Mathiesen EB, *Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromsø study*. Eur J Neurol, 2011 May. **18**(5): p. 737-43.
44. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H and Wolf PA, *NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study*. Diabetes Care, 1997 Sep. **20**(9): p. 1388-95.
45. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA and DeCarli C, *Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline*. Neurology, 2011 Aug 2. **77**(5): p. 461-8.
46. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P and Folsom AR; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators, *Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults*. Neurology, 2001 Jan 9. **56**(1): p. 42-8.
47. Birns J and Kalra K, *Cognitive function and hypertension*. Journal of Human Hypertension, 2009 Feb. **23**(2): p. 86–96.
48. Dregan A, Stewart R, and Gulliford M, *Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study*. Age and Ageing, 2013 May. **42**(3): p. 338-45.

49. Sabia S, Marmot M, Dufouil C and Singh-Manoux A, *Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study*. Arch Intern Med, 2008 Jun 9. **168**(11): p. 1165-73.
50. Zhang J, Muldoon M and McKeown R, *Serum cholesterol concentrations are associated with visuomotor speed in men: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Am J Clin Nutr, 2004 Aug. **80**(2): p. 291-8.
51. van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, Kappelle LJ and Biessels GJ, *Review: Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition*. Biochimica et Biophysica Acta, 2009 May. **1792**(5): p. 470–481.
52. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Grieve S and Gordon E, *Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults*. Int J Neurosci, 2008 No. **118**(11): p. 1582-93.
53. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C and Skoog I, *A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy*. Neurology, 2004 Nov 23. **63**(10): p. 1876-81.
54. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT Jr and Luchsinger JA, *Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study*. Arch Neurol, 2009 Mar. **66**(3): p. 336-42.
55. Hassing LB, Dahl AK, Thorvaldsson V, Berg S, Gatz M, Pedersen NL and Johansson B, *Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study*. Int J Obes (Lond). 2009 Aug. **33**(8): p. 893-8.
56. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H and Nissinen A, *Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2005 Oct. **62**(10): p. 1556-60.
57. Anstey K, Cherbuin N, Budge M and Young J, *Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies*. Obes Rev, 2011 May. **12**(5): p. 426-37.
58. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr and Yaffe K, *Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study*. BMJ, 2005 Jun 11. **330**(7504): p. 1360.
59. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ and Biessels GJ, *Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review*. Eur J Pharmacol, 2008 May 6. **585**(1): p. 97-108.
60. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR and Havlik RJ, *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study*. Neurobiol Aging, 2000 Jan-Feb. **21**(1): p. 49-55.
61. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC and Yaffe K, *Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life*. Neurology, 2005 Jan 25. **64**(2): p. 277-81.
62. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA and D'Agostino RB, *Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study*. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity., Feb. 2003. **27**(2): p. 260– 268.
63. Virta JJ, Heikkilä K, Perola M, Koskenvuo M, Rähä I, Rinne JO and Kaprio J, *Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment*. Eur J Epidemiol, 2013 May. **28**(5): p. 405-16.
64. Bischof G and Park D, *Obesity and Aging: Consequences for Cognition, Brain Structure, and Brain Function*. Psychosom Med, 2015 Jul-Aug. **77**(6): p. 697-709.
65. Bogush M, Heldt N and Persidsky Y, *Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition*. J Neuroimmune Pharmacol, 2017 Dec. **12**(4): p. 93-601.
66. Hawkins B and Egleton R, *Pathophysiology of the blood-brain barrier: animal models and methods*. Curr Top Dev Biol., 2008. **80**: p. 277-309.

67. Donzis E and Tronson N, *Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences*. Neurobiol Learn Mem, 2014 Nov. **115**: p. 68-77.
68. Williamson L and Bilbo S, *Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability*. Brain Behav Immun, 2013 May. **30**: p. 186-94.
69. Van Doorn C, Macht VA, Grillo CA and Reagan LP, *Leptin resistance and hippocampal behavioral deficits*. Physiol Behav., 2017 Jul 1. **176**(207-213).
70. McGregor G and Harvey J, *Food for thought: Leptin regulation of hippocampal function and its role in Alzheimer's disease*. Neuropharmacology, 2017 Oct 5. **S0028-3908**(17): p. 30466-5.
71. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB and Hariri AR, *Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults*. Biol Psychiatry, 2008 Sep 15. **64**(6): p. 484-90.
72. Heringa SM, van den Berg E, Reijmer YD, Nijpels G, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Teerlink T, Scheffer PG, van den Hurk K, Kappelle LJ, Dekker JM and Biessels GJ, *Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population - the Hoorn Study*. Psychoneuroendocrinology, 2014 Feb. **40**: p. 108-18.
73. Miralbell J, López-Cancio E, López-Oloriz J, Arenillas JF, Barrios M, Soriano-Raya JJ, Galán A, Cáceres C, Alzamora M, Pera G, Toran P, Dávalos A and Mataró M, *Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascular disease and vascular risk factors*. Cerebrovasc Dis, 2013. **36**(2): p. 98-105.
74. Herold, G., *Innere Medizin*. Kardiologie: Koronare Herzerkrankung. Vol. 2018. 2018, Köln. ISBN 978-3-9814660-7-2.
75. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM and Kannel WB, *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008 Feb 12. **117**(6): p. 743-53.
76. Framingham Heart Study (2016) Cardiovascular Disease (10-year risk) Risk Score Calculators Using lipids, URL: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#> (Stand: 02.12.2016).
77. Assmann G, Cullen P and Schulte H, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study*. Circulation, 2002 Jan 22. **105**(3): p. 310-5.
78. Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, PROCAM-Score Basis, URL: <http://www.bioscientia.de/de/service/medizinische-formeln/procam-score-basis-2/> (Stand: 09.12.2016).
79. AWMF-S3 (2014 April), Prävention und Therapie der Adipositas - Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 URL: <http://www.awmf.org/leitlinien.html> (Stand: 09.12.2016).
80. S3-Leitlinie - Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen (2018 Februar), URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-001I_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf (Stand: 21.11.201).
81. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E and Frampton GK, *Surgery for weight loss in adults*. Cochrane Database Syst Rev., 2014 Aug 8(8): p. CD003641.
82. Sampalis JS, Liberman M, Auger S and Christou NV, *The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients*. Obes Surg., 2004 Aug. **14**(7): p. 939-47.
83. Boido A, Ceriani V, Cetta F, Lombardi F and Pontiroli AE, *Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: mechanisms of action and choice of surgery*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015 May. **25**(5): p. 437-43.
84. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L and Clegg AJ, *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2009 Sep. **13**(41): p. 1-190.
85. Shinogle JA, Owings MF and Kozak LJ, *Gastric bypass as treatment for obesity: trends, characteristics, and complications*. Obes Res, 2005 Dec. **13**(12): p. 2202-9.

86. Potteiger CE, Paragi PR, Inverso NA, Still C, Reed MJ, Strodel W 3rd, Rogers M and Petrick A, *Bariatric surgery: shedding the monetary weight of prescription costs in the managed care arena*. *Obes Surg*, 2004 Jun-Jul. **14**(6): p. 725-30.
87. Costa RC, Yamaguchi N, Santo MA, Riccioppo D and Pinto-Junior PE, *Outcomes on quality of life, weight loss, and comorbidities after Roux-en-Y gastric bypass*. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2014 Jul-Sep. **51**(3): p. 165-70.
88. Adami G, Scopinaro N and Cordera R, *Adipokine Pattern After Bariatric Surgery: Beyond the Weight Loss*. *Obes Surg*, 2016 Nov. **26**(11): p. 2793-2801.
89. Labrecque J, Laforest S, Michaud A, Biertho L and Tchernof A, *Impact of Bariatric Surgery on White Adipose Tissue Inflammation*. *Can J Diabetes*, 2017 Aug. **41**(4): p. 407-417.
90. Frikke-Schmidt H, O'Rourke RW, Lumeng CN, Sandoval DA and Seeley RJ, *Does bariatric surgery improve adipose tissue function?* *Obes Rev.*, 2016 Sep. **17**(9): p. 795-809.
91. Vogel JA, Franklin BA, Zalesin KC, Trivax JE, Krause KR, Chengelis DL and McCullough PA, *Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery*. *Am J Cardiol*, 2007 Jan 15. **99**(2): p. 222-6.
92. Kligman MD, Dexter DJ, Omer S and Park AE, *Shrinking cardiovascular risk through bariatric surgery: application of Framingham risk score in gastric bypass*. *Surgery*, 2008 Apr. **143**(4): p. 533-8.
93. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Brekke L and Lopez-Jimenez F, *Effect of weight loss on predicted cardiovascular risk: change in cardiac risk after bariatric surgery*. *Obesity (Silver Spring)*, 2007 Mar. **15**(3): p. 772-84.
94. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR and Young JB, *Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile*. *Am J Cardiol*, 2011 Nov 15. **108**(10): p. 1499-507.
95. Barros LM, Frota NM, Moreira R, de Araújo TM and Caetano JA, *Assessment of bariatric surgery results*. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 2015 Mar. **36**(1): p. 21-7.
96. Petroni R, Di Mauro M, Altorio SF, Romano S, Petroni A and Penco M, *The role of bariatric surgery for improvement of hypertension in obese patients: a retrospective study*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017 Mar; **18**(3):152-158.
97. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, PUNCHAI S, Mackey J, Rodriguez J, Rogula T, Kroh M and Schauer PR, *Can Sleeve Gastrectomy "Cure" Diabetes? Long-term Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy in Patients With Type 2 Diabetes*. *Ann Surg* 2016 Oct; **264**(4):674-81.
98. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK and Lopez-Jimenez F, *Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity*. *Am J Cardiol.*, 2008 Oct 1. **102**(7): p. 930-7.
99. Torquati A, Wright K, Melvin W and Richards W, *Effect of gastric bypass operation on Framingham and actual risk of cardiovascular events in class II to III obesity*. *J Am Coll Surg*, 2007 May. **204**(5): p. 776-82.
100. Gunstad J, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, Crosby RD and Mitchell JE, *Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery*. *Surg Obes Relat Dis*, 2011 Jul-Aug. **7**(4): p. 465-72.
101. Alosco ML, Cohen R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Crosby RD, Mitchell JE and Gunstad J, *Older age does not limit postbariatric surgery cognitive benefits: a preliminary investigation*. *Surg Obes Relat Dis*, 2014 Nov-Dec. **10**(6): p. 1196-201.
102. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, Crosby RD, Mitchell JE and Gunstad J, *Improved Memory Function Two Years After Bariatric Surgery*. *Obesity (Silver Spring)*, 2014 Jan. **22**(1): p. 32–38.
103. Spitznagel MB, Hawkins M, Alosco M, Galioto R, Garcia S, Miller L and Gunstad J, *Neurocognitive Effects of Obesity and Bariatric Surgery*. *Eur Eat Disord Rev*, 2015 Nov. **23**(6): p. 488-95.

104. Alosco ML, Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE and Gunstad J, *Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery*. Am J Surg, 2014 Jun. **207**(6): p. 870-6.
105. Thiara G, Cigliobianco M, Muravsky A, Paoli RA, Mansur R, Hawa R, McIntyre RS and Sockalingam S, *Evidence for Neurocognitive Improvement After Bariatric Surgery: A Systematic Review*. Psychosomatics, 2017 May - Jun. **58**(3): p. 217-227.
106. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, Sergi G, Maggi S, Cosco T and Fontana L, *Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev, 2017 Jan. **72**: p. 87-94.
107. Kaffashian S, Dugravot A, Nabi H, Batty GD, Brunner E, Kivimäki M and Singh-Manoux A., *Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study*. Eur Heart J, 2011 Sep. **32**(18): p. 2326-32.
108. Handley JD, Williams DM, Caplin S, Stephens JW and Barry J, *Changes in Cognitive Function Following Bariatric Surgery: a Systematic Review*. Obes Surg, 2016 Oct. **26**(10): p. 2530-7.
109. Nagele W and Nagele J, *Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke*, in *Zeitschrift für Gefäßmedizin Bildgebende Diagnostik, Gefäßbiologie, Gefäßchirurgie, Hämostaseologie, Konservative und endovaskuläre Therapie, Lymphologie, Neurologie, Phlebologie*. 2015, Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10. p. 5-9.
110. *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens, 2003 Jun. **21**(6): p. 1011-53.
111. Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH and Kwon JS, *Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test*. Nat Protoc, 2006. **1**(2): p. 892-9.
112. Folstein M, Robins L and Helzer J, *The Mini-Mental State Examination*. Arch Gen Psychiatry, 1983 Jul. **40**(7): p. 812.
113. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (2008 Dez)*, URL: http://psytest.psy.med.uni-muenchen.de/dokuwiki/doku.php?id=tests:verbaler_lern-_und_merkfaehigkeitstest (Stand: 27.11.2016).
114. Helmstaedter C, Lendt M and Lux S, *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Göttingen: Hogrefe*. 2001.
115. Tewes U and Hawie R, *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991*, in *Handbuch und Testanweisung*. 1994, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
116. Tombaugh T, *Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education*. Arch Clin Neuropsychol, 2004 Mar. **19**(2): p. 203-14.
117. Stroop JR, *Studies of interference in serial verbal reactions*. Journal of Experimental Psychology, 1935. **18**: p. 643-662.
118. Aschenbrenner S, Tucha O and Lange K, *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*, in *Handanweisung*. 2000, Göttingen: Hogrefe Verlag.
119. Hautzinger M, Bailer M, Worall H and Keller F, *BDI Becks-Depressions-Inventar*, in *Testhandbuch*. 1994, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber Verlag.
120. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P and Spielberger CD, *State-Trait-Angstinventar*, in *Hogrefe Testsystem 4*. 1981, Beltz Test GmbH: Göttingen.
121. Watson D, Clark L and Tellegen A, *Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales*. J Pers Soc Psychol, 1988 Jun. **54**(6): p. 1063-70.
122. Bullinger M and Kirchberger I, *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand*, in *Handanweisungen: Hogrefe*. 1998: Göttingen.
123. Frey I, Berg A, Grathwohl D and Keul J, *Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application*. Soz Praventivmed, 1999. **44**(2): p. 55-64.

124. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olderikkert MG, Beekman AT and de Groot CP, *Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial*. *Neurology*, 2008 Aug 5. **71**(6): p. 430-8.
125. DeRight J, Jorgensen R and Cabral M, *Composite cardiovascular risk scores and neuropsychological functioning: a meta-analytic review*. *Ann Behav Med*, 2015 Jun. **49**(3): p. 344-57.
126. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, Gutierrez JM, Frogley SJ, Ibele AR, Brinton EA, Hopkins PN, McKinlay R, Simper SC and Hunt SC, *Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass*. *N Engl J Med*, 2017 Sep 21. **377**(12): p. 1143-1155.
127. Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, Szela AM, Fabian S, Grittner U, Spranger J and Flöel A, *Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function*. *Cereb Cortex*, 2017 Mar 1. **27**(3): p. 1765-1778.
128. Spitznagel MB, Garcia S, Miller LA, Strain G, Devlin M, Wing R, Cohen R, Paul R, Crosby R, Mitchell JE and Gunstad J, *Cognitive function predicts weight loss after bariatric surgery*. *Surg Obes Relat Dis*, 2013 May-Jun. **9**(3): p. 453-9.
129. Wilhelm S, Young J and Kale-Pradhan P, *Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis*. *Ann Pharmacother.*, 2014 Jun. **48**(6): p. 674-82.
130. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP and Sledge I, *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. *Am J Med*, 2009 Mar. **122**(3): p. 248-256.e5.
131. Miller LA, Crosby RD, Galioto R, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, Mitchell JE and Gunstad J, *Bariatric surgery patients exhibit improved memory function 12 months postoperatively*. *Obes Surg*, 2013 Oct. **23**(10): p. 1527-35.
132. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T and Henry RR, *Adiponectin: more than just another fat cell hormone?* *Diabetes Care*, 2003 Aug. **26**(8): p. 2442-50.
133. Sargolzaei J, Chamani E, Kazemi T, Fallah S and Soori H, *The role of adiponectin and adipolin as anti-inflammatory adipokines in the formation of macrophage foam cells and their association with cardiovascular diseases*. *Clin Biochem*, 2018 Apr;54: p. 1-10.
134. Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK, Chung SK, Ho JW, Guo VY and Xu A, *Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity*. *PLoS One.*, 2012. **7**(12): p. e52354.
135. De Franciscis P, Barbieri M, Leo S, Dalise AM, Sardu C, Marfella R, Colacurci N, Paolisso G and Rizzo MR, *Serum adiponectin levels are associated with worse cognitive function in postmenopausal women*. *PLoS One*, 2017 Dec 21. **12**(12): p. e0186205c.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Cindy Reschke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss des kardiovaskulären Risikoprofils auf die neurokognitive Funktion und das Gedächtnis bei Adipositaspatienten vor und nach bariatrischer Chirurgie.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich möchte mich bei meinen Betreuerinnen Frau Professor Doktor Agnes Flöel und Frau Doktor Kristin Prehn für die Unterstützung und hilfreichen Tipps während der Erarbeitung und Fertigstellung meiner Dissertation herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Olaf und Diana Reschke sowie meiner Schwester Julia, die mich auf meinem Weg durch das Medizinstudium begleitet und immer an mich geglaubt haben. Ebenso gebührt meinem Partner Markus Ehrlich ein herzlicher Dank für seine vielen lieben, motivierenden Worte während der Ausarbeitung meiner Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für Kognitive Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin für die kollegiale und bereichernde Zusammenarbeit bedanken.