

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

DISSERTATION

Verbesserung der Lernleistung bei Patienten mit
Adipositas nach bariatrischer Chirurgie -
die Rolle des Leptins

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ida Rangus
aus Novo mesto

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Adipositas und Metabolisches Syndrom	1
1.2.1 Einfluss von Adipositas auf die Lernleistung und die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit	2
1.2.2 Erklärungsmodelle.....	4
1.2.3 Physiologie des Leptinstoffwechsels.....	6
1.2.4 Leptinresistenz bei Adipositas.....	8
1.3 Bariatrische Chirurgie.....	9
1.3.1 Befunde zur Kognition nach bariatrischer Chirurgie	10
1.4 Zielsetzung.....	12
2 Methoden	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Probandenrekrutierung	15
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.4 Stichprobenbeschreibung.....	17
2.4.1 Längsschnittanalyse.....	17
2.4.2 Querschnittsanalyse	18
2.5 Untersuchungsablauf	19
2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung	19
2.5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse	19
2.5.3 Analyse der Blutparameter	20
2.5.4 Neuropsychologische Testbatterie.....	22
2.5.5 Fragebögen zu Stimmung, Depressivität, Ängstlichkeit und Wohlbefinden	24
2.6 Statistische Auswertung	27
3 Ergebnisse	29
3.1 Längsschnittanalyse.....	29
3.1.1 Physiologische Parameter.....	29

3.1.2 Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit	31
3.2 Querschnittsanalyse	34
3.2.1 Leptin und Körperfett	34
3.2.2 Leptin und kognitive Leistungsfähigkeit	35
3.3 Zusammenhänge zwischen der Veränderung des Leptinspiegels und der kognitiven Funktion.....	36
3.4 Explorative Datenanalyse	37
3.4.1 Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit getrennt nach OP-Verfahren.....	37
3.4.2 Testergebnisse zu Stimmung, Depressivität, Ängstlichkeit und Wohlbefinden .	40
4 Diskussion	41
4.1 Zentrale Ergebnisse	41
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	41
4.2.1 Verbesserung der kognitiven Funktion nach bariatrischer Chirurgie.....	41
4.2.2 Leptin und kognitive Leistungsfähigkeit	44
4.2.3 Vergleich von verschiedenen OP-Verfahren.....	46
4.2.4 Verbesserung der Lebensqualität	48
4.3 Stärken und Limitationen der Studie	49
4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	51
Literaturverzeichnis.....	XI
Eidesstattliche Versicherung.....	XIX
Lebenslauf.....	XX
Danksagung.....	XXI

Abkürzungsverzeichnis

A β	β -Amyloid
AgRP	<i>engl.</i> Agouti-related peptide
ANCOVA	<i>engl.</i> analysis of covariance
ANOVA	<i>engl.</i> analysis of variance
ApoE	Apolipoprotein E
APP	<i>engl.</i> Amyloid Precursor Protein
ARC	Nucleus arcuatus
BDI	Becks Depression Inventar
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	<i>engl.</i> body mass index
CART	<i>engl.</i> Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
CR	<i>engl.</i> caloric restriction
CRP	C-reaktives Protein
DIO	<i>engl.</i> diet-induced obesity
DMH	<i>engl.</i> dorsomedial hypothalamic nucleus
IG	Interventionsgruppe
IL-6	Interleukin-6
kDA	Kilodalton
KG	Kontrollgruppe
LDL	<i>engl.</i> Low Density Lipoprotein
LHA	<i>engl.</i> lateral hypothalamic area

LTP	<i>engl.</i> long-term potentiation (Langzeitpotenzierung)
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatztest Version B
NIH	<i>engl.</i> National Institute of Health
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Ob-R	Leptinrezeptor
OSAS	obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PMV	<i>engl.</i> premammillary nucleus of the hypothalamus
POMC	Proopiomelanocortin
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RYGB	<i>engl.</i> Roux-en-Y gastric bypass (Magenbypass)
TMT-B	<i>engl.</i> Trail Making Test B
TNF- α	<i>engl.</i> tumor necrosis factor alpha
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VMH	<i>engl.</i> ventromedial hypothalamus
VSG	vertikale Sleeve Gastrektomie
WHO	<i>engl.</i> World Health Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung in Adipositas-Grade	2
Tabelle 2: Demographische Charakteristika bei Baseline getrennt nach Gruppen	17
Tabelle 3: Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme bei Baseline	18
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika des Gesamtkollektivs	18
Tabelle 5: Übersicht über die Blutparameter	21
Tabelle 6: Veränderungen der physiologischen Parameter im Gruppenvergleich.....	30
Tabelle 7: Testergebnisse im Zeitverlauf getrennt nach Gruppen	32
Tabelle 8: Leptin und neuropsychologische Testergebnisse	35
Tabelle 9: Veränderungen der physiologischen Parameter getrennt nach OP-Verfahren.....	38
Tabelle 10: Neuropsychologische Testergebnisse getrennt nach OP-Verfahren	39
Tabelle 11: Veränderungen der Stimmungslage getrennt nach Gruppen	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss der Adipositas auf das Gehirn.....	5
Abbildung 2: Studienablauf	16
Abbildung 3: Lernleistung vor und nach der OP in den einzelnen Gruppen	33
Abbildung 4: Interferenzleistung vor und nach der OP in den einzelnen Gruppen	33
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Körperfettgehalt und dem Leptinspiegel	34

Zusammenfassung

Einleitung: Adipositas wird in Verbindung mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz gebracht. Die vorliegende Arbeit befasst sich primär mit der Frage, ob bariatrische Chirurgie bei adipösen Personen zu einer besseren Lernleistung führt. Der Leptinplasmaspiegel ist bei Adipositas chronisch erhöht, was vermutlich zu einer zentralen Leptinresistenz führt und in einer eingeschränkten neuroprotektiven Wirkung des Leptins im Gehirn resultiert. Es wurde daher untersucht, ob ein erhöhter Leptinserumspiegel mit einer schlechteren Lernleistung assoziiert ist und ob es einen Zusammenhang zwischen möglicher Verbesserung der Lernleistung und Veränderung des Leptinspiegels infolge der Intervention gibt.

Methodik: 26 adipöse Probanden wurden in die Interventionsgruppe (IG) und 27 in die Kontrollgruppe (KG) eingeschlossen. Zur Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten konnten noch 20 Interventionsprobanden und 17 Kontrollprobanden erfasst werden. Der jeweilige Untersuchungstermin bestand aus einer medizinischen Untersuchung und einer neuropsychologischen Testung. Unterschiede der Testergebnisse zwischen den Gruppen bei der Follow-up-Untersuchung wurden mittels ANCOVAs mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Testergebnis“ untersucht. Zusammenhänge zwischen den neurokognitiven Testleistungen und dem Leptinspiegel wurden anhand von partiellen Korrelationen mit der Kontrollvariable „Alter“ untersucht.

Ergebnisse: 6 Monate postoperativ zeigte die IG im Vergleich zur KG keine signifikante Verbesserung der Lernleistung, lediglich innerhalb der IG verbesserte sich die Lernleistung signifikant im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ($p = ,016$). Die IG zeigte bei der Follow-up-Untersuchung im Vergleich zur KG jedoch signifikante Verbesserung der Exekutivfunktionen (Interferenzleistung; $p = ,032$). Bei der Baseline-Untersuchung wurde ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Leptinspiegel und der Lernleistung beobachtet ($r = -,411$, $p = ,009$). Bei der Follow-up-Untersuchung wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Verbesserung in der Interferenzleistung und der Verringerung des Leptinspiegels verzeichnet ($r = ,705$, $p = ,001$). Im Rahmen der explorativen Untergruppenanalyse nach OP-Verfahren zeigte sich, dass der Roux-en-Y-Magenbypass ($n = 7$) im Vergleich zur Vertikale-Sleeve-Gastrektomie ($n = 12$) zu einer signifikant höheren Gewichtsabnahme führt, die mit einer Verbesserung von Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis einherging.

Schlussfolgerungen: Es konnte keine Verbesserung der Lernleistung infolge von bariatrischer Chirurgie verzeichnet werden, jedoch zeigte sich eine Verbesserung der exekutiven Funktionen. Die vorliegenden Ergebnisse sollten nun in größeren Studien überprüft werden, dabei könnten insbesondere Studien mit Beobachtungszeiträumen über Jahrzehnte klären, ob bariatrische Chirurgie zur Senkung des Demenz-Risikos beiträgt. Der Einfluss des Leptins auf die Lernleistung konnte nicht abschließend geklärt werden. Möglicherweise persistierte die Leptinresistenz noch zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung, so dass Leptin seine neuroprotektive Funktionen nur eingeschränkt ausüben konnte. Daher wären genauere Untersuchungen von molekularen Mechanismen der Leptinresistenz und deren Reversibilität vonnöten.

Abstract

Introduction: There is evidence that obesity leads to cognitive dysfunction and increases the risk of developing Alzheimer's disease. The following thesis investigates whether learning improves following bariatric surgery. Obesity is associated with high serum leptin levels which supposedly leads to a central leptin resistance and the inability of leptin to exhibit neuroprotective effects in the brain. Thus, it was examined whether elevated leptin levels result in a worse learning ability. Furthermore, it was analyzed whether the supposed improvement of learning ability is related to a decrease of leptin levels following bariatric surgery.

Methods: 26 obese individuals were included in the intervention group and 27 in the control group. At 6-month follow-up, there were 20 subjects in the intervention group and 17 in the control group. The subjects underwent a clinical examination and completed a neurocognitive test battery. Group comparisons of neuropsychological test scores at follow-up were examined using ANCOVAs and the covariates "age" and "baseline test score". Correlations between neurocognitive test scores and leptin concentration were examined using partial correlations also controlling for age.

Results: 6 months after the surgery, bariatric surgery patients did not exhibit significantly improved learning ability compared to obese controls, though there was a significantly improved learning in the intervention group compared to baseline ($p = ,016$). Furthermore, there was a significant improvement in the interference task in the intervention group, compared to obese controls ($p = ,032$). There was a negative correlation between the leptin concentration and learning at baseline ($r = -,411$, $p = ,009$). After the surgery, there was a positive correlation between the improvement in the interference task and reduction of leptin ($r = ,705$, $p = ,001$). An explorative analysis of surgery subgroups revealed that patients who underwent Roux-en-Y-Gastric-Bypass ($n = 7$) lost significantly more weight than Vertical-Sleeve-Gastrectomy-Patients ($n = 12$) and showed better performance in several cognitive domains including resistance to interference, learning and delayed recall.

Conclusion: There was no improvement of learning following bariatric surgery, however, there was an improvement of executive functions. These results should now be confirmed in larger studies. Especially studies with follow-up periods extending over decades could help clarify, whether bariatric surgery helps reduce the risk of dementia. The role of leptin could not be completely clarified. Possibly the leptin resistance persisted at follow-up and leptin could not exhibit its neuroprotective effects properly. Therefore, future studies should focus on molecular mechanisms of leptin resistance and its reversibility.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Prävalenz der Adipositas steigt in der industrialisierten Welt unaufhaltsam aufgrund des übermäßigen Konsums von hochkalorischer Nahrung und des Bewegungsmangels. Dies führt zu einer Vielzahl von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), die bekannte Risikofaktoren für eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit und verstärkten kognitiven Abbau im Alter sind (1-3). Zudem gibt es Anlass zur Vermutung, dass Adipositas auch unabhängig von anderen Faktoren zu kognitiven Defiziten führen kann (4-6). Bei adipösen Personen wurden ähnliche neuropathologische Veränderungen gefunden, wie man sie sonst bei Alzheimer-Patienten findet, z. B. erhöhte Konzentrationen des β -Amyloids ($A\beta$) und des β -Amyloid Precursor Proteins (APP) im Hippocampus (7). Adipositas im mittleren Lebensalter steigert darüber hinaus das Risiko für eine manifeste Demenz im späteren Leben (8-12).

Bei extremer Adipositas führen konservative Methoden zur Gewichtsreduktion (z. B. Sport, Diät) oft nicht zum gewünschten Ziel. Wenn die konservativen Therapieoptionen erschöpft sind, besteht die Möglichkeit einer bariatrischen Operation, die als effektivste Maßnahme zur Gewichtsabnahme gilt (13). Da Patienten mithilfe dieser Methode schnell viel Gewicht verlieren, eignet sie sich gut bei Beobachtungen, die sich mit dem Einfluss der Gewichtsabnahme auf die Kognition befassen.

1.2 Adipositas und Metabolisches Syndrom

Das Körpergewicht einer Person resultiert aus dem Verhältnis zwischen der Nahrungsaufnahme und dem Energieverbrauch. Demnach wird Übergewicht durch eine chronisch positive Energiebilanz verursacht, die sich in einer erhöhten Körperfettmasse manifestiert (14, 15). Obwohl genetische und epigenetische Faktoren dafür prädisponieren können, dass eine Person mehr Fett speichert, ist es allgemein anerkannt, dass Hyperphagie die Hauptursache des Übergewichtes und der Adipositas ist (15).

Adipositas ist definiert als ein Body Mass Index (BMI) [Gewicht (kg)/ Größe (m²)] von über 30. Sie kann anhand der Höhe des BMI weiterhin in drei verschiedene Grade eingeteilt werden, die in der *Tabelle 1* aufgeführt sind. Ein BMI von über 40 wird auch als „Adipositas per Magna“ bezeichnet (13).

Tabelle 1: Einteilung in Adipositas-Grade

Adipositas-Grad	BMI (kg/m²)
<i>Präadipositas/Übergewicht</i>	25 - 29,9
<i>Adipositas Grad I</i>	30 - 34,9
<i>Adipositas Grad II</i>	35 - 39,9
<i>Adipositas Grad III</i>	≥ 40

Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2014 1,9 Milliarden erwachsene Menschen übergewichtig. 600 Millionen (13 %) Menschen weltweit hatten einen BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ und erfüllten somit Kriterien für Adipositas (16).

Adipositas geht mit einer Vielzahl chronischer metabolischer Krankheiten einher. Die typischen Adipositas-assoziierten Komorbiditäten werden unter dem Begriff „Metabolisches Syndrom“ zusammengefasst. Dazu zählen Glukosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, und weitere Erkrankungen die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen (17). Des Weiteren wurde postuliert, dass die chronische Inflammation eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms spielt (18).

1.2.1 Einfluss von Adipositas auf die Lernleistung und die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Kognitive Leistungsfähigkeiten von adipösen Personen wurden vor allem im Rahmen von präbariatrischen Evaluationen umfassend untersucht. In diesen Studien wiesen bariatrische Patienten unterdurchschnittliche neurokognitive Testergebnisse auf, vor allem in den kognitiven Domänen „Gedächtnis“ und „exekutive Funktionen“ (4, 6). Zum Beispiel haben *Cournot et al.* eine unabhängige inverse Assoziation zwischen dem BMI und der Lernleistung bei sonst gesunden erwachsenen Probanden gefunden (19). Zudem ist ein wichtiges Ergebnis in der Literatur eine negative Assoziation zwischen erhöhtem Körpergewicht und fronto-subkortikalen Fähigkeiten, wie den exekutiven Funktionen, selektiver Aufmerksamkeit und der psychomotorischen Geschwindigkeit (20). Demnach haben adipöse Probanden Schwierigkeiten bei Aufgaben zum Problemlösen, und zeigten insbesondere Probleme, alternative Verhaltensmuster zu entwickeln, wenn sie mit nicht eindeutiger Information konfrontiert wurden. Ähnlich haben *Gunstad et al.* herausgefunden, dass ein höherer BMI signifikant mit schlechteren exekutiven Funktion korreliert (4). Eine weitere Studie zeigt, dass

Übergewichtige etwa 4-mal anfälliger als Normalgewichtige dafür sind, eine exekutive Dysfunktion zu entwickeln (21). Es bleibt jedoch unklar, ob exekutive Dysfunktion die Ursache oder Folge von Adipositas ist. In der *Framingham Heart Study* konnte gezeigt werden, dass bei männlichen Personen sowohl die kardiovaskulären Risikofaktoren als auch Adipositas unabhängig voneinander negative Auswirkung auf die kognitive Funktion haben (22).

Als ein neuronales Korrelat für die schlechteren kognitiven Leistungen, wurden bei Adipositas strukturelle Gehirnveränderungen beobachtet, unter anderem globale Atrophie und regionale Reduktion der grauen Substanz, primär in frontalen Regionen, unabhängig vom Alter und von relevanten klinischen Variablen, wobei viszerales Fett stärker mit der Reduktion der grauen Substanz korrelierte als der BMI (23). In einer longitudinalen Studie über einen Zeitraum von 24 Jahren wurde bei Frauen mit höherem BMI eine verstärkte temporale Atrophie beobachtet (24). Der Anstieg des BMI über 5 Jahre ging mit einer Reduktion des Hippocampus-Volumens einher (25).

Einige epidemiologische Studien konnten sogar zeigen, dass Adipositas im mittleren Lebensalter mit einem erhöhten Risiko im späteren Leben an Demenz zu erkranken, einhergeht, unabhängig von demografischen Merkmalen und kardiovaskulären Risikofaktoren (10, 12, 26-29). *Anstey et al.* analysierten in einer Meta-Analyse 15 prospektive Studien, mit Beobachtungszeiträumen zwischen 3 und 36 Jahren, und stellten fest, dass Personen mit Adipositas, im Vergleich zu Personen mit Normalgewicht im mittleren Lebensalter ein 2,04-mal höheres Risiko haben, später im Leben eine Alzheimer Demenz zu entwickeln (30).

Auf der anderen Seite gibt es Hinweise für einen gegenteiligen Effekt der Adipositas bei älteren Menschen. Ein höherer BMI nach dem 65. Lebensjahr wirkte in verschiedenen Beobachtungsstudien protektiv gegenüber Demenz (8, 27, 28, 31). Untergewichtige Personen hatten demnach ein erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken, während Übergewicht nicht mit einem Demenzrisiko assoziiert war und Adipositas im Vergleich zum Normalgewicht das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, reduzierte (8). Diese Beobachtungen führten zur Entwicklung des Terminus „Adipositas Paradox“, da Adipositas, die sonst mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit verbunden ist, Morbidität und Mortalität im höheren Alter zu senken scheint (8, 32). Eine Erklärung für dieses Paradox ist, dass der Gewichtsverlust einer der Symptome einer Alzheimer Demenz ist. Er kann einer Demenz bis zu 10 Jahre vorausgehen und kann pathognomonisch für die prodromalen Stadien einer Alzheimer Demenz sein (33). Daraus ergibt sich, dass eine extreme Gewichtsabnahme unklarer Genese bei Älteren auch im Hinblick auf neurodegenerative Erkrankungen besonders genau abgeklärt werden sollte (27, 31).

Das Schlüsselmolekül in der Pathogenese der Alzheimer Demenz ist A β . Es steht im Zentrum der „Amyloid Hypothese“, die besagt, dass die erhöhte Produktion des A β zu der Neurodegeneration führt und in weiteren Schritten schlussendlich in eine Demenz mündet (34). Eine Post-mortem-Studie zeigte, dass es im Hippocampus von älteren, nicht dementen Adipösen eine erhöhte Expression von Alzheimer-assoziierten Markern gibt, inklusive tau Protein, APP und A β (7). A β 42, eine pathologische Form des A β , korreliert signifikant positiv mit erhöhtem Körperfett bei sonst gesunden Personen, unabhängig vom Alter, Geschlecht und Vorhandensein des Allels ApoE (35). Mechanismen, die eine Verbindung zwischen hohem BMI und erhöhtem A β 42 Spiegel bewirken, blieben bisher unklar. Noch nicht ausreichend geklärt bleibt, ob diese Effekte direkte Folgen der Adipositas sind, oder ob sie indirekt durch ihre Komorbiditäten entstehen (35).

1.2.2 Erklärungsmodelle

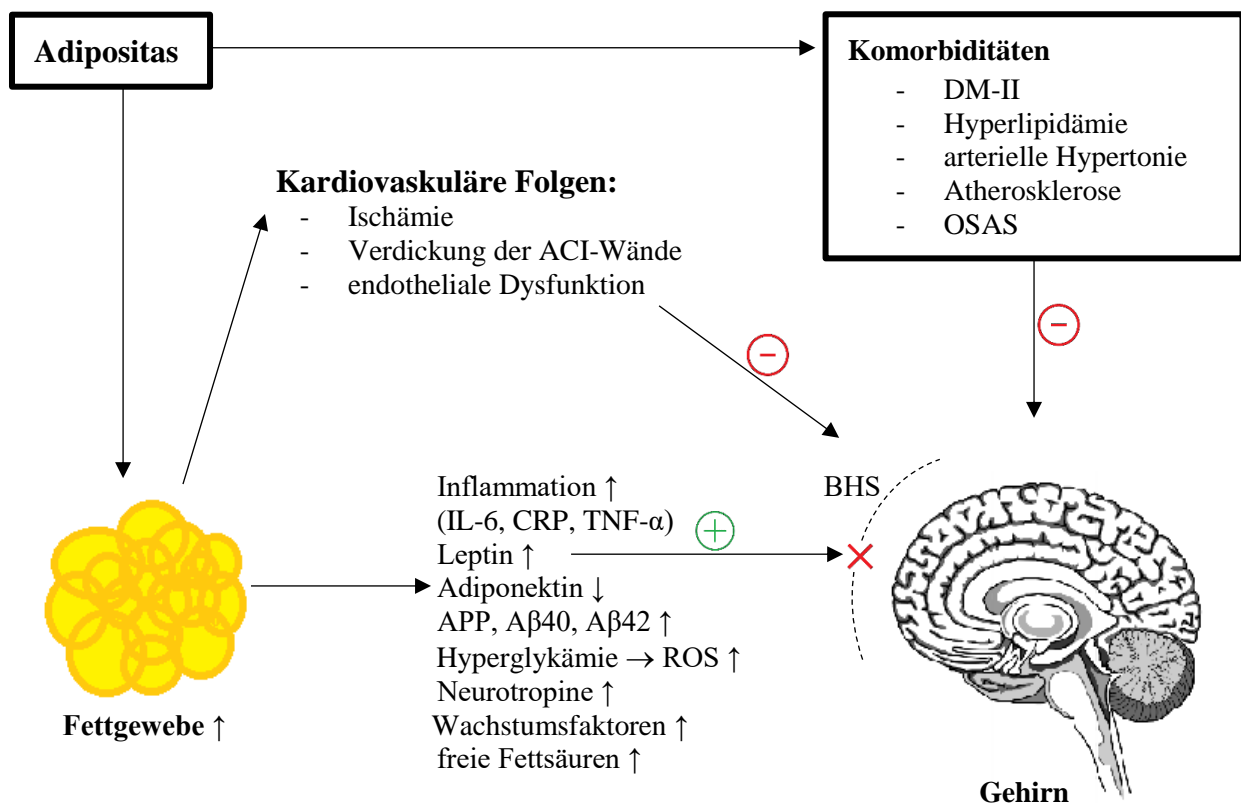
In diesem Abschnitt wird ein Überblick über die möglichen Mechanismen, die den negativen Einfluss der Adipositas auf die kognitive Leistungsfähigkeit erklären, gegeben (schematisch dargestellt in der *Abbildung 1*). Grob lassen sich zwei verschiedene Erklärungsansätze voneinander abgrenzen. Erstens sind Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus Typ II (DM II), arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Herzkrankheit, obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) an sich bekannte Risikofaktoren, die zu kognitiven Defiziten führen können (36, 37). In einer Studie von *Dik et al.* wurde insbesondere Hyperglykämie am stärksten mit kognitiven Defiziten assoziiert (36). Der pathologische Effekt der Hyperglykämie ist zum großen Teil der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zuzuschreiben, die oxidativen Stress verursachen und somit Zellschädigung herbeiführen (38). Des Weiteren können erhöhte LDL-Werte und die daraus resultierende Atherosklerose, die zur Verdickung der Wände der Arteria carotis interna (ACI) führt, eine verminderte Blutversorgung des Gehirns verursachen (39).

Zweitens ist das Fettgewebe das größte endokrine Organ im menschlichen Körper und sezerniert viele aktive Metabolite, die man unter dem Namen „Adipozytokine“ zusammenfassen kann. Sie besitzen metabolische, endokrine und inflammatorische Eigenschaften und können die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durchschreiten (9). Adipozytokine, die bei Adipositas mit einem erhöhten Entzündungsstoffwechsel einhergehen, sind TNF- α , IL-6, PAI-1, Haptoglobin und Leptin (40, 41). Leptin soll zudem neuroprotektive Eigenschaften

besitzen, jedoch führt der chronisch erhöhte Leptinserumspiegel vermutlich zu einer Leptinresistenz im Gehirn, so dass diese Funktion gestört ist (näher erläutert im Kapitel 1.2.4).

Hyperplasie der Fettzellen führt zur Hypoxie und zum Zellstress, was letztlich in Nekrose der Adipozyten mündet (42). Bei Adipositas wurden daher erhöhte CRP-Werte, Fibrinogen und inflammatorische Zytokine sowie Chemokine wie IL-6 und TNF- α beobachtet (43, 44). Das hypertrophe Fettgewebe wird mit proinflammatorischen Makrophagen infiltriert, die einerseits vermehrt proinflammatorische Zytokine sezernieren und ROS produzieren und andererseits weniger Adiponektin freisetzen (42). Das fördert das Entstehen von systemischen Komplikationen der Adipositas und erhöht das kardiovaskuläre Risiko in dieser Population (45). Erhöhte Entzündungswerte stehen im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten und Alzheimer Demenz und werden sogar als primäre Risikofaktoren in deren Pathophysiologie infrage gestellt (40, 43). Studien zeigen, dass Probanden mit hohen Entzündungswerten schlechter in neurokognitiver Testung abschneiden (36). Nach der bariatrischen Chirurgie ist ein Absinken der Entzündungsmarker zu verzeichnen (46).

Abbildung 1: Einfluss der Adipositas auf das Gehirn



Quelle (Abbildung des Gehirns): [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_\(PNG\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_(PNG).png)

Abbildung modifiziert nach (41).

Abkürzungen: siehe Text im Kapitel 1.2.2

1.2.3 Physiologie des Leptinstoffwechsels

Leptin ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich von Adipozyten im weißen Fettgewebe gebildet wird und an der Regulation der Energiebilanz des Organismus beteiligt ist, indem es im Hypothalamus den Appetit supprimiert und den Energieverbrauch fördert (47). Seine Konzentration im Plasma korreliert positiv mit der Körperfettmasse und ist primär ein Indikator für die langfristig gespeicherten Fettreserven (48). Der Name „Leptin“ leitet sich von dem griechischen Wort *leptos* ab, das „dünn“ bedeutet und darauf hinweist, dass sich Forscher bei seiner Entdeckung erhofft hatten, dass die Verabreichung des Leptins und damit die Förderung der negativen Energiebilanz als eine effektive therapeutische Maßnahme für die Behandlung der therapieresistenten Adipositas fungieren könnte, was sich jedoch nicht bestätigen ließ (49).

Dieses Zytokin-ähnliche Hormon wurde 1994 bei dem Klonieren der *ob/ob* Mäuse, dem Mausmodell der Adipositas, entdeckt (48). Die *ob/ob* Mäuse hatten eine homozygote Mutation des Leptingens, was zu einem kompletten Leptinmangel geführt hat. Infolgedessen litten sie unter Hyperphagie, extremer Adipositas, Diabetes mellitus, neuroendokrinen Störungen und Infertilität (48). Diese Entdeckung führte dazu, dass das Fettgewebe nicht mehr als passives Ballastgewebe betrachtet wurde, sondern vielmehr als ein aktives neuroendokrines Organ. Zudem wurde klar, dass Signalwege zwischen dem Fettgewebe und dem Gehirn bestehen (47).

Leptin entfaltet seine Wirkung über die Bindung an spezifische Leptinrezeptoren (Ob-Rs), die im Gehirn und auch in peripheren Geweben exprimiert sind. Bekannt sind verschiedene Isoformen des Ob-R, am wichtigsten für die Signaltransmission im Hypothalamus ist die lange Isoform Ob-Rb. Durch die Bindung an Ob-Rbs im Hypothalamus aktiviert Leptin ein komplexes neuronales System, bestehend aus orexigenen und anorexigenen Neuropeptiden, die die Nahrungsaufnahme regulieren (47). Die kurze Isoform ObRa spielt eine Rolle, beim Leptinübertritt durch die BHS (50). Leptin wird vom Blut ins Gehirn aktiv durch die BHS transportiert, da es mit einer Molekularmasse von 16 kDa zu groß ist, um einfach durch zu diffundieren. Dabei handelt es sich um eine rezeptor-vermittelte Transzytose (51). Dieser Mechanismus ist sättigbar, deswegen wird im Mausmodell der Adipositas, das mit erhöhten zirkulierenden Leptinwerten assoziiert ist, eine Störung des Leptintransports durch die BHS beobachtet (52).

Der Hauptwirkort des Leptins sind spezifische hypothalamische Kerne, die an der Regulation der Energiehomöostase beteiligt sind, wie ventromedialer Hypothalamus (VMH), Nucleus arcuatus (ARC), dorsomedialer Hypothalamus (DMH), laterale hypothalamische Area (LHA) und ventrale präamilläre Kerne (PMv) (53-56). Seine Wirkung an 2 Populationen der

ARC-Neuronen, die besonders detailliert beschrieben wurde, ist entscheidend bei der Regulation der Energieaufnahme. Erstens aktiviert Leptin anorexigene Neurone, die Proopiomelanocortin (POMC) und Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) synthetisieren, und zweitens inhibiert es orexigene Neurone, die agouti-related peptide (AgRP) freisetzen (47, 57, 58).

Des Weiteren befinden sich Leptinrezeptoren auch in anderen Hirnregionen, die nicht an Energiehomöostase beteiligt sind, unter anderem im Hippocampus, der Substantia nigra, der Amygdala, dem Cerebellum, dem ventralen Tegmentum und dem Hirnstamm (53-55, 59, 60). Den Leptinrezeptoren im Hippocampus wurde in der neurokognitiven Forschung besonderes Interesse entgegengebracht. Eine hohe Dichte der Leptinrezeptoren im Hippocampus ist vor allem in den Regionen CA1/CA3 und im Gyrus dentatus zu verzeichnen (55, 61). Zudem sind Leptinrezeptoren an axonalen Enden und somato-dendritischen Regionen sowie Synapsen im Hippocampus vorhanden, was auf eine mögliche Rolle bei der Modulation der synaptischen Funktion in dieser Hirnregion hindeutet (61). Es wurde nachgewiesen, dass Leptin die Langzeitpotenzierung (LTP) fördert und die NMDA-Rezeptor-vermittelte Transmission verstärkt, was ein Hinweis darauf ist, dass Leptin eine Rolle beim Lernen und Gedächtnis spielt (62). Adipöse Mäuse und Ratten, die unter Leptinrezeptormangel leiden, zeigen ein eingeschränktes räumliches Lernen (62). Auch Leptin-Insensitivität führt zu Defiziten der hippocampalen synaptischen Plastizität und des räumlichen Lernens (63). Ebenfalls wurde nachgewiesen, dass Leptin bedeutend für die Gehirnentwicklung ist. Studien an den *ob/ob* Mäusen, die einen absoluten Leptinmangel aufweisen, haben gezeigt, dass deren Gehirne leichter sind und ein reduziertes kortikales Volumen haben (64).

Es wurde nachgewiesen, dass höhere Leptinspiegel bei normalgewichtigen älteren Menschen protektiv gegenüber kognitiven Defiziten wirken, das Demenzrisiko verringern und einer Gehirnatrophie entgegenwirken, möglicherweise durch die Modulation der synaptischen Plastizität und Regulation der A β -Ablagerung (65). Bei Adipositas beobachtet man jedoch eine Insensitivität gegenüber den Effekten von Leptin. Erhöhte Leptinwerte im Serum werden oft als ein Indikator einer Leptinresistenz interpretiert. Dadurch kommt es zur Verminderung der neuroprotektiven Effekte des Leptins (66). Eine weitere Folge der erhöhten Leptinserumwerte ist eine Zunahme der Entzündung im Plasma. CRP korreliert bei der morbidem Adipositas stark mit den Leptinwerten, was kognitive Defizite weiter verschlimmern kann. (67).

1.2.4 Leptinresistenz bei Adipositas

Bei den meisten adipösen Menschen findet man infolge der erhöhten Fettmasse erhöhte zirkulierende Leptinwerte. Jedoch reagieren sie auf die Leptinsignale nicht adäquat im Sinne einer Reduktion der Nahrungsaufnahme und Steigerung des Energieverbrauchs. Bei Adipositas gibt es also eine relative Resistenz gegenüber den katabolen Effekten der Leptinaktivität (68). Solche Beobachtungen gaben Anlass zur Vermutung, dass bei Adipositas eine Leptinresistenz besteht (69).

Der Ausdruck „Leptinresistenz“ bleibt nach wie vor umstritten. Es gibt keine eindeutige klinische Definition oder Quantifizierungsmöglichkeit und er wird meistens als gleichzeitiges Auftreten der Hyperleptinämie und Insensibilität gegenüber den Effekten des endo- und exogenen Leptins gedeutet (68, 69). Leptinresistenz stellt einen entscheidenden Faktor bei der Entstehung und Entwicklung des Übergewichtes dar. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die Leptinresistenz herbeiführen. Es wurde postuliert, dass die Verringerung der Leptinaufnahme ins Gehirn durch die BHS einen entscheidenden Stellenwert hat (69). Des Weiteren ist eine verminderte zentrale Antwort auf die Signale des Leptins, die eine Rolle auf dem zellulären Niveau spielt, eine mögliche Komponente in der Pathogenese der Leptinresistenz (70). Verschiedene Mechanismen wie hypothalamische Inflammation, Stressprozesse im endoplasmatischen Retikulum und erhöhte Triglyceride wurden als verstärkende Mechanismen der Leptinresistenz vorgeschlagen (71).

Das am häufigsten verwendete Tiermodell für die Erforschung der Leptinresistenz ist die Diät-induzierte Adipositas (DIO) in Mäusen und Ratten (72). DIO Mäuse zeigen im Zustand der Leptinresistenz keine Antwort auf hohe endogene Leptinwerte, zudem ist eine Resistenz gegenüber exogen appliziertem Leptin zu verzeichnen (68, 73).

Adipöse Menschen weisen einen geringeren Leptinspiegel im Liquor proportional zu Leptinserumspiegel als Normalgewichtige auf. In einer Studie wurde herausgefunden, dass das Verhältnis zwischen Leptin im Liquor und Leptin im Serum bei Normalgewichtigen 4,3-mal höher ist als bei Adipositas (66). Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Kapazität des Leptintransportes durch die BHS bei Übergewichtigen eingeschränkt ist (72).

1.3 Bariatrische Chirurgie

Konservative Gewichtsabnahmemethoden führen bei Adipositas per Magna oftmals nicht zu einer zufriedenstellenden Gewichtsabnahme. Bariatrische Chirurgie hingegen ist eine allgemein anerkannte und sehr effektive Maßnahme zur Gewichtsreduktion bei morbidem Adipositas. Sie bewirkt eine langfristige Verbesserung der körperlichen und psychischen Lebensqualität sowie eine Reduktion der Adipositas-assoziierten Komorbiditäten (74).

Als Indikation für eine bariatrische Chirurgie gilt ein BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ mit nachweislich erfolgloser konservativer Therapie beziehungsweise ein BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ mit mindestens einer Adipositas-typischen Begleiterkrankung nach Erschöpfung einer intensivierten konservativen Therapie. Diese Indikationsstellung für bariatrische Eingriffe beruht auf einer Konsensempfehlung des National Institute of Health (NIH) aus dem Jahr 1991 (vgl. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas: (13)).

Als Kontraindikationen für den Eingriff gelten instabile psychopathologische Zustände wie Substanzabusus und eine unbehandelte Bulimia nervosa. Des Weiteren darf bariatrische Chirurgie nicht bei Vorliegen von chronischen Erkrankungen durchgeführt werden, die das perioperative Risiko deutlich erhöhen, wie z. B. Neoplasien oder Leberzirrhose (13, 75).

Bariatrische Chirurgie bedient sich zweier Wirkprinzipien: Zum einen wird die Verringerung der Nahrungsaufnahme durch die chirurgische Resektion des Magens erreicht. Somit tritt das Sättigungsgefühl schneller ein. Das zweite Wirkprinzip, die Malabsorption, beruht auf der Tatsache, dass ein Teil des Dünndarmes umgangen wird und dadurch die Absorption und Assimilation von Nahrungsbestandteilen, v. a. der Fette, verringert wird. Ein Teil der Nahrung wird somit wieder unverdaut ausgeschieden und weniger Kalorien können verwertet werden (13).

Unter dem Begriff „bariatrische Chirurgie“ lassen sich verschiedene Operationsverfahren zusammenfassen. An dieser Stelle werden Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) und Vertikale-Sleeve-Gastrektomie (VSG) näher erläutert, weil sie in dieser Studie am häufigsten durchgeführte Verfahren waren.

Bei der VSG, im Volksmund „Schlauchmagen“ genannt, werden etwa 60 - 70% des Magens entfernt und es bleibt nur noch ein schlauchförmiger Restmagen entlang der kleinen Magenkurvatur (13). Der Magen kann somit nur noch kleine Essensportionen aufnehmen. Die VSG funktioniert also nach dem Prinzip der Restriktion. Dabei wird auch der Teil der Magenmukosa entfernt, in der das appetitanregende Hormon Ghrelin gebildet wird. Durch den

Abfall des Ghrelinplasmaspiegels kommt es zu einem verminderten Hungergefühl, was die Gewichtsreduktion zusätzlich fördert (13).

Beim RYGB wird eine Magenverkleinerung durchgeführt und gleichzeitig wird ein Teil des Dünndarmes vom restlichen Verdauungstrakt isoliert. Der verkleinerte Magen führt zur Reduzierung der Nahrungsmenge, die aufgenommen werden kann. Gleichzeitig führt die partielle Trennung der Nahrung von den Verdauungsenzymen zu einer reduzierten Verdauung und Absorption der Nahrungsbestandteile. Dieses Verfahren kombiniert damit restriktive und malabsorptive Wirkprinzipien. Patienten, die sich dem RYGB unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für Mangelerscheinungen, weswegen eine dauerhafte Substitution und Kontrolle von verschiedenen Vitaminen und Mineralien erforderlich ist (13).

Es konnte gezeigt werden, dass abhängig vom gewählten chirurgischen Verfahren, Patienten nach ein bis zwei Jahren, wenn die maximale Gewichtsabnahme erreicht ist, 20 % bis 32 % ihres Ausgangsgewichtes verlieren (76). Die beträchtliche Gewichtsabnahme infolge von bariatrischer Chirurgie führt zu einer Reduktion der Mortalität, einer Prävalenzabnahme des Diabetes mellitus Typ II sowie einer verminderten Inzidenz von Herzinfarkten, Schlaganfällen und Krebserkrankungen (76, 77).

1.3.1 Befunde zur Kognition nach bariatrischer Chirurgie

Studien mit variablen Beobachtungszeiträumen zwischen 12 Wochen und bis zu 36 Monaten zeigen, dass nach der bariatrischen Chirurgie auf der physiologischen Ebene signifikante Veränderungen zu beobachten sind. Nach dem Eingriff kommt es zur reduzierten systemischen Inflammation und reduzierten Expression der Alzheimer-assoziierten Proteine (46). Des Weiteren wirkt sich bariatrische Chirurgie positiv auf die Insulinresistenz aus und verbessert die endotheliale Funktion – alles Faktoren, die im Zusammenhang mit kognitiven Funktionen stehen (78-80). Zudem ist die postoperative Gewichtsabnahme mit der Verbesserung oder gar dem Wegfall von vielen medizinischen und psychologischen Komorbiditäten assoziiert (76).

In einer Studie von *Gunstad et al.* zeigten präoperativ bis zu 23,9 % der adipösen Patienten kognitive Einbußen in den Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Gedächtnis und Sprache. 12 Wochen nach bariatrischer Chirurgie wurden Verbesserungen der Gedächtnisparameter festgestellt (81). Im Vergleich zu adipösen Kontrollprobanden haben Patienten auch 2 Jahre nach der bariatrischen Chirurgie signifikante Verbesserungen des Gedächtnisses gezeigt, jedoch blieben die dafür verantwortlichen Mechanismen unklar (82).

Hawkins et al. untersuchten, ob reduzierte Inflammation nach bariatrischer Chirurgie ein verantwortlicher Mechanismus für die Verbesserung der kognitiven Funktionen bei bariatrischen Patienten ist. Ein Jahr nach der OP wurde eine Verbesserung der Aufmerksamkeit / exekutiven Funktion und des Gedächtnisses beobachtet. CRP war vor der OP erhöht und fiel nach der OP in den Normbereich. Das präoperative CRP war nicht assoziiert mit der kognitiven Funktion bei Baseline und es konnten keine postoperativen kognitiven Verbesserungen mit der Verringerung des CRP-Spiegels assoziiert werden (83).

1.4 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob es 6 Monate nach bariatrischer Chirurgie zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeiten, primär der Lernleistung, kommt.

Insbesondere soll auf die Rolle von Leptin als potenzieller kognitiver Modulator eingegangen werden. Leptin ist ein appetithemmendes Hormon, das zudem neuroprotektive Eigenschaften aufweist und eine Rolle beim Lernen und Gedächtnis spielt (62). Bei Adipositas sind chronisch erhöhte Leptinwerte nicht in der Lage, diese Funktionen im zentralen Nervensystem (ZNS) auszuüben, man spricht von einer „Leptinresistenz“ (68, 69). Daher ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit, zu prüfen, ob ein erhöhter Serumleptinspiegel mit schlechterer Lernleistung korreliert, sowie ob eine Normalisierung des Leptinspiegels mit der vermuteten Verbesserung der Lernleistung einhergeht.

Dieses Thema ist von besonderer Relevanz, da bisher keine effektiven kausalen Therapiemöglichkeiten für demenzielle Erkrankungen existieren. Deswegen ist es wichtig, Faktoren, die das Risiko einer Demenz erhöhen, genauer zu untersuchen und aus deren Reduktion (z. B. Gewichtsabnahme) Präventionsansätze abzuleiten.

Einige Studien konnten bereits Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei adipösen Menschen nach bariatrischer Chirurgie feststellen (81, 82, 84), jedoch wurden die sich dahinter verbergenden Mechanismen noch nicht ausreichend untersucht. Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit folgenden Fragestellungen und die dazugehörigen Hypothesen:

Fragestellung 1: Führt eine Gewichtsabnahme bei adipösen Probanden 6 Monaten nach der bariatrischen Chirurgie zu einer Verbesserung der Lernleistung im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe, bestehend aus vergleichbar adipösen Probanden, bei denen keine Intervention durchgeführt wird?

→ **Hypothese 1:** Einige Vorarbeiten konnten bereits eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeiten nach bariatrischer Chirurgie nachweisen (81, 82, 84). Es wird erwartet, dass bariatrische Chirurgie zur Verbesserung der kognitiven Funktion führt. Die Lernleistung wird als primäres Outcome betrachtet. Alle weiteren neurokognitiven Domänen (Konsolidierungs- und Wiedererkennungslernleistung, Task-switching und Interferenzleistung) werden als sekundäre Outcomes betrachtet.

Fragestellung 2: Geht chronisch erhöhter Leptinserumspiegel bei adipösen Probanden mit einer schlechteren Lernleistung einher?

→ **Hypothese 2:** Leptin hat einen positiven Einfluss auf die Gedächtnisfunktion (85). Bei Adipositas führen erhöhte Leptinwerte jedoch paradoxerweise zu einer Leptinresistenz und somit vermutlich zu einer Unfähigkeit, die Lernleistung positiv zu beeinflussen (69). Es wird vermutet, dass die gestörte Leptinfunktion bei Adipositas, zu einer schlechteren Lernleistung führt. Je höher die Leptinwerte, desto schlechter soll die Lernleistung sein.

Fragestellung 3: Gibt es Zusammenhänge zwischen der postoperativen Veränderung des Leptinspiegels und den Veränderungen der Lernleistung bzw. von weiteren neuropsychologischen Testergebnissen, bei denen eine Verbesserung verzeichnet wurde?

→ **Hypothese 3:** Es wird vermutet, dass eine Normalisierung der Leptinkonzentration zu einer Wiederaufnahme der ungestörten Funktion des Leptins im Hippocampus und damit zur Verbesserung der Lernleistung führt (65). Es wird erwartet, dass eine stärkere Verringerung des Leptinspiegels mit einer Verbesserung der Lernleistung korreliert.

Ferner soll explorativ untersucht werden, ob verschiedene bariatrische OP-Verfahren eine unterschiedlich ausgeprägte Auswirkung auf die Verbesserung der Lernleistung 6 Monate nach der bariatrischen Chirurgie haben. Je nach dem gewählten OP-Verfahren kommt es zum unterschiedlichen Ausmaß der Gewichtsabnahme (13). Es wird vermutet, dass das OP-Verfahren, das eine größere Gewichtsabnahme bewirkt, zur besseren kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Follow-up-Untersuchung führt, im Vergleich zu den Verfahren, die zu einer geringeren Gewichtsabnahme führen.

Des Weiteren soll in der explorativen Datenanalyse untersucht werden, ob es nach der bariatrischen Chirurgie zu einer Verbesserung des Wohlbefindens, der Lebensqualität und zum Rückgang der depressiven Symptomatik kommt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen der longitudinalen, prospektiven Beobachtungsstudie „*Verbesserung von kognitiven Funktionen bei Patienten mit Adipositas nach bariatrischer Chirurgie – eine Beobachtungsstudie*“ entstanden, die in der AG Kognitive Neurologie (Prof. A. Flöel) im Jahr 2011 begonnen wurde und aktuell noch fortgeführt wird. Die Studienpopulation bestand aus einer Interventionsgruppe (IG) und der Wartekontrollgruppe (KG). Die Probanden wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Probanden in der Interventionsgruppe wurden vor der bariatrischen Operation, 6 Monate und 12 Monate nach dem Eingriff getestet. Die gleichen Untersuchungsabstände galten für die Kontrollgruppe, die Abstände der Follow-up-Untersuchungen richteten sich hier jedoch nach der Erstuntersuchung. Die vorliegende Arbeit befasst sich nur mit den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten (Baseline- und Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten).

Die Probanden wurden vor der Studienteilnahme schriftlich und mündlich über den Sinn und den Ablauf der Studie aufgeklärt und haben am Anfang der Baseline-Untersuchung eine Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme sowie zur Erhebung und Auswertung der pseudonymisierten Daten unterschrieben. Nachdem die Probanden alle drei Untersuchungen absolviert hatten, haben sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100 € erhalten.

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

2.2 Probandenrekrutierung

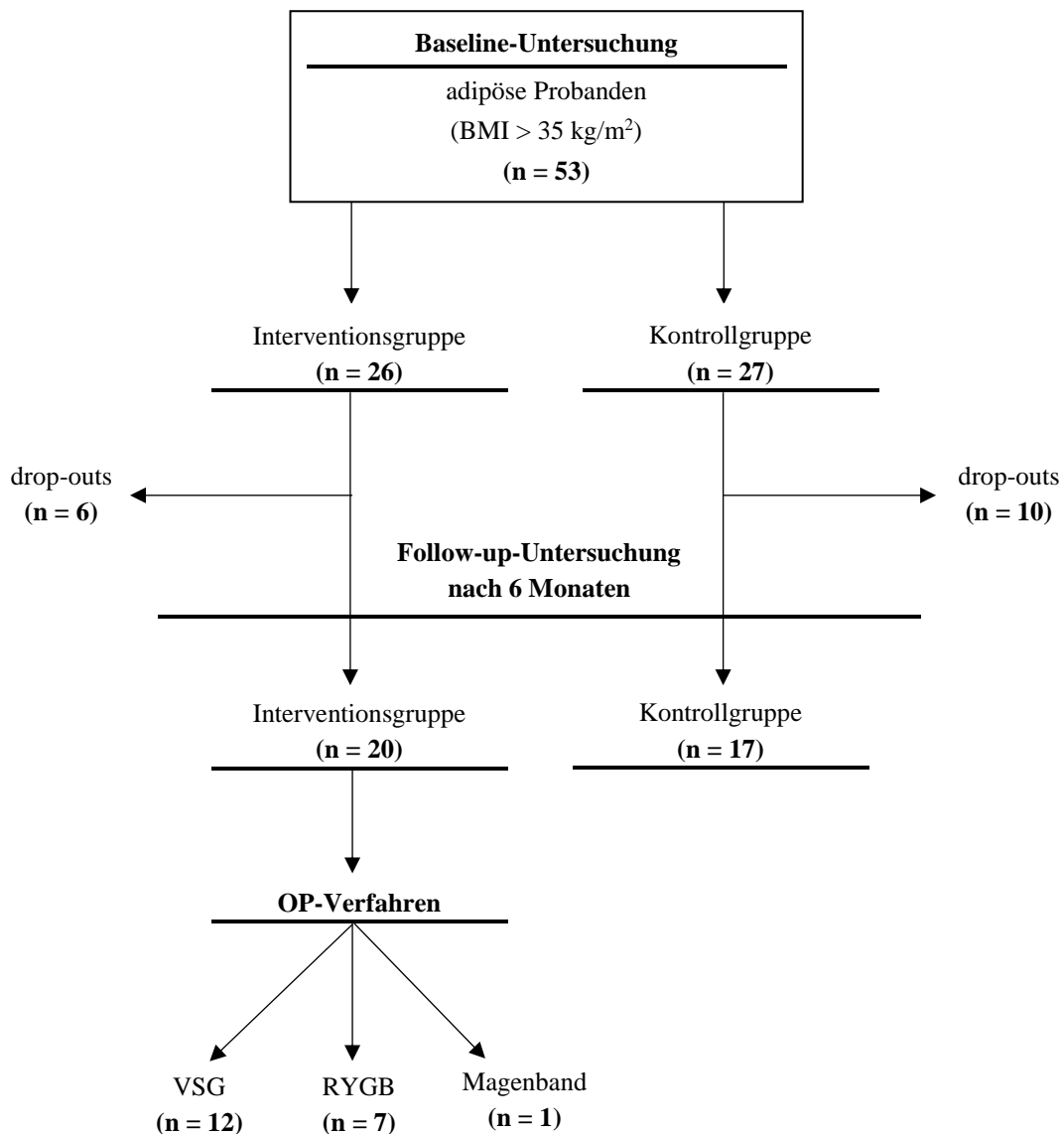
Die Probanden wurden aus der Sprechstunde für bariatrische Chirurgie des *Zentrums für Adipositas und Metabolische Chirurgie* der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie am Charité Campus Mitte, Berlin, rekrutiert (Prof. J. Ordemann, Dr. Denecke). In der Sprechstunde haben sie erste Informationen über die Studie erhalten. Bei geäußerten Interesse an einer Studienteilnahme, wurden sie seitens der AG Kognitive Neurologie telefonisch kontaktiert und die Studie wurde ihnen genauer erläutert. Ebenso wurden ihnen ausführliche Teilnehmerinformationen, in denen einzelne Untersuchungsschritte genau beschrieben wurden, zugeschickt. Etwa eine Woche später erfolgte eine weitere telefonische Kontaktaufnahme, in deren Rahmen die Probanden ihre endgültige Entscheidung für oder gegen eine Studienteilnahme äußern konnten. Falls weiterhin Interesse bestand, wurde ein Termin für die Baseline-Untersuchung vereinbart. Die schriftliche Einwilligung für die Studienteilnahme erfolgte beim ersten Untersuchungstermin.

Für die Datenauswertung im Rahmen dieser Arbeit wurden die Datensätze von insgesamt 53 Probanden berücksichtigt. Bei der Baseline-Untersuchung gab es 26 Probanden in der Interventionsgruppe und 27 in der Kontrollgruppe. Bei der Follow-up-Untersuchung wurden 20 Probanden in der Interventionsgruppe und 17 in der Kontrollgruppe untersucht. Des Weiteren gab es in der Interventionsgruppe 6 und in der Kontrollgruppe 10 drop-outs, d.h., die Probanden wollten aus zeitlichen Gründen nicht mehr an der Studie teilnehmen. Die Baseline-Daten der Probanden, die die Follow-up-Untersuchung zum Zeitpunkt der Auswertung im Rahmen dieser Arbeit nicht absolviert hatten, wurden nur in die Querschnittsanalyse einbezogen, nicht jedoch in die Längsschnittanalyse.

Im Durchschnitt erfolgte die Baseline-Untersuchung in der Interventionsgruppe 3 Monate vor der bariatrischen Operation und die Follow-up-Untersuchung fand durchschnittlich 6,5 Monate nach der OP statt. In der Kontrollgruppe erfolgte die Follow-up-Untersuchung durchschnittlich 8,3 Monate nach der Baseline-Untersuchung.

In der Interventionsgruppe haben sich 12 Probanden einer Vertikalen Sleeve Gastrektomie (VSG) unterzogen und 7 dem Magenbypass (RYGB). Das Magenband war nur bei einem Probanden als OP-Technik gewählt, deswegen konnten nur Vergleiche zwischen den Verfahren VSG und RYGB vorgenommen werden.

Abbildung 2: Studienablauf



2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen weitestgehend den Indikationen und Kontraindikationen für die Durchführung einer bariatrischen Operation, die im Kapitel 1.3 aufgeführt wurden. Alle Probanden in der Interventionsgruppe wurden durch die Ärzte der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie für die Durchführung einer bariatrischen Chirurgie als geeignet befunden. Entscheidend für die Studie war zudem, dass die Probanden nicht unter einer schweren, nicht behandelbaren internistischen oder neurologischen Erkrankung litten und, dass sie die deutsche Sprache auf Muttersprachniveau beherrschten.

2.4 Stichprobenbeschreibung

2.4.1 Längsschnittanalyse

Bariatrische Patienten und adipöse Kontrollprobanden unterschieden sich bezüglich der demografischen Merkmale bei der Baseline-Untersuchung nicht signifikant voneinander (vergleiche *Tabelle 2*). Insbesondere bestanden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Ausbildungsdauer, des Alters und der Geschlechterverteilung. Testergebnisse des MWT-B und des BDI zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Durchschnitt zeigten die BDI-Werte in beiden Gruppen eine leichte depressive Symptomatik an.

Bei der Baseline-Untersuchung gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der jeweiligen Begleiterkrankungen und der Anzahl der Begleiterkrankungen pro Patient. Die häufigste Nebendiagnose in beiden Gruppen war arterielle Hypertonie, an der über 70 % der Probanden in den jeweiligen Gruppen litten, gefolgt von Diabetes mellitus Typ 2 mit jeweils etwa 40 %. Auch die Medikamenteneinnahme war in den beiden Gruppen ähnlich. Detaillierte Angaben dazu sind in der *Tabelle 3* aufgeführt.

Tabelle 2: Demographische Charakteristika bei Baseline getrennt nach Gruppen

	Interventionsgruppe (n = 20)	Kontrollgruppe (n = 17)	p
	Mittelwert ± SD (min/max)	Mittelwert ± SD (min/max)	
Alter (Jahre)	45,2 ± 10,1 (28/64)	46,8 ± 11,0 (26/62)	,654 ¹
Geschlecht (% weiblich)	15 (75 %)	9 (52,9 %)	,161 ²
BMI (kg/m²)	47,2 ± 4,4 (37,8/54,7)	44,9 ± 5,2 (37,6/54,8)	,151 ¹
Bildungszeit (Jahre)	14,1 ± 3,4 (10/26)	14,7 ± 2,6 (12/19)	,424 ¹
MWT-B	28,8 ± 3,3 (21/34)	30,0 ± 2,1 (26/34)	,206 ¹
BDI	14,6 ^a ± 11,6 (1/46)	13,5 ^b ± 8,1 (4/33)	1,000 ¹

¹unabhängige t-Tests, bzw. Mann-Whitney-U-Tests

²Chi-Quadrat Test

^a n = 18, ^b n = 14

Tabelle 3: Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme bei Baseline

	Interventionsgruppe (n = 20)	Kontrollgruppe (n = 17)	p¹
<i>Komorbiditäten</i>	Prävalenz	Prävalenz	
Arterielle Hypertonie	14 (70,0%)	13 (76,5%)	,725
Diabetes mellitus Typ II	8 (40,0%)	7 (41,2%)	,942
Obstruktive Schlafapnoe	4 (20,0%)	3 (17,6%)	1,000
Depression	2 (10,0%)	4 (23,5%)	,383
<i>Diagnosen/Patient</i>	3,9 (0/10)	3,1 (0/6)	,235
<i>Medikamenteneinnahme</i>			
Antihypertensiva	14 (70%)	10 (58,8%)	,478
Antidiabetika	8 (40,0%)	6 (35,3%)	,769
Statine	5 (25,0%)	3 (17,6%)	,701
Thrombozytenaggregationshemmer	3 (15%)	0	,234

¹Chi-Quadrat Tests

2.4.2 Querschnittsanalyse

In der Querschnittsanalyse wurden 53 adipöse Probanden, die bei der Baseline-Untersuchung getestet wurden, als Gesamtkollektiv betrachtet. Demografische Charakteristika der Studienpopulation sind in der *Tabelle 4* dargestellt.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika des Gesamtkollektivs

adipöse Probanden

(n = 53)

<i>Parameter</i>	Mittelwert ± SD
<i>Alter (Jahre)</i>	44,6 ± 11,1
<i>Gewicht (kg)</i>	137,4 ± 23,2
<i>BMI (kg/m²)</i>	41,7 ± 7,0
<i>Körperfettanteil (%)</i>	45,7 ± 8,5
<i>Bildungsdauer (Jahre)</i>	14,2 ± 2,9
<i>Anzahl Frauen (%)</i>	33 (62,3%)

2.5 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten des NeuroCure Clinical Research Centers (NCRC) statt. Sie wurden immer am Vormittag durchgeführt, da die Probanden gebeten wurden, für die Blutabnahme nüchtern zu erscheinen. Baseline- und Follow-up-Untersuchungen waren vom Ablauf her identisch.

Die jeweilige Untersuchung gliederte sich in zwei Teile. Der erste Teil bestand aus einer medizinischen Untersuchung und einer peripheren venösen Blutabnahme. Anschließend folgte eine halbstündige Pause, während der die Probanden gefrühstückt haben. Im zweiten Teil wurde die neuropsychologische Testung durchgeführt. Der detaillierte Ablauf der neuropsychologischen Testbatterie ist im *Kapitel 2.5.4* aufgeführt. Im Anschluss an die Testung haben die Probanden Fragebögen ausgefüllt, die ihre Stimmungslage erfassten (vgl. *Kapitel 2.5.5*). Teilweise wurden die Fragebögen von den Probanden zeitnah nach der Untersuchung zu Hause ausgefüllt und zurückgesandt.

2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Zu Beginn der Untersuchung wurde die Eigenanamnese erhoben, insbesondere wurde auf Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme eingegangen.

Daraufhin wurde ein orientierender internistisch-neurologischer Gesundheitsstatus erhoben. Die Probanden wurden außerdem gewogen und gemessen. Am Anfang und am Ende der medizinischen Untersuchung wurde der Blutdruck gemessen, für die Datenanalysen wurden die Mittelwerte verwendet. Anschließend wurde die bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt, um insbesondere den Körperfettanteil zu bestimmen. Am Ende der medizinischen Untersuchung wurde peripheres venöses Blut abgenommen.

2.5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Der Körperfettanteil wurde mithilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) ermittelt. Die BIA ist eine nicht-invasive und kostengünstige Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Dabei wird der elektrische Widerstand des Körpers gemessen, der abhängig von der Zusammensetzung des Gewebes ist. Bei bekanntem Körpergewicht und bekannter Körpergröße lassen sich verschiedene Komponenten der Körperkomposition berechnen, wie Magermasse, Körperzellmasse, die extrazelluläre Masse sowie Wasser- und Fettgewebeanteil.

BIA wurde mit dem Gerät „Nutriguard“ der Firma *Data Input* durchgeführt. Die Probanden waren bei der Messung nüchtern, hatten davor ihre Blase entleert und lagen 10 Minuten lang flach auf dem Rücken. Die Beine und Arme waren bei der Untersuchung ausgestreckt und leicht gespreizt. Jeweils 2 Elektroden wurden auf der linken Hand und auf dem linken Fuß platziert. Danach wurden die Elektroden mit dem Gerät verbunden und die Messung wurde unter einer Spannung von 50 Hz durchgeführt. Die Rohwerte, die vom Gerät abgelesen werden konnten, wurden anschließend mit der Software „Nutri Plus“ (Data Input, 2010) ausgewertet und die Endergebnisse der Untersuchung waren die Anteile der unterschiedlichen Körperkompartimente (86).

2.5.3 Analyse der Blutparameter

Die erhobenen Blutparameter beinhalteten ein kleines Blutbild, Parameter des Glukose- (Nüchtern-Glukose, HbA1c, Insulin, HOMA-Index) und Fettstoffwechsels (Triglyceride, Gesamt-Cholesterol, LDL, HDL), Leber- und Nierenwerte, Entzündungswerte (TNF-alpha, IL-6, CRP), sowie Leptin, BDNF, Vitamin B12 und Folsäure.

Die Blutproben wurden durch das Institut für medizinische Diagnostik Berlin (IMD Berlin) analysiert. *Tabelle 5* gibt einen Überblick über die durchgeführten Analysen sowie die verwendeten Geräte. Aufgeführt sind nur die Parameter, die in der vorliegenden Arbeit in die Datenanalyse eingeschlossen wurden.

Tabelle 5: Übersicht über die Blutparameter

Parameter	Methode	Gerät, Hersteller
Glukosestoffwechsel		
<i>Nüchtern-Glucose (mg/dl)</i>	Hexokinase-Assay	Modular, Roche
<i>HbA1c (%)</i>	Turbidimetrie	Integra 800, Roche
<i>Insulin (μU/ml)</i>	ECLIA	E 170, Roche
Fettstoffwechsel		
<i>Cholesterol (mg/dl)</i>	CHOD-PAP-Methode	Modular, Roche
<i>Triglyceride (mg/dl)</i>	CHOD-PAP-Methode	Modular, Roche
Entzündungsmarker		
<i>CRP (mg/l)</i>	CLIA	Immulate, Siemens
<i>IL-6 (pg/ml)</i>	CLIA	Immulate, Siemens
<i>TNF-α (pg/ml)</i>	CLIA	Immulate, Siemens
Vitamine		
<i>Vitamin B12 (pg/ml)</i>	ECLIA	E 170, Roche
<i>Folsäure (ng/ml)</i>	ECLIA	E 170, Roche
Hormone		
<i>Leptin (ng/ml)</i>	ELISA	Tecan-Reader, Raybiotech

2.5.4 Neuropsychologische Testbatterie

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) dient der Evaluation von verschiedenen Komponenten des deklarativen Verbalgedächtnisses (Lernleistung, Langzeitkomponente, Konsolidierungsleistung, Wiedererkennungslleistung). Eine Wortliste, bestehend aus 15 Wörtern, die semantisch in keinem Zusammenhang zueinander stehen, wird fünfmal laut vorgelesen. Nach jedem Durchgang wird die Testperson aufgefordert, so viele Wörter wie möglich zu wiederholen, wobei die Reihenfolge der wiedergegebenen Wörter nicht exakt wie vorgelesen sein muss. Richtig wiedergegebene Wörter aus den fünf Durchgängen werden zusammengezählt und ergeben die „Lernleistung“, die in der vorliegenden Arbeit primär untersucht wurde.

Anschließend wird eine neue 15 Wörter umfassende Wortliste vorgelesen und der Proband soll wieder möglichst viele Wörter wiederholen. Diese Liste wird jedoch nur einmal präsentiert und dient zur Ablenkung. Gleich danach wird der Proband aufgefordert die Wörter aus der ersten Liste mit fünf Durchgängen erneut zu wiederholen, ohne dass man ihm die Wörter vorher vorliest.

Nach 30 Minuten, in denen andere Aufgaben der Testbatterie gelöst werden, wird der Proband gebeten, die 15 Wörter der ersten Liste erneut zu wiederholen, ohne dass der Testleiter die Wörter erneut vorträgt. Damit lässt sich die „Langzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses“ prüfen.

Die „Konsolidierungsleistung“ ist die Differenz zwischen den wiedergegebenen Wörtern im Durchgang 5 und dem Abruf nach 30 Minuten. Demnach weisen hohe Werte auf eine schlechtere Konsolidierungsleistung hin.

Am Ende werden dem Probanden 50 Wörter vorgelesen, wovon 30 entweder in der ersten oder in der zweiten Liste vorkamen. Des Weiteren kommen 20 neue semantisch oder phonetisch verwandte Wörter dazu. Aus dieser Liste soll der Proband die Wörter der ersten Liste erkennen. Das Ergebnis aus den richtig erkannten Wörtern minus falsch positiv erkannten Wörtern ergibt die korrigierte „Wiedererkennungslleistung“ (87).

Da mit dem VLMT unter anderem auch das Langzeitgedächtnis geprüft wird, wurden für die Studie verschiedene Versionen der Wortlisten verwendet, um mögliche Verfälschungen der Testergebnisse in der Follow-up-Untersuchung durch das Memorieren der bereits angewendeten Wortlisten zu vermeiden.

Trail Making Test B

Der Trail Making Test B (TMT-B) enthält 25 umkreiste Zahlen (1 bis 13) und Buchstaben (A bis L), die auf einem weißen Blatt Papier verstreut angeordnet sind. Die Probanden müssen diese so schnell wie möglich abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden (z. B. 1-A-2-B-3-C ...). Dabei wird die Zeit gemessen und das Testergebnis ist die benötigte Dauer in Sekunden. Macht der Proband einen Fehler, so weist ihn der Testleiter darauf hin und fordert ihn auf, den Fehler zu korrigieren. Der Proband soll zur zuletzt richtigen Nummer/zum richtigen Buchstaben zurückkehren und an der Stelle weitermachen. Somit fließen die etwaigen Fehler indirekt in das Testergebnis ein, indem die benötigte Bearbeitungszeit verlängert wird.

Die Leistung im TMT-B lässt Rückschlüsse auf die fokussierte Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und psychomotorische Geschwindigkeit zu. Somit werden frontallirnbezogene Leistungsfähigkeiten untersucht (88).

Farb-Wort-Interferenz Test

Der Farb-Wort-Interferenz Test nach Stroop besteht aus drei verschiedenen Arten von Tafeln. Bei der ersten Aufgabe soll der Proband insgesamt 72 Wörter, die schwarz abgedruckt sind und Farben (Rot, Grün, Blau, Gelb) bezeichnen, so schnell und fehlerfrei wie möglich vorlesen. Die zweite Tafel enthält 72 Farbbalken in den oben aufgeführten Farben, die der Proband so schnell wie möglich nennen soll. Im letzten Untertest befinden sich 72 farblich abgedruckte Wörter, wobei die Druckfarbe und die bezeichnete Farbe nicht übereinstimmen. Die Probanden werden aufgefordert, die jeweilige Druckfarbe zu benennen und die Bedeutung des Wortes zu ignorieren. Die Testleistung bei allen drei Aufgaben ist die Bearbeitungszeit gemessen in Sekunden und Fehler äußern sich indirekt in der Verlängerung der aufgewendeten Zeit.

In dieser Arbeit wurde nur der Interferenz-Subtest ausgewertet, da hiermit die exekutiven Funktionen (genauer die Interferenzleistung) erfasst werden können. Konkreter wird mit dieser Aufgabe die Selektivität bzw. Inhibitionskontrolle untersucht. Der Proband muss bei dargebotenen konkurrierenden Reizen die dominierende Neigung, das Wort vorzulesen, unterdrücken und stattdessen die Farbe benennen (89).

Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B (MWT-B)

Der MWT-B wird zur Messung der kristallinen Intelligenz angewendet. Der Test besteht aus 37 Zeilen mit jeweils 5 Wörtern. In jeder Zeile befindet sich ein Wort, das tatsächlich existiert, und 4 weitere frei erfundene Wörter. Der Proband wird instruiert, jeweils das richtige Wort zu erkennen und zu markieren. Für jedes richtig erkannte Wort gibt es einen Punkt, somit sind maximal 37 Punkte erreichbar (90).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der MWT-B nur bei der Baseline-Untersuchung durchgeführt, insbesondere um die etwaigen Unterschiede des Intelligenzniveaus zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu untersuchen.

2.5.5 Fragebögen zu Stimmung, Depressivität, Ängstlichkeit und Wohlbefinden

Nachfolgend beschriebene Fragebögen erfassen das emotionale Befinden der Probanden und wurden entweder im Anschluss an die neuropsychologische Testung oder zu Hause ausgefüllt.

Becks-Depressions-Inventar (BDI)

Der BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen bestehend aus 21 Fragen, der die Ausprägung der depressiven Symptomatik evaluiert. Probanden bewerten das Vorliegen von depressiven Symptomen in den vergangenen beiden Wochen anhand einer 4-Punkte-Skala, wobei 0 keine Beschwerden bedeutet und 3 starke Beschwerden. Die angekreuzten Behauptungen werden zusammengezählt und folglich sind Summenscores zwischen 0 und 63 Punkten möglich. Summenwerte ab 14 Punkte weisen auf eine leichte Depression hin, während eine klinisch relevante Depression ab 20 Punkten beobachtet wird (91, 92).

In dieser Studie wurde BDI durchgeführt, um mögliche Unterschiede in der Depressivität zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu eruieren und den Einfluss der Intervention auf die Depressivität zu evaluieren. Bei der Auswertung wurden leichte Modifikationen vorgenommen, da die Studienpopulation sehr spezifisch ist. Die Fragen R (Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst) und S (Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen) wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da diese insbesondere in der Interventionsgruppe den Eindruck hoher Depressionswerte erwecken, die eigentlich nicht auf Depressivität zurückzuführen sind, sondern im Zusammenhang mit dem Erfolg der bariatrischen Chirurgie stehen.

STAI-X

Das State-Trait-Angstinventar (STAI-X) besteht aus 2 getrennten Fragebögen mit jeweils 20 Items auf einer 4-stufigen Antwortskala. Die beiden Tests basieren auf der Unterscheidung von Angst als aktueller Zustand und Angst als Persönlichkeitsmerkmal (allgemeine Ängstlichkeit).

Der erste Fragebogen befasst sich mit der Angst als aktueller Zustand, der State-Angst. Diese kann man definieren als Angst, Nervosität, Unwohlsein als eine temporäre Reaktion auf Situationen, die als gefährlich wahrgenommen werden. Es gibt 20 Feststellungen, mit denen der Proband beschreiben soll, wie er sich in diesem Moment fühlt. Dabei sind 10 Feststellungen mit Angst assoziiert („ich bin bekümmert“, „ich bin überreizt“), und 10 weitere mit der Angstfreiheit („ich fühle mich wohl“, „ich bin zufrieden“). Probanden sollen mit den Intensitätsangaben überhaupt nicht (1), ein wenig (2), ziemlich (3), sehr (4) entscheiden, was für sie am ehesten zutrifft.

Trait-Angst dagegen ist eine relativ konstante Veranlagung, wie die eigene Neigung zu Angstreaktionen ist. Es gibt 20 Feststellungen, mit denen der Proband beschreiben soll, wie er sich im Allgemeinen fühlt. 13 Feststellungen sind mit Angst verbunden („ich neige dazu, alles schwer zu nehmen“, „unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich“) und die anderen 7 mit Angstfreiheit („ich bin ruhig und gelassen“, „ich bin zufrieden“). Auch hier geben die Probanden anhand einer 4-stufigen- Skala mit Häufigkeitsangaben: fast nie (1), manchmal (2), oft (3), fast immer (4) an, was für sie am besten stimmt.

Bei der Auswertung der beiden Fragebögen ist zu berücksichtigen, dass vor der Bildung eines Summenwertes eine Umpolung derjenigen Feststellungen vorgenommen werden muss, die mit positiven Konnotationen assoziiert sind (Angstfreiheit). Die Umpolung ist wie folgt vorzunehmen: neuer Wert = 5 – angekreuzter Wert. Dies ist für die Items mit den nachfolgend angeführten Item-Nummern durchzuführen: 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20,21, 26, 27, 30, 33, 36, 39. Nach der Durchführung der erforderlichen Umpolungen ergibt sich jeweils der Skalenscore als Summe der 20 Itemscores, eine höhere Punktzahl bedeutet dabei stärkere Ausprägung der Angstsymptomatik.

In dieser Studie wurden die beiden STAI-X-Fragebögen zu zwei Testzeitpunkten herangezogen, um Veränderungen in Bezug auf Ängstlichkeit nachzuweisen, wobei primär nur Veränderungen der State-Angst erwartet wurden, Trait-Angst sollte als ein Persönlichkeitsmerkmal in der Regel konstant bleiben (93).

PANAS

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) ist ein Instrument zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage. Dabei wird das Ausmaß an positiven und negativen Affekten getrennt als Summenscore erfasst. Der Fragebogen besteht aus 20 Items (jeweils 10 positive und negative Aussagen). Beispiele für negative Affekte sind Erleben von Unzufriedenheit und aversiven Gefühlen (ängstlich, bekümmert, gereizt), Beispiele für positive Affekte sind begeistert, aufmerksam, interessiert. Für jede der Behauptungen geben die Teilnehmer die Intensität an und können dabei zwischen 5 Abstufungen wählen (1 - gar nicht - 5 - äußerst). So sind Summenscores zwischen 10 und 50 Punkten möglich, dabei bedeutet ein hoher Wert jeweils hoch positive oder hoch negative Affektivität (94).

SF-12

Der Short Form 12 (SF-12) Gesundheitsfragebogen ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erhebung der subjektiv empfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen besteht aus 12 Items, die unter anderem das subjektive Wohlbefinden, das soziale Leben (v. a. dessen Einschränkungen durch körperliche und psychische Faktoren), den körperlichen Zustand (Vitalität), das Vorhandensein der Schmerzsymptomatik und die Gemütslage des Patienten abfragen.

Daraus werden getrennt die körperliche und die psychische Summenskala berechnet. Die Scores können zwischen 0 und 100 liegen. Je höher der Summenwert, desto besser ist die subjektive Beurteilung der körperlichen bzw. psychischen Lebensqualität der Patienten zu werten (95).

2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS, Version 23.0 für Microsoft Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Metrische Daten wurden zunächst bezüglich der Normalverteilung untersucht, indem die Schiefe bestimmt wurde. Falls die Daten schief verteilt waren ($\text{Schiefe} > |1|$) wurden sie mit nichtparametrischen Tests ausgewertet bzw. sie wurden per Rangtransformation transformiert.

In der Längsschnittanalyse wurden zunächst Gruppenvergleiche der neuropsychologischen Tests und physiologische Parameter bei der Baseline-Untersuchung untersucht, um eventuelle Unterschiede zu identifizieren. Normalverteilte Daten wurden mithilfe von unabhängigen t-Tests und schief verteilte Daten mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Nominale Daten wie Geschlechterverteilung, Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests und, falls die erwartete Häufigkeit kleiner als 5 war, mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Um die Veränderung der Lernleistung im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich zu untersuchen (**Hypothese 1**), wurde eine einfaktorische Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Testergebnis“ durchgeführt. Auf die gleiche Weise wurden auch die weiteren, sekundär betrachteten neuropsychologischen Outcomes (Konsolidierungs- und Wiedererkennungslernleistung, Task-Switching sowie Interferenzleistung) untersucht. Veränderungen der physiologischen Parameter wurden mittels univariater Varianzanalysen (ANOVAs) untersucht. Falls die Daten schief verteilt waren, wurde zuerst die Rangtransformation und anschließend die ANCOVA bzw. die ANOVA durchgeführt. Unterschiede zwischen den Baseline- und Follow-up-Variablen innerhalb der einzelnen Gruppen wurden mittels verbundenen t-Tests beziehungsweise Wilcoxon-Rang-Tests untersucht.

Hypothese 2 wurde im Rahmen der Querschnittsanalyse überprüft. Die Korrelationen zwischen dem Leptinspiegel und primär der Lernleistung und sekundär den weiteren kognitiven Funktionen bei der Baseline-Untersuchung wurden mittels partieller bivariater Korrelationen untersucht. Das Alter wurde als Kontrollvariable verwendet, da das Untersuchungskollektiv bezüglich des Alters sehr heterogen war, was einen Einfluss auf die Testergebnisse hatte.

Die Ausprägung des Zusammenhangs zwischen der Verbesserung der Lernleistung und der Veränderung des Leptinspiegels (**Hypothese 3**), wurde mithilfe partieller Korrelation mit der Kontrollvariable „Alter“ untersucht. Des Weiteren wurden auch andere

neuropsychologische Testergebnisse, wo Verbesserung zu verzeichnen war, auf diese Weise untersucht.

In der explorativen Datenanalyse wurden die OP-Untergruppen (RYGB und VSG) bezüglich der unterschiedlichen Ausprägung der Verbesserung der Lernleistung untersucht. Sekundär wurden auch weitere neuropsychologische Tests untersucht. Dabei wurde die ANCOVA mit den Kovariaten „Alter“ und „Baseline-Testergebnis“ durchgeführt.

Demografische Daten, neuropsychologische Testergebnisse und physiologische Werte wurden stets als Mittelwerte \pm SD aufgeführt. Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten p basieren auf 2-seitigen Signifikanztests. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt. Bei der sekundären Analyse der weiteren kognitiven Funktionen wurde nicht für die Anzahl der multiplen Vergleiche korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Längsschnittanalyse

3.1.1 Physiologische Parameter

Bei der Baseline-Untersuchung bestanden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den meisten Blutparametern und anderen physiologischen Variablen. Dennoch war der Leptinspiegel in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($U(37) = 91,00$, $Z = -2,42$, $p = ,016$), obwohl hinsichtlich des Körperfettanteils (%) zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden. Das könnte daran liegen, dass es in der Interventionsgruppe etwas mehr Frauen als Männer gab, denn die Leptinkonzentration ist bei Frauen in der Regel höher als bei Männern (96). Entzündungswerte lagen bei beiden Gruppen über dem Normbereich. CRP war bei beiden Gruppen erhöht und TNF- α war in der OP-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($t(34) = 2,54$, $p = ,017$). IL-6 lag bei beiden Gruppen im Normbereich. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutdrucks, tendenziell lagen die Blutdruckwerte bei beiden Gruppen im hypertensiven Bereich.

Die durchschnittliche Gewichtsabnahme in der Interventionsgruppe betrug 29,7 kg beziehungsweise 22 % des Ausgangsgewichtes. In der Kontrollgruppe hingegen gab es im Durchschnitt eine Gewichtszunahme von 1,2 kg. Die Gewichtsabnahme war sowohl innerhalb der Interventionsgruppe als auch im Gruppenvergleich signifikant. Analog dazu wurden signifikante Veränderungen des BMI und des Körperfetts beobachtet. Des Weiteren zeigte nach der Intervention eine Vielzahl von physiologischen Parametern in der Interventionsgruppe eine signifikante Veränderung. Es kam zum signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, was auch im Gruppenvergleich Signifikanzniveau erreichte. Darüber hinaus kam es zur Verbesserung der Glukosestoffwechselmarker (HbA1c, Glukose und Insulin). Der Leptinspiegel wurde proportional zum Abfall des Körperfettanteils niedriger. Es kam zu einer signifikanten Verringerung von allen drei betrachteten Inflammationsmarkern (IL-6, CRP, TNF- α), wobei TNF- α und CRP immer noch über dem Normbereich lagen. Nach der bariatrischen Chirurgie wurden jedoch keine signifikanten Veränderungen der Vitamin B12- und Folsäurespiegel beobachtet (Details siehe *Tabelle 6*).

Tabelle 6: Veränderungen der physiologischen Parameter im Gruppenvergleich

	<i>Interventionsgruppe</i> (n = 20)			<i>Kontrollgruppe</i> (n = 17)			<i>p</i> ²
	Baseline	Follow-up	<i>p</i> ¹	Baseline	Follow-up	<i>p</i> ¹	
Gewicht (kg)	134,2 ± 17,9	104,5 ^a ± 20,0	<,001	135,6 ± 21,9	136,8 ± 22,2	,550	<,001
BMI (kg/m²)	47,2 ± 4,4	36,7 ^a ± 4,8	<,001	44,9 ± 5,2	45,3 ± 5,1	,587	<,001
Körperfett (%)	46,6 ± 8,6	40,0 ^a ± 7,0	<,001	45,2 ± 6,6	45,1 ^c ± 6,8	,983	,001
sys. RR (mm/Hg)	140,5 ^b ± 16,1	130,2 ^b ± 15,7	,002	139,3 ^c ± 14,5	135,4 ^d ± 15,6	,472	,038
dia. RR (mm/Hg)	92,2 ^b ± 12,0	86,4 ^b ± 13,8	,001	95,6 ^c ± 17,1	87,6 ^d ± 14,0	,514	,052
HbA1c (%)	6,4 ± 1,3	5,9 ± 1,2	<,001	6,2 ^c ± 0,8	5,9 ^b ± 0,7	,039	,101
Triglyceride (mg/dl)	173,2 ± 96,2	124,0 ± 43,0	,037	152,2 ± 53,8	160,9 ^d ± 64,4	,896	,055
Cholesterol (mg/dl)	200,3 ± 40,0	193,2 ± 33,5	,382	192,1 ± 36,3	192,8 ^d ± 33,5	,479	,998
Leptin (ng/ml)	26,4 ± 11,9	13,9 ^a ± 13,1	,002	17,1 ± 11,7	20,6 ^d ± 12,9	,055	<,001
Vitamin B12 (pg/ml)	406,1 ± 130,4	391,7 ± 127,2	,398	369,5 ± 93,8	354,2 ^d ± 82,6	,456	,636
Folsäure (ng/ml)	8,0 ± 3,3	8,6 ± 5,2	,779	8,2 ± 4,2	8,5 ^d ± 4,5	,233	,908
CRP (mg/l)	10,3 ± 7,4	6,6 ± 8,8	,005	8,9 ± 6,9	8,2 ^d ± 6,2	,778	,002
TNF-α (pg/ml)	10,4 ± 3,8	7,5 ^a ± 2,0	,002	7,8 ± 2,1	7,8 ^d ± 2,0	,403	,120
IL-6 (pg/ml)	3,4 ± 1,5	2,5 ^a ± 1,0	,003	3,0 ± 1,0	3,2 ^d ± 1,3	,423	,007

¹verbundene t-Tests bzw. Wilcoxon-Rang-Tests²univariate Varianzanalyse^a n = 19, ^b n = 15, ^c n = 16, ^d n = 14

3.1.2 Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit

Im Gruppenvergleich wurde bezüglich der Verbesserung der Lernleistung nach 6 Monaten kein Signifikanzniveau erreicht. Das liegt daran, dass die Interventionsgruppe bei der Baseline-Untersuchung durchschnittlich eine schlechtere Lernleistung als die Kontrollgruppe zeigte. **Hypothese 1**, der zufolge es 6 Monate nach der bariatrischen Chirurgie zu einer Verbesserung der Lernleistung in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe kommen sollte, kann somit nicht bestätigt werden. Es konnte lediglich innerhalb der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung der Lernleistung ($t(19) = -2,66, p = ,016$) beobachtet werden.

Im Gruppenvergleich gab es jedoch eine signifikante Verbesserung der Interferenzleistung ($F(1,33) = 5,04, p = ,032$). Die Interventionsprobanden waren bei der Follow-up-Untersuchung bei der Interferenzaufgabe durchschnittlich um 11,2 Sekunden schneller als bei der Baseline-Untersuchung ($t(19) = 3,23, p = ,004$).

Zudem gab es in der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung der Wiedererkennungsleistung im VLMT ($Z(20) = -2,03, p = ,042$), jedoch war die Verbesserung im Gruppenvergleich nicht signifikant. Des Weiteren wurde in der Kontrollgruppe ein Trend zur Verbesserung der Konsolidierungsleistung beobachtet, was im Gruppenvergleich Signifikanzniveau erreichte.

In allen anderen Tests gab es keine signifikanten Effekte. Insbesondere zeigten die Testergebnisse in allen kognitiven Domänen innerhalb der Kontrollgruppe nach 6 Monaten keine signifikanten Verbesserungen oder Verschlechterungen. Detaillierte Ergebnisse sind in der *Tabelle 7* dargestellt.

Tabelle 7: Testergebnisse im Zeitverlauf getrennt nach Gruppen

	<i>Interventionsgruppe</i> (n = 20)				<i>Kontrollgruppe</i> (n = 17)				<i>p</i> ²
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Diff.</i>	<i>p</i> ¹	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Diff.</i>	<i>p</i> ¹	
<i>Gedächtnis</i>	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD			Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD			
<i>VLMT Lernleistung</i>	54,2 ± 8,2	57,8 ± 9,0	+3,7	,016	57,4 ± 9,8	59,2 ± 6,8	+1,9	,450	,119
<i>VLMT Langzeitkomponente</i>	11,3 ± 2,9	11,7 ± 2,9	+0,4	,460	11,6 ± 3,2	12,9 ± 2,6	+1,4	,098	,067
<i>VLMT Konsolidierungsleistung</i>	2,1 ± 2,0	2,0 ± 2,2	-0,1	,874	2,4 ± 2,2	,9 ± 2,1	-1,5	,055	,041
<i>VLMT Wiedererkennen</i>	12,6 ± 3,0	13,4 ± 2,3	+0,9	,042	13,2 ± 2,1	13,2 ± 2,1	+0,0	,964	,318
<i>exekutive Funktionen</i>									
<i>Trail Making Test B</i>	88,1 ^a ± 86,0	63,5 ± 14,5	-24,7	,520	82,7 ± 35,8	81,5 ^b ± 31,2	-0,2	,642	,116
<i>Interferenzleistung</i>	84,2 ± 22,7	73,0 ± 18,1	-12,1	,004	88,2 ± 24,8	87,0 ± 21,5	-1,2	,619	,032

¹verbundene t-Tests bzw. Wilcoxon-Rang-Tests²univariate Varianzanalyse mit den Kovariaten „Alter“ und Baseline-Testergebnis^a n = 19, ^b n = 16

Abbildung 3: Lernleistung vor und nach der OP in den einzelnen Gruppen

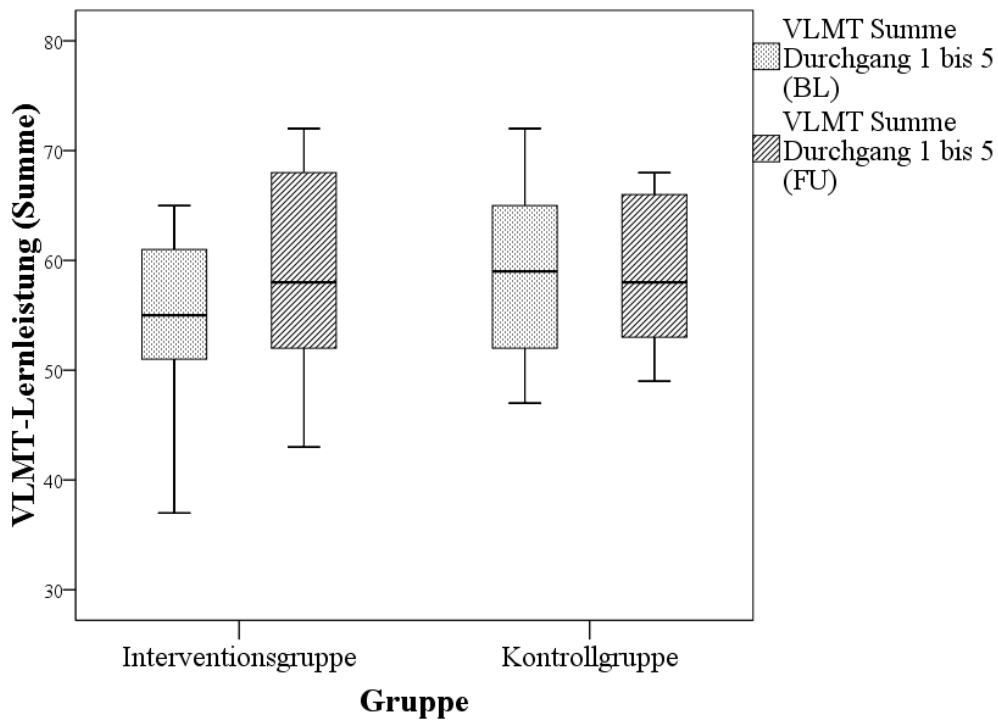
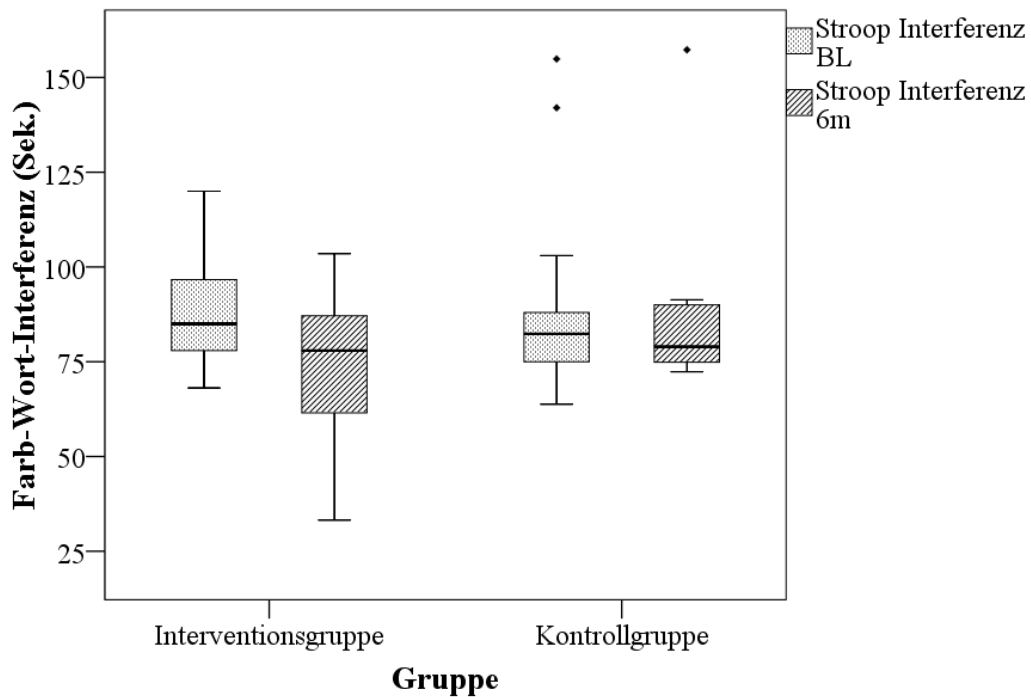


Abbildung 4: Interferenzleistung vor und nach der OP in den einzelnen Gruppen

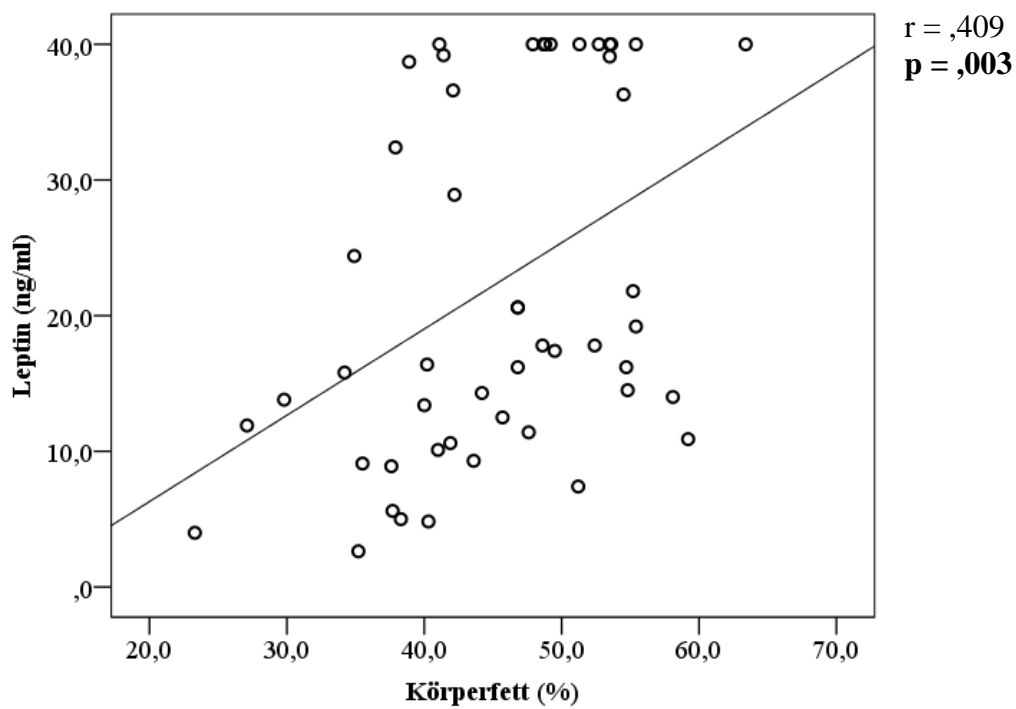


3.2 Querschnittsanalyse

3.2.1 Leptin und Körperfett

Erwartungsgemäß korrelierte Leptin signifikant positiv mit dem Körperfettgehalt ($r = ,409$, $p = ,003$), jedoch bestand zwischen den beiden Variablen kein ausschließlich linearer Zusammenhang (vgl. *Abbildung 5*). Das ist darauf zurückzuführen, dass die obere Bestimmungsgrenze im Labor bei 40 ng/ml lag und die darüber liegenden Leptinwerte nicht erfasst werden konnten.

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Körperfettgehalt und dem Leptinspiegel



3.2.2 Leptin und kognitive Leistungsfähigkeit

Der Leptinspiegel war signifikant negativ mit der Lernleistung korreliert ($r = -,411$, $p = ,009$). Die **Hypothese 2**, die besagt, dass höhere Leptinwerte mit einer schlechteren Lernleistung einhergehen, gilt demnach als bestätigt.

Des Weiteren bestand ein negativer Zusammenhang zur Konsolidierungsleistung ($r = -,323$, $p = ,045$). Je höher der Leptinspiegel, desto weniger Wörter haben die Probanden im verzögerten Abruf wiedergegeben. Andere Testergebnisse korrelierten nicht mit den Leptinwerten. Details hierzu sind in der *Tabelle 8* aufgeführt.

Tabelle 8: Leptin und neuropsychologische Testergebnisse

	<i>Leptin (ng/ml)</i>	
	r	p
<i>VLMT Lernleistung</i>	-,411	,009
<i>VLMT Langzeitkomponente</i>	-,323	,045
<i>VLMT Konsolidierungsleistung</i>	,157	,339
<i>VLMT Wiedererkennen</i>	-,103	,534
<i>Trail Making Test B</i>	,130	,432
<i>Interferenzleistung</i>	-,069	,677

partielle Korrelationen, adjustiert für das Alter

3.3 Zusammenhänge zwischen der Veränderung des Leptinspiegels und der kognitiven Funktion

Es konnte keine Korrelation zwischen der Veränderung des Leptinspiegels und der Veränderung der Lernleistung gefunden werden. **Hypothese 3**, die besagt, dass Normalisierung des Leptinspiegels mit einer Verbesserung der Lernleistung einhergeht, scheint demnach nicht zuzutreffen.

Wenn Verbesserungen in anderen kognitiven Testleistungen innerhalb der Interventionsgruppe beobachtet wurden, sind die Zusammenhänge zwischen den Verbesserungen der kognitiven Leistungen und der Veränderung des Leptinspiegels untersucht worden. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Verkürzung der Bearbeitungszeit in der Farb-Wort-Interferenzaufgabe und der Veränderung des Leptinspiegels ($r = ,705$, $p = ,001$) gefunden. Ein stärkerer Abfall des Leptinspiegels ging mit der kürzeren Bearbeitungsdauer einher und somit konnte ein niedriger Leptinspiegel mit der Verbesserung dieser Testleistung assoziiert werden.

3.4 Explorative Datenanalyse

3.4.1 Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit getrennt nach OP-Verfahren

Da sich Probanden unterschiedlichen Operationsverfahren unterzogen hatten, die eine unterschiedlich ausgeprägte Gewichtsabnahme bewirkten, wurden in einer explorativen Analyse einzelne kognitive Leistungsfähigkeiten (mit primärem Fokus auf die Lernleistung) auf die Gruppenunterschiede zwischen den OP-Verfahren (RYGB vs. VSG) untersucht.

Die RYGB-Gruppe bestand ausschließlich aus Frauen. Die VSG-Gruppe setzte sich aus 8 Frauen (60,7%) und 4 Männern zusammen. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich demografischer Charakteristika und Testergebnisse des Intelligenztests MWT-B, sowie der Depressivität (BDI).

6 Monate nach der Intervention wurde in der RYGB-Gruppe eine Gewichtsabnahme von $33,7 \pm 7,6$ kg (27,9 %) und in der VSG-Gruppe eine Gewichtsabnahme von $28,6 \pm 5,3$ kg (20,3 %) beobachtet. Ausgedrückt in Prozent war in der RYGB-Gruppe die Gewichtsabnahme signifikant höher als in der VSG Gruppe ($U(18) = 5,00$, $Z = -3,03$, $p = ,002$). Bei beiden Gruppen kam es bei der Follow-up-Untersuchung zu einem signifikanten Abfall des Leptinspiegels. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Veränderung des Leptinspiegels und der Entzündungswerte (vgl. *Tabelle 9*).

In der RYGB-Gruppe kam es im Vergleich zur VSG-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Lernleistung ($p = ,019$) und des VLMT-Durchgangs 7 ($p = ,044$). Zudem kam es in der RYGB-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Interferenzleistung ($p = ,007$), jedoch wurde kein Gruppeneffekt beobachtet. Des Weiteren wurde innerhalb der RYGB-Gruppe ein statistischer Trend zur Verbesserung des verzögerten Abrufes und der Wiedererkennungslleistung beobachtet (Details siehe *Tabelle 10*).

Tabelle 9: Veränderungen der physiologischen Parameter getrennt nach OP-Verfahren

	VSG (n=12)			RYGB (n=7)			p²
	Baseline	Follow-up	p¹	Baseline	Follow-up	p¹	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
<i>Leptin</i> (ng/ml)	28,7 ± 12,5	16,4 ± 14,4	,002	24,0 ± 11,0	11,0 ± 12,3	,050	,335
<i>CRP</i> (mg/l)	10,5 ± 7,8	7,5 ± 9,1	,027	9,8 ± 5,2	5,7 ± 6,8	,036	,174
<i>IL-6</i> (pg/ml)	3,8 ± 1,9	2,7 ± 1,2	,021	3,3 ± 0,9	2,7 ± 1,1	,091	,789
<i>TNF-α</i> (pg/ml)	10,9 ± 4,3	7,5 ± 2,1	,004	11,7 ± 4,3	9,5 ± 5,5	,091	,427

¹verbundene t-Tests bzw. Wilcoxon-Rang-Tests²univariate Varianzanalyse

Tabelle 10: Neuropsychologische Testergebnisse getrennt nach OP-Verfahren

	VSG				RYGB				p²
	<i>(n = 12)</i>				<i>(n = 7)</i>				
	Baseline	Follow-up	Diff.	p¹	Baseline	Follow-up	Diff.	p¹	
<i>Gedächtnis</i>	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD			Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD			
<i>VLMT Lernleistung</i>	54,2 ± 8,2	55,7 ± 8,8	+1,5	,409	55,1 ± 9,0	62,6 ± 8,2	+7,4	,018	,019
<i>VLMT Langzeitkomponente</i>	11,7 ± 2,7	11,3 ± 3,2	-0,4	,532	11,0 ± 3,4	12,9 ± 1,9	+1,9	,066	,044
<i>VLMT Konsolidierungsleistung</i>	1,92 ± 1,7	2,3 ± 2,5	+0,4	,470	2,0 ± 2,5	1,1 ± 1,2	-0,9	,356	,145
<i>VLMT Wiedererkennen</i>	12,8 ± 2,2	13,5 ± 1,6	+0,8	,108	12,6 ± 4,3	13,9 ± 3,0	+1,3	,063	,152
<i>exekutive Funktionen</i>									
<i>Trail Making Test B</i>	98,2 ^a ± 112,1	64,7 ± 17,4	-32,7	,859	75,1 ± 28,0	63,0 ± 9,4	-12,0	,866	,440
<i>Interferenzleistung</i>	81,3 ± 23,8	72,1 ± 21,3	-9,1	,095	93,5 ± 18,5	76,3 ± 12,5	-17,1	,007	,628

¹verbundene t-Tests bzw. Wilcoxon-Rang-Tests²univariate Kovarianzanalyse mit den Kovariaten „Alter“ und Baseline-Testergebnis^a n = 11

3.4.2 Testergebnisse zu Stimmung, Depressivität, Ängstlichkeit und Wohlbefinden

Bei der Baseline-Untersuchung bestanden bei den Ergebnissen der Stimmungstests zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Nach der Intervention kam es in der Interventionsgruppe zu signifikanten Verbesserungen des Wohlbefindens und der Lebensqualität. Die Verbesserungen der physischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12 phy.), sowie der negativen Affektivität (PANAS -) und der Angst als Zustand (State Angst) haben auch im Gruppenvergleich Signifikanzniveau erreicht. Angst als Eigenschaft (Trait Angst) blieb nach der Intervention als ein konstantes Persönlichkeitsmerkmal erwartungsgemäß weitestgehend unverändert. *Tabelle 11* gibt einen Überblick über die Veränderungen der Stimmungsparameter. Es konnten keine Zusammenhänge zwischen der Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeiten und der Verbesserungen der Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit gefunden werden.

Tabelle 11: Veränderungen der Stimmungslage getrennt nach Gruppen

	<i>Interventionsgruppe</i> (n = 20)			<i>Kontrollgruppe</i> (n = 17)			p²
	<i>Mittelwert ± SD</i>			<i>Mittelwert ± SD</i>			
	Baseline	Follow-up	p¹	Baseline	Follow-up	p¹	
BDI	14,6 ^a ± 11,6	9,1 ^b ± 10,5	,041	13,5 ^d ± 8,1	11,9 ^b ± 9,0	,372	,064
SF-12 phy.	34,1 ^b ± 8,3	45,5 ^b ± 9,3	,012	32,8 ^e ± 10,1	34,5 ^f ± 13,3	,869	,034
SF-12 psy.	46,0 ^b ± 11,8	49,6 ^b ± 12,2	,636	49,6 ^e ± 10,5	50,7 ^f ± 9,7	,859	,694
PANAS +	29,3 ^c ± 7,1	32,2 ± 8,5	,060	30,3 ^b ± 6,1	28,9 ± 5,1	,530	,084
PANAS -	11,9 ± 1,7	11,4 ± 1,9	,136	13,8 ^b ± 3,6	14,1 ± 4,4	,502	,037
State A.	38,2 ± 8,9	33,8 ± 7,9	,019	35,9 ± 9,0	38,7 ± 8,2	,133	,007
Trait A.	43,3 ^b ± 11,9	38,5 ^b ± 13,8	,530	42,2 ^d ± 12,3	40,1 ^b ± 10,6	,871	,760

¹verbundene t-Tests bzw. Wilcoxon-Rang-Tests

²univariate Varianzanalyse

^a n = 18, ^b n = 16, ^c n = 19, ^d n = 14, ^e n = 13, ^f n = 15

4 Diskussion

4.1 Zentrale Ergebnisse

Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit war 1.) die Untersuchung des Einflusses der bariatrischen Chirurgie bzw. der damit einhergehenden Gewichtsabnahme auf die Lernleistung (primär) und weitere kognitive Funktionen (sekundär) bei adipösen Personen, sowie 2.) die Betrachtung des Einflusses des Serumleptinspiegels auf die Lernleistung und 3.) die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Senkung des Leptinspiegels und der vermuteten Verbesserung der Lernleistung und weiterer kognitiver Funktionen nach der bariatrischen Chirurgie.

Nach der bariatrischen Chirurgie und der damit einhergehenden starken Gewichtsabnahme wurde in der Interventionsgruppe eine Verbesserung der Lernleistung beobachtet. Allerdings zeigte sich diese Verbesserung nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe. In den exekutiven Funktionen, genauer in der Interferenzleistung, ließ sich jedoch eine Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten.

Im Rahmen der Querschnittsanalyse konnte gezeigt werden, dass ein höherer Leptinspiegel mit der schlechteren Lernleistung und der Langzeitkomponente des deklarativen verbalen Gedächtnisses einherging. Die Verbesserungen in der Lernleistung korrelierten jedoch nicht mit den Veränderungen des Leptinspiegels nach der bariatrischen OP. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verbesserung in der Interferenzleistung mit der Verringerung des Leptinspiegels in Zusammenhang stand.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Verbesserung der kognitiven Funktion nach bariatrischer Chirurgie

Adipositas wird als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von kognitiven Defiziten angesehen und es wird angenommen, dass eine signifikante Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeiten führen könnte (97). Dies lässt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie partiell bestätigen. Im Gruppenvergleich konnte keine Verbesserung der Lernleistung nach bariatrischer Chirurgie verzeichnet werden, somit ließ sich die primäre Hypothese nicht bestätigen. Es kam jedoch zur Verbesserung der Lernleistung innerhalb der Interventionsgruppe. Zudem wurde in der Interventionsgruppe im Vergleich zu adipösen Probanden in der Wartekontrollgruppe eine Verbesserung in der Interferenzleistung beobachtet.

Diese Beobachtungen gehen mit den Erkenntnissen aus früheren Studien einher. Die erste veröffentlichte Studie, die sich mit der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach bariatrischer Chirurgie befasst, stammt von *Gunstad et al.* aus dem Jahr 2011 (81). In der Untersuchungsstichprobe bestehend aus 150 adipösen Probanden zeigten 18,3 % der Probanden eine exekutive Dysfunktion und 23,9 % der Testpersonen zeigten Defizite der Gedächtnisleistung. 12 Wochen nach der bariatrischen Chirurgie kam es zu Verbesserungen bei den Gedächtnisaufgaben, der Aufmerksamkeit und den exekutiven Funktionen im Vergleich zu adipösen Kontrollen (81). Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde ebenfalls eine Verbesserung der Gedächtnisfunktion 12 Monate nach der bariatrischen Chirurgie beobachtet. Diese Verbesserungen der kognitiven Funktionen waren weder 12 Wochen noch 1 Jahr nach der Intervention auf die Rekonvaleszenz von Nebenerkrankungen oder Gewichtsabnahme zurückzuführen und die verantwortlichen Mechanismen blieben ungeklärt (98). *Galioto et al.* konnten kleine Effekte der verbesserten Glukoseregulation auf die Verbesserung der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen zeigen, jedoch bestanden keine Zusammenhänge zwischen den Glukosestoffwechselmarker und den Gedächtnisindices (99).

Aktuell sind die Untersuchungen zur Auswirkung der bariatrischen Chirurgie auf die neuronale Plastizität noch ausstehend. Vorarbeiten, die den Einfluss der Adipositas auf das Gehirn untersucht haben, weisen jedoch darauf hin, dass höheres BMI mit der Reduktion des globalen Gehirnvolumens assoziiert ist (100). Des Weiteren führt Adipositas zu einem ähnlichen Muster der strukturellen Gehirnveränderungen, wie das Altern, insbesondere sind mediotemporale (z. B. Hippocampus) und frontale Gehirnstrukturen negativ davon betroffen (101). Studien, die den Einfluss der kalorischen Restriktion (CR) auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten untersuchen, zeigen, dass Verbesserung des Lernens und des Gedächtnisses infolge einer reduzierten Nahrungsaufnahme auf der Neurogenese im Hippocampus beruht (102). *Prehn et al.* untersuchten die Auswirkungen der kalorienarmen Diät auf der neuronalen Ebene beim Menschen. In der Studie führte eine negative Energiebilanz zu strukturellen Gehirnveränderungen, konkreter zu einer Zunahme der grauen Substanz im Gyrus frontalis inferior und im Hippocampus (103). Jedoch war eine Verbesserung der Lernleistung ausschließlich auf die negative Energiebilanz zurückzuführen und nicht mehr als das Körpergewicht konstant geblieben ist. Daraus lässt sich schließen, dass die Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeiten am ehesten auf den metabolischen und neuronalen Veränderungen beruhen, die durch negative Energiebilanz hervorgerufen werden (103).

In der Zukunft wären Studien mit der Bildgebung des ZNS notwendig, die die Auswirkung der bariatrischen Chirurgie auf die neuronale Plastizität untersuchen, insbesondere den Effekt des Leptins auf die Gehirnstruktur und -funktion. Vom besonderen Interesse wären dabei Untersuchungen mit längeren Untersuchungszeiträumen (z. B. 10, 20 Jahre), damit eruiert werden kann, ob die Verbesserung der kognitiven Funktionen, sowie die Gehirnveränderungen lediglich das Resultat der negativen Energiebilanz sind oder ob sie auch beim Stagnieren der Gewichtsabnahme weiterhin nachzuweisen sind.

Die Beobachtungen, dass bariatrische Patienten kognitive Defizite aufweisen, die nach bariatrischer Operation reversibel sind, sind auf mehreren Ebenen relevant. Erstens spielt die kognitive Funktion bei der postoperativen Gewichtsabnahme nachweislich eine entscheidende Rolle (104). Obwohl die bariatrische Chirurgie durch restriktive und malabsorptive Maßnahmen eine sehr effektive Methode zur Gewichtsabnahme ist, spielt die Mitarbeit des Patienten weiterhin eine entscheidende Rolle (13, 77). Die Patienten müssen dennoch auf ihre Ess- und Lebensstillgewohnheiten achten und die bariatrische Chirurgie soll als eine unterstützende Maßnahme betrachtet werden. Des Weiteren ist eine gute Gedächtnisfunktion beim Abrufen und Umsetzen der Informationen bezüglich der Gewichtsabnahme, die Patienten bei den Schulungen vor der bariatrischen Operation erhalten haben von wichtiger Bedeutung. In einer Studie waren kognitive Leistungsfähigkeiten (v. a. exekutive Funktionen und Gedächtnis) 12 Wochen nach der bariatrischen Chirurgie prädiktiv für die Gewichtsabnahme nach 36 Monaten (105). Eine mögliche Konsequenz dieser Beobachtung wäre, dass kognitive Funktionen bei bariatrischen Patienten vor der Operation untersucht werden sollten, um die Personen mit kognitiven Defiziten zu identifizieren, die Schulungen für sie anzupassen und sie bei der Gewichtsabnahme engmaschiger zu betreuen, damit sie ihr Gewicht erfolgreich reduzieren können.

Langfristige Konsequenzen der verbesserten Kognition nach Gewichtsabnahme infolge von bariatrischer Chirurgie sind tiefgreifender und reichen vermutlich bis hin zu der anhaltenden Prävention der Demenzerkrankungen. Epidemiologische Studien mit Untersuchungszeiträumen über mehrere Jahrzehnte konnten einen Zusammenhang zwischen Adipositas im mittleren Lebensalter und der späteren Entwicklung einer Demenz zeigen (8, 10, 12, 29). Eine Follow-up-Untersuchung 6 Monate nach der bariatrischen Chirurgie wie in der vorliegenden Studie lässt keine Schlussfolgerungen über einen langfristigen protektiven Effekt der bariatrischen Chirurgie auf das Demenzrisiko zu. Deswegen wären Studien mit deutlich längeren Beobachtungszeiträumen, über mehrere Jahrzehnte, von besonderem Interesse, um diese Wechselwirkung genauer zu analysieren und endgültige Aussagen treffen zu können.

Eine weitere bedeutende Indikation zur Untersuchung der kognitiven Funktionen vor und nach einer bariatrischen Operation ergibt sich aus der Gefahr eines Vitaminmangels nach dem Eingriff. Bariatrische Chirurgie kann z. B. zu einem Vitamin B12- oder Folsäuremangel führen. Bei nicht ausreichender Vitaminsubstitution können diese Mangelercheinungen neurologische Schäden hervorrufen (106). In dieser Studie konnten keine solchen Mangelercheinungen gefunden werden, weil alle Patienten adäquat substituiert wurden.

4.2.2 Leptin und kognitive Leistungsfähigkeit

Leptin stand im Fokus dieser Arbeit als ein potenzieller Mediator der kognitiven Verbesserungen nach der Gewichtsabnahme. In der Querschnittsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen erhöhten Leptinwerten und schlechterer Lernleistung beobachtet. Nach der Intervention wurde innerhalb der Interventionsgruppe in dieser kognitiven Domäne zwar eine Verbesserung festgestellt, jedoch korrelierte der veränderte Leptinspiegel nicht mit der verbesserten Lernleistung. Stattdessen ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Verbesserung in der Interferenzaufgabe und der Veränderung des Leptinspiegels. Leptin scheint also eine Rolle bei der postbariatrischen Verbesserung der kognitiven Funktion zu spielen, jedoch wurde sein Einfluss zu den Baseline- und Follow-up-Zeitpunkten in unterschiedlichen kognitiven Domänen beobachtet, daher konnte seine Rolle in dieser Arbeit nicht zufriedenstellend geklärt werden.

Die neurowissenschaftliche Forschung widmet Leptin als einem neurokognitiven Verstärker in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit (107). Leptin moduliert zum einen die synaptische Plastizität im Hippocampus und fördert dadurch Gedächtnis und Lernen (85). Ebenso verstärkt Leptin die Aktivität des NMDA-Rezeptors und fördert somit die Umwandlung der Kurzzeitpotenzierung in die LTP im Hippocampus (107). Die direkte Verabreichung des Leptins in den Gyrus dentatus bei Raten führt zur Verstärkung der LTP (108) und die direkte Verabreichung in die C1-Region des Hippocampus verbessert das räumliche Gedächtnis und Lernen bei Mäusen (62). Darüber hinaus wird angenommen, dass Leptin an der Regulation des A β beteiligt ist und damit eine protektive Funktion bei der Alzheimer Demenz hat (65, 109). *Witte et al.* beobachteten bei normalgewichtigen Patienten in prodromalen Stadien der Alzheimer Demenz niedrigere Leptinwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Dies ging mit reduziertem Volumen und einer gestörten mikrostrukturellen Integrität des Hippocampus einher (110).

Einige epidemiologische Studien konnten eine protektive Funktion des Leptins feststellen. In der *Health ABC* Studie wurden Personen zwischen 70 und 79 Jahren untersucht und in der Gruppe mit höheren Leptinwerten war die kognitive Verschlechterung über 4 Jahre weniger ausgeprägt als in der Gruppe mit niedrigeren Leptinwerten (111). In der *Framingham*-Studie waren bei durchschnittlicher Beobachtungsdauer von 8,3 Jahren höhere Leptinwerte mit einem niedrigeren Risiko für Demenz assoziiert (112).

Neuroprotektive Eigenschaften des Leptins konnten jedoch nur bei normalgewichtigen Personen festgestellt werden (113). In der *Sacramento Area Latino Study on Aging* wurden ältere, nicht-demente mexikanische Amerikaner über 10 Jahre im Abstand von einem Jahr untersucht, um die Zusammenhänge zwischen Leptin und kognitiven Funktionen im Hinblick auf die zentrale Adipositas (erhöhter Bauchumfang) zu untersuchen. Es konnte festgestellt werden, dass höhere Leptinwerte bei der Baseline-Untersuchung mit besseren kognitiven Funktionen einhergehen, jedoch nur bei Personen mit normwertigem Bauchumfang. Bei Personen mit großem Bauchumfang hingegen ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen Leptinspiegel und kognitiven Funktionen (113).

Es wird angenommen, dass es bei adipösen Menschen zu einer Leptinresistenz kommt, dass also der erhöhte Leptinspiegel dazu führt, dass die Leptinrezeptoren nicht adäquat auf die Leptinreize reagieren. Bei der Mehrheit der adipösen Menschen sind die Leptinrezeptoren in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt und Adipositas sowie das verminderte Ansprechen auf Leptin sind nicht auf funktionsunfähige Rezeptoren zurückzuführen (70). Da hohe endogene Leptinwerte bei Adipositas keine Gewichtsabnahme bewirken, hat sich der Begriff „funktionelle Leptinresistenz“ etabliert und wird der Insulinresistenz bei Diabetes mellitus Typ II gleichgestellt, wo verminderte zelluläre und metabolische Insulinresponsivität und Hypersekretion des Insulins gleichzeitig auftreten (70).

In einer Studie von *Alosco et al.*, die den Einfluss des Leptins auf die kognitive Funktion im Zusammenhang mit der bariatrischen Chirurgie untersuchte, konnte ein negativer Zusammenhang zwischen dem Leptinspiegel und den exekutiven Funktionen präoperativ sowie eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Verringerung der Leptinkonzentration und der Verbesserung der exekutiven Funktionen 12 Monate nach der bariatrischen Chirurgie festgestellt werden (65). Es zeigte sich jedoch keine Assoziation zwischen den prä- oder postoperativen Leptinwerten und der Lernleistung, obwohl es zu erwarten wäre, dass Leptin von allen kognitiven Domänen ausgerechnet auf die Lernleistung einen Effekt haben würde, da Leptin auf die Rezeptoren im Hippocampus bindet und dadurch das Gedächtnis positiv beeinflussen kann

(62). Die Autoren gehen auf den Zusammenhang zwischen den exekutiven Funktionen und dem Leptin nicht detailliert ein, sondern führen die postoperative Verbesserung der exekutiven Funktionen auf mehrere Mechanismen, wie etwa die verminderte Inflammation und eine verbesserte Glukoseregulation, zurück (65).

Für die Diskrepanz der Ergebnisse in der Studie von *Alosco et al.* und in unserer Studie sind verschiedene Erklärungen vorstellbar. Womöglich sind die beobachteten Effekte des Leptins, die *Alosco et al.* beschrieben haben, abhängig vom gewählten Operationsverfahren. In ihrer Studie haben sich alle Probanden bis auf einen einer RYGB unterzogen, wohingegen in der vorliegenden Studie das hauptsächlich durchgeführte Verfahren die VSG war. Zudem ist zu erwähnen, dass in ihrer Studie ein höherer Ausgangsleptinspiegel zu verzeichnen war, als in unserer Studie (58,67 ng/ml vs. 26,4 ng/ml), obwohl der durchschnittliche BMI-Wert zum Baseline-Zeitpunkt bei beiden Untersuchungspopulationen vergleichbar war. Dieser Unterschied der Leptinwerte ist am ehesten auf die obere Laborbestimmungsgrenze, die bei uns bei 40 ng/ml lag, zurückzuführen. Ebenso ist es möglich, dass sich unsere Probanden nach 6 Monaten noch nicht vollständig von der Leptinresistenz erholten und deswegen keine Effekte auf die Lernleistung postoperativ in dieser Studie nachweisbar waren. Der Leptinspiegel sank nach der Gewichtsabnahme zwar schnell ab, jedoch wäre es vorstellbar, dass Leptinrezeptoren an der BHS trotzdem noch nicht in der Lage waren, ihre Funktion wieder vollständig aufzunehmen.

Weitere Studien, die molekulare Mechanismen der Leptinresistenz und deren Reversibilität nach der Gewichtsabnahme untersuchen, sind notwendig, um potenzielle therapeutische oder wenigstens adjuvante Funktionen des Leptins bei der Gewichtsabnahme zu identifizieren. Das Verständnis der Leptinresistenz bei den Menschen könnte dadurch möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Therapie der Adipositas spielen. Gleichzeitig wäre der Leptinstoffwechsel ein mögliches therapeutisches Ziel der neurodegenerativen Erkrankungen.

4.2.3 Vergleich von verschiedenen OP-Verfahren

Die Interventionsgruppe wurde je nach gewählter Operationstechnik in zwei Subgruppen aufgeteilt, um die Unterschiede der verschiedenen Verfahren in Bezug auf die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit miteinander zu vergleichen. Probanden in der RYGB-Gruppe verloren mehr Gewicht als Probanden in der VSG-Gruppe, da RYGB sowohl restriktive als auch malabsorptive Maßnahmen kombiniert und somit insgesamt weniger Nahrung aufgenommen und verwertet werden kann (13). Entsprechend der Annahme, dass eine höhere Gewichtsabnahme zu einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit führt, wurden in der RYGB-Gruppe bei der Follow-

up-Untersuchung bessere neuropsychologische Testergebnisse in mehreren kognitiven Domänen beobachtet im Vergleich zur VSG-Gruppe.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Literatur. *Grayson et al.* haben in einer Tierstudie eine Verbesserung des Gedächtnisses infolge von Kalorienrestriktion und RYGB beobachtet, jedoch nicht infolge von VSG, wobei die Gewichtsabnahme zwischen den beiden OP-Verfahren vergleichbar war (114). RYGB führte in dieser Tierstudie zu einer Verringerung der Inflammationsmarker, VSG-Ratten hingegen wiesen nach der Gewichtsabnahme anhaltend erhöhte Inflammationswerte sowie Defizite des räumlichen Gedächtnisses auf, die sonst bei adipösen Tieren beobachtet wurden. Anders als in der Tierstudie wurde in der vorliegenden Arbeit eine stärkere Gewichtsabnahme in der RYGB-Gruppe als in der VSG-Gruppe beobachtet. Zudem sanken die Inflammationsmarker sowohl nach dem RYGB als auch nach der VSG signifikant ab.

Bei VSG werden etwa 80 % der Magennukosa entfernt, in der das Appetit-steigernde Hormon Ghrelin gebildet wird (13). Es gibt Hinweise darauf, dass Ghrelin immunmodulatorische Eigenschaften besitzt und durch die antiinflammatorische Prozesse neuroprotektiv wirken kann (115). Die Autoren postulierten, dass die Ghrelin-Substitution zu einer Verringerung der zentralen Inflammation und somit zu einer Verbesserung des Gedächtnisses führen würde, jedoch musste diese Hypothese verworfen werden – in der Post-mortem-Untersuchung der Gehirne wurde nach Ghrelin-Gabe keine Verringerung der Inflammation beobachtet (114).

Die vorliegende Studie zeigt als erste, dass sich die Erkenntnisse, die im Tiermodell gefunden wurden, nämlich, dass RYGB im Vergleich zu VSG zu einer besseren kognitiven Funktion führt, auch auf Menschen übertragen lassen. Jedoch scheinen sich die dahinterstehenden Mechanismen zu unterscheiden, da in der Tierstudie die Gewichtsabnahme zwischen den Verfahren vergleichbar war und keine Inflammationsreduktion bei VSG erreicht wurde im Unterschied zu der hier vorliegenden Untersuchung am Menschen. Weitere Studien an Menschen, die verschiedene bariatrische Verfahren miteinander vergleichen, sind notwendig, um den Einfluss von einzelnen Verfahren auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu untersuchen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse, gefunden im Tiermodell, auf Menschen zu überprüfen. Es wäre von besonderem Interesse, den Plasmaspiegel des Ghrelins vor und nach der bariatrischen Chirurgie sowie dessen Auswirkungen auf Inflammationsmarker und kognitive Funktionen zu untersuchen.

4.2.4 Verbesserung der Lebensqualität

Nach der bariatrischen Chirurgie wird typischerweise eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet – Patienten werden nach dem Eingriff mobiler, können aktiver am sozialen Leben teilnehmen und fühlen sich selbstbewusster (74). Dies geschieht bereits als die Patienten immer noch adipös oder übergewichtig sind und ist möglicherweise auf das Gefühl der Selbst-Effizienz zurückzuführen, das mit einer erfolgreichen Gewichtsabnahme einhergeht (116). Zudem kommt es nach der bariatrischen Chirurgie oft zum Rückgang der depressiven Symptomatik (117, 118).

In der vorliegenden Arbeit war die Verbesserung der Stimmungslage und der subjektiv empfundenen Lebensqualität ein imponierender Nebeneffekt, der nach der bariatrischen Chirurgie zu verzeichnen war. Es wäre vorstellbar, dass verbesserte Lebensqualität, Abnahme von Depressivität und Ängstlichkeit eine positive Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Jedoch konnten keine Zusammenhänge zwischen der Verbesserung der Lebensqualität und der Verbesserung der kognitiven Fähigkeit gefunden werden.

Hinsichtlich der Verbesserung des emotionalen Befindens ist zu bedenken, dass der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten relativ kurz ist. In diesem Zeitraum befanden sich die Probanden in einem Prozess der sehr schnellen Gewichtsabnahme, was mit positiven Emotionen verbunden war. Jedoch kommt es an einem Zeitpunkt zum Stillstand der Gewichtsabnahme und somit zu einer vulnerablen Phase, in der vorbestehende psychische Störungen wieder zum Ausdruck kommen können (119). *Adams et al.* fanden im Durchschnitt 7,1 Jahre nach der bariatrischen Chirurgie ein zweifach erhöhtes Risiko für ein Suizid im Vergleich zu adipösen Probanden (120). Daher sollte auf das psychische Befinden über einen längeren Zeitraum nach der bariatrischen Chirurgie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen genauer eingegangen werden.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sind einige Stärken sowie Limitationen zu beachten. Eine besondere Stärke dieser Studie ist ihr Studiendesign, als eine prospektive Studie hervorzuheben und die Tatsache, dass eine Kontrollgruppe eingeschlossen wurde. Eine weitere positive Eigenschaft sind die angewendeten neuropsychologischen Tests, die international anerkannt sind und deren Validität und Reliabilität auf großen Stichproben geprüft wurden. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die neuropsychologischen Tests immer in der gleichen Reihenfolge und in einer ruhigen Umgebung durchgeführt wurden. Die Untersuchungen fanden immer vormittags statt, um die tageszeitabhängigen Schwankungen der Biomarker und der geistigen Leistungen weitestgehend auszuschließen. All das trug zur Standardisierung der Untersuchungsdurchführung bei.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, war keine Randomisierung der Probanden in die Interventions- und Kontrollgruppe möglich. Hinzu kommt, dass die ursprünglich eingeschlossene Stichprobe von 53 Probanden relativ klein war und dadurch, dass einige Probanden die Studienteilnahme vor dem Follow-up-Zeitpunkt nach 6 Monaten abgebrochen hatten, noch kleiner wurde. Dadurch ergibt sich insbesondere die Limitation, dass anschließende Subgruppenanalysen (z. B. zur Analyse der Effekte, die auf Unterschiede in den OP-Verfahren, Alter oder Geschlecht zurückzuführen sind) schwieriger oder nicht durchführbar sind. Die Studienpopulation war heterogen bezüglich des Alters, weswegen die Auswertungen der neuropsychologischen Tests stets für Alter kontrolliert wurden. Eine größere Stichprobe würde es ermöglichen, Probanden nach Alter oder Geschlecht zu stratifizieren und somit zu untersuchen, ob es verschiedene Effekte auf jüngere und ältere Personen, bzw. Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass die Untersuchungsabstände nur 6 Monate betragen und nur die Daten von 2 Untersuchungszeitpunkten ausgewertet wurden, weil zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Arbeit nur wenige Datensätze vom zweiten Follow-up-Zeitpunkt nach einem Jahr vorlagen. Nach 6 Monaten nahmen die Probanden zwar sehr viel Gewicht ab und die eventuellen negativen Effekte auf die Kognition durch die Anästhesie konnten ausgeschlossen werden, jedoch wäre ein längerer Beobachtungszeitraum aussagekräftiger. Da die Studie noch weitergelaufen ist, sind in der Zukunft insbesondere die Analysen, die beide Follow-up-Zeitpunkte einschließen, interessant.

Ein weiterer Kritikpunkt sind die verwendeten anthropometrischen Messungen zur Ermittlung des Ernährungszustandes. Es wurden nur globale anthropometrische Indices

herangezogen wie Gewicht, BMI und Gesamtkörperfettanteil. Diese lassen einen Rückschluss auf den Gesamtkörperernährungszustand zu, jedoch wäre von besonderem Interesse, den Anteil des viszeralen Fettgewebes zu bestimmen (z. B. Messung des Bauchumfangs), da es das kardiovaskuläre Risiko genauer widerspiegelt. In dieser Arbeit wurde auch nicht darauf eingegangen, wie viel Sport die Probanden treiben, ihre Ernährungsgewohnheiten blieben ebenfalls unberücksichtigt. Diese Variablen können jedoch zur kognitiven Leistung beitragen, deswegen wären genaue Ernährungs- und Sportprotokolle ein wichtiger Informationsgewinn.

Des Weiteren wurde nur der periphere Leptinspiegel ermittelt. Leptinspiegel im Plasma und im Liquor zeigen bei Normalgewichtigen zwar einen linearen Zusammenhang, jedoch gibt es bei Übergewichtigen signifikant erhöhte Leptinwerte im Plasma, was sich im Liquor nicht widerspiegelt (51). Die Leptinkonzentration im Liquor war in dieser Studie somit unbekannt. Es wäre besonders interessant, Leptinspiegel im Liquor vor und nach der bariatrischen Chirurgie zu untersuchen und die Zusammenhänge mit den kognitiven Leistungsfähigkeiten zu betrachten. Es ist jedoch zu beachten, dass die Untersuchung somit deutlich invasiver wäre, was sich möglicherweise in einer reduzierten Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, widerspiegeln würde. Es ist ebenfalls zu beachten, dass die obere Bestimmungsgrenze des Leptins im Labor bei 40 ng/ml lag und höhere Werte nicht erfasst werden konnten. Sensitivere Assays wären bei Untersuchungen des Leptinspiegels bei adipösen Menschen unbedingt notwendig, um die tatsächlichen Leptinkonzentrationen zu ermitteln.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit erweitern das Wissen über die positiven Auswirkungen der Gewichtsabnahme infolge von bariatrischer Chirurgie auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Nach der bariatrischen Chirurgie kam es im Gruppenvergleich zur Verbesserung der Interferenzleistung, sowie zu einer Verbesserung der Lernleistung innerhalb der Interventionsgruppe. Höhere Leptinwerte bei adipösen Personen gingen mit einer schlechteren Lernleistung einher. Die Veränderung des Leptinspiegels nach der bariatrischen Chirurgie korrelierte jedoch nur mit der Verbesserung der Interferenzleistung und nicht mit der Verbesserung der Lernleistung. Es scheint also, dass Leptin eine Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, jedoch konnte die vorliegende Arbeit diese Zusammenhänge nicht vollständig klären, da der Einfluss des Leptins auf die kognitive Leistungsfähigkeit über die Zeit in verschiedenen kognitiven Domänen beobachtet wurde.

Weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen und größeren Untersuchungsstichproben wären für ein besseres Verständnis der Verbesserung von kognitiver Funktion infolge einer bariatrischen Chirurgie von großer Bedeutung. Dadurch könnte herausgefunden werden, ob die bariatrische Chirurgie im mittleren Lebensalter die Inzidenz für Demenz in dieser Population Jahrzehnte später senkt. Da für dementielle Erkrankungen noch keine kausalen therapeutischen Mittel zur Verfügung stehen, wäre das eine wichtige Erkenntnis für unsere alternde Bevölkerung.

Zudem sind die molekularen Mechanismen der Leptinresistenz noch weitestgehend ungeklärt. Das genaue Verständnis der Leptinresistenz wäre entscheidend, um diesem Zustand bei Adipositas entgegenwirken zu können. Dies wäre eine wichtige unterstützende Maßnahme bei der Gewichtsabnahme und der damit potenziell einhergehenden Verbesserung der kognitiven Funktion.

Literaturverzeichnis

- (1) Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci.* 2014;8:1-9.
- (2) Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarlo D, Vendemiale G, Pilotto A, Panza F. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2010;9:399-417.
- (3) Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11:718-26.
- (4) Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry.* 2007;48:57-61.
- (5) Spitznagel MB, Hawkins M, Alosco M, Galioto R, Garcia S, Miller L, Gunstad J. Neurocognitive effects of obesity and bariatric surgery. *Eur Eat Disord Rev.* 2015;23:488-95.
- (6) Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Gordon E. Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. *Eat Weight Disord.* 2006;11:e15-9.
- (7) Mrak R. Alzheimer-type neuropathological changes in morbidly obese elderly individuals. *Clin Neuropathol.* 2009;28:40-5.
- (8) Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT Jr, Luchsinger JA. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 2009;66:336-42.
- (9) Letra L, Santana I, Seica R. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines. *Metab Brain Dis.* 2014;29:563-8.
- (10) Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005;330:1-5.
- (11) Albanese E, Davis B, Jonsson PV, Chang M, Aspelund T, Garcia M, Harris T, Gudnason V, Launer LJ. Overweight and obesity in midlife and brain structure and dementia 26 years later: The AGES-Reykjavik Study. *Am J Epidemiol.* 2015;181:672-9.
- (12) Hassing LB, Dahl AK, Thorvaldsson V, Berg S, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B. Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:893-8.
- (13) S3-Leitlinie: "Chirurgie der Adipositas".
URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/ADIP-6-2010.pdf> (abgerufen am 01. 05. 2016).
- (14) Foreyt JP, Poston WS II, Goodrick GK. Future directions in obesity and eating disorders. *Addict Behav.* 1996;21:767-78.
- (15) Weiser M, Frishman WH, Michaelson MD, Abdeen MA. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:453-73.

- (16) Obesity and overweight Fact sheet N°311 Updated January 2015.
URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (abgerufen am 14. 3. 2016).
- (17) Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:7-12.
- (18) Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;97:3A-11A.
- (19) Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, Ruidavets, JB. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology.* 2006;67:1208-14.
- (20) Boeka AG, Lokken KL. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008;23:467-74.
- (21) Fergenbaum JH, Bruce S, Lou W, Hanley AJ, Greenwood C, Young TK. Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population. *Obesity.* 2009;17:1957-63.
- (22) Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:260-8.
- (23) Kurth F, Levitt JG, Phillips OR, Luders E, Woods RP, Mazziotta JC, Toga AW, Narr KL. Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults. *Hum Brain Mapp.* 2013;34:1737-46.
- (24) Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology.* 2004;63:1876-81.
- (25) Bobb JF, Schwartz BS, Davatzikos C, Caffo B. Cross-sectional and longitudinal association of body mass index and brain volume. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:75-88.
- (26) Tolppanen AM, Ngandu T, Kareholt I, Laatikainen T, Rusanen M, Soininen H, Kivipelto M. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:201-9.
- (27) Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1111-6.
- (28) West NA, Haan MN. Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:103-9.
- (29) Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of alzheimer disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1524-8.
- (30) Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, 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;12:e426-37.
- (31) Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology.* 2009;72:1741-6.

- (32) Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, Skoog I. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis.* 2012;28:163-71.
- (33) Chu LW, Tam S, Lee PW, Yik PY, Song Y, Cheung BM, Lam KS. Late-life body mass index and waist circumference in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;17:223-32.
- (34) Verdile G, Fuller S, Atwood CS, Laws SM, Gandy SE, Martins RN. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacol Res.* 2004;50:397-409.
- (35) Balakrishnan K, Verdile G, Mehta PD, Beilby J, Nolan D, Galvao DA, Newton R, Gandy SE, Martins RN. Plasma Abeta42 correlates positively with increased body fat in healthy individuals. *J Alzheimers Dis.* 2005;8:269-82.
- (36) Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, Penninx BW. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care.* 2007;30:2655-60.
- (37) Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, Spira AP. Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment. *Neuromolecular Med.* 2012;14:180-93.
- (38) Roriz-Filho JS, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, Moriguti JC, Roriz-Cruz M. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:432-43.
- (39) De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke.* 2002;33:2923-8.
- (40) Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol.* 2014;13:913-23.
- (41) Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol.* 2006;5:713-20.
- (42) Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013;4(Article 69):1-13.
- (43) Cunningham C, Hennessy E. Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:1-13.
- (44) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409-15.
- (45) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7.
- (46) Ghanim H, Monte SV, Sia CL, Abuaysheh S, Green K, Caruana JA, Dandona P. Reduction in inflammation and the expression of amyloid precursor protein and other proteins related to Alzheimer's disease following gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1197-201.

- (47) Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
- (48) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;1:425-32.
- (49) Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999;282:1568-75.
- (50) Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjørbæk C, El-Haschimi K, Banks WA, Flier JS. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology*. 2002;143:775-83.
- (51) Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996;17:305-11.
- (52) Banks WA, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E10-5.
- (53) Elmquist JK, Bjørbæk C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol*. 1998;395:535-47.
- (54) Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci*. 1998;18:559-72.
- (55) Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Letters*. 1996;387:113-6.
- (56) Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6.
- (57) Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity*. 2010;18:221-9.
- (58) Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64:24-34.
- (59) Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology*. 2002;143:239-46.
- (60) Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Research*. 2003;964:107-15.
- (61) Shanley LJ, Irving AJ, Rae MG, Ashford ML, Harvey J. Leptin inhibits rat hippocampal neurons via activation of large conductance calcium-activated K⁺ channels. *Nat Neurosci*. 2002;5:299-300.
- (62) Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. *Peptides*. 2006;27:1420-5.

- (63) Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002;113:607-15.
- (64) Stepan CM, Swick AG. A role for leptin in brain development. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;256:600-2.
- (65) Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Improved serum leptin and ghrelin following bariatric surgery predict better postoperative cognitive function. *J Clin Neurol*. 2015;11:48-56.
- (66) Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet*. 1996;348:159-61.
- (67) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, Berger PB, Somers VK. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation*. 2004;109:2181-5.
- (68) Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, Myers MG Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:642-52.
- (69) Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537-56.
- (70) Myers MG Jr, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, Tschöp MH, Yanovski JA. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*. 2012;15:150-6.
- (71) Yang L, Hotamisligil GS. Stressing the brain, fattening the body. *Cell*. 2008;135:20-2.
- (72) Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis HR Jr. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*. 1997;99:385-90.
- (73) Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004;53:1253-60.
- (74) Driscoll S, Gregory DM, Fardy JM, Twells LK. Long-term health-related quality of life in bariatric surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:60-70.
- (75) Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
- (76) Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219-34.
- (77) Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, Harmon CM, Zeller MH, Chen MK, Xanthakos SA, Horlick M, Buncher CR. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374:113-23.
- (78) Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: Laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16:1189-97.

- (79) Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:571-84.
- (80) Merhi ZO, Minkoff H, Lambert-Messerlian GM, Macura J, Feldman J, Seifer DB. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women after bariatric surgery: a pilot study. *Fertil Steril.* 2009;91:1544-8.
- (81) Gunstad J, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, Crosby RD, Mitchell JE. Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:465-72.
- (82) Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity.* 2014;22:32-8.
- (83) Hawkins MA, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The association between reduced inflammation and cognitive gains after bariatric surgery. *Psychosom Med.* 2015;77:688-96.
- (84) Marques EL, Halpern A, Corrêa Mancini M, de Melo ME, Horie NC, Buchpiguel CA, Martins Novaes Coutinho A, Ono CR, Prando S, Santo MA, Cunha-Neto E, Fuentes D, Cercato C. Changes in neuropsychological tests and brain metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E2347-52.
- (85) Harvey J, Solovyova N, Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog Lipid Res.* 2006;45:369-78.
- (86) Das BIA-Kompodium, 3. Ausgabe. Darmstadt, Data-Input GmbH: 2005.
- (87) Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Manual. Göttingen, Beltz Test: 2001.
- (88) Reitan RM. Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring, 2. Auflage. Reitan Neuropsychology Laboratory, Tucson: 1992;1-9.
- (89) Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop, Handanweisung. Göttingen, Toronto, Zürich: Verlag für Psychologie, Dr CJ Hogrefe: 1985.
- (90) Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: Manual mit Block MWT-B. Balingen, Spitta Verlag: 1999.
- (91) Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. BDI Beck-Depressions-Inventar, Testhandbuch 2. überarbeitete Auflage. Bern, Verlag Hans Huber: 1995.
- (92) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
- (93) Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim, Beltz Test GmbH: 1981.
- (94) Krohne HW, Egloff B, Kohlmann C-W, Tausch A. Untersuchung mit einer deutschen Form der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica.* 1996;42:139-56.
- (95) Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung. Göttingen, Hogrefe: 1998.

- (96) Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3424–7.
- (97) Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive function and decline in obesity. *J Alzheimers Dis.* 2012;30:89-95.
- (98) Miller LA, Crosby RD, Galioto R, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, Mitchell JE, Gunstad J. Bariatric surgery patients exhibit improved memory function 12 months postoperatively. *Obes Surg.* 2013;23:1527-35.
- (99) Galioto R, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Glucose regulation and cognitive function after bariatric surgery. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37:402-13.
- (100) Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol.* 2005;5:1-7.
- (101) Bischof GN, Park DC. Obesity and aging: consequences for cognition, brain structure, and brain function. *Psychosom Med.* 2015;77:697-709.
- (102) Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.* 2002;82:1367–75.
- (103) Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, Szela AM, Fabian S, Grittner U, Spranger J, Flöel A. Caloric restriction in older adults - differential effects of weight loss and reduced weight on brain structure and function. *Cerebral Cortex.* 2016:1-14.
- (104) Spitznagel MB, Garcia S, Miller LA, Strain G, Devlin M, Wing R, Cohen R, Paul R, Crosby R, Mitchell JE, Gunstad J. Cognitive function predicts weight loss after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:453-9.
- (105) Spitznagel MB, Alosco M, Galioto R, Strain G, Devlin M, Sysko R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The role of cognitive function in postoperative weight loss outcomes: 36-month follow-up. *Obes Surg.* 2014;24:1078-84.
- (106) Landais A. Neurological complications of bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24:1800-7.
- (107) Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, Fukunaga K, Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T, Ishibashi M, Aou S, Li XL, Kohno D, Uramura K, Sougawa H, Yada T, Wayner MJ, Sasaki K. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides.* 2006;27:2738-49.
- (108) Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, Oomura Y. Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. *Peptides.* 2004;25:991-6.
- (109) Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Abeta. *FASEB J.* 2004;18:1870-8.
- (110) Witte AV, Köbe T, Graunke A, Schuchardt JP, Hahn A, Tesky VA, Pantel J, Flöel A. Impact of leptin on memory function and hippocampal structure in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2016;37:4539–49.

- (111) Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1483-9.
- (112) Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, Roubenoff R, Auerbach S, DeCarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of plasma leptin levels with incident alzheimer disease and mri measures of brain aging. *JAMA*. 2009;302:2565-72.
- (113) Al Hazzouri AZ, Haan MN, Whitmer RA, Yaffe K, Neuhaus J. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33:400-9.
- (114) Grayson BE, Fitzgerald MF, Hakala-Finch AP, Ferris VM, Begg DP, Tong J, Woods SC, Seeley RJ, Davidson TL, Benoit SC. Improvements in hippocampal-dependent memory and microglial infiltration with calorie restriction and gastric bypass surgery, but not with vertical sleeve gastrectomy. *Int J Obes*. 2014;38:349-56.
- (115) Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;340:44-58.
- (116) Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Langkafel M, Senf W, Hebebrand J. Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1300-14.
- (117) Averbukh Y, Heshka S, El-Shoreya H, Flancbaum L, Geliebter A, Kamel S, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Depression score predicts weight loss following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*. 2003;13:833-6.
- (118) Herpertz S, Müller A, Burgmer R, Crosby RD, de Zwaan M, Legenbauer T. Health-related quality of life and psychological functioning 9 years after restrictive surgical treatment for obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1361-70.
- (119) Elkins G, Whitfield P, Marcus J, Symmonds R, Rodriguez J, Cook T. Noncompliance with behavioral recommendations following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005;15:546-51.
- (120) Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, LaMonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357:753-61.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ida Rangus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Verbesserung der Lernleistung bei Patienten mit Adipositas nach bariatrischer Chirurgie - die Rolle des Leptins*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum: 29. 08. 2017

Unterschrift:

Ida Rangus

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Kristin Prehn für die ausgezeichnete Betreuung, sowohl bei der Studiendurchführung, als auch bei der Datenauswertung und beim Schreiben meiner Doktorarbeit.

Ferner danke ich Frau Dr. phil. Ulrike Grittner für die kritische Überprüfung der ausgewählten statistischen Methoden.

Des Weiteren möchte ich mich bei der AG Kognitive Neurologie, insbesondere dem Studienteam der Adipositas-Studie, für die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei den Probanden bedanken, die durch ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, eine Grundlage für das Verfassen dieser Arbeit geschaffen haben.