Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Mikrostrukturelle Hirnveränderung bei adipösen Patienten nach Gewichtsreduktion durch interdisziplinär betreute Diät oder Roux-en-Y Magenbypass. Eine Diffusion Tensor Imaging-Studie.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Wiebke Höltke, geb. Reckendorf
aus Rostock

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 19.05.2022.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner
Referentin: Frau Prof. Dr. Susanne Knake
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Armin Steinmetz

1 INHALTSVERZEICHNIS

1 Inhaltsverzeichnis I
2 Einleitung 1
2.1 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation 2
3 Theoretische Grundlagen 3
3.1 Adipositas 3
3.1.1 Diätprogramm OPTIFAST®52 5
3.1.2 Bariatrische Operationen 7
3.1.3 Bisherige Forschungsergebnisse 12
3.1.3.1 Auswirkung von Übergewicht auf Kognition und Hirnstruktur 12
3.1.3.2 Kognition und Hirnstruktur nach Gewichtsreduktion 14
3.1.3.3 Kognition und Hirnstruktur nach bariatrischer Operation 16
3.2 Grundlagen der Diffusionsbildgebung 18
3.2.1 Anwendungsbereiche 18
3.2.2 Diffusion 19
3.2.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI) 20
3.2.3.1 Diffusionstensor 22
3.2.3.2 Fraktionale Anisotropie 24
3.2.3.3 Mittlere, Axiale und Radiale Diffusivität 24
4 Material und Methoden 26
4.1 Probandenkollektiv/Ein- und Ausschlusskriterien 26
4.2 Untersuchungsablauf 27
4.2.1 Anamnese 27
4.2.2 Neuropsychologische Untersuchung 27
4.2.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie 28
4.2.3.1 Geräte und Software 28
4.2.3.2 MRT-Messprotokoll 29
4.2.3.3 Verarbeitung der DTI-Daten 30
4.2.3.3.1 MPR 30
4.2.3.3.2 DTI 32
4.2.3.3.3 Gruppenanalyse 38
5 Ergebnisse 40

5.1 Probandenkollektiv 40
5.2 Diffusions Tensor Bildgebung 40
5.2.1 Veränderungen bei Probanden nach bariatrischer Operation 40
5.2.2 Veränderungen bei Probanden nach OPTIFAST®-Diätprogramm 43
5.2.3 Veränderungen in der Kontrollgruppe 44
5.2.4 Vergleich der OPTIFAST®- und der Magenbypass-Gruppe 47
5.2.5 Vergleich der Magenbypass-Gruppe mit der Kontrollgruppe 49
5.2.6 Vergleich der OPTIFAST®-Gruppe mit der Kontrollgruppe 50
5.2.7 Ergebnistabellen aus den DTI-Messungen 53
5.3 Volumenveränderungen der grauen und weißen Substanz 56
5.3.1 Ergebnistabelle aus den Volumenberechnungen 58
6 Diskussion 59
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 59
6.2 Einordnung der Ergebnisse aus den DTI-Messungen in den Stand der Forschung 60
6.3 Einordnung der Ergebnisse aus der Volumenberechnung in den Stand der Forschung 64
6.4 Schlussfolgerung 66
7 Zusammenfassung 68
7.1 Abstract 70
Literaturverzeichnis 72
Abbildungsverzeichnis 81
Tabellenverzeichnis 84
Abkürzungsverzeichnis 85
Anlagen 87
I. Patientenaufklärungsbogen 87
II. Untersuchungsablauf T0 95
III. Untersuchungsablauf T1 96
IV. Untersuchungsablauf T1 Kontrollgruppe 97
V. Fragebogen Adipositas T0 98
VI. Fragebogen Adipositas T1 103
VII. Fragebogen Adipositas T1 Kontrollgruppe 108
VIII. Messprotokoll der MRT-Untersuchung 113
Lebenslauf 118

Verzeichnis der akademischen LehrerInnen 119

Danksagung 120

Ehrenwörtliche Erklärung 121

2 EINLEITUNG

Übergewicht und Adipositas stellen in der heutigen Zeit ein massives Gesundheitsproblem mit weitreichenden Folgen für die Gesundheitssysteme weltweit dar und rücken daher immer weiter in den Fokus der Aufmerksamkeit. Viele Länder und internationale Vereinigungen beschäftigen sich mit der systematischen Entwicklung von Präventions- und Behandlungsleitlinien, um das Problem einzudämmen.

Bei Adipositas handelt es sich um ein chronisches Problem, das auch in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) in der Kategorie „Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (E65-E68) aufgeführt wird (World Health Organization, 2018). Daneben ist Adipositas aus medizinischer Sicht nicht nur eine eigenständige Erkrankung, sondern auch mit diversen Komorbiditäten vergesellschaftet. Die adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen sind vielfältig und umfassen sowohl hormonelle Störungen, als auch pulmonale, gastrointestinale und kardiovaskuläre Erkrankungen. Mit steigendem Body Mass Index (BMI) steigt das Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie, Erkrankungen des Bewegungsapparates und für einige Karzinome. Adipositas geht mit einer chronischen Inflammation einher, die maßgeblich das Risiko für Atherosklerose begünstigt (Yudkin, 2003). Langzeitstudien weisen außerdem auf den signifikanten Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Entstehung von Demenz hin (Whitmer *et al.*, 2005; Xu *et al.*, 2011).

Insgesamt ist Adipositas mit einem erhöhten Operations- und Narkoserisiko, einer erhöhten Unfallgefahr sowie einer verminderten Lebensqualität assoziiert (Shang and Beck, 2009; Himes and Reynolds, 2012; Zwaan *et al.*, 2009; Larsson *et al.*, 2002).

In den letzten Jahrzehnten waren all diese Veränderungen in adipösen Erwachsenen Bestandteil der wissenschaftlichen Forschung. Therapiestrategien, u. a. Gewichtsreduktionsprogramme und bariatrische Operationen wurden entwickelt, die sowohl eine Gewichtsabnahme herbeigeführt, als auch eine signifikante Verbesserung der Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertension, bewirkt haben (Vidal, 2002; Avenell *et al.*, 2004).

Weniger Evidenz besteht bisher darin, inwieweit die therapeutische Gewichtsreduktion auch die Kognition und die Hirnstruktur zu verbessern vermag. In Beobachtungsstudien konnten Steigerungen der kognitiven Leistungen bei Patienten nach Gewichtsreduktion

erkannt werden (Gunstad *et al.*, 2007; Prickett *et al.*, 2015). Eine tierexperimentelle Studie im Rattenmodell zeigte unterschiedliche kognitive Effekte durch kalorienrestriktive Diät, den Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) und der Sleeve-Gastrektomie (Grayson *et al.*, 2014); klinische Daten gibt es zu diesem Thema derzeit nicht. Es ist bekannt, dass Patienten mit massiver Adipositas mikrostrukturelle Unterschiede der Hirnstruktur zeigen (Bolzenius *et al.*, 2013; Stanek *et al.*, 2011), insbesondere in Gedächtnisfunktion tragenden Arealen wie z. B. dem Hippocampus. Neuste Studien zeigen auch eine Verbesserung der Mikrostruktur des Hirns nach Sleeve-Gastrektomie (Zhang *et al.*, 2016; Michaud *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).
Derzeit bestehen jedoch keine eindeutigen Erkenntnisse zu den Mechanismen, die zur verminderten kognitiven Funktion bei Adipositas und zur Verbesserung nach Gewichtsreduktion führen. Ebenso wenig ist geklärt, ob eine Gewichtsreduktion durch ein kontrolliertes Diätprogramm oder eine bariatrische Operation unterschiedliche strukturelle Verbesserungen des Hirngewebes mit sich bringen. Es ist anzunehmen, dass sich Veränderungen der Hirnstruktur durch eine erfolgreiche radikale Gewichtsabnahme wieder normalisieren und bestehende kognitive Defizite positiv beeinflusst werden.

2.1 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation

Das Ziel dieser Arbeit und der zugrunde liegenden Beobachtungsstudie ist, den Effekt von unterschiedlichen Formen der Gewichtsreduktion auf die verschiedenen Dimensionen kognitiver Funktionen zu untersuchen. Hierzu wurden Adipositaspatienten vor und nach einem Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) sowie vor und nach Gewichtsreduktion durch das Diätprogramm OPTIFAST®52 sowohl neuropsychologisch als auch hirnmorphologisch-bildgebend untersucht.
Die Auswirkungen der unterschiedlichen Interventionen sollen mittels longitudinaler neuropsychologischer Untersuchung und longitudinaler Diffusionstensorbildgebung (DTI) abgebildet werden. Die Veränderungen von kognitiver Funktion und mikrostruktureller Hirnstruktur sollen in Korrelation gestellt werden, um die Mechanismen der Effekte der Gewichtsreduktion auf die Kognition zu verstehen. Langfristiges Ziel ist es, die Methode der Gewichtsreduktion zu finden, die das beste kognitive Outcome sichert, um bereits kognitive Beeinträchtigungen des adipösen Erwachsenen zu verringern und das Risiko für kognitive Funktionsstörungen im Alter bzw. für Demenzen zu senken.

Das Thema dieser Arbeit ist in erster Linie die Betrachtung der Hirnstruktur mittels Diffusionstensorbildgebung. Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Kann bei den Methoden zur Gewichtsreduktion – Diätprogramm oder RYGB – eine Veränderung der Hirnstruktur mittels DTI nachgewiesen werden?
2. Unterscheiden sich die Methoden zur Gewichtsreduktion hinsichtlich der mikrostrukturellen Veränderungen?
3. Zeigt eine Art der Gewichtsreduktion Vorteile bezüglich des Effektes auf die Hirnstruktur?

3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

3.1 ADIPOSITAS

Unter Adipositas (lat. adeps „Fett“) versteht man „eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts“ (World Health Organization, 2020). Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) handelt es sich um eine chronische Erkrankung, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränkt und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Zur Einstufung von Übergewicht in seine Schweregrade dient der Body Mass Index (BMI), der wie folgt berechnet wird:

$$BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ [m])^2}$$

Die WHO stuft jeden Erwachsenen mit einem BMI > 25 kg/m² als übergewichtig und ab einem BMI > 30 kg/m² als adipös ein. Es gilt die in Tabelle 1 dargestellte Klassifikation.

Kategorie	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	≥ 25
Präadipositas	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III (Adipositas permagna; morbide Adipositas)	≥ 40

TABELLE 1: Gewichtsklassifikation anhand des BMI gemäß (DAG E.V., 2014)

Die Prävalenz von Adipositas in Europa und der ganzen Welt ist alarmierend. Seit 1975 hat sich die Zahl der Übergewichtigen verdreifacht, sodass im Jahr 2016 39% der erwachsenen Weltbevölkerung einen BMI > 25 kg/m² und 13% sogar einen BMI > 30 kg/m² hatten. In Zahlen ausgedrückt entspricht dies 1,9 Milliarden übergewichtigen und davon 650 Millionen adipösen Menschen (World Health Organization, 2020). Dabei ist Adipositas nicht mehr nur ein Problem der Staaten mit einem hohen Einkommen, sondern betrifft immer mehr auch schwach- und mittelentwickelte Länder.

Verursacht wird Übergewicht durch ein Ungleichgewicht zwischen Kalorienaufnahme und Energieverbrauch. Fette und kalorienreiche Ernährung in Verbindung mit wenig körperlicher Betätigung führen zu steigenden BMI-Werten und erhöhen maßgeblich das Risiko für Komorbiditäten, allen voran kardiovaskuläre Erkrankungen. Übergewicht und Adipositas sind außerdem mit einer geringeren Lebenserwartung sowie einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Peeters *et al.*, 2003; Kitahara *et al.*, 2014). Daneben können auch andere Ursachen, wie Stress, Schlafmangel, Nikotinverzicht, endokrine und psychosoziale Erkrankungen sowie einige Medikamente eine Gewichtszunahme begünstigen (DAG e.V., 2014). Ebenso spielt die familiäre Disposition, d. h. genetische Ursachen, bei der Entwicklung von Übergewicht eine Rolle. Das Zusammenspiel verschiedener genetischer Polymorphismen und Umweltfaktoren trägt zu ihrer Entstehung bei (Henne-Bruns and Barth, 2012:555).

Laut Robert-Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland 54 % der Erwachsenen von Übergewicht betroffen; davon leiden 18,1 % mit einem BMI > 30 kg/m² an Adipositas. Die Prävalenz unterscheidet sich bei beiden Geschlechtern nicht wesentlich und steigt mit zunehmendem Alter an (RKI, 2017). Die direkten Krankheitskosten, die durch Übergewicht und Adipositas anfallen, beliefen sich 2008 bereits auf 3,27 % der Gesamtausgaben im deutschen Gesundheitssystem. Dies ist ein deutlicher Anstieg im Vergleich zu 2,1 % im Jahr 2002. Zusammen mit den indirekten Kosten, die Arbeitsausfälle und Frühberentung miteinschließen, betrugen die Kosten in Deutschland 2008 insgesamt 16,8 Milliarden Euro (Lehnert *et al.*, 2015).
Auf dem 24. European Congress on Obesity in Portugal wurde bestätigt, dass die Zahl der Übergewichtigen in Europa weiter ansteigt.

Zur Bekämpfung von Übergewicht gibt es verschiedene Therapieoptionen, u. a. diverse Diäten, körperliches Training und im Extremfall den chirurgischen Eingriff. Im Folgenden gehe ich auf die Therapien ein, die maßgeblich relevant für die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie sind – das Diätprogramm OPTIFAST®52 sowie die chirurgische Roux-en-Y Magenbypass-Operation (RYGB).

3.1.1 DIÄTPROGRAMM OPTIFAST®52

Bei OPTIFAST®52 handelt es sich um ein Jahres-Diätprogramm, das in einem ambulanten Rahmen gestaltet und von rund 35 Zentren in Deutschland und Österreich, u. a. im universitären Adipositaszentrum Mittelhessen in Gießen, angeboten wird. OPTIFAST®52 und seine Vorläuferprogramme werden seit 1989 durchgeführt und derzeit von Nestlé Health Science vertrieben (Nestlé Health Science, 2017). Aufgrund der intensiven Betreuung durch ein Team bestehend aus Ärzten, Ernährungswissenschaftlern, Bewegungstherapeuten und Verhaltenstherapeuten, kann man das Programm als sehr strukturiert und interdisziplinär bezeichnen.
Für insgesamt 52 Wochen finden wöchentliche Gruppentreffen statt, in denen die Teilnehmer bezüglich ihrer Essgewohnheiten geschult werden und sich in der Gruppe austauschen können. Während der gesamten Zeit wird die Gewichtsreduktion von Ärzten und Psychologen kontrolliert und in regelmäßigen Abständen metabolische Parameter und Vitalwerte wie das Gewicht, der Taillenumfang, der Blutdruck und

verschiedene Laborparameter überprüft. Außerdem wird zu den Treffen ein auf das Körpergewicht der Teilnehmer abgestimmtes Sportprogramm angeboten.

Das Programm besteht aus einer Fastenphase, einer Übergangsphase und einer Stabilisierungsphase. Während der ersten 12 Wochen ernähren sich die Teilnehmer in der Fastenphase von einer speziellen Formula-Diät. Diese besteht pro Tag aus fünf Packungen Pulvernahrung, welche in Wasser aufgelöst und getrunken werden. Das Nährstoffpulver ist in verschiedenen Geschmacksrichtungen verfügbar und liefert einen täglichen Kalorienbetrag von 800 kcal. Es besitzt einen hohen Anteil an Proteinen, um einem Muskelabbau entgegenzuwirken. Weiterhin werden die Teilnehmer angehalten während der Fastenphase viel Sport zu treiben und Kräftigungsübungen durchzuführen und auf eine ausreichende Trinkmenge von mindestens 2,5 Liter ungesüßter Flüssigkeit pro Tag zu achten.
Die Fastenphase führt bei konsequenter Durchführung zu einer radikalen Gewichtsreduktion in den ersten 12 Wochen.
In den acht Wochen der Umstellungsphase wird die Formula-Diät allmählich durch normale Nahrung ersetzt. Durch die Schulungen sollen die Teilnehmer lernen ihr Ernährungsverhalten zu ändern und mithilfe eines Punktesystems bewusst zu essen. Außerdem wird das Sportprogramm intensiviert.
Die Stabilisierungsphase dient der Annäherung an das Wunschgewicht und dem Halten des Gewichtes durch das individuelle Ausloten einer ausgewogenen Ernährung in Verbindung mit ausreichend Bewegung für jeden Einzelnen. Während dieser Phase werden auch Strategien entwickelt, wie das neue Ernährungs- und Bewegungsverhalten gut in das tägliche Leben integriert werden können.
Das OPTIFAST®52 Konzept strebt eine sichere und langfristige Gewichtsreduktion, sowie eine nachhaltige Änderung der Lebensgewohnheiten an. Eine Verbesserung von medizinischen Risikofaktoren und eine Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität sollen erreicht werden (Nestlé Health Science, 2017). Die Kosten für das Jahresprogramm betragen circa 3000 € und werden teilweise von den Krankenkassen übernommen.

Studien haben gezeigt, dass unterstützende Maßnahmen in Form von Verhaltens- und Bewegungstherapie einer alleinigen Diät überlegen sind, da sie längerfristig zu einer

größeren Gewichtsabnahme und zu einem verbesserten Risikoprofil führen (Avenell *et al.*, 2004).
Die durchschnittliche Gewichtsreduktion durch das OPTIFAST®52-Programm nach einem Jahr beträgt bei Frauen 19,6 kg und bei Männern 26 kg. Insgesamt haben alle Teilnehmer, die das Programm bis zum Ende durchlaufen haben (82 %) und 64 % aller Teilnehmer inklusive Dropouts, ihr anfängliches Körpergewicht um > 10 % verringert. Außerdem kam es zur Abnahme des Metabolischen Syndroms und zu positiven Effekten auf den Blutdruck und den Fettstoffwechsel (Bischoff *et al.*, 2012).
Langzeituntersuchungen zeigten, dass die Teilnehmer zwei Jahre nach Beendigung des Programms ihr abgenommenes Gewicht im Durchschnitt nicht halten konnten, aber der relative Gewichtsverlust mit 4,2 % des Ausgangsgewichts noch signifikant war (Bischoff *et al.*, 2012).

In der hier durchgeführten Studie wurde mithilfe des OPTIFAST®52-Programms eine Gewichtsreduktion durch konventionelle Diät in Form von Kalorienrestriktion und Bewegungstherapie abgebildet.

3.1.2 BARIATRISCHE OPERATIONEN

Die bariatrische Operation ist eine Therapieoption für Patienten, die mit konservativen Maßnahmen keinen ausreichenden Gewichtsverlust erzielen konnten. Sie verhilft vor allem Patienten mit morbider Adipositas zu einem massiven Gewichtsverlust und zu einer deutlichen Verbesserung von Begleiterkrankungen wie Typ 2 Diabetes, Dyslipidämien, arterieller Hypertension und obstruktiver Schlafapnoe (Buchwald *et al.*, 2004). Ein radikaler Gewichtsverlust kann bei 2/3 aller massiv adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 den Blutzucker normalisieren (Klein *et al.*, 2004).

Insgesamt sind bariatrische Interventionen den nichtoperativen Therapiemaßnahmen bezüglich einer effektiven Gewichtsreduktion überlegen (Picot *et al.*, 2009; Colquitt *et al.*, 2014). Wohingegen viele Patienten nach konventioneller Diät nach einiger Zeit wieder zunehmen, zeigen Langzeitergebnisse, dass eine Gewichtsreduktion durch eine Operation auch nach zehn Jahren noch anhält (Picot *et al.*, 2009; Buchwald *et al.*, 2014).

Eine OP-Indikation besteht ab einem BMI ≥ 40 kg/m² oder bereits ab einem BMI ≥ 35 kg/m² bei zusätzlich bestehenden Begleiterkrankungen, auf die sich eine Operation positiv auswirken könnte. Außerdem rechtfertigt der Nachweis über eine erfolglose konservative Therapie über die letzten Jahre einen chirurgischen Eingriff ab einem BMI ≥ 35 kg/m². Der Ausschluss von möglichen endokrinen Ursachen und von immundefizitären Erkrankungen sowie der Nachweis der Compliance seitens des Patienten, sind Bedingungen für die Operation (Henne-Bruns and Barth, 2012:555).
Bei der Auswahl des Therapieverfahrens gibt es keinen Goldstandard, sondern es muss eine Einzelfallentscheidung getroffen werden, die individuelle Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, den BMI und den Wunsch des Patienten berücksichtigt (Billmann and Keck, 2017:174).
Es wurden eine Reihe verschiedener Operationsverfahren in der Adipositaschirurgie entwickelt, von denen sich insbesondere das Magenband (Gastric Banding, GB), der Schlauchmagen (Sleeve-Gastrektomie, SG), der Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) und die biliopankreatische Diversion (BPD) mit duodenalem Switch (DS) durchgesetzt haben. In Deutschland findet laut Medizinreport des Deutschen Ärzteblattes bevorzugt der RYGB Anwendung (Stroh, 2016). Generell können die Eingriffe offen oder laparoskopisch durchgeführt werden, wobei der laparoskopische Zugangsweg mit einer geringeren Komplikationsrate und kürzerer Rekonvaleszenz verbunden ist und aus diesem Grund bevorzugt wird. Beispielsweise wurden von 2005-2015 98,6% der RYGB in Deutschland laparoskopisch durchgeführt (Stroh, 2016; Billmann and Keck, 2017:167).

Beim verstellbaren Magenband (GB) handelt es sich um ein rein restriktives Verfahren. Durch das Anlegen des Magenbandes 1-2 cm unterhalb des ösophagogastralen Übergangs, wird ein kleiner ca. 30 ml fassender Magenpouch oberhalb des Bandes gebildet (siehe Abbildung 1, a). Durch diesen kleinen Pouch wird bei den Patienten ein frühes Sättigungsgefühl erreicht und außerdem aufgrund der verzögerten Magenentleerung durch die Engstelle, eine Limitation der Nahrungsaufnahme, d. h. eine Restriktion, bewirkt. Das Magenband ist mit einer Portkammer verbunden, die subkutan entweder im Musculus rectus abdominis oder epigastrisch platziert wird und mit welcher man den Innendurchmesser des Magenbandes regulieren kann.

Die Sleeve-Gastrektomie (siehe Abbildung 1, b) ist ebenfalls ein restriktives Verfahren, bei dem unter Schienung der kleinen Kurvatur eine Resektion der großen Magenkurvatur mittels chirurgischem Stapler erfolgt (Billmann and Keck, 2017:169). Auf diese Weise wird nicht nur der Magen verkleinert, sondern auch hormonproduzierende Anteile entfernt, die das Sättigungsgefühl beeinflussen. Es konnte eine signifikante Reduktion der Ghrelin-Plasmakonzentration gezeigt werden, die auf die Resektion des Magenfundus, der Hauptlokalisation der Ghrelin-produzierenden Zellen, zurückgeführt wird (Karamanakos *et al.*, 2008).

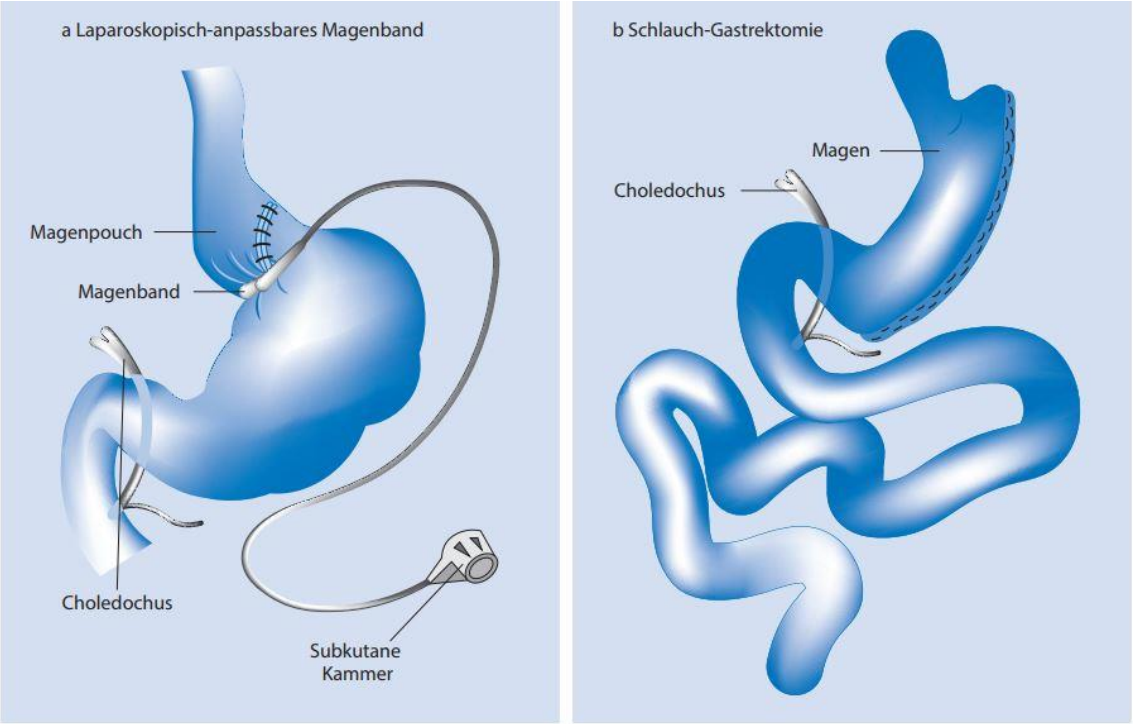

ABBILDUNG 1: Bariatrische Operationsverfahren. A laparoskopisch-anpassbares Magenband (GB). B Sleeve-Gastrektomie (SG). **(BILLMANN AND KECK, 2017:166)**

Der Roux-en-Y Magenbypass (siehe Abbildung 2, c) stellt einen kombiniert restriktiv und malabsorptiv wirkenden Eingriff dar. Hierbei wird ein kleiner Pouch (20-30 ml Volumen) vom Restmagen abgetrennt und das Jejunum, ca. 45 cm distal des Treitz-Bandes, durchtrennt. Der Magenpouch wird direkt mit dem distalen Jejunumschenkel (alimentärer Schenkel) anastomosiert und der biliopankreative Schenkel, der die Leber- und Pankreassekrete führt, wird 75-150 cm ab Gastrojejunostomie mit dem Dünndarm verbunden (Billmann and Keck, 2017:167). Auf diese Weise findet die Nahrungspassage unter Ausschluss des Restmagens, des Duodenums und Anteilen des

Jejunums statt und der Nahrungsbrei trifft erst spät auf die Verdauungsenzyme. Die Verkürzung der enteralen Resorptionsstrecke führt zum malabsorptiven Effekt.

Die biliopankreatische Diversion (BPD) mit duodenalem Switch (DS) ist ebenfalls eine kombinierte Methode mit großem malabsorptivem Effekt (Siehe Abbildung 2, d). Nachdem die große Magenkurvatur wie bei der SG reseziert wurde, wird das Duodenum postpylorisch durchtrennt. Der Dünndarm wird 250 cm oral der Bauhin-Klappe abgesetzt und postpylorisch mit dem Restmagen anastomosiert (alimentärer Schenkel). Der biliopankreative Schenkel wird 100 cm oral der Bauhin-Klappe mit dem alimentären Schenkel verbunden (Billmann and Keck, 2017:169). Der gemeinsame Dünndarmkanal, der sowohl Nahrungsbrei als auch Verdauungsenzyme beinhaltet, erschreckt sich demzufolge nur über eine Strecke von 100 cm.

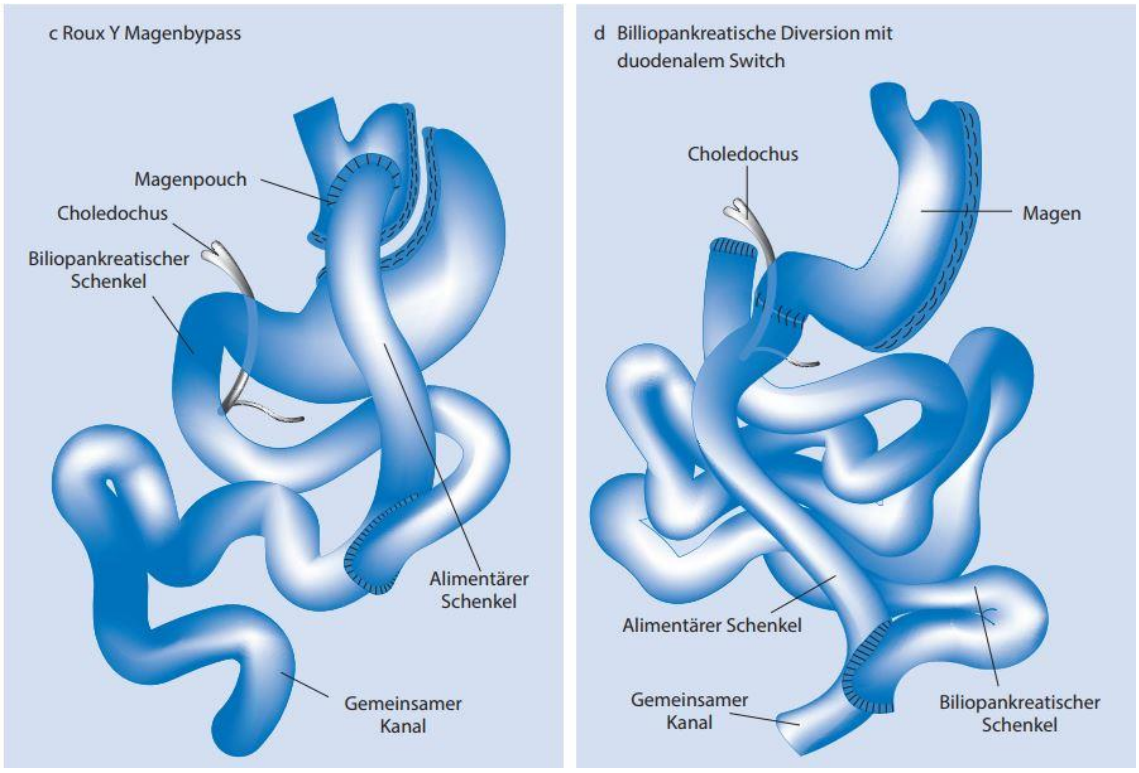

ABBILDUNG 2: Bariatrische Operationsverfahren. C Roux-en-Y Magenbypass (RYGB). D Biliopankreatische Diversion (BPD) mit duodenalem Switch (DS). **(BILLMANN AND KECK, 2017:166)**

Bei allen bariatrischen Interventionen, im speziellen bei den malabsorptiven Operationen, muss auf die postoperative Kontrolle und ggf. die Substitution von Proteinen, fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K), Kalzium, Eisen, Folsäure, Vitamin B_{12} Spurenelementen und Mineralstoffen geachtet werden (Bloomberg *et al.*, 2005).

In Deutschland sind der RYGB und die SG die mit Abstand am häufigsten durchgeführten chirurgisch-metabolischen Operationsverfahren, gefolgt vom Magenband. Komplexere Verfahren, wie die BPD/BPDDS spielen hierzulande nur eine untergeordnete Rolle (Stroh, 2016).
Bei extremen Formen von Adipositas kann eine zweizeitige Operation als Kombination aus zwei Verfahren in Betracht gezogen werden, um die Komplikationsrate bei Hochrisikopatienten zu verringern. Zum Beispiel kann vor einem laparoskopischen RYGB in einer ersten Resektion ein Schlauchmagen angelegt werden (Mognol *et al.*, 2005).

Die Auswirkungen auf das Gewicht und bestehende Komorbiditäten hängen von der Art der operativen Intervention ab. Während der SG und der RYGB ähnliche Ergebnisse liefern, zeigt das verstellbare Magenband insgesamt schlechtere Resultate (Colquitt *et al.*, 2014). Den Patienten mit einem sehr hohen BMI bringt laut Studienlage die biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch gegenüber dem Magenbypass einen Vorteil.

Obwohl das operative Management kostspieliger ist als nichtoperative Therapiemaßnahmen, scheint es aufgrund der verbesserten Langzeitresultate auf lange Sicht kosteneffektiver zu sein (Picot *et al.*, 2009).

Neben den Vorteilen von bariatrischen Operationen bezüglich der Gewichtsreduktion und der Begleiterkrankungen, müssen auch die Risiken für Komplikationen und Re-Operationen bedacht werden. Jeder große Eingriff birgt die Gefahr von perioperativen und eingriffsspezifischen Komplikationen und einer erhöhten Sterblichkeit. Gerade bei massiv adipösen Patienten muss mit anästhesiologischen Schwierigkeiten bei der Beatmung sowie mit thrombembolischen und kardialen Problemen gerechnet werden (O'Neill and Allam, 2010). Meta-Analysen zeigen jedoch, dass die Komplikationsrate und die Mortalität bei bariatrischen Interventionen, insbesondere bei den laparoskopischen Verfahren, vergleichsweise gering sind (Buchwald *et al.*, 2007; Flum *et al.*, 2009; Parikh *et al.*, 2005). Am größten ist die Sterblichkeit nach malabsorptiven Operationsverfahren mit 1,1 % infolge von Lungenembolien, Anastomoseninsuffizienz und Sepsis sowie Myokardinfarkt (Billmann and Keck, 2017:170).

3.1.3 BISHERIGE FORSCHUNGSERGEBNISSE

3.1.3.1 AUSWIRKUNG VON ÜBERGEWICHT AUF KOGNITION UND HIRNSTRUKTUR

Adipositas stellt die westlichen Industriestaaten vor ein massives Gesundheitsproblem und hat bereits ökonomische und soziale Auswirkungen auf die ganze Welt. Fettleibigkeit wird mit zahlreichen Folgeerkrankungen, wie der Koronaren Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, Arterieller Hypertonie, Ischämischem Insult, einigen Karzinomen und Osteoarthritis in Verbindung gebracht und sein Status als Risikofaktor ist hinlänglich bekannt (Branca, 2007; World Health Organization, 2020). Auch der Einfluss von Adipositas auf die zerebrale Degeneration und die Entstehung von Demenz, insbesondere von Alzheimer wird umfassend erforscht (Pedditizi *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2011). Die Demenz im Alter scheint durch Endotheldysfunktionen und eine chronisch milde systemische Inflammation, wie sie in Adipösen zu beobachten ist, begünstigt zu werden (Schmidt *et al.*, 2002; Ziccardi *et al.*, 2002). Eine Longitudinalstudie über den Zeitraum von 24 Jahren zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen höheren BMI-Werten und einer Hirnatrophie im Bereich des Temporallappens auf (Gustafson *et al.*, 2004). Übergewicht im mittleren Erwachsenenalter scheint, unabhängig von Begleitfaktoren, das Risiko für Demenzen (Whitmer *et al.*, 2005) und allgemein für neurodegenerative Prozesse (Ronan *et al.*, 2016), zu erhöhen.

Aktuelle Studien beschäftigen sich nicht nur mit der Adipositas als Risikofaktor für eine spätere Erkrankung, sondern zeigen auf, dass Übergewicht bereits im mittleren Alter mit einer verminderten kognitiven Funktion einhergeht. Gunstad belegte 2007 in einer Studie, dass ein erhöhter BMI mit einer Leistungsminderung in den exekutiven Bereichen assoziiert ist. Ein höherer BMI sei unabhängig vom Alter der Probanden mit schwächeren Leistungen in allen durchgeführten Tests verknüpft gewesen (Gunstad *et al.*, 2007). Weiterführende Untersuchungen zeigten ebenfalls, dass Übergewicht in engem Zusammenhang mit Defiziten bezüglich der Sprache, der Wortflüssigkeit, des Antriebs und der Gedächtnisfunktion, hauptsächlich in den exekutiven Leistungen, steht (Smith *et al.*, 2011; Prickett *et al.*, 2015; Elias *et al.*, 2003). Patienten mit morbider Adipositas haben Defizite in spezifischen exekutiven Bereichen inklusive der Problemlösung, Planung sowie kognitiver Flexibilität (Lokken *et al.*, 2009). Außerdem

wurde eine anhaltende Verringerung in der Aufmerksamkeitskapazität zusammen mit einer depressiven Stimmungslage bei adipösen Frauen festgestellt (Cserjési *et al.*, 2009).
Durch den Einfluss von Übergewicht auf kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Entscheidungsfindung, könnten Übergewichtige in ihrem täglichen beruflichen und sozialen Leben beeinträchtigt sein. Eine Gewichtsreduktion bietet diesen Erwachsenen, die dem Risiko eines erniedrigten kognitiven Status ausgesetzt sind, möglicherweise einen Vorteil.

Neben den neuropsychologischen Testverfahren gewann die Bildgebung des zentralen Nervensystems in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung, um strukturelle Veränderungen des Hirngewebes bei adipösen Menschen zu erforschen.
Mithilfe von Voxel-basierter Morphometrie (VBM) wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und einer Hirnatrophie mit Verminderung der grauen Substanz in mehreren Studien belegt (Pannacciulli *et al.*, 2006; Taki *et al.*, 2008; Gunstad *et al.*, 2008; Raji *et al.*, 2010). Auch Volumenveränderungen in der weißen Substanz konnten mit dieser Methode bei Übergewichtigen festgestellt werden. Die Mehrheit der Studien konnte eine Abnahme der weißen Substanz beschreiben (Raji *et al.*, 2010; Yokum *et al.*, 2012; Karlsson *et al.*, 2013; Stanek *et al.*, 2011; Verstynen *et al.*, 2012), wohingegen Haltia et al. ein erhöhtes Volumen an weißer Substanz vorgefunden haben, welches durch Diätmaßnahmen teilweise abgenommen hat (Haltia *et al.*, 2007).
Zur ergänzenden Beurteilung der Mikrostruktur und der Faserintegrität führten Papageorgiuo et al. eine DTI-Studie bei Adipösen durch. Hier fand sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten BMI-Werten und erniedrigten Werten der Fraktionalen Anisotropie (FA; siehe Kapitel 3.2.3.2) in verschiedenen Regionen der weißen Substanz. Die Resultate machen deutlich, dass die anisotrope Diffusion in anatomischen Strukturen, die für wichtige Hirnfunktionen wie Antrieb und Motivation sowie Lernen und Konditionierung verantwortlich sind, mit steigendem BMI abnimmt (Papageorgiou *et al.*, 2017).
Auch bei Heranwachsenden im Alter zwischen 14 und 20 Jahren zeigen neuropsychologische Testungen sowie eine DTI-Analyse der weißen Substanz, kognitive und strukturelle Veränderungen bei Jugendlichen mit dem metabolischen Syndrom (Yau *et al.*, 2012). Die Studienteilnehmer litten unter mindestens drei von fünf

Komponenten des metabolischen Syndroms – Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie, erniedrigtes High Density Lipoprotein-Cholesterin (HDL), arterielle Hypertonie und Adipositas. Der mittlere BMI der Probanden betrug 38,43 ± 7,17 kg/m². Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten die Probanden mit dem metabolischen Syndrom schlechtere kognitive Leistungen im Bereich Rechtschreibung, Rechnen, Aufmerksamkeit und Explorationsgeschwindigkeit sowie einen niedrigeren Intelligenzquotienten (IQ). Psychomotorisch und bezüglich der Gedächtnisleistungen wurden keine Unterschiede festgestellt. In der Bildgebung wurde unter anderem eine signifikant reduzierte FA im Corpus callosum, im Bereich der Sehstrahlung und im Fasciculus longitudinalis medialis detektiert. Fraglich ist, ob die Veränderung der weißen Substanz eine Unreife, durch noch nicht abgeschlossenes Wachstum, oder bereits eine Schädigung darstellt.

3.1.3.2 KOGNITION UND HIRNSTRUKTUR NACH GEWICHTSREDUKTION

Nachdem die Auswirkungen von Übergewicht auf die Kognition und die Hirnstruktur behandelt wurden, soll der Fokus im Folgenden auf den Veränderungen liegen, die durch eine Gewichtsreduktion hervorgerufen werden. Es stellt sich die Frage, ob die kognitiven Defizite nach einer Gewichtsabnahme bestehen bleiben, oder ob sie potentiell reversibel sind.

Eine Gewichtsreduktion führt zu einer Verbesserung diverser metabolischer Parameter, u. a. der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität (Knowler *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 2004), des Low Density Lipoprotein-Cholesterins (LDL) und des Triglyceridspiegels (Dattilo and Kris-Etherton, 1992) sowie des arteriellen Blutdrucks (Appel *et al.*, 2003; Mertens and van Gaal, 2000). Damit senkt es maßgeblich das kardiometabolische Risikoprofil (Ross *et al.*, 2000; Joris *et al.*, 2017; Ditschuneit *et al.*, 1999; Vidal, 2002). Weiterhin kann die milde systemische Inflammation, die bei adipösen Menschen mit erhöhten CRP- und IL6-Werten einhergeht, abgemildert werden (Imayama *et al.*, 2012; Ziccardi *et al.*, 2002). Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht geklärt ist, geht man davon aus, dass eine Gewichtsreduktion, zusammen mit den begleitenden verbesserten metabolischen Parametern, die kognitive Leistungsfähigkeit positiv beeinflusst (Awad *et al.*, 2004; Amenta *et al.*, 2002; Vázquez *et al.*, 2005).

Studien, die methodisch auf neuropsychologische Testungen sowie etablierte Fragebögen zurückgreifen, weisen überwiegend auf eine Zunahme der kognitiven

Fähigkeiten bei Probanden nach einer Intervention zur Gewichtsreduktion hin. Signifikante Verbesserungen bei Gedächtnisleistungen, der Aufmerksamkeit sowie exekutiver Funktionen wurden mehrfach bestätigt und in Meta-Analysen abgebildet (Siervo *et al.*, 2011; Veronese *et al.*, 2017). Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, der schnellen Informationsverarbeitung und der exekutiven Funktionen wird sowohl bei kohlenhydrat- als auch bei fettreduzierten Diäten eine signifikante Verbesserungen der Leistungen beschrieben (Brinkworth *et al.*, 2009; Bryan and Tiggemann, 2001). Außerdem wurde eine verbesserte Stimmungslage mit einer geringeren Tendenz zu Depressionen belegt. Eine Gewichtsreduktion verbessert genau wie körperliches Training auch bei älteren Übergewichtigen (> 65 Jahre) kognitive Prozesse wie die Wortflüssigkeit und die Aufmerksamkeit (Napoli *et al.*, 2014).
Dahingegen kommen einige Studien zu dem Schluss, dass eine Gewichtsabnahme durch diätetische Maßnahmen zu keiner Veränderung bezüglich der Kognition führt (Cheatham *et al.*, 2009) oder nur in kleinen Teilbereichen, wie der Wortwiedererkennung, Vorteile bringen und in anderen, wie der Reaktionsfähigkeit, sogar zu Verschlechterungen führen (Kretsch *et al.*, 1997). Die beiden genannten Studien untersuchten jedoch eher die Auswirkungen der Kalorienrestriktion während der Zeit der Diät. Außerdem haben die von Chatham eingeschlossenen Probanden zu Beginn einen mittleren BMI von 27,8 ± 1,6 kg/m², der lediglich eine Präadipositas darstellt.

Mithilfe von bildgebenden Verfahren konnte allgemein eine Zunahme des Hirnvolumens und der Cortexdicke beim Abnehmen durch Diät und physisches Training beobachtet werden (Hassenstab *et al.*, 2012; Erickson *et al.*, 2011; Colcombe *et al.*, 2006). Dies lässt darauf schließen, dass eine Gewichtsreduktion durch Lifestyle-Änderung einen Zugewinn der grauen Substanz zur Folge hat. Körperliches Training verbessert das zerebrale Blutvolumen und insbesondere die Durchblutung des Hippocampus (Pereira *et al.*, 2007), der ein wichtiges Organ zur Kontrolle der Nahrungsaufnahme darstellt. Im funktionellen MRT lässt sich nach einer erfolgten Gewichtsreduktion außerdem eine erhöhte Gehirnaktivität im Hippocampus sowie eine signifikante Verbesserung des episodischen Gedächtnisses nachweisen (Boraxbekk *et al.*, 2015).

In einer aktuellen Untersuchung nach Prehn et al. wurden die Probanden zu mehreren Zeitpunkten vor und während der Gewichtsreduktion sowie zu einem Zeitpunkt nach Beendigung der Diät bei stabil verringertem Gewicht getestet. Als Methode dienten neuropsychologische Tests (u. a. VLMT, TMT, Stroop Color Test, Wortflüssigkeitstest) sowie eine Voxel-basierte Morphometrie. Es zeigten sich kognitive Verbesserungen, u. a. eine schnellere Informationsverarbeitung, besseres Lernen, bessere exekutive Funktionen sowie reduzierte Depressionen, welche auch bei Stabilisierung des Gewichts bestehen blieben. Andere Veränderungen, die unmittelbar nach der Gewichtsreduktion eintraten, nämlich die gesteigerte Leistung im Kognitionsbereich Wiedererkennen sowie die bildmorphologische Zunahme der grauen Hirnsubstanz im Hippocampus und verwandten Arealen des Gehirns, konnten nach einer Phase, in der das reduzierte Gewicht gehalten wurde, nicht mehr nachgewiesen werden. Dies bedeutet möglicherweise, dass einige positive Effekte der Gewichtsabnahme nur kurzfristig anhalten und nicht durch die allgemeine Gewichtsreduktion sondern durch die akute negative Kalorienbilanz bedingt sind (Prehn *et al.*, 2017).

3.1.3.3 KOGNITION UND HIRNSTRUKTUR NACH BARIATRISCHER OPERATION

Nicht nur die Auswirkungen von Diäten und körperlichem Training, sondern auch der Einfluss von bariatrischen Interventionen auf die Hirnstruktur bei adipösen Menschen ist Thema aktueller Forschung. Die VBM lieferte den Anhalt, dass es durch bariatrische Operationen (SG und RYGB) und durch den begleitenden Gewichtsverlust zu einer globalen Zunahme der weißen Substanz sowie zu einer Erhöhung der grauen Substanz occipital und temporal kommt (Tuulari *et al.*, 2016). Auch eine Verbesserung der kognitiven, insbesondere der exekutiven und der Gedächtnisfunktionen wurden sowohl nach 12 Wochen sowie auch im Langzeit-Follow-up nach ein, zwei und drei Jahren nach bariatrischer Intervention beschrieben (Alosco *et al.*, 2014c; a; b; Miller *et al.*, 2013; Gunstad *et al.*, 2011).

Im Tierversuch zeigte der direkte Vergleich von kalorienrestriktiver Diät, Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) und Sleeve-Gastrektomie (SG) bei Ratten, einen unterschiedlichen Effekt auf die kognitiven Funktionen. Eine Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion und durch RYGB führten zu einer signifikanten Verbesserung der Leistungen, während die SG bei ähnlicher Verbesserung des hippocampus-abhängigen Lernens einen weniger positiven Effekt auf das räumliche Lernen zeigte (Grayson *et al.*,

2014). Dies lässt die Überlegung zu, dass auch beim Menschen möglicherweise Unterschiede bezüglich der Verbesserung der kognitiven Leistungen, abhängig von der Art der Intervention, auftreten.

Erstmals wurde 2016 auch mittels DTI-Messung und Tract-based Spatial Statistics (TBSS) die weiße Hirnsubstanz und ihre Faserintegrität bei adipösen Patienten, die sich einer chirurgischen Intervention unterzogen, untersucht (Zhang *et al.*, 2016). Zhang et al. führten Messungen zur Fraktionalen Anisotropie und zur Mittleren Diffusivität (MD; siehe Kapitel 3.2.3.3) bei insgesamt 15 übergewichtigen Probanden (mittlerer BMI = 38,10 ± 1,50 kg/m²) vor und einen Monat nach Schlauchmagen-Operation durch. Im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe wies die Adipositasgruppe vor der Operation in einigen Arealen erniedrigte FA-Werte, eine erhöhte MD und in der VBM eine geringere Dichte von grauer und weißer Substanz auf. Es handelte sich vor hier vor allem um Hirnareale, die der Kontrolle der Nahrungsaufnahme (Caudatus, orbitofrontaler Cortex, Corpus callosum) und der kognitiv-emotionalen Regulation (Gyrus frontalis inferior, Hippocampus, Insula, Capsula externa) dienen. In den selben Hirnregionen fanden sich nach der SG höhere FA und erniedrigte MD-Werte sowie eine höhere Dichte von grauer und weißer Substanz (Zhang *et al.*, 2016). Diese Arbeit lässt darauf schließen, dass es bereits einen Monat nach einer bariatrischen Operation zur Erholung von Hirnstrukturen im Zuge der neuronalen Plastizität kommt.

In einer weiteren Studie konnte mittels VBM vor und im Follow-up nach ein und drei Monaten nach laparoskopischer Sleeve-Gastrektomie eine Zunahme der grauen Substanz im Caudatus, Insula und Cortex cingularis posterior sowie eine Zunahme der weißen Substanz im Cortex cingularis anterior und posterior sowie parahippocampal beobachtet werden (Wang *et al.*, 2020). Nach drei Monaten war die Dichte von grauer und weißer Substanz weniger stark ausgeprägt als nach einem Monat, jedoch im Vergleich zu prä-operativ immer noch signifikant erhöht. Es zeigte sich zudem eine positive Korrelation der grauen Substanz in Insula und Cortex cingularis mit der funktionellen Konnektivität zwischen diesen beiden Regionen. Die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie führt der Studie nach zu einer anhaltenden strukturellen Hirnveränderung, welche für den Langzeiteffekt der Gewichtsreduktion verantwortlich sein könnte, da sie auch zu einer Veränderung der funktionellen Konnektivität führt.

Veränderungen insbesondere in der kortikalen Morphometrie vor und ein Monat nach bariatrischer Operation wurden von Liu et al. untersucht. Während die Cortexdicke im

Precuneus zurückgegangen ist, ist im Gyrus frontalis superior und medius, Gyrus temporalis superior, Insula sowie im Gyrus cingularis anterior eine signifikante Zunahme der Cortexdicke zu verzeichnen gewesen. Außerdem wurde eine Zunahme des kortikalen Volumens im linken Gyrus postcentralis sowie im Gyrus cingularis anterior beschrieben (Liu *et al.*, 2019). Auch diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass strukturelle Hirnveränderungen in Gebieten der exekutiven Kontrolle und Selbstregulierung mit dem Gewichtsverlust nach bariatrischer Operation in Zusammenhang stehen.

MRT-Studien von Michaud et al zeigten nach der Sleeve-Gastrektomie eine großflächige Zunahme der weißen Substanz v. a. im Cerebellum, Hirnstamm, Pedunculus cerebellaris, Cingulum, Corpus callosum und in der Corona radiata. Eine Zunahme der grauen Substanz wurde im occipitalen und temporalen Cortex, Gyrus postcentralis, Cerebellum, Hippocampus, Insula sowie rechts parahippocampal und in der rechten Amygdala detektiert. All diese Ergebnisse waren im Langzeit-Follow-up nach 12 Monaten noch ausgeprägter. Die Veränderungen der Hirnsubstanz nach der Operation waren vergleichbar mit den Hirnstrukturen von nicht-adipösen Patienten. Dies weist auf eine Wiederherstellung der grauen und weißen Substanz nach einer bariatrischen Operation hin (Michaud *et al.*, 2020).

Es bleibt zu klären, ob die Art der Therapie zur Gewichtsreduktion, d. h. eine Diät oder die verschiedenen chirurgischen Interventionen, eine Rolle in der Rückgewinnung von zerebralen Mikrostrukturen spielt. Es ist bedeutend diese Unterschiede zu erforschen, um langfristig die Therapie von Adipositas mit dem besten Outcome bezüglich der Kognition zu finden.

3.2 GRUNDLAGEN DER DIFFUSIONSBILDGEBUNG

3.2.1 ANWENDUNGSBEREICHE

Die Diffusionstensorbildgebung (DTI) wurde 1994 von Basser etabliert und stellt ein nicht-invasives Magnetresonanztomographie-Verfahren dar, das sich speziell zur Untersuchung der Mikrostruktur des Hirngewebes eignet (Basser *et al.*, 1994). Da sie bei der Erforschung des Gehirns und seiner Dynamik gute Ergebnisse liefert, kam sie in den letzten Jahren bei zahlreichen neurologischen Studien zum Einsatz. Durch das

Verfahren wurden bereits strukturelle Veränderungen, die durch Ischämie, Tumoren, Infektionen, Traumen sowie zahlreiche andere neuropsychologische, degenerative und metabolische Erkrankungen hervorgerufen wurden, untersucht (Kubicki *et al.*, 2002; Chanraud *et al.*, 2010). Auf diese Weise konnten klinische Symptome unterschiedlicher Krankheiten, spezifischen und funktionellen zerebralen Anomalien zugeordnet werden (Shizukuishi *et al.*, 2013).
Bisher hat die DTI noch keinen routinemäßigen Einzug in die Klinik gefunden. Da sie sich im Alltag als eine durchaus zugängliche Untersuchungsmethode präsentiert, könnte die DTI allerdings eine gute Möglichkeit darstellen neurodegenerative Erkrankungen, wie z. B. die progressive supranukleäre Blickparese, frühzeitig zu erkennen und ein Fortschreiten detailliert zu überwachen (Knake *et al.*, 2010). Weiterhin könnte die DTI zusätzlich zum normalen MRT bei der Planung und intraoperativ bei der chirurgischen Resektion von Hirn- und Rückenmarkstumoren genutzt werden, um eloquente Zentren und weiße Substanz zu schonen. Ebenfalls könnte das Verfahren zusätzliche anatomische Informationen liefern, die in der Diagnostik von Epilepsie, Multipler Sklerose, ischämischen Schlaganfällen und Alzheimer zum Einsatz kommen könnten (Lerner *et al.*, 2014).

Da sie ein bewährtes Mittel in neuropsychologischen Studien darstellt, wurde die DTI als Methode für die zugrunde liegende Studie ausgewählt und soll im Folgenden detailliert erläutert werden.

3.2.2 DIFFUSION

Entsprechend der Brown’schen Molekularbewegung bewegen sich Moleküle bedingt durch die thermische Energie nach einem zufälligen Muster (Brown, 1828). Bei der freien, also ungehinderten Diffusion, ist eine Bewegung gleichmäßig und in alle Richtungen des Raumes möglich – es herrscht Isotropie. Die Molekülbewegung findet bei der freien Diffusion über die Zeit gesehen in einem sphärischen Raum statt.
Dem gegenüber zu stellen ist die gerichtete Diffusion, bei der die Moleküle durch das Zusammentreffen mit anderen Strukturen, wie z. B. Zellmembranen, ihre Richtung ändern (Cercignani and Horsfield, 2001). Eine ungehinderte, isotrope Molekularbewegung ist jetzt nicht mehr möglich und es liegt eine Anisotropie, das heißt die richtungsabhängige Bewegung entlang einer bevorzugten Diffusion, vor. Die

gerichtete Diffusion erfolgt daher nicht im kugelförmigen, sondern im ellipsoiden Raum und kann im Extremfall die Form einer Geraden annehmen (Beaulieu, 2002).

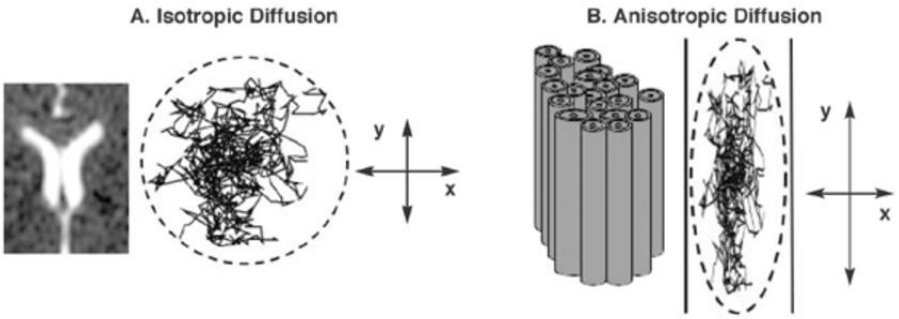

ABBILDUNG 3: A. Freie Diffusion (Isotropie) wie z. B. im Liquor cerebrospinalis der Hirnventrikel. B. Gerichtete Diffusion (Anisotropie) wie z. B. in den Nervenfasern der weißen Substanz. **(ROSENBLOOM *ET AL.*, 2003)**

3.2.3 DIFFUSION TENSOR IMAGING (DTI)

Die Diffusionstensorbildgebung (DTI) ist ein MRT-Verfahren, welches die Darstellung der Mikrostruktur der weißen Substanz des Gehirns in vivo erlaubt. Hierzu wird die Diffusion von Wasserstoffatomen, die als Teil des Wassermoleküls im menschlichen Gewebe das häufigste Element darstellen und außerdem durch ihren einfachen Aufbau gut durch die Magnetresonanztomographie zu erfassen sind, gemessen.

Die Protonen der Wasserstoffatome besitzen einen Eigendrehimpuls um ihre Drehachse (Spin). Bei der Magnetresonanztomographie werden die Protonen durch ein äußeres Magnetfeld beeinflusst, sodass sie sich parallel und antiparallel an den Feldlinien des Magnetfeldes ausrichten. Per definitionem verlaufen diese Feldlinien in Richtung der z-Achse; senkrecht dazu steht die xy-Ebene. Die größere Anzahl an Protonen richtet sich parallel aus, wodurch eine longitudinale Magnetisierung erzeugt wird. Da die longitudinale Magnetisierung jedoch im MRT nicht gemessen werden kann, müssen die Protonen durch einen Anregungsimpuls, welcher sich mit der Larmorfrequenz ändert, um 90° gekippt werden. Die Larmorfrequenz ist die Frequenz, mit welcher ein Proton um das äußere Magnetfeld präzediert und ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Die Anregungsimpulse bewirken eine Ausrichtung der Spins entlang der xy-Ebene; hier kann nun die transversale Magnetisierung über die Empfangsspule des MRT gemessen werden.

Die angeregten Kernspins richten sich nach Beendigung des Anregungsimpulses wieder entlang des äußeren longitudinalen Magnetfelds aus. Die Zeit bis zur Wiederausrichtung in der z-Achse bezeichnet man als T1-Relaxationszeit. Sie ist abhängig von den Eigenschaften des Gewebes und erlaubt damit eine Darstellung z. B. von Hirnstrukturen in verschiedenen Graustufen. Die T2-Relaxationszeit beschreibt den Rückgang der transversalen Magnetisierung durch eine Interaktion von Magnetfeldern benachbarter Atomkerne. Dies hat eine Dephasierung der einzelnen Spins und eine Abnahme der transversalen Magnetisierung zufolge (Weishaupt *et al.*, 2014).

Um die Diffusionsbewegung von Protonen darstellen zu können, muss im MRT durch das Anlegen ergänzender Feldgradienten eine zusätzliche Ortsauflösung geschaffen werden.

Das Prinzip der Diffusionsmessung kann mithilfe der Sequenz nach Stejskal und Tanner veranschaulicht werden (siehe Abbildung 4) (Stejskal and Tanner, 1965).

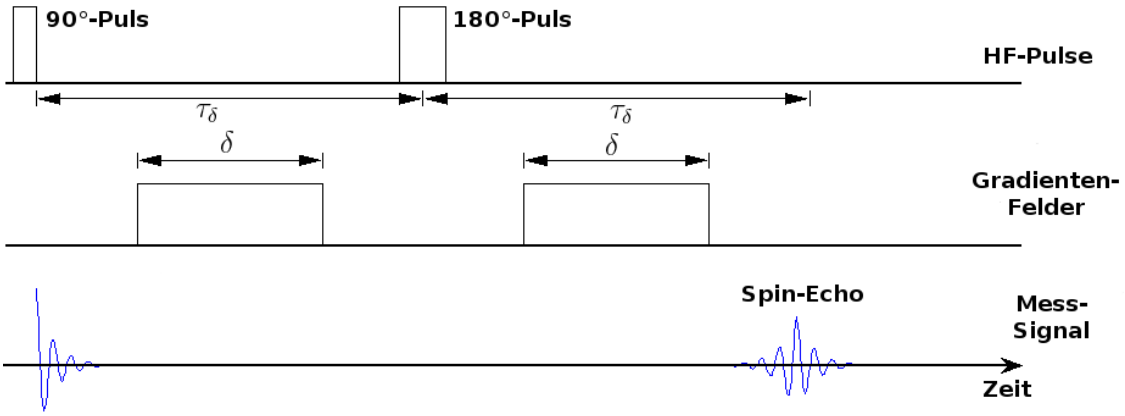

ABBILDUNG 4: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs einer Stejskal-Tanner-Sequenz, wie sie in der Diffusions-Tensor-Bildgebung verwendet wird. **(SCHULTZ, 2006)**

Durch einen Anregungspuls (90°-Puls) werden die Spins zunächst in die xy-Achse gekippt, sodass eine transversale Magnetisierung entsteht. Nach dem Abschalten des 90°-Pulses kommt es zur Relaxation, welche ein messbares Spin-Echo zur Folge hat. Durch das Zuschalten eines zusätzlichen Gradientenfeldes geraten die Spins aus der Phase und präzedieren nicht mehr mit der gleichen Larmorfrequenz. Dies zeigt sich in

einer deutlich reduzierten Amplitude der Magnetisierung. Weiterhin wird die Drehrichtung der Spins mithilfe eines erneuten Anregungspulses (180°-Puls) umgekehrt und ein zweites Gradientenfeld zugeschaltet. Dieses Gradientenfeld bringt die Spins wieder in Phase und es kann erneut ein Spin-Echo detektiert wird. Da jedoch nicht alle Spins wieder synchronisiert werden können, fällt das Mess-Signal kleiner aus, als zu Beginn. Nur bei sogenannten stationären Spins, die sich nicht von ihrem Ursprungsort entfernt haben, kann die Phasenverschiebung rückgängig gemacht werden. Protonen, die unter Einfluss der Feldstärken diffundiert sind, verbleiben asynchron. Daraus folgt, dass die gemessene transversale Magnetisierung an einem Ort, an dem eine Diffusion stattgefunden hat, abgeschwächt ist.

Die Signalabschwächung, die durch die Diffusion hervorgerufen wird, ist zum einen durch den gewebeeigenen Diffusionskoeffizienten abhängig, kann zum anderen aber auch durch den sogenannten b-Wert, durch den Anwender beeinflusst werden. Der b-Wert charakterisiert die Diffusionssensitivität und ist abhängig von der Stärke, der Dauer und dem zeitlichen Ablauf der zugeschalteten Gradienten (Tanner and Stejskal, 1968). So führt ein verlängerter Abstand zwischen den beiden Gradienten zu einer Erhöhung der Diffusionswichtung. Der b-Wert darf jedoch auch nicht zu groß gewählt werden, da die Signalintensität bei steigendem b-Wert abnimmt.

Mit den heutigen Methoden kann kein einzelnes Proton, sondern lediglich Populationen gemessen werden, wodurch die durchschnittliche Diffusion von Protonen-Gruppen registriert wird (Le Bihan, 2003).

3.2.3.1 DIFFUSIONSTENSOR

Die Diffusionstensorbildgebung macht sich die gerichtete Diffusion von Wassermolekülen entlang großer Nervenstränge im Gehirn zunutze, um die Richtung und die Stärke der Faserverbindungen zu ermessen (Cercignani and Horsfield, 2001). Hierzu wird in der MRT das dreidimensionale Diffusionsverhalten, der sogenannte Diffusionstensor D, bestimmt.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Mithilfe des Diffusionstensors, der aus einer symmetrischen 3x3-Matrix besteht, können die Molekülbewegungen in alle Richtungen und Korrelationen zwischen diesen Richtungen dargelegt werden (Basser, 1995).
Bezieht man ihn auf ein Referenz-Koordinatensystem, das mit der Ausrichtung der Diffusion übereinstimmt, so stellen die Hauptdiagonalen der Matrix (D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}) die Molekularbewegung entlang der Hauptrichtungen dar und besitzen die Eigenwerte λ_1, λ_2, λ_3 (Le Bihan *et al.*, 2001).

Wie bereits in Abbildung 3 gezeigt, erfolgt die gerichtete Diffusion im anisotropen Medium in einem ellipsoiden Raum. Daher kann man sich die Berechnung des Diffusionstensors mithilfe der sogenannten Diffusionsellipsoide (Basser, 1995) visualisieren. Ein Diffusionsellipsoid mit seinen drei Hauptachsen mit den Eigenwerten (λ_1, λ_2, λ_3) ist in Abbildung 5 abgebildet. Die Richtungen der Hauptsachsen stellen hier die Hauptdiffusionsrichtungen und deren Länge die Hauptdiffusionsstärken dar (Herrnberger, 2004).

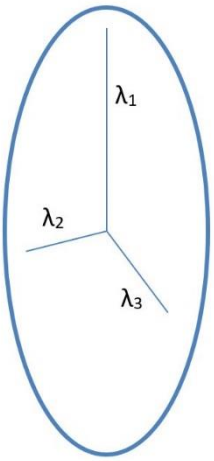

ABBILDUNG 5: Diffusionsellipsoid mit den drei Hauptachsen λ_1, λ_2, λ_3

Zur Berechnung des Diffusionstensors müssen mindestens sechs MRT-Messungen mit unterschiedlich gerichteten Gradientenfeldern durchgeführt werden, um die Größe und Ausrichtung der Diffusionsellipsoide abtasten zu können (Braus *et al.*, 2001).
Zur möglichst genauen Ableitung des Diffusionstensors wurden in der hier beschriebenen Studie 30 (5x6) verschiedene Gradientenrichtungen bestimmt und der Tensor aus diesen Werten gemittelt. Die unter Diffusionswichtung gewonnenen Daten

wurden auf die Referenzmessungen ohne Diffusionswichtung bezogen und damit die Diffusionstensoren für jedes einzelne Voxel ermittelt.

3.2.3.2 FRAKTIONALE ANISOTROPIE

Die Fraktionale Anisotropie (FA) ist ein häufig genutzter skalarer Index bei DTI-Analysen. Die FA stellt das Verhältnis der anisotropen Anteile des Diffusionstensors zum gesamten Diffusionstensor dar (Taylor *et al.*, 2004).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}\left(\frac{\left(\lambda_1 - \bar{\lambda}\right)^2 + \left(\lambda_2 - \bar{\lambda}\right)^2 + \left(\lambda_3 - \bar{\lambda}\right)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}\right)}$$

Die FA kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Nähert sich der Wert 0, überwiegt die Isotropie; bei Werten gegen 1 herrscht die gerichtete Diffusion, d.h. die Anisotropie vor. Die Fraktionale Anisotropie erlaubt Aussagen über die Faserintegrität der weißen Substanz – je größer der Wert, desto unversehrter die Faserstruktur (Pierpaoli and Basser, 1996).

3.2.3.3 MITTLERE, AXIALE UND RADIALE DIFFUSIVITÄT

Weitere zu errechnende Parameter sind die mittlere Diffusivität sowie die axiale und die radiale Diffusivität.

Die mittlere Diffusivität (MD) stellt den Mittelwert der Eigenwerte λ_1, λ_2, λ_3 dar und kann beliebig groß sein. Eine MD=0 bedeutet, dass keine Diffusion stattfindet.

$$\mathrm{MD} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Die axiale Diffusivität (AD) ist definiert als der erste Eigenwert λ_1 des Diffusionsellipsoids, der die Hauptrichtung der Diffusion anzeigt.

$$\mathrm{AD} = \lambda_1$$

Die AD ist dementsprechend vor allem ein Maß für die Integrität der Axone (Glenn *et al.*, 2003; Budde *et al.*, 2009).

Der Mittelwert aus den beiden Eigenwerten λ_2 und λ_3 wird als radiale Diffusivität (RD) bezeichnet. Da alle drei Eigenwerte des Diffusionstensors orthogonal zueinander stehen, gibt die RD die orthogonale Stärke der Diffusion, senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung an. Die RD ist vor allem ein Maß für den Grad der Myelinisierung von Nervenfasern (Song *et al.*, 2002; Klawiter *et al.*, 2011). Eine Verminderung der RD kann für eine Zunahme der Myelinscheide, eine Erhöhung der der RD für eine Entmarkung sprechen (Shizukuishi *et al.*, 2013; Song *et al.*, 2002).

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

In Zusammenschau lassen die Parameter FA, MD, AD und RD eine detaillierte Aussage über die Mikrostruktur der weißen Substanz zu und erlauben unter Nutzung der Analysemethode TBSS, ohne vorherig aufgestellte Hypothese, das Erstellen von krankheitsspezifischen Mustern einer Hirnschädigung (Knake *et al.*, 2010).

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 PROBANDENKOLLEKTIV/EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die durchgeführte Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 268/13). Die Probanden wurden von 2014-2017 im Adipositaszentrum Mittelhessen der Universitätsklinik Gießen rekrutiert und mittels eines Aufklärungsbogens über das Forschungsvorhaben sowie den Untersuchungsablauf informiert (siehe Anlage I). Alle Probanden hatten im Vorfeld die Möglichkeit, offene Fragen in einem persönlichen Aufklärungsgespräch zu besprechen und willigten schriftlich ein, freiwillig an der Studie teilzunehmen. Ein Abbrechen der Studie war seitens der Probanden jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich. Die erhobenen persönlichen und medizinischen Daten wurden in pseudonymisierter Form, d.h. mithilfe einer Probanden-Identifikationsnummer ohne Namen oder Initialen, erhoben, gespeichert und ausgewertet.

In die Studie wurden adipöse Probanden mit einem BMI > 25 kg/m² im Alter zwischen 18-75 Jahren, die sich einer Gewichtsreduktion mithilfe einer bariatrischen Operation oder des OPTIFAST®52-Programmes unterziehen wollten, eingeschlossen. Ausschlusskriterien stellten eine MRT-Unfähigkeit (z. B. durch Herzschrittmacher, nicht MRT-fähige Implantate, Vorhandensein sonstiger metallischer Fremdkörper), sowie eine Schwangerschaft oder das bekannte Vorhandensein von strukturellen Hirnläsionen dar.
Die Studienteilnehmer wurden je nach durchgeführter Intervention einer der folgenden Gruppen zugeordnet:

1. OPTIFAST®-Gruppe: Probanden, die für 12 Monate am OPTIFAST®-Programm im Adipositaszentrum Mittelhessen im UKGM Standort Gießen teilgenommen haben.
2. Operations-Gruppe: Probanden, die sich in der Klinik für Viszeralchirurgie am UKGM Standort Gießen einer bariatrischen Operation (Roux-en-Y Magenbypass) unterzogen haben.
3. Kontroll-Gruppe: Probanden, die sich trotz eines BMI > 25 kg/m² keiner Intervention unterzogen und keine Gewichtsreduktion erfahren haben.

Das Probandenkollektiv setzte sich insgesamt aus 61 Probanden zusammen, davon 16 Männer und 45 Frauen. Initial wurden der OPTIFAST®-Gruppe 20 Probanden, der Operations-Gruppe 20 Probanden und der Kontrollgruppe 21 Probanden zugeordnet. Aufgrund zahlreicher Abbrüche der Studie seitens der Probanden betrug die Gesamtzahl der Probanden zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung (T1) 36 Probanden. Hiervon entfielen auf die OPTIFAST®- Gruppe 17, auf die Operations-Gruppe 11 und auf die Kontrollgruppe 8 Teilnehmer.

4.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF

Die Probanden wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht: Der erste Zeitpunkt T0 stellte die Ausgangsuntersuchung vor der geplanten Intervention dar; zum zweiten Zeitpunkt T1 fand die Folgeuntersuchung nach mindestens 3 Monaten statt (mittlerer T1-Zeitpunkt des gesamten Probandenkollektivs ≙ 180 Tage).
Die Untersuchung umfasste zu jedem Zeitpunkt eine Anamnese, neuropsychologische Testungen sowie eine strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels (siehe Untersuchungsablauf Anlage II, III, IV).

4.2.1 ANAMNESE

Die Anamnese wurde mithilfe von Fragebögen (siehe Anlage V, VI, VII) durchgeführt und diente der Erfassung persönlicher Daten, der Arbeitsfähigkeit, der Entstehung und dem Verlauf der Adipositas, des Ernährungsverhaltens, des Wohlbefindens, der Lebensgewohnheiten/Lifestyle, der Noxen, der Vorerkrankungen und der Medikamentenanamnese. Die Fragebögen wurden von jedem Probanden alleine und ohne Zeitdruck ausgefüllt. Fehlende Angaben wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen.
Blutwerte sowie Vitalparameter wurden aus der Patientenakte übernommen.

4.2.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Im Rahmen der Studie wurden bei den Teilnehmern verschiedene Aufmerksamkeitsleistungen, das Verbal- und Figuralgedächtnis, die Visuokonstruktion, motorische Geschwindigkeit, Händigkeit und Koordination sowie exekutive Leistungen

erfasst. Hierzu wurden etablierte und standardisierte diagnostische Verfahren, der Trailmaking-Test (TMT) A und B, der d2, die Untertests „digits“ und „block tapping“ der Wechsler Memory Scale (WMS-R), der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), der Rey Osterrieth Complex Figure Test, der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-A) und der Regensburger Wortflüssigkeitstest eingesetzt. Außerdem fand eine Schätzung der Intelligenz mithilfe der IQ-Schätzformel nach Jahn et al. statt (Jahn *et al.*, 2013). Zur Abschätzung der geistigen Leistungsfähigkeit, der Persönlichkeit und der Depressivität wurden außerdem standardisierte Fragebögen (FLei, FPI und BDI) zur Hilfe genommen.

Die neuropsychologische Untersuchung fand in einem ruhigen Raum der Klinik für Allgemein- Viszeral-, Transplantations- und Kinderchirurgie des UKGM in Gießen in ungestörter Atmosphäre statt. Insgesamt wurden die Patienten von vier Versuchsleitern betreut, welche die Testungen nach strengem Protokoll standardisiert durchführten.

4.2.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie

4.2.3.1 Geräte und Software

In Tabelle 2 sind die Geräte und Softwareversionen aufgeführt, die zur Durchführung der Studie benutzt wurden.

Geräte/Software	Version
MRT	Siemens MAGNETOM Verio 3T Siemens Medical Solutions, Erlangen
PC	Intel(R) Core (TM) i7-8700K, 32 GB Arbeitsspeicher, Ubuntu 18.04
FreeSurfer	FreeSurfer Version 6.0.0 centos6_x86_64-stable
FSL	Fsl Version 6.0.3 centos7_x86_64
DTI-TK	DTI-TK Version 2.3.1 x86_64
SGE	Son of a Grid Engine 8.1.9 x86_64

TABELLE 2: Geräte und Software

4.2.3.2 MRT-MESSPROTOKOLL

Die MRT-Untersuchung des Gehirns wurde am MRT des Fachbereichs Kinderherzchirurgie am UKGM Standort Gießen in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie des UKGM Marburg durchgeführt. Hierzu wurde ein 3 Tesla MRT Scanner der Firma Siemens vom Typ MAGNETOM Verio verwendet. Die kranialen Aufnahmen wurden mithilfe einer Kopfspule aufgenommen. Um Artefakte durch Bewegungen der Patienten zu vermeiden, wurde der Kopf der Probanden durch Schaumstoffkeile in der Kopfschale des MRT-Tisches fixiert. Außerdem musste der Tisch optimal vorbereitet werden, um die adipösen Probanden im MRT platzieren zu können. Dafür wurden sämtliche Unterlagen entfernt und auf diese Weise möglichst viel Platz für die Probanden geschaffen. Um ihnen Sicherheit zu verschaffen, erhielt jeder Proband eine Notfallklingel, um jederzeit z. B. bei Platzangst oder Panikattacken die Untersuchung abbrechen zu können. Die von uns untersuchten Probanden durften ein maximales Körpergewicht von 180 kg nicht überschreiten.

Die MRT-Daten wurden nach einem definierten Protokoll erstellt und setzten sich aus verschiedenen Sequenzen zusammen (siehe Anhang „Messprotokoll“). Die Untersuchung dauerte ca. 15 Minuten.
Eine Localizer-Sequenz diente zunächst der Überprüfung der korrekten Position der Probanden und der Planung für die Messungen am Computer.
Im Anschluss wurden T1-gewichtete Bilder mithilfe einer 3D MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) (MPR) aufgenommen. Tabelle 3 fasst die Einstellungen der MPRAGE-Sequenz zusammen.

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	1900 ms
Echozeit (TE)	2,52 ms
Inversionszeit (TI)	900 ms
Auflösung (Voxel Size)	1,0 x 1,0 x 1,0 mm
Field of View (FOV)	256 x 256 x 176 Voxel
Anregungswinkel (Flip Angle)	9°
Pixel Frequency	170 Hz

TABELLE 3: Parameter der MPRAGE-Sequenz

Die Diffusionsmessung wurde mittels Single Shot Echo Planar Imaging (EPI) aufgenommen. Um Bildstörungen zu minimieren wurde in der Sequenz mit einem doppelt refokussierenden Spinecho-Puls gearbeitet (Reese *et al.*, 2003).

Tabelle 4 fasst die Einstellungen der DTI-Sequenz zusammen.

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	11300 ms
Echozeit (TE)	104 ms
Auflösung (Voxel Size)	2,0 x 2,0 x 2,4 mm
Field of View (FOV)	128 x 128 x 64
Anregungswinkel (Flip Angle)	90°
b-Wert	1000 s/mm²
Field of View (FoV)	256 mm
Pixel Frequency	1447 Hz

TABELLE 4: Parameter der DTI-Sequenz

Es wurden in einem Scan je 30 diffusionsgewichtete Bilder mit einem b-Wert = 1000 s/mm² und unterschiedlichen Gradientenrichtungen aufgenommen. Außerdem wurde eine nicht-diffusionsgewichte (T2-gewichtete) Aufnahme mit einem b-Wert = 0 s/mm² angefertigt. Die restlichen Parameter der nicht-diffusionsgewichteten Messungen entsprachen denen der diffusionsgewichteten.

4.2.3.3 Verarbeitung der DTI-Daten

Initial wurden die T1-Scans und der nicht-diffusionsgewichtete Scan auf offensichtliche Bildstörungen, wie Bewegungsartefakte, ghosting oder Verzerrungen untersucht. Weiterhin wurden die Bilder auf Veränderungen, wie Atrophie oder Läsionen in der weißen Substanz, betrachtet, die nicht die Mikrostruktur des Gewebes betreffen.

4.2.3.3.1 MPR

Die 3D MPR-Scans wurden mit der frei verfügbaren Software FreeSurfer 6.0 (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) weiterverarbeitet. Die technischen Einzelheiten

sind bereits in früheren Publikationen beschrieben worden (Dale *et al.*, 1999; Fischl *et al.*, 1999b, 2002, 1999a; Fischl and Dale, 2000; Fischl *et al.*, 2001; Ségonne *et al.*, 2004; Fischl *et al.*, 2004b; a; Han *et al.*, 2006; Jovicich *et al.*, 2006; Reuter *et al.*, 2010, 2012). Kurz zusammengefasst umfasste die Weiterverarbeitung initial ein Entfernen aller Strukturen, die nicht zum Gehirn gehören; hierzu wurde eine kombinierte watershed/surface-Prozedur verwendet (Ségonne *et al.*, 2004). Es erfolgte weiterhin eine automatisierte Transformation in den Talairach-Raum und eine Segmentierung der subkortikalen Strukturen (z. B. Hippocampus, Amygdala, Nucleus caudatus, Putamen, Ventrikel) (Fischl *et al.*, 2002, 2004b). Des Weiteren wurde eine Normalisierung der Intensität der Grauwerte (Sled *et al.*, 1998), sowie eine Ermittlung der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz mit einer automatischen Korrektur der Topologie (Fischl *et al.*, 2001; Ségonne *et al.*, 2007) durchgeführt. Anschließend wurden die so errechneten Surfaces anhand der Intensitätsgradienten deformiert, um sie optimal an der Grenze der grauen und weißen Substanz, sowie an der Grenze der grauen Substanz und des Liquors auszurichten. Hierbei wurde jeweils der Ort mit dem größten Unterschied in der Intensität als Übergang in die andere Gewebsklasse gewertet (Dale *et al.*, 1999; Fischl and Dale, 2000). Sobald die Konstruktion der Oberflächen abgeschlossen war, wurden weitere Berechnungen, wie eine Koregistrierung auf einen sphärischen Atlas, basierend auf der individuellen Faltung des Kortex, eine Parzellierung des Kortex, sowie eine Bestimmung verschiedener Messgrößen des Kortex und der Eigenschaften der Surfaces, wie zum Beispiel die Berechnung der kortikalen Dicke, durchgeführt (Fischl and Dale, 2000).

Es wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass die morphometrischen Prozeduren von FreeSurfer eine gut Test-Retest-Reliabilität auch bei Benutzung verschiedener Scanner, Hersteller oder Feldstärken besitzt (Han *et al.*, 2006; Reuter *et al.*, 2012).

Die gesamte Verarbeitung der Daten ist in dem automatisierten Script recon-all realisiert. Dieses Script wurde mit den Standardparametern benutzt. Weitere Informationen über die einzelnen Schritte, die technische Realisierung und die Benutzung des Scriptes sind online dokumentiert (http://ftp.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all).

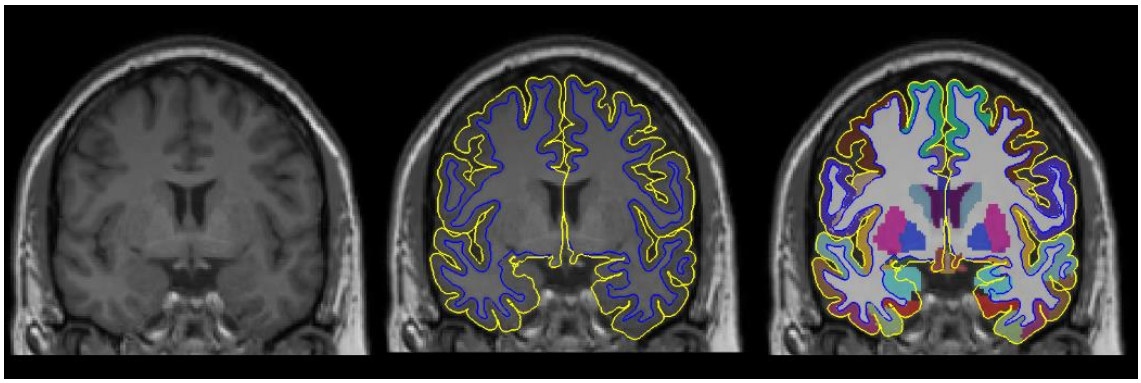

ABBILDUNG 6: Verarbeitung der 3D MPR-Scans. A: MPRAGE scan. B: Umrisse der Oberfläche der weißen und der grauen Substanz. C: Segmentierung der subkortikalen Strukturen und Parcellierung des Cortex.

4.2.3.3.2 DTI

Die DTI-Scans wurden mit der ebenfalls frei verfügbaren Software FSL 6.0.3 (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) weiterverarbeitet. Zuerst wurde zur Motion- und „Eddy Current"-Korrektur jedes diffusionsgewichtete Bild aus dem Datensatz linear auf das nicht-diffusionsgewichtete b0-Bild koregistriert und projiziert. Hierfür wurde das Programm FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT) benutzt, das eine 12-parameter affine mutual information cost function-Transformation implementiert (Jenkinson and Smith, 2001; Jenkinson *et al.*, 2002). Daraufhin wurden die Vektoren der angelegten Gradientenfelder (B-Vektoren) für jeden Scan mit der Koregistrierungsmatrix aus dem vorangegangenen Schritt rotiert.

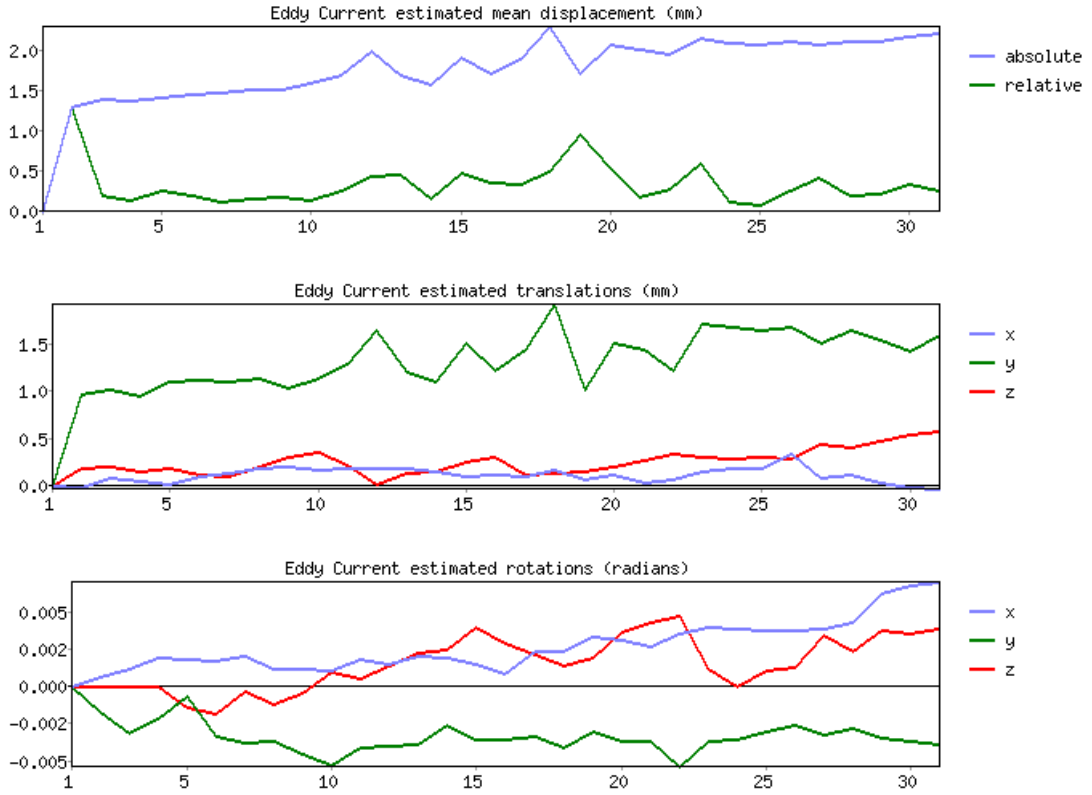

ABBILDUNG 7: Beispiel für eine Motion- und „Eddy Current"-Korrektur mittels FLIRT. Angegeben sind A die Gesamtabweichungen und die Abweichungen in der B Translation und C Rotation in Bezug auf das b0-Bild.

Das nicht-diffusionsgewichtete b0-Bild wurde unter Verwendung des FreeSurfer Tools bbregister, welches eine boundary based-Methode auf Grundlage der in 4.2.3.3.1 berechneten Surfaces benutzt, linear auf den mit FreeSurfer nachberechneten MPR-Datensatz koregistriert.

Aus der FreeSurfer-Parzellierung wurde eine Maske des Gehirns, unter Ausschluss der Liquorräume und extrazerebralen Strukturen, berechnet. Diese Maske wurde mit der inversen, zuvor mit bbregister errechneten, Koregistrierungsmatrix auf den jeweiligen Diffusionsscan projiziert.

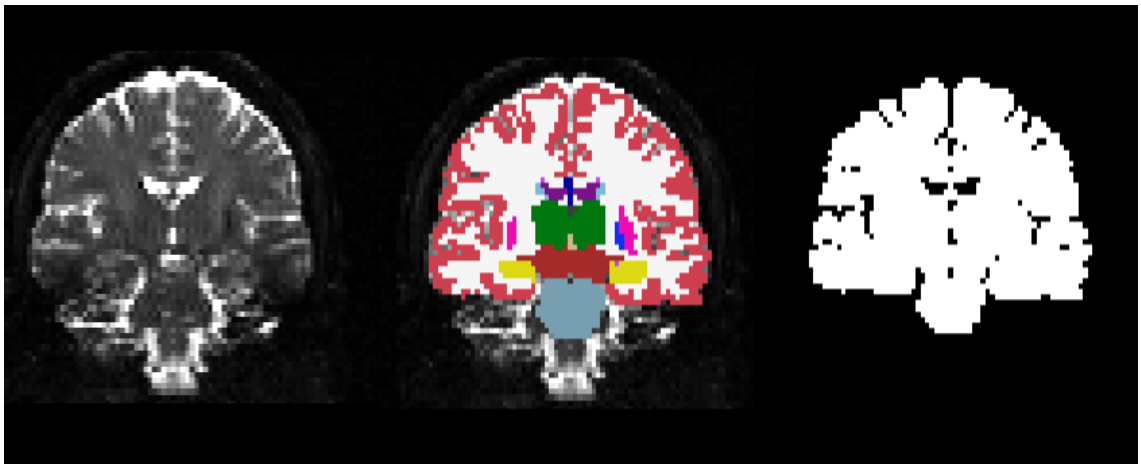

ABBILDUNG 8: Weiterverarbeitung der DTI-Scans mittels des FreeSurfer Tools bbregister. A: b0-Bild. B: Segmentierung des MPRAGE-Scans koregistriert auf den Diffusionsscan. C: Gehirnmaske.

Nun wurde mit Hilfe des FSL Tools dtifit der Diffusionstensor für jeden einzelnen Voxel innerhalb der Maske des Gehirns mit Hilfe einer linearen Regression aus den korrigierten, diffusionsgewichteten Bildern errechnet.

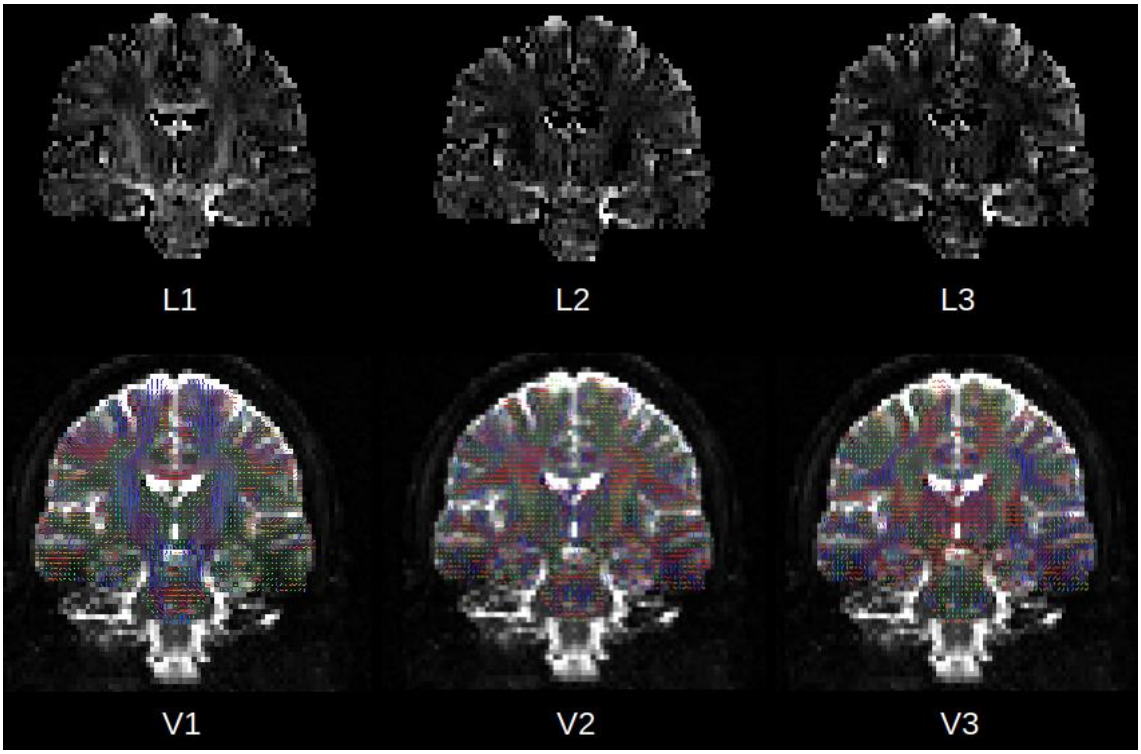

ABBILDUNG 9: Berechnung der Diffusionstensoren mittels des FSL Tools dtifit. L1-L3: Darstellung der Eigenwerte. V1-V3: Darstellung der Eigenvektoren.

Diese Berechnung ergibt eine Darstellung des Diffusionstensors im Eigensystem, die aus je einer Datei mit Eigenvektoren und Eigenwerten besteht. Für die weitere Verarbeitung wurden die Diffusionstensoren in eine symmetrische 3 x 3-Matrix umgewandelt; hiervon wurde nur das obere Dreieck verwendet.

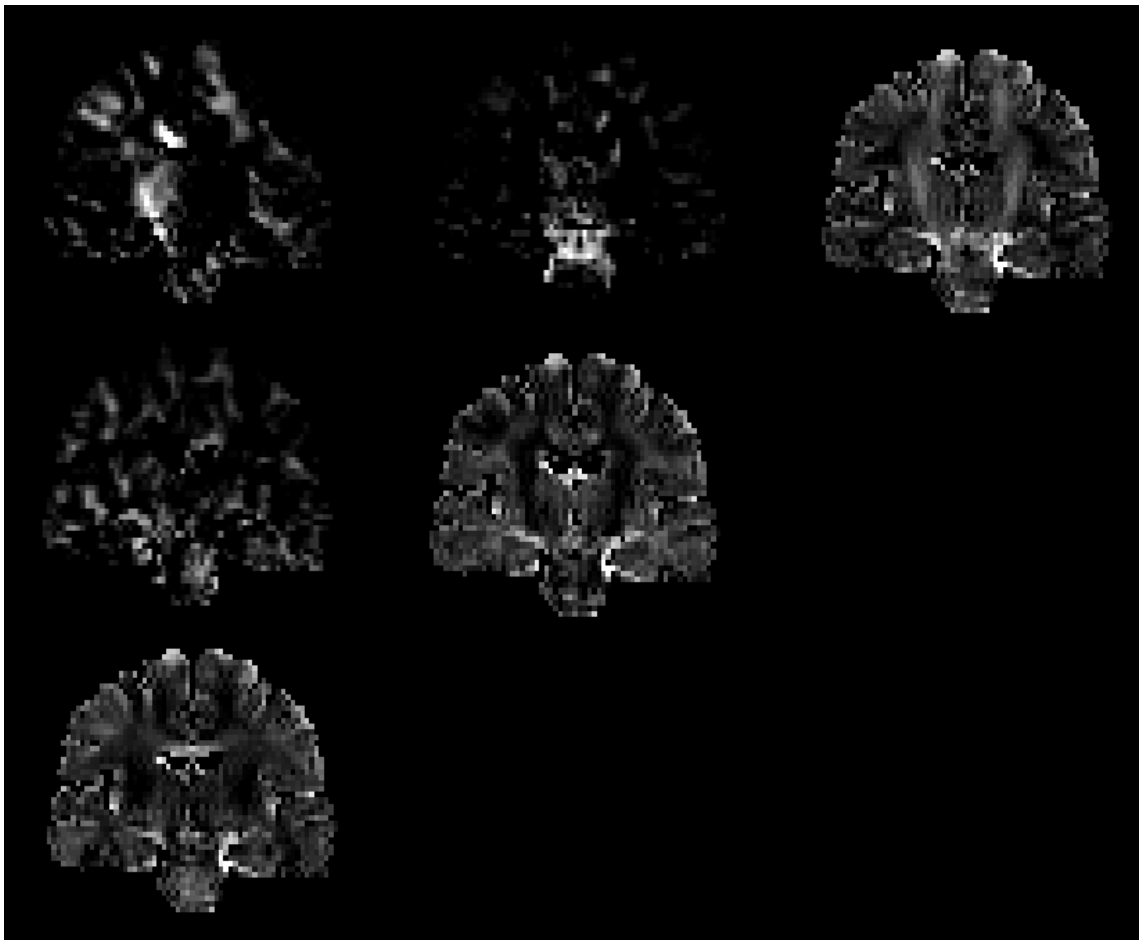

ABBILDUNG 10: Umwandlung der Diffusionstensoren in eine 3 x 3-Matrix

Die Koregistrierung der Gehirne aus dem Baseline-Scan und des Followup-Scans erfolgte mit dem Diffusion Tensor Imaging ToolKit (DTI-TK) (Zhang *et al.*, 2006, 2007; Keihaninejad *et al.*, 2013), welches frei verfügbar und unter der Adresse http://dti-tk.sourceforge.net/pmwiki/pmwiki.php dokumentiert ist. Hierfür erfolgte die Berechnung eines gemittelten Gehirns aus dem ersten und dem zweiten Scan eines jeden Probanden. Daraufhin wurden die beiden Scans zunächst linear auf das gemittelte Gehirn koregistriert. Es wurde zuerst eine rigide Registrierung durchgeführt und mit den koregistrierten Gehirnen ein neues, verfeinertes gemitteltes Gehirn errechnet. Diese Prozedur wurde dreimal wiederholt und anschließend eine dreimalige affine

Registrierung nach dem gleichen Schema durchgeführt. Danach wurde eine sechsmalige nicht-lineare Koregistrierung durchgeführt, bei der ebenfalls nach jeder Registrierung ein neues, verfeinertes gemitteltes Gehirn errechnet wurde, welches als Grundlage für den nächsten Schritt diente.

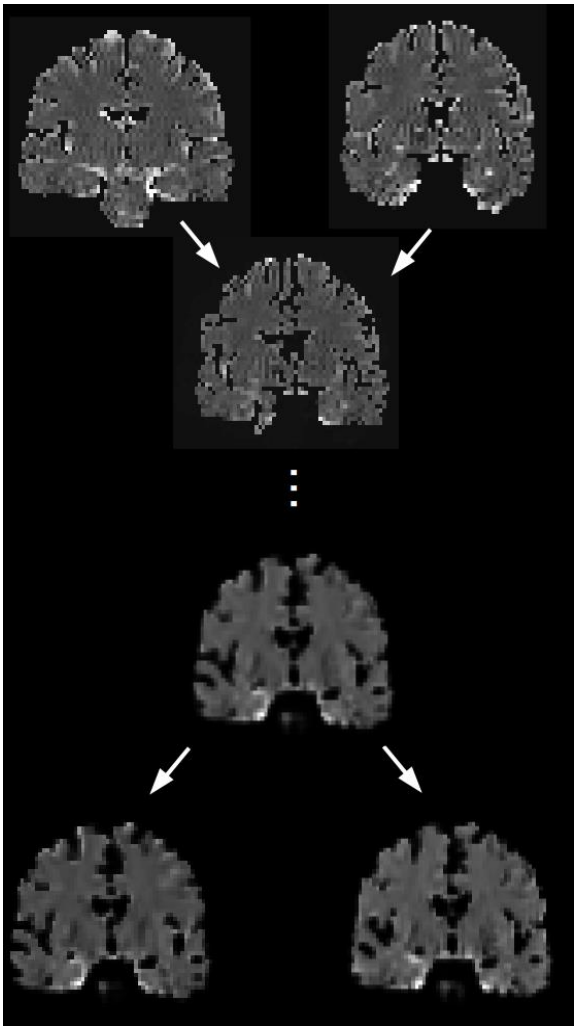

ABBILDUNG 11: Koregistrierung der Baseline- und Followup-Scans mittels Diffusion Tensor Imaging ToolKit (DTI-TK)

Anschließend wurde aus den koregistrierten Diffusions-Scans für jeden Probanden ein Differenz-Bild aus der Baseline und dem Followup-Scan für die skalaren Werte der FA, AD und RD berechnet.

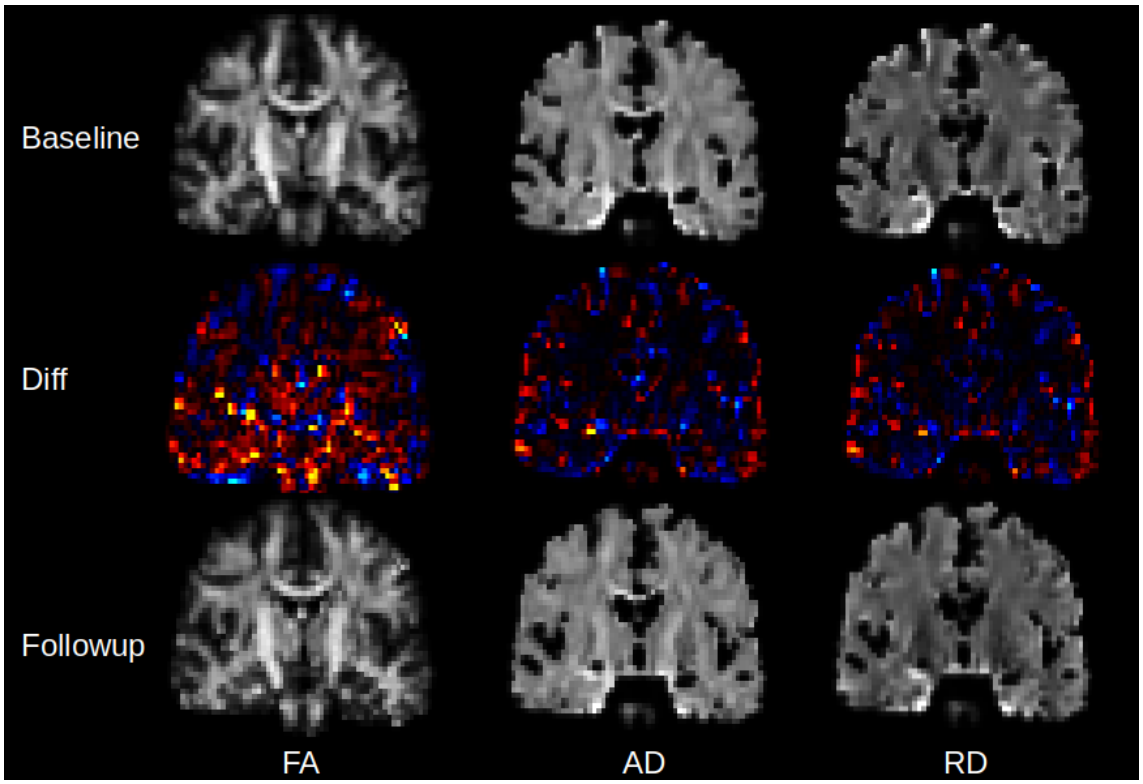

ABBILDUNG 12: Berechnung der Differenzbilder (Diff) eines Probanden für die FA, AD und RD. Blau: negative Differenz; rot/gelb: positive Differenz.

Für die Gruppenanalyse wurde zunächst ein gemitteltes Gehirn aus allen finalen gemittelten Gehirnen aller Probanden errechnet und anschließend, wie im vorherigen Schritt, initial eine lineare, gefolgt von einer nicht-linearen Registrierung aller gemittelter Gehirne aller Probanden auf das zuvor gemittelte Gehirn durchgeführt. Auch hier wurden drei rigide, drei affine und sechs nicht-lineare Schritte durchgeführt, wobei erneut nach jedem Schritt ein neues verfeinertes gemitteltes Gehirn errechnet wurde, das erneut als Ziel der anschließenden Registrierung diente.

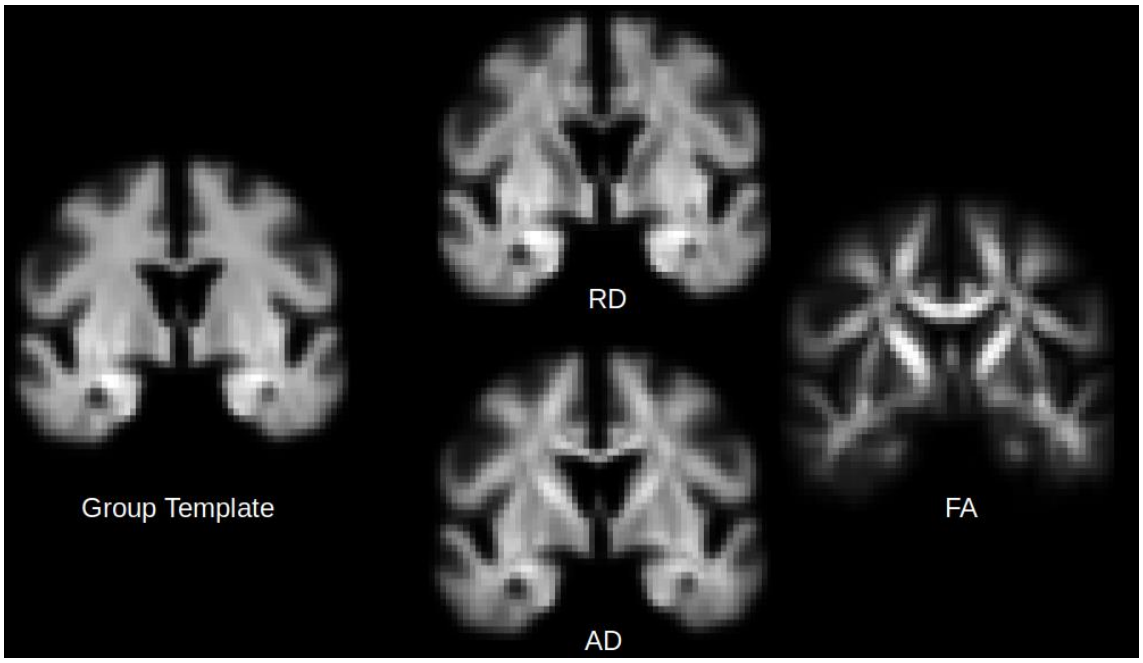

ABBILDUNG 13: Erstellen von Registrierungs-Matrizen zur Gruppenanalyse. Trace-, AD-, RD- und FA-Bild des Group Templates.

Mit den in diesem Schritt erhaltenen Registrierungs-Matrizen und Warp-Feldern wurde ein kombiniertes Verschiebungsfeld errechnet, mit dem die Differenz-Bilder eines jeden Probanden in den gemeinsamen Raum projiziert wurden. Zur weiteren Auswertung und zum Vergleich mit Hirn-Atlanten wurde der gemeinsame Raum mit dem Tool fslregister auf das MNI 152 Gehirn linear koregistriert.

4.2.3.3.3 GRUPPENANALYSE

In diesem gemeinsamen Raum wurde eine voxelweise Statistik mit Hilfe des Tools mri_glmfit aus der Software FreeSurfer, wie zuvor beschrieben (Unger *et al.*, 2010), durchgeführt. Hierzu wurden die Daten in einem generalisierten linearen Modell ausgewertet und ein ungepaarter t-Test durchgeführt. Die Ergebnisse wurden für multiples Testen mit einem Verfahren korrigiert, das auf multiplen Permutationen basiert (Nichols and Holmes, 2002). Es wurden 12.000 Simulationen unter der Nullhypothese durchgeführt und daraus die Signifikanz des beobachteten Unterschiedes errechnet. Dieser Ansatz basiert auf dem AFNI null-z simulator (AlphaSim; http://afni.nimh.nih.gov/afni/doc/manual/AlphaSim). Schließlich wurden Cluster aus Voxeln mit signifikanten Unterschieden gebildet und eine clusterweite Signifikanz

ausgerechnet. Hierfür wurden nur Voxel mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ berücksichtigt.
Im Ergebnisteil wurden nur Cluster mit einer clusterweiten Signifikanz von $p < 0,01$ als signifikant verändert berücksichtigt. Die Ergebnisse werden jeweils in dem gemeinsamen Raum (Group Template) für alle Probanden dargestellt.

Mit dieser Methode wurden mehrere Gruppenvergleiche durchgeführt:

1. Gibt es einen mikrostrukturellen Unterschied beim Vergleich von Baseline und Followup in der Magenbypass-, OPTIFAST®- und Kontrollgruppe?
2. Unterscheiden sich die mikrostrukturellen Unterschiede beim Vergleich der Gruppen untereinander, d. h. Magenbypass- zur Kontrollgruppe, OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe und Magenbypass- zur OPTIFAST®-Gruppe?

5 ERGEBNISSE

5.1 PROBANDENKOLLEKTIV

	OPTIFAST®-Gruppe	Magenbypass-Gruppe	Kontrollgruppe
Anzahl der Probanden	17	11	8
Geschlecht M/W	7/10	4/7	1/7
Alter in Jahren (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	42,7 ± 12,6 [25-67]	31,4 ± 7,2 [22-45]	42,6 ± 9,5 [31-59]
Gewicht T0 in kg (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	121,4 ± 21,7 [90,0-163,0]	152,2 ± 20,0 [119,0-189,0]	139,9 ± 19,1 [111,0-164,0]
BMI T0 in kg/m² (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	40,9 ± 5,6 [32,7-49,8]	50,8 ± 4,5 [44,6-62,5]	49,1 ± 5,8 [40,8-59,5]
Gewicht T1 in kg (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	98,0 ± 20,0 [68,0-143,0]	116,5 ± 18,2 [86-145,6]	138,0 ± 16,3 [113,0-160,0]
BMI T1 in kg/m² (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	33,1 ± 5,2 [25,6-44,6]	38,9 ± 4,9 [30,1-50,8]	49,8 ± 7,1 [41,5-66,4]
Gewichtsreduktion in kg (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	23,4 ± 6,0 [10,0-33,0]	35,6 ± 9,8 [22,0-57,0]	1,9 ± 7,3 [-3,0-20,8]
Abstand T0 zu T1 in Tagen (Mittelwert ± Standardabweichung [Bereich])	160,4 ± 112,8 [79,0-455,0]	235,1 ± 228,9 852,0-890,0]	144,4 ± 151,39 [44-540]

TABELLE 5: Probandenkollektiv

5.2 DIFFUSIONS TENSOR BILDGEBUNG

5.2.1 VERÄNDERUNGEN BEI PROBANDEN NACH BARIATRISCHER OPERATION

Im Folgenden werden die signifikanten Veränderungen bei Probanden in der Operationsgruppe bezogen auf die beiden Untersuchungszeitpunkte dargestellt.

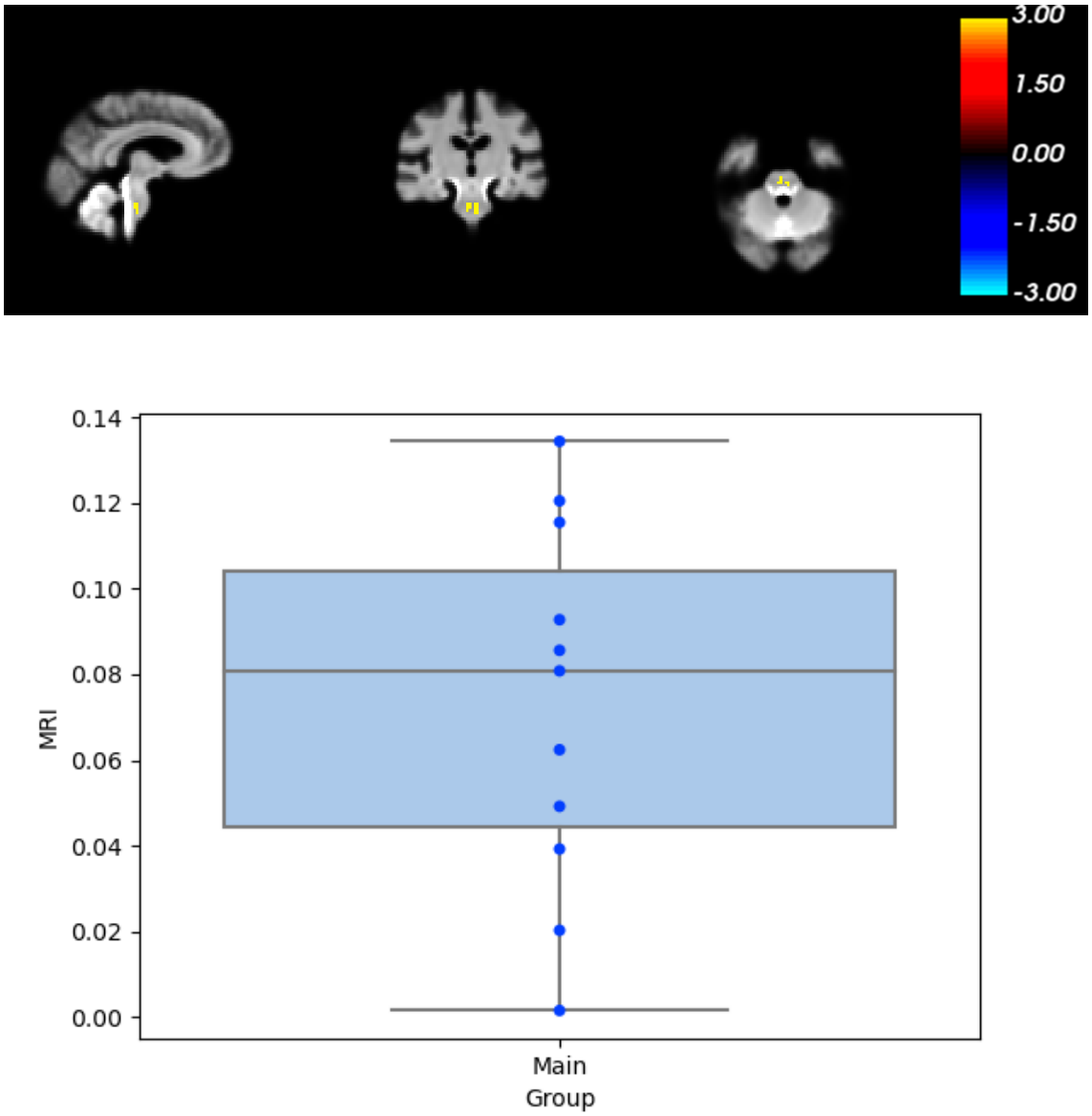

ABBILDUNG 14: Untersuchung der Differenzen der **FA-Werte der Bypass-Gruppe**. Y-Achse: FA. Cluster 1 mit signifikant höheren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00108. Size: 30.0 Voxel.

In der Magenbypass-Gruppe zeigten sich in der fraktionalen Anisotropie zwei signifikante positive Cluster, d. h. eine Zunahme der FA vom Zeitpunkt T0 zu T1, beidseits im Hirnstamm im Bereich des Pons und der Pyramidenbahn (Abbildung 14) sowie im Kleinhirn linksseitig (Abbildung 15).

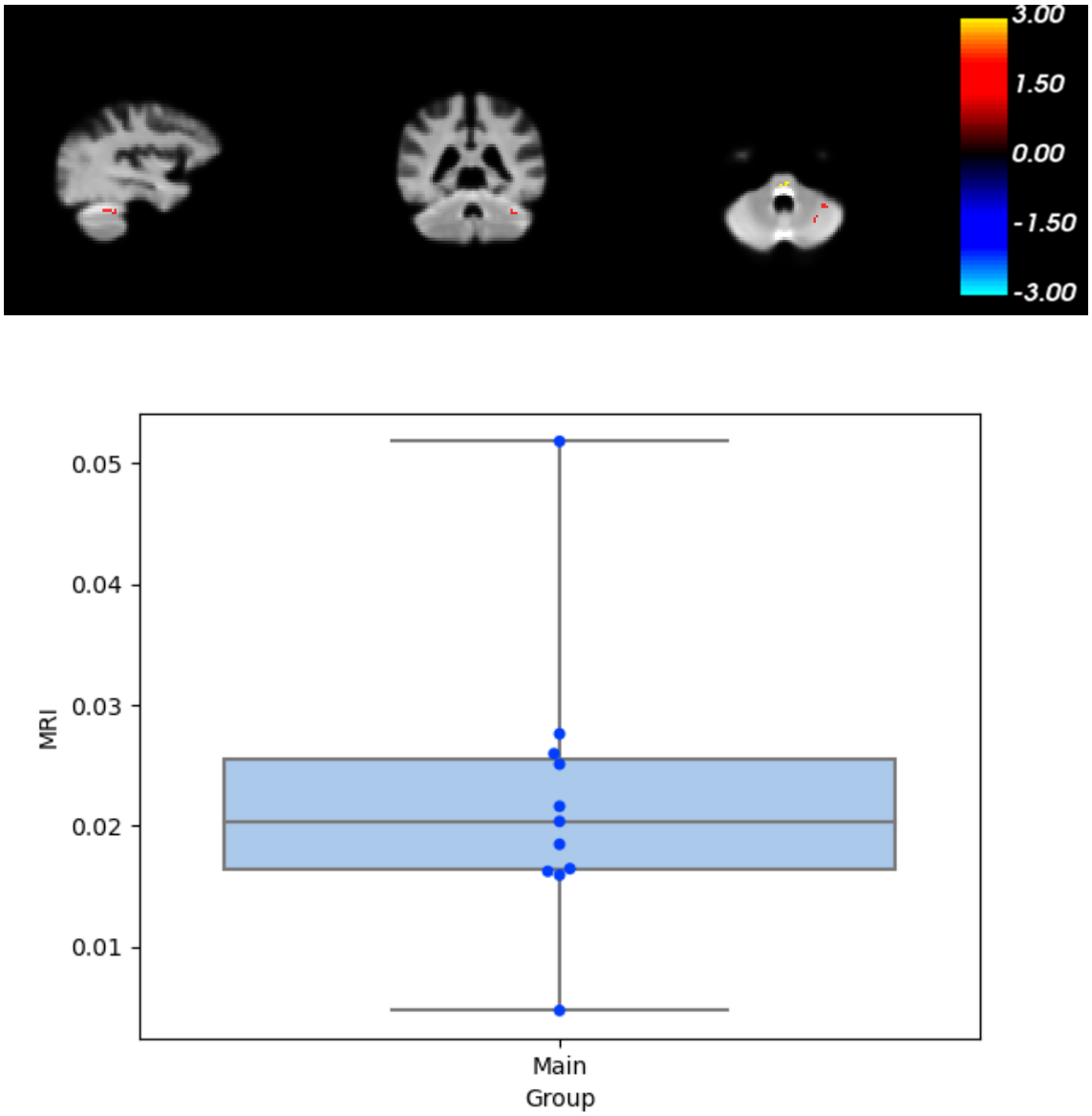

ABBILDUNG 15: Untersuchung der Differenzen der **FA-Werte der Bypass-Gruppe**. Y-Achse: FA. Cluster 2 mit signifikant höheren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.0145. Size: 22.0 Voxel.

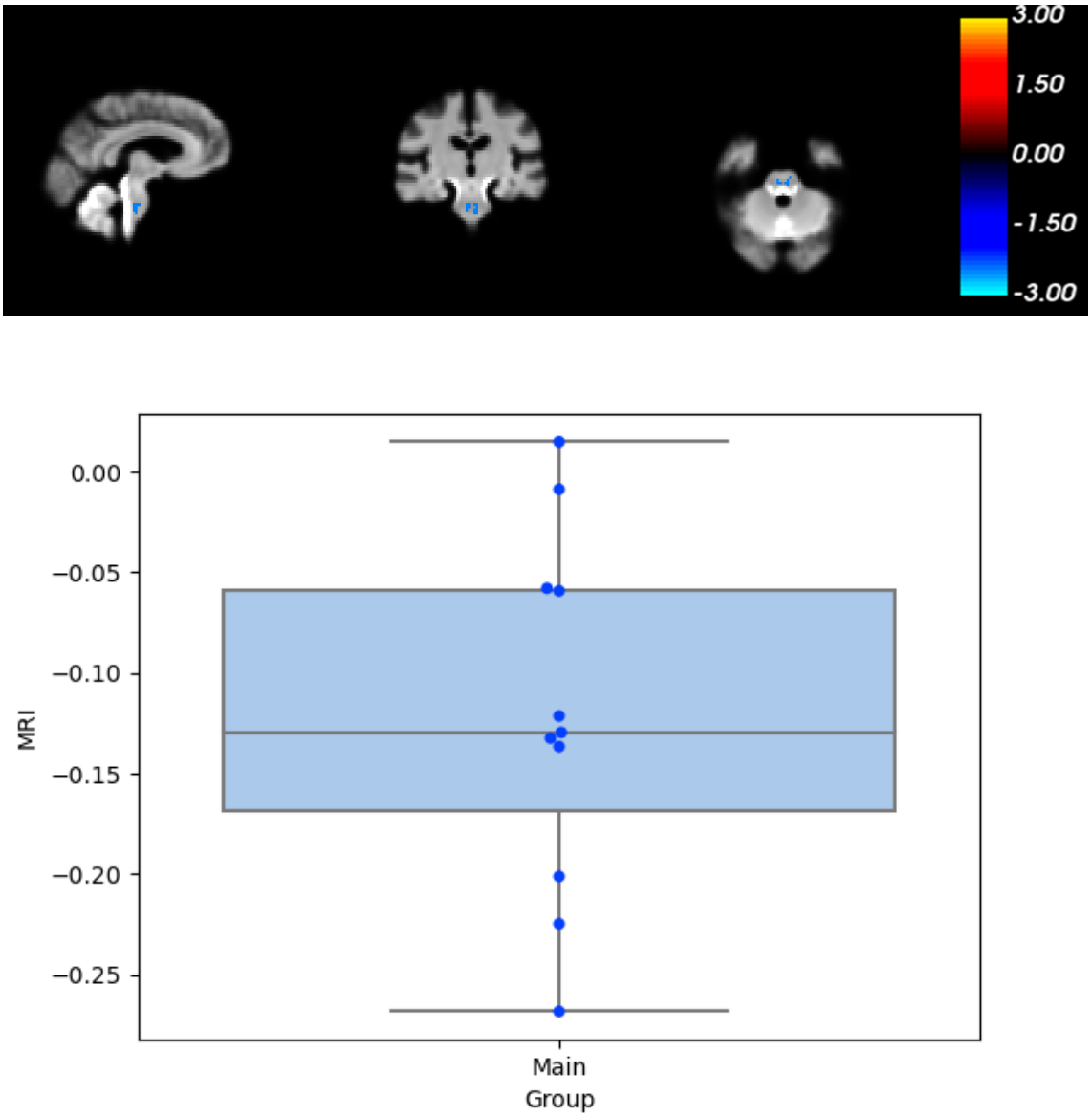

ABBILDUNG 16: Untersuchung der Differenzen der **RD-Werte der Bypass-Gruppe**. Y-Achse: RD. Cluster 1 mit signifikant niedrigeren RD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00308. Size: 32.0 Voxel.

Eine signifikante Erniedrigung der radialen Diffusivität wurde in der Operationsgruppe im Hirnstamm, im Pons festgestellt (Abbildung 16).

5.2.2 VERÄNDERUNGEN BEI PROBANDEN NACH OPTIFAST®-DIÄTPROGRAMM

Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen zwischen Zeitpunkt T0 und T1 bei Probanden, die an dem Diätprogramm teilgenommen haben.

5.2.3 VERÄNDERUNGEN IN DER KONTROLLGRUPPE

In der Kontrollgruppe zeigten sich zwischen den Untersuchungszeitpunkten signifikante Veränderungen sowohl der fraktionalen Anisotropie sowie der axialen und der radialen Diffusivität.

Die FA nahm in den rechtshirnigen Regionen des Gyrus angularis, des mittleren Gyrus temporalis, des Gyrus supramarginalis sowie des Cortex occipitalis lateralis ab (Abbildung 17, oben links, negative Cluster 1). Cluster 2 und 3 zeigten eine Abnahme im rechten Cerebellum (Abbildung 17, oben rechts, negative Cluster 2, unten links, negative Cluster 3). Ein Cluster mit signifikanter Zunahme der FA fand sich linksseitig im Gyrus cinguli pars posterior (Abbildung 17, unten rechts, positive Cluster 1).

Die AD in der Kontrollgruppe zeigte sich vermindert im rechten Corpus callosum (Forceps major), im linksseitigen Gyrus praecentralis sowie im rechten mittleren Gyrus frontalis (Abbildung 18).

Ein Rückgang der RD konnte im linken Gyrus cinguli pars posterior und im linken Precuneus bzw. Corpus callosum nachgewiesen werden (Abbildung 19).

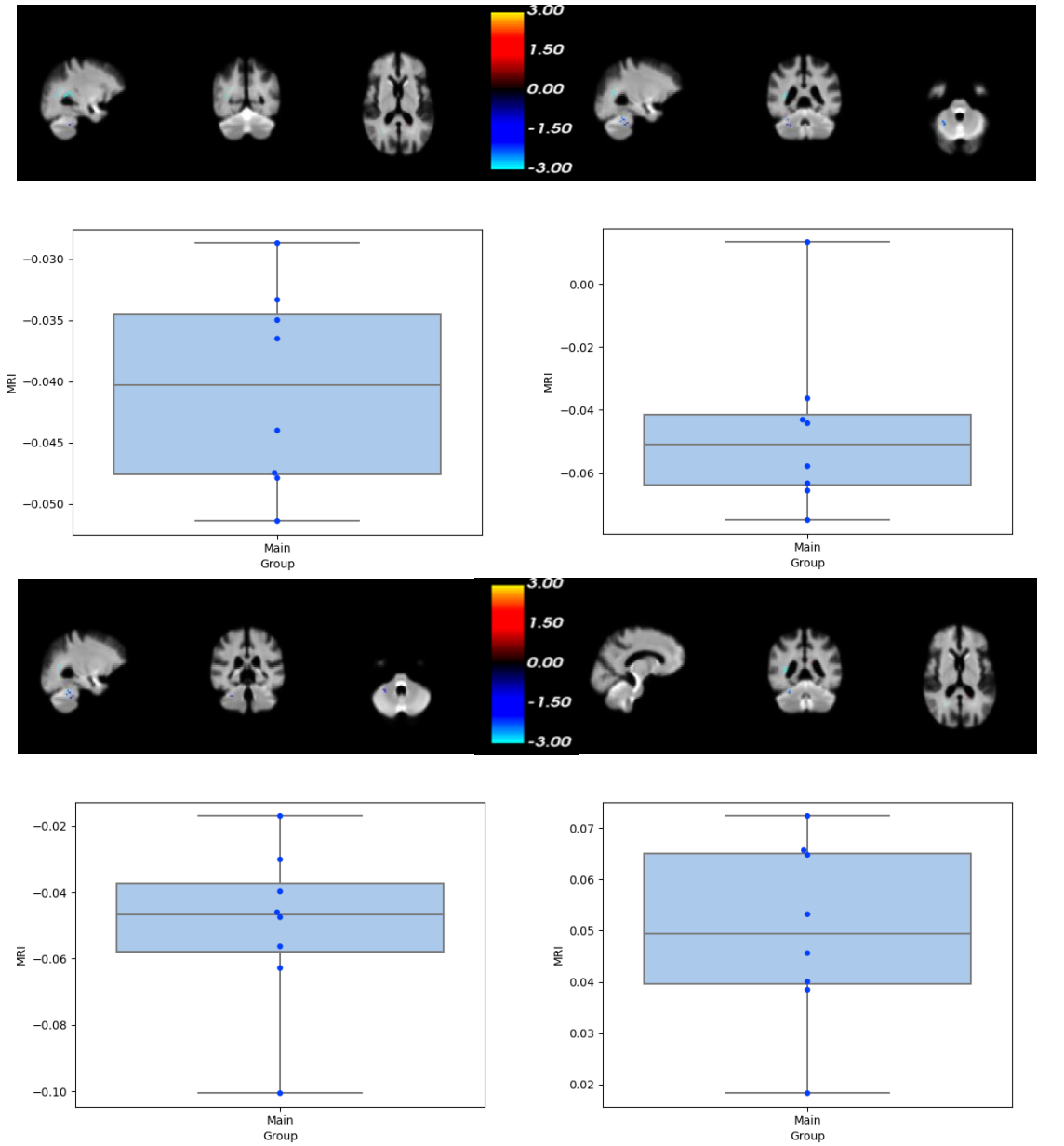

ABBILDUNG 17: Untersuchung der Differenzen der **FA-Werte der Kontrollgruppe**. Y-Achsen: FA. Oben links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00008. Size: 44.0 Voxel. Oben rechts: Cluster 2 mit signifikant niedrigeren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.0035. Size: 16.0 Voxel. Unten links: Cluster: 3 mit signifikant niedrigeren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.02008. Size: 13.0 Voxel. Unten rechts: Cluster 1 mit signifikant höheren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.03808. Size: 12.0 Voxel.

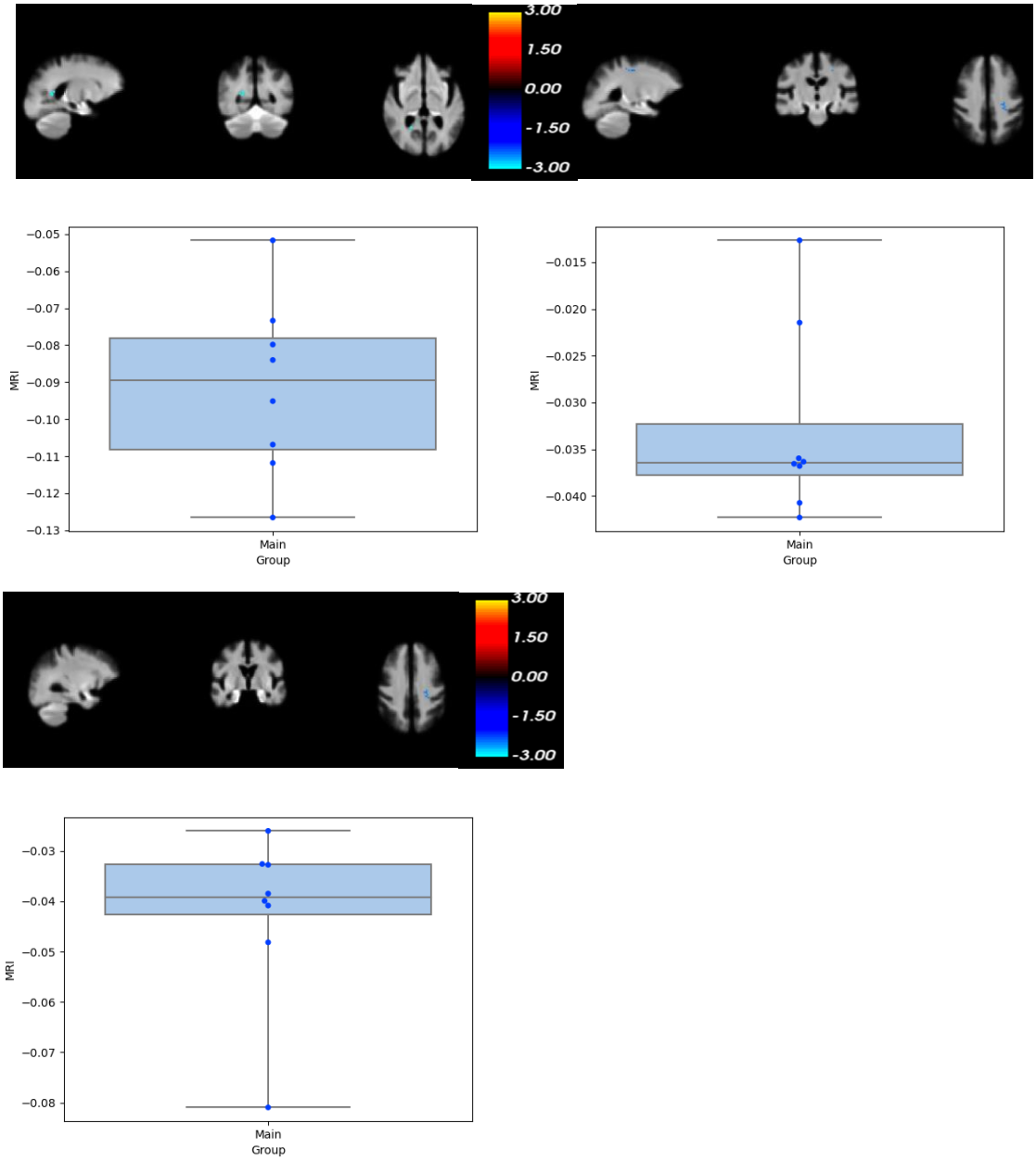

ABBILDUNG 18: Untersuchung der Differenzen der **AD-Werte der Kontrollgruppe**. Y-Achsen: AD. Oben links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren AD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00008. Size: 32.0 Voxel. Oben rechts: Cluster 2 mit signifikant niedrigeren AD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00317. Size: 17.0 Voxel. Unten links: Cluster 3 mit signifikant niedrigeren AD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.0485. Size: 12.0 Voxel.

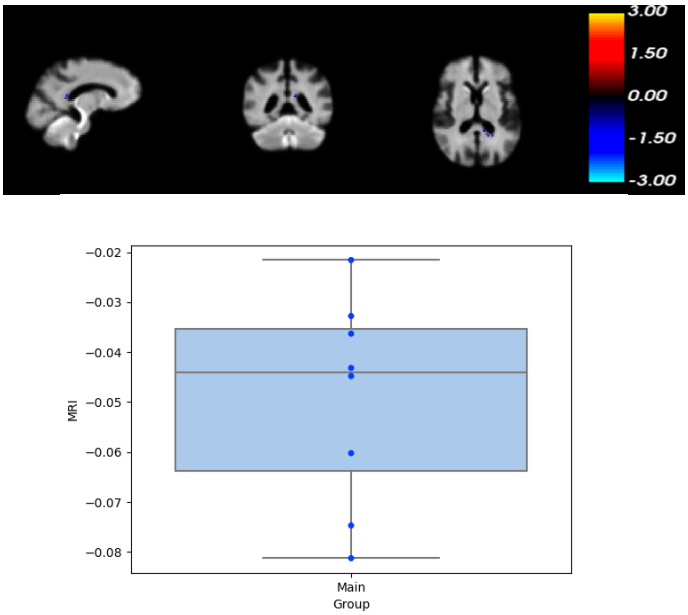

ABBILDUNG 19: Untersuchung der Differenzen der **RD-Werte der Kontrollgruppe**. Y-Achse: RD. Cluster 1 mit signifikant niedrigeren RD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.009. Size: 13.0 Voxel.

5.2.4 VERGLEICH DER OPTIFAST®- UND DER MAGENBYPASS-GRUPPE

Im direkten Vergleich der zeitlichen Veränderungen der beiden Interventionsgruppen miteinander, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der fraktionalen Anisotropie im Pedunculus cerebellaris medius links, welcher eine direkte Faserverbindung vom Pons zum Kleinhirn darstellt (Abbildung 20). In der Magenbypass-Gruppe hat die FA signifikant zugenommen, während sich in der OPTIFAST®-Gruppe keine Änderung darstellte.

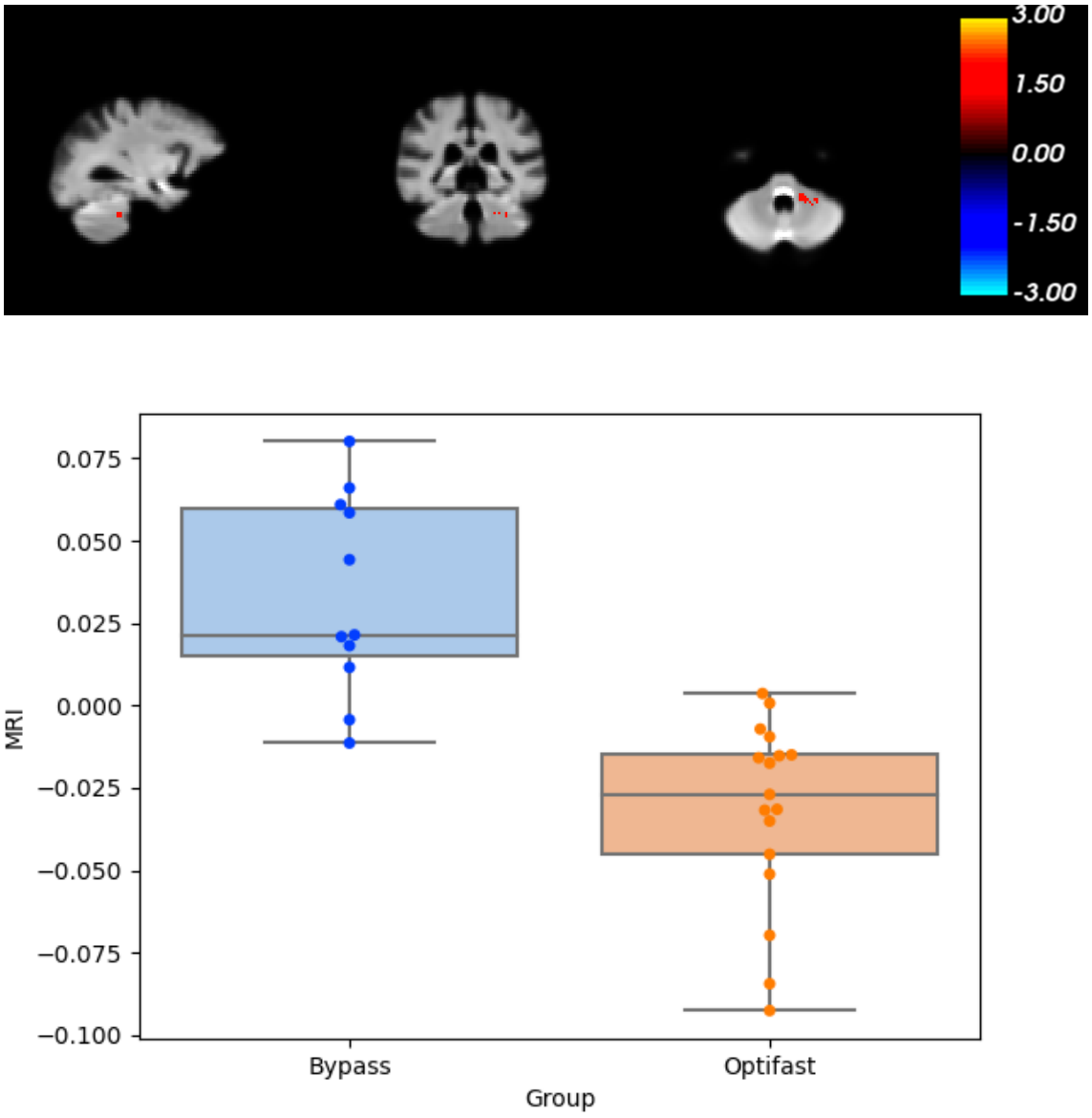

ABBILDUNG 20: Untersuchung der Differenzen der **FA-Werte der Bypass- und OPTIFAST®-Gruppe**. Y-Achse: FA. Cluster 1 mit signifikant größeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur OPTIFAST®-Gruppe. CWP: 0.00875. Size: 23.0 Voxel.

5.2.5 VERGLEICH DER MAGENBYPASS-GRUPPE MIT DER KONTROLLGRUPPE

Der Vergleich der Magenbypass-Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigte eine signifikante Zunahme der AD nach erfolgter Bypassoperation im Precuneus rechts (Abbildung 21).
Ein negativer Cluster, d. h. eine signifikante Abnahme der FA fand sich in der Bypassgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Gyrus frontalis rechts und Gyrus paracingularis sowie im Operculum (zentral und parietal) und Gyrus postcentralis links (Abbildung 22).

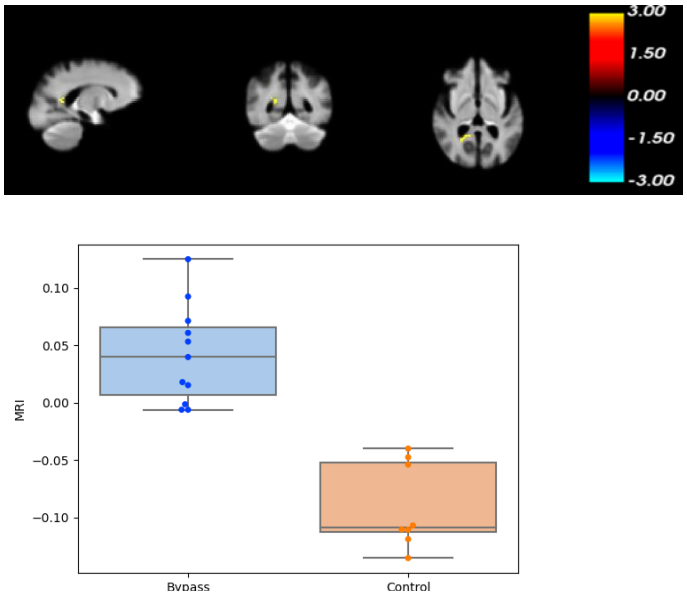

ABBILDUNG 21: Untersuchung der Differenzen der **AD-Werte der Bypass- und Kontrollgruppe**. Y-Achse: AD. Cluster 1 mit signifikant größeren AD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00008. Size: 39.0 Voxel.

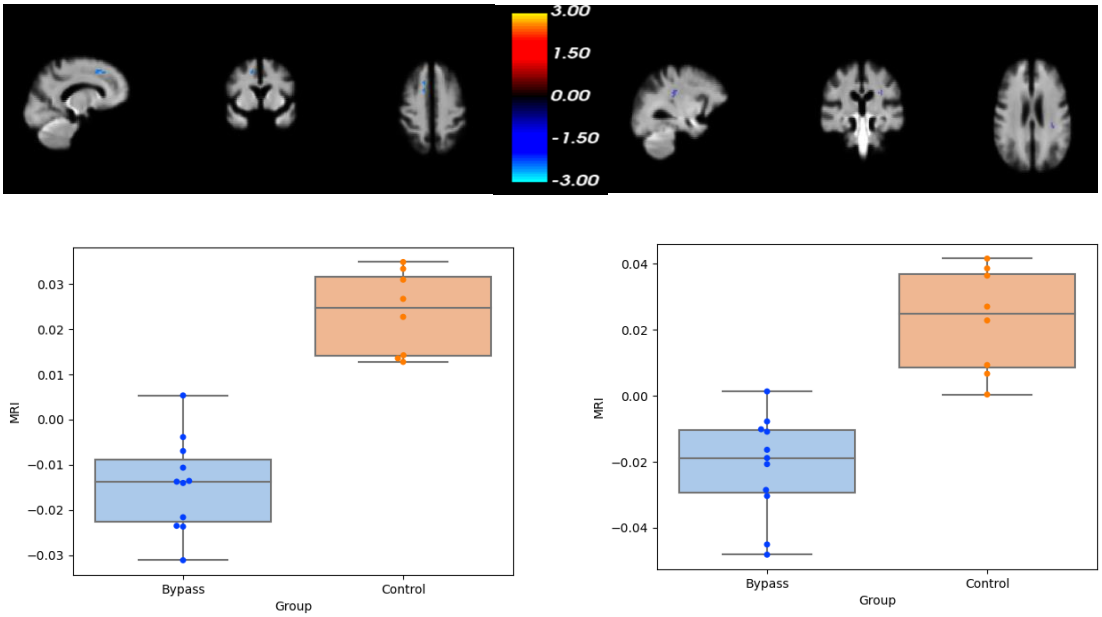

ABBILDUNG 22: Links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren **FA-Werten** von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von **Bypass- zur Kontrollgruppe**. CWP: 0.00317. Size: 23.0 Voxel. Rechts: Cluster 2 mit signifikant niedrigeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.025. Size: 18.0 Voxel. Y-Achse: FA.

5.2.6 VERGLEICH DER OPTIFAST®-GRUPPE MIT DER KONTROLLGRUPPE

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde in der OPTIFAST®-Gruppe eine Zunahme der AD im Precuneus rechts von Zeitpunkt T0 zu T1 registriert (Abbildung 23).

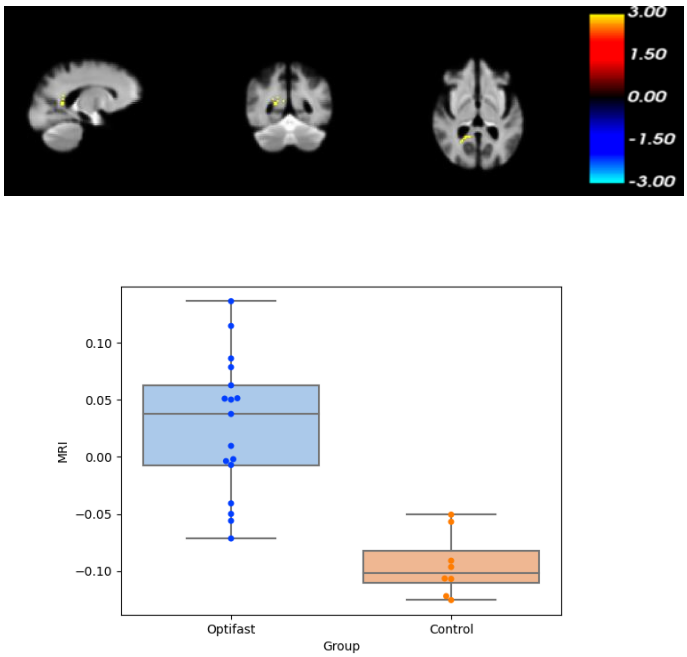

ABBILDUNG 23: Untersuchung der Differenzen der **AD-Werte der OPTIFAST®- und Kontrollgruppe**. Y-Achse: AD. Cluster 1 mit signifikant größeren AD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00008. Size: 34.0 Voxel.

Es fanden sich in der OPTIFAST®-Gruppe verringerte Werte der FA im Gyrus cinguli pars posterior links bzw. Corpus callosum. Positive Cluster mit einer Erhöhung der FA waren in der OPTIFAST®-Gruppe im Gyrus angularis und Cortex occipitalis lateralis rechts sowie in der Capsula interna links auszumachen (Abbildung 24).

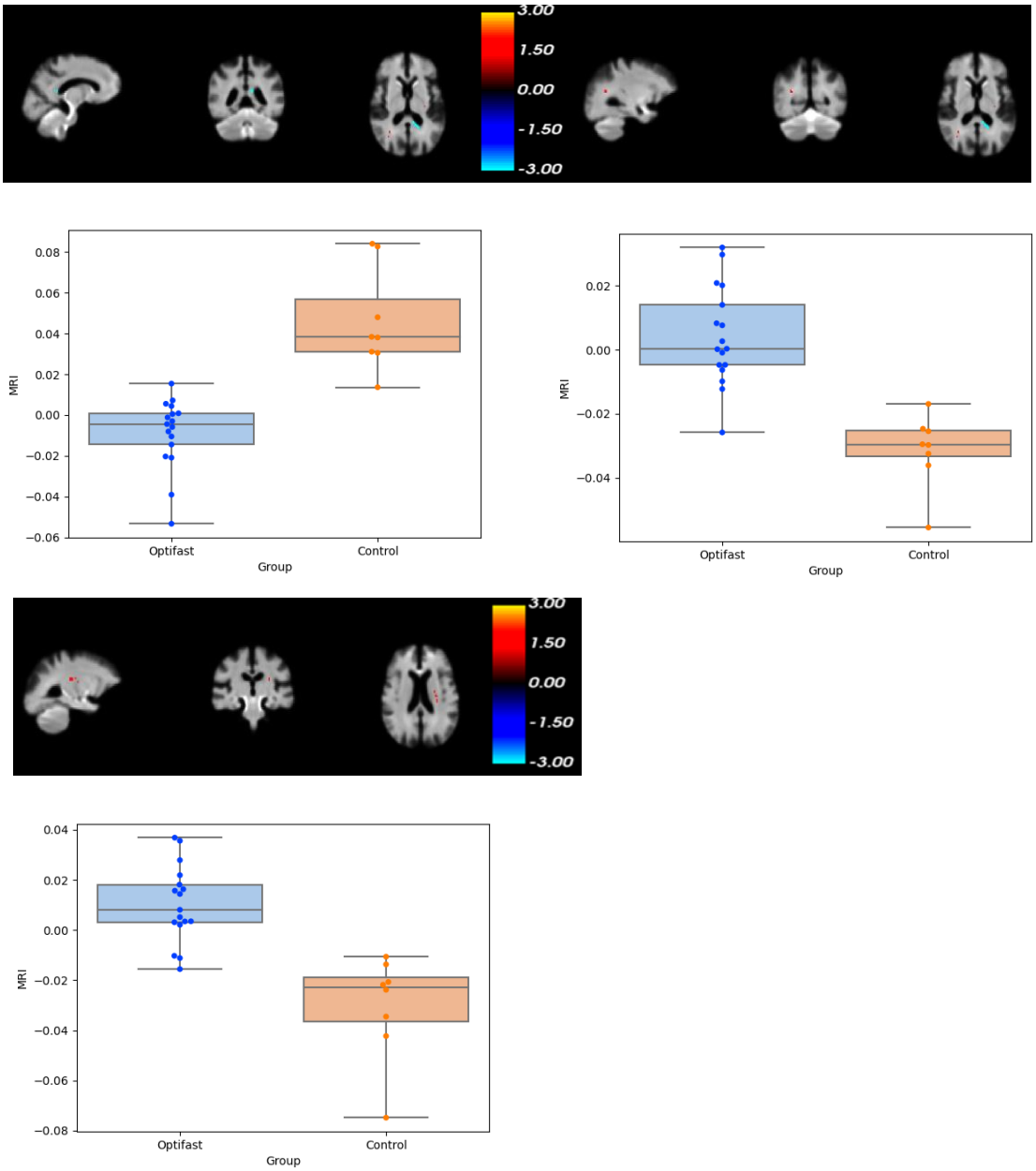

ABBILDUNG 24: Untersuchung der Differenzen der **FA-Werte der OPTIFAST®- und Kontrollgruppe**. Y-Achse: FA. Oben links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.0005. Size: 25.0 Voxel. Oben rechts: Cluster 1 mit signifikant höheren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.01125. Size: 18.0 Voxel. Unten links: Cluster 2 mit signifikant höheren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.01125. Size: 18.0 Voxel.

Die RD zeigte sich bei der OPTIFAST®-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe über die Zeit signifikant vermindert im Planum temporale und der Capsula interna links. Eine Erhöhung der RD war bei der OPTIFAST®-Gruppe im Corpus callosum links zu verzeichnen (Abbildung 25).

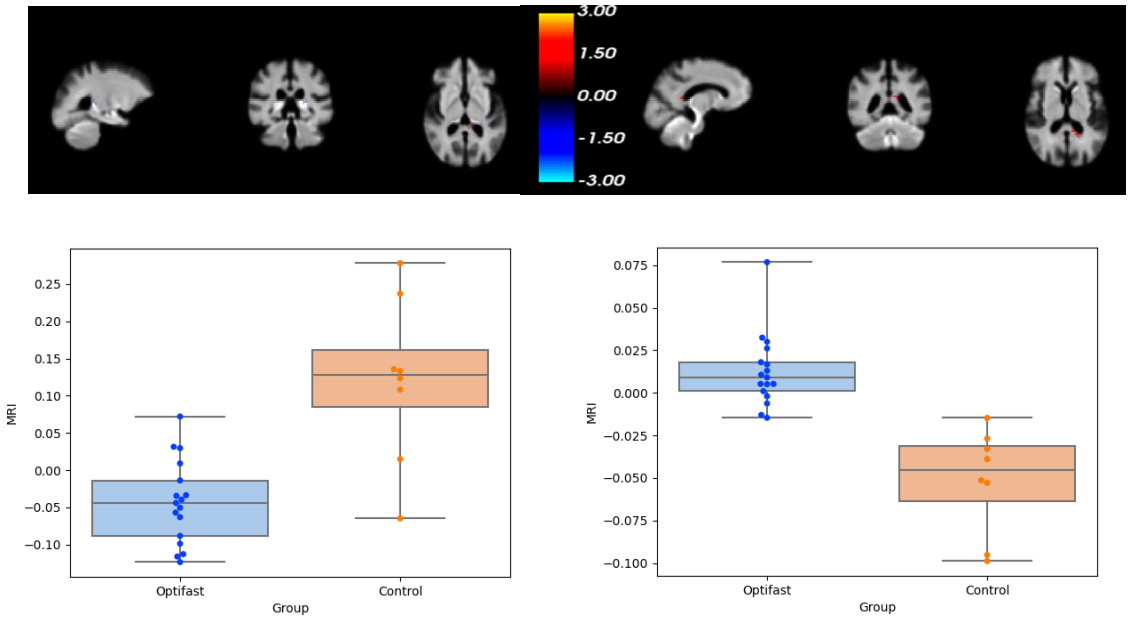

ABBILDUNG 25: Untersuchung der Differenzen der **RD-Werte der OPTIFAST®- und Kontrollgruppe**. Y-Achse: RD. Links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren RD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.029. Size: 16.0 Voxel. Rechts: Cluster 1 mit signifikant höheren RD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00817. Size: 19.0 Voxel.

5.2.7 Ergebnistabellen aus den DTI-Messungen

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die signifikanten Ergebnisse aus den DTI-Messungen zusammen.

Gruppe	Parameter	Cluster	Lokalisation	Clusterwise p-Wert	Volumen in mm³	MNI 152-Koordinaten		
						X	Y	Z
Bypass								
	Fraktionale Anisotropie (FA)	Positiver Cluster 1	Pons beidseits, Pyramidenbahn links und rechts	0,00108	288	61	55	17
		Positiver Cluster 2	Lobus posterior cerebelli links	0,01450	211	46	45	14
	Radiale Diffusivität (RD)	Negativer Cluster 1	Pons beidseits, Pyramidenbahn links und rechts	0,00308	307	61	55	17
Kontrolle								
	Fraktionale Anisotropie (FA)	Negativer Cluster 1	Weiße Substanz rechts cerebral, Radiatio optica rechts	0,00008	422	78	37	34
		Negativer Cluster 2	Lobus posterior cerebelli rechts	0,00350	153	77	44	16
		Negativer Cluster 3	Lobus posterior cerebelli rechts	0,02008	125	77	47	14
		Positiver Cluster 1	Weiße Substanz links cerebral, Corpus callosum links, Gyrus cinguli pars posterior links	0,03808	115	58	43	34
	Axiale Diffusivität (AD)	Negativer Cluster 1	Corpus callosum, Forceps major rechts	0,00008	307	73	38	30
		Negativer Cluster 2	Gyrus praecentralis links	0,00317	163	52	56	45
		Negativer	Gyrus frontalis	0,04850	115	78	62	45

		Cluster 3	medius rechts, Fasciculus longitudinalis superior rechts					
	Radiale Diffusivität (RD)	Negativer Cluster 1	Weiße Substanz links cerebral, Corpus callosum links, Gyrus cinguli pars posterior links	0,00900	125	58	43	34

TABELLE 6: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der FA, RD und AD in der Bypass- und Kontrollgruppe

Gruppen-vergleich	Parameter	Cluster	Lokalisation	Clusterwise p-Wert	Volumen in mm^3	MNI 152-Koordinaten		
						X	**Y**	**Z**
Bypass vs. Optifast®								
	Fraktionale Anisotropie (FA)	Positiver Cluster 1	Pedunculus cerebellaris medius links	0,00875	221	49	47	14
Bypass vs. Kontrolle								
	Fraktionale Anisotropie (FA)	Negativer Cluster 1	Weiße Substanz rechts cerebral, Gyrus frontalis, Gyrus paracingularis	0,00317	221	70	70	47
		Negativer Cluster 2	Weiße Substanz links cerebral, Gyrus postcentralis links	0,02467	173	49	52	40
	Axiale Diffusivität (AD)	Positiver Cluster 1	Praecuneus rechts, Corpus callosum Forceps major rechts	0,00008	374	72	39	31
Optifast® vs. Kontrolle								
	Fraktionale Anisotropie	Negativer Cluster 1	Gyrus cinguli pars posterior	0,00050	240	58	43	34

	(FA)		links, Corpus callosum links					
		Positiver Cluster 1	Weiße Substanz rechts cerebral, Radiatio optica rechts, Corpus callosum rechts	0,01125	173	78	37	34
		Positiver Cluster 2	Capsula interna links, Pyramidenbahn links	0,01125	173	51	54	37
	Axiale Diffusivität (AD)	Positiver Cluster 1	Praecuneus rechts, Corpus callosum Forceps major rechts	0,00008	326	72	39	31
	Radiale Diffusivität (RD)	Negativer Cluster 1	Capsula interna links	0,02942	154	52	48	32
		Positiver Cluster 1	Gyrus cinguli pars posterior links, Corpus callosum links	0,00817	182	58	43	34

TABELLE 7: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der FA, AD und RD aus den Gruppenvergleichen

5.3 VOLUMENVERÄNDERUNGEN DER GRAUEN UND WEIßEN SUBSTANZ

Zur Bestimmung einer Volumenänderung von grauer und weißer Hirnsubstanz von Zeitpunkt T0 zu T1, wurde eine Auswertung der Volumenberechnung mittels T-Test aus den MPRAGE-Scans durchgeführt. Diese erfolgte jeweils für die subcorticalen Strukturen (aseg), die weiße Substanz (wmparc) und den Cortex (lh und rh aparc). Die signifikanten p-Werte < 0,05 wurden in einem zweiten Schritt für multiples Testen durch die Benjamini Hochberg Prozedur korrigiert. Hiernach zeigten sich Unterschiede in der Magenbypass- sowie in der OPTIFAST®-Gruppe.

Eine Zunahme der weißen Substanz konnte über den Untersuchungszeitraum nach erfolgter Operation pericalcarin in der linken Hemisphäre nachgewiesen werden (Abbildung 26). Die graue Substanz hatte in der Bypassgruppe zum Zeitpunkt T1 im Bereich der linken Hemisphäre inferiorparietal zugenommen (Abbildung 27); linksseitig im rostralen Gyrus frontalis medius hingegen abgenommen (Abbildung 28).

In der OPTIFAST®-Gruppe zeigte sich eine signifikante Abnahme der grauen Substanz im rechten Nucleus accumbens (Abbildung 29).

In der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Volumenänderungen detektiert werden.

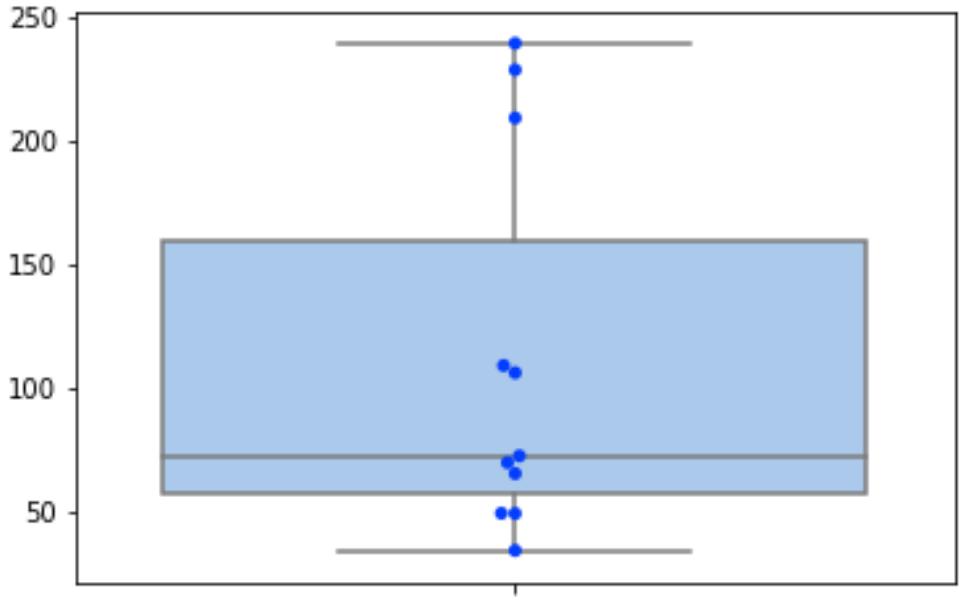

ABBILDUNG 26: Untersuchung der Differenzen der **Volumen-Werte der Bypass-Gruppe**. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant höhere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) in der weißen Substanz pericalcarin links. Korrigierter P-Wert: 0.04396.

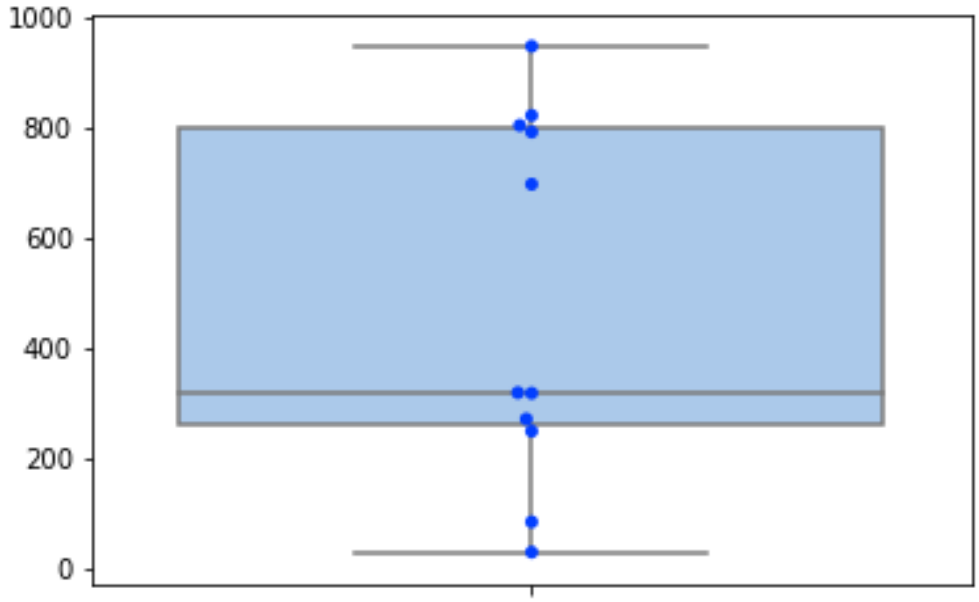

ABBILDUNG 27: Untersuchung der Differenzen der **Volumen-Werte der Bypass-Gruppe**. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant höhere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) in der grauen Substanz inferiorpartietal links. Korrigierter P-Wert: 0.02257.

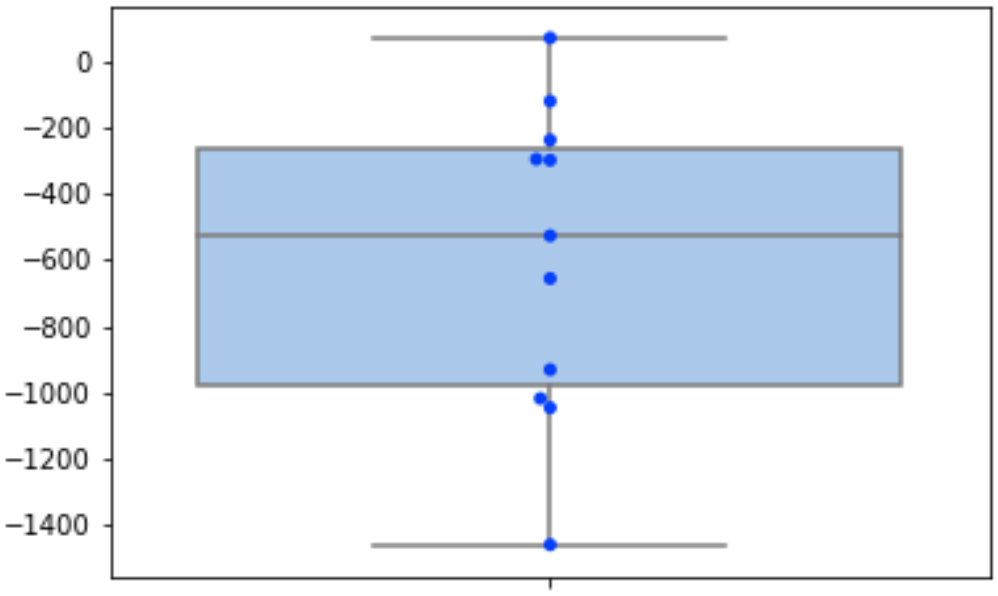

ABBILDUNG 28: Untersuchung der Differenzen der **Volumen-Werte der Bypass-Gruppe**. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant niedrigere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) im rostralen Gyrus frontalis medius links. Korrigierter P-Wert: 0.03289.

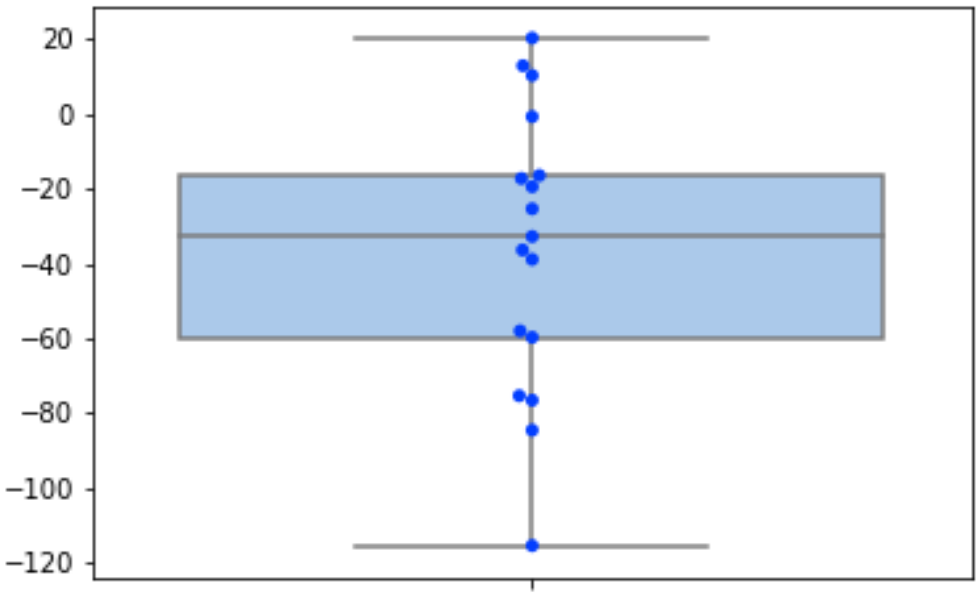

ABBILDUNG 29: Untersuchung der Differenzen der **Volumen-Werte der OPTIFAST®-Gruppe**. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant niedrigere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) im rechten Nucleus accumbens. Korrigierter P-Wert: 0.03328.

5.3.1 ERGEBNISTABELLE AUS DEN VOLUMENBERECHNUNGEN

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der Volumenänderung zusammen.

Gruppe	Parameter	Veränderung von T0 zu T1	Lokalisation	p-Wert	Korrigierter p-Wert (Alpha 0,05)
Bypass					
	Volumen in mm³	Zunahme	Weiße Substanz, pericalcarin links	0,00065	0,04396
		Zunahme	Graue Substanz, Lobulus parietalis inferior links	0,00066	0,02257
		Abnahme	Graue Substanz, rostraler Gyrus frontalis medius links	0,00193	0,03289
Optifast®					
	Volumen in mm³	Abnahme	Nucleus accumbens rechts	0,00119	0,03328

TABELLE 8: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der Volumenänderung in der Bypass- und OPTIFAST®-Gruppe

6 DISKUSSION

Gegenstand dieser Arbeit und der zugrundeliegenden Studie ist das Herausstellen von mikrostrukturellen Hirnveränderungen nach einer Gewichtsreduktion durch ein Diätprogramm versus durch die operative Anlage eines Roux-en-Y Magenbypasses. Hierfür wurde die Diffusionstensorbildgebung als Methode gewählt.

6.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Mittels der Diffusionstensorbildgebung konnten signifikante Unterschiede in den untersuchten Gehirnstrukturen nachgewiesen werden. In der Magenbypass-Gruppe zeigten sich zum einen eine Zunahme der fraktionalen Anisotropie vom Zeitpunkt T0 zu T1 beidseits im Hirnstamm im Bereich des Pons und der Pyramidenbahn sowie im Kleinhirn (Lobus posterior) linksseitig. Des Weiteren fand sich eine signifikante Erniedrigung der radialen Diffusivität zwischen den beiden getesteten Zeitpunkten im Bereich des Hirnstamms. Die erhöhte FA in Zusammenhang mit der erniedrigten RD im Hirnstamm spricht für eine stärkere Ausprägung der Nervenfasern bzw. der weißen Substanz im Sinne einer besseren Faserintegrität, -gerichtetheit und Myelinisierung nach einer Gewichtsabnahme durch einen operativen Magenbypass.

Im Gegensatz hierzu wurden in der Diät-Gruppe keine signifikanten Veränderungen registriert.

Im direkten Vergleich von Magenbypass- und OPTIFAST®-Gruppe ergab sich eine signifikante Zunahme der Gerichtetheit der weißen Substanz im Pedunculus cerebellaris medius links, der eine direkte Verbindung zwischen Cerebellum und Pons darstellt, nach erfolgter Bypass-Operation, nicht jedoch nach einer diätetischen Gewichtsreduktion.

Die Ergebnisse in der Kontrollgruppe zeigten zwischen den Untersuchungszeitpunkten signifikante Veränderungen sowohl der fraktionalen Anisotropie sowie der axialen und der radialen Diffusivität, jeweils einseitig in unterschiedlichen Arealen der weißen Substanz. Hierbei zeigten sich zum Bespiel eine verringerte FA in den rechtsseitigen Temporalregionen und rechten Cerebellum, wohingegen es in der linken Hemisphäre zu

einer verbesserten Faserintegrität im Gyrus cinguli kam. Die AD war im Corpus callosum rechts, im Gyrus praecentralis links und im Gyrus frontalis medius rechts vermindert. Die RD war im Bereich des Corpus callosum links und des Gyrus cinguli pars posterior links ebenfalls vermindert.
Da die Probanden der Kontrollgruppe über den Untersuchungszeitraum keine relevante Gewichtsveränderung erfahren haben, gingen wir im Vorfeld nicht von einer Veränderung der Hirnstruktur in dieser Gruppe aus. Rückblickend sind die Veränderungen am ehesten als falsch positive Ergebnisse zu werten, da die Kontrollgruppe aufgrund zahlreicher Testabbrüche aus insgesamt nur acht Probanden bestand.
Gruppenvergleiche zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe sind auf Grundlage der zweifelhaften Ergebnisse in der Kontrollgruppe wenig konklusiv und werden daher nicht diskutiert.

Passend zu den mikrostrukturellen Hirnveränderungen, welche nach einer erfolgten Magenbypassoperation mittels DTI nachgewiesen werden konnten, zeigten sich in der Bypass-Gruppe auch signifikante Volumenveränderungen in der grauen und weißen Substanz. Eine Zunahme der weißen Substanz fand sich pericalcarin. Die graue Substanz hat im Lobulus parietalis inferior zugenommen, im rostralen Gyrus frontalis medius hingegen abgenommen.
In der OPTIFAST®-Gruppe fand sich ebenfalls eine signifikante Volumenänderung. Hier hat das Volumen der grauen Substanz im Nucleus accumbens rechtsseitig abgenommen.

6.2 Einordnung der Ergebnisse aus den DTI-Messungen in den Stand der Forschung

Eine verminderte fraktionale Anisotropie und ein vermindertes Volumen von weißer Substanz bei adipösen Probanden konnte im Vorfeld in vielen Studien nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3.1.3.1). Auch die Zunahme des Hirnvolumens und der Cortexdicke nach einer erfolgten Gewichtsreduktion wurden durch verschiedene Arbeitsgruppen beschrieben (siehe Kapitel 3.1.3.2 und 3.1.3.3).

In der hier zugrunde liegenden Studie konnte eine signifikante Zunahme der FA im Hirnstamm und im Kleinhirn sowie eine Abnahme der RD im Hirnstamm nach RYGB nachgewiesen werden. Der Hirnstamm stellt ein Regulationszentrum dar, durch welches alle auf- und absteigenden Bahnen hindurchziehen und viele von ihnen in den dort ansässigen Kerngebieten verschaltet werden. Über die Formatio reticularis werden außerdem lebenswichtige Funktionen wie z. B. die Atmung, der Kreislauf und die Aufmerksamkeit reguliert.
Der Pons, in dem sich in dieser Studie mikrostrukturelle Veränderungen demarkierten, stellt den mittleren Teil des Hirnstamms dar und ist vor allem Teil des motorischen Systems. Die Kerngebiete und Bahnen des Pons sind relevant für die Planung und Steuerung von Bewegungsabläufen. Die Brückenkerne (Ncll. pontis) sind funktionell eng mit dem Kleinhirn verbunden, sodass eine Schädigung der Kerne zu einer ähnlichen Klinik führt wie eine Kleinhirnläsion; hier können Symptome wie Ataxie, verminderter Muskeltonus und Probleme bei der Blickstabilisierung auftreten. Im ventralen Pons verläuft außerdem die Pyramidenbahn; im Falle einer Schädigung kann es hier zu Ausfallserscheinungen im Sinne von Muskelschwächen und Lähmungen kommen (Trepel, 2008:142–145).

Studien schreiben dem Hirnstamm auch eine Rolle in der Nahrungsaufnahme zu. Der Hirnstamm erhält über die Hirnnerven direkte Information aus den sensorischen Organen. Zum Ncl. tractus solitarii gelangen afferente Signale aus dem Verdauungstrakt, insbesondere über Hormone, die zu einem Sättigungsgefühl führen wie Cholecystokinin (Fan *et al.*, 2004), und Hormone, welche appetitsteigernd wirken wie z. B. Ghrelin (Faulconbridge *et al.*, 2003). Der Hirnstamm steht über den Fasciculus longitudinalis posterior in engem Kontakt mit dem übergeordneten Hypothalamus, welcher u. a. über Leptin-Rezeptoren nachweislich an der zentralen Entstehung von Adipositas beteiligt ist (Roth, 2010).

Der Hirnstamm enthält außerdem verschiedene Glukose-sensible Neurone und ist so bei Änderungen des Blutglukosespiegels an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt (Ritter et al., 2000).
US-Forscher beschrieben 2017 ein Appetitzentrum in Zellen der dorsalen Raphe-Kerne, welche über die Produktion der Neurotransmitter GABA und Glutamat die Nahrungsaufnahme von Mäusen steigerten bzw. senkten. Die Aktivierung der

Glutamat-freisetzenden Neurone führte bei adipösen Mäusen zu einer Gewichtsabnahme (Nectow *et al.*, 2017).

In einer anderen Forschungsarbeit wurden mittels DTI vor allem Veränderungen der fraktionalen Anisotropie im Groß- und Zwischenhirn nachgewiesen. Es zeigten sich Zunahmen der FA nach bariatrischer Operation unter anderem im Caudatus, orbitofrontalen Cortex, Corpus callosum, Gyrus frontalis inferior, Hippocampus, Insula, und Capsula externa (Zhang *et al.*, 2016). In diesen Arealen konnten wir nach einer Gewichtsreduktion keine signifikanten Veränderungen der Mikrostruktur verzeichnen.
Eine Zunahme der FA in Bereichen des Hirnstammes ist in der Literatur bislang nicht vorbeschrieben.

Die mikrostrukturelle Veränderung der Hirnstruktur im Bereich des Hirnstammes nach Gewichtsreduktion kann auf eine zentrale Rolle bei der Nahrungsaufnahme bzw. des Sättigungsgefühls hinweisen. Durch die veränderte Nahrungsaufnahme nach RYGB könnte es im Rahmen der neuronalen Plastizität durch die erhöhte Faserintegrität beispielsweise zu einer besseren neuronalen Leitgeschwindigkeit und Verschaltung oder einer größeren Rezeptordichte kommen. Hierdurch könnte sich möglicherweise ein schnelleres zentrales Sättigungsgefühl – wie es auch bei Normalgewichtigen zu finden ist – und dadurch eine kontrollierte Nahrungsaufnahme einstellen. In diesem Fall wäre durch die hirnstrukturelle Veränderung nach Magenbypass eventuell mit einem langfristig besseren Ergebnis bezüglich des Haltens des Gewichts zu rechnen, als bei Menschen, welche diätetisch abnehmen und bei welchen wir keine Änderung der Hirnstruktur nachweisen konnten.
Da im Pons Bewegungsabläufe geplant und gesteuert werden, könnte die verbesserte Faserintegrität auch mit einer sportlichen Veränderung bzw. einer vermehrten Bewegungsaktivität durch ein verändertes Köperbild mit deutlich verringertem BMI nach Gewichtsreduktion korrelieren.

Des Weiteren konnten wir eine Zunahme der FA im Lobus posterior des Kleinhirns nach erfolgter RYGB nachweisen. Der Lobus posterior cerebelli bildet zusammen mit dem Lobus anterior des Kleinhirns das Corpus cerebelli und zählt funktionell zum Pontocerebellum. Dieser Teil des Kleinhirns erhält seine Efferenzen überwiegend aus den Ncll. pontis und steht über den Pons funktionell in enger Beziehung zum Großhirn

(Trepel, 2008:172–173). Er ist vor allem an der Feinmotorik und der Hemmung unwillkürlicher Bewegungen beteiligt. Eine Zunahme der Gerichtetheit der Faserverbindungen in diesem Areal spricht somit ebenfalls für eine Verbesserung der Bewegungsabläufe, insbesondere der Feinabstimmung von willkürlichen Zielbewegungen.

Der Gruppenvergleich von RYGB und OPTIFAST® ergab eine Zunahme der FA im Pedunculus cerebellaris medius (Brachium pontis), welcher einen der drei Kleinhirnstiele darstellt und den Hirnstamm mit dem Kleinhirn verbindet (Trepel, 2008:172). Hier verlaufen Fasern aus den Ncll. pontis in die kontralaterale Kleinhirnhemisphäre. „Man kann diese Fasern als Fortsetzung der kortikopontinen Bahn ansehen, die vom prämotorischen Kortex und anderen Assoziationskortexarealen vor allem des Frontal- und Temporallappens, aber auch vom motorischen Kortex ihren Ursprung nimmt.“ (Trepel, 2008:180) Das Cerebellum erhält so die im Großhirn entstandenen Bewegungsentwürfe, welche im Anschluss koordiniert werden sollen. Die hier von uns beobachteten Veränderung lassen wiederum auf eine Verbesserung der Abstimmung von Bewegungsabläufen nach erfolgter Gewichtsabnahme nach einer Magenbypassoperation, nicht jedoch nach der OPTIFAST®-Diät, schließen.

Bei allen von uns erhobenen Ergebnissen aus den DTI-Messungen stellt sich die Frage, warum keine signifikanten hirnstrukturellen Veränderungen in der OPTIFAST®-Gruppe beobachtet werden konnten. Im Schnitt startete die Magenbypass-Gruppe mit einem Ausgangsgewicht von 152,2 kg und einem BMI von 50,8 kg/m². Die OPTIFAST®-Gruppe war zu Beginn mit einem Gewicht von 121,4 kg und einem BMI von 40,9 kg/m² leichter. In beiden Gruppen kam es nach der Intervention zu einer deutlichen Gewichtsabnahme von durchschnittlich 35,6 kg in der Operationsgruppe und 23,4 kg in der Diätgruppe.

Die Art der Gewichtsreduktion unterschied sich eklatant. Nach erfolgter RYGB werden große Teile des Verdauungstraktes (Restmagen, Duodenum und Teile des Jejunums) umgangen und kommen nicht mit dem Nahrungsbrei in Kontakt.

Es wurde in zahlreichen Studien beschrieben, dass es nach einer Magenbypassoperation zu veränderten Hormonausschüttungen insbesondere von Leptin, Ghrelin sowie GLP-1 und Peptid YY kommt (Beckman *et al.*, 2010; Nakazato *et al.*, 2001; Asakawa *et al.*,

2001). GLP-1 wird in den neuroendokrinen Zellen des Ileums und Kolons gebildet und bewirkt unter anderem durch die Bindung an Rezeptoren der Area postrema im Hirnstamm und der Medulla oblongata ein verstärktes Sättigungsgefühl und eine Reduktion von Hunger. Ghrelin ist hingegen ein appetitstimulierendes Hormon, welches vor allem in den Belegzellen des Magenfundus gebildet wird. Durch eine Aktivierung von Neuronen in Kerngebieten des Hypothalamus, u. a. des Nucleus arcuatus, führt es zu einer Sekretion von anabolisch wirkenden Neuropeptiden (Neuropeptid Y, AgRP) und konsekutiv zur gesteigerten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme; weiterhin wird der Energieumsatz sowie der Fettstoffwechsel gesenkt (Nakazato *et al.*, 2001; Asakawa *et al.*, 2001). Nach RYGB zeigten sich GLP-1 und Peptid YY erhöht, Ghrelin hingegen signifikant vermindert im Vergleich zu Normgewichtigen, Übergewichtigen aber auch im Vergleich zu Personen, welche eine Gewichtsreduktion mittels Diät oder durch eine andere Operationsmethode herbeigeführt haben (Beckman *et al.*, 2010).
Die veränderten Hormonkonzentrationen nach erfolgter Magenbypass-Operation könnten dementsprechend eine Erklärung für die veränderte Mikrostruktur im Gehirn in dieser Probandengruppe sein.

6.3 Einordnung der Ergebnisse aus der Volumenberechnung in den Stand der Forschung

In den Volumenberechnungen von grauer und weißer Substanz ergaben sich signifikante Ergebnisse in der RYGB-Gruppe. Es zeigte sich eine Zunahme der weißen Substanz pericalcarin. Der Sulcus calcarinus teilt die mediale Fläche des Okzipitallappens horizontal in zwei Hälften. Beidseits an seinen Wänden ist die primäre Sehrinde lokalisiert (Trepel, 2008:218). Die primäre Sehrinde entspricht dem Brodmann-Areal 17 und wird aufgrund eines in der grauen Substanz bereits makroskopisch sichtbaren weißen Streifens auch Area striata genannt. In dieser Region werden auch bei neurodegenerativen Erkrankungen oft Veränderungen detektiert. Aufgabe des primären visuellen Kortex ist das Bewusstwerden der visuellen Impulse aus der Retina. Die Interpretation der visuellen Wahrnehmung erfolgt hier jedoch noch nicht (Trepel, 2008:258).
Eine Zunahme der weißen Substanz unter anderem occipital nach einer Gewichtsabnahme konnte ebenfalls in anderen Studien nachgewiesen werden (Tuulari *et al.*, 2016).

Die graue Substanz hatte in der RYGB-Gruppe zum Zeitpunkt T1 im Bereich des linken Lobulus parietalis inferior zugenommen, linksseitig im Gyrus frontalis medius hingegen abgenommen.

Der Lobulus parietalis inferior ist als Teil des Parietallappens durch den Sulcus postcentralis und durch den Sulcus intraparietalis begrenzt und enthält den Gyrus angularis sowie den Gyrus supramarginalis (Trepel, 2008:216–217). Der Lobus parietalis inferior spielt eine Rolle beim Umgang mit Zahlen („mathematischer Kortex“ im Sulcus intraparietalis), sowie bei der Verknüpfung visueller Impulse mit sprachlichen Begriffen, also beim Lesen, Schreiben und Sprechen (Gyrus angularis und supramarginalis der linken Hemisphäre) (Trepel, 2008:254–255).

Eine Zunahme der grauen Substanz in diesem Bereich spricht für eine verbesserte Kognition bezüglich der Sprache und des Rechnens. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse früherer Studien (Hassenstab *et al.*, 2012; Erickson *et al.*, 2011; Colcombe *et al.*, 2006; Prehn *et al.*, 2017).

Ein verringertes Volumen der grauen Substanz im Gyrus frontalis medius nach der Gewichtsreduktion durch den Magenbypass war im Vorfeld nicht zu erwarten. Das Frontalhirn ist an einer Vielzahl kognitiver Prozesse, insbesondere mit exekutiver Funktion, beteiligt. Der rostrale Anteil des Gyrus frontalis medius gehört zum präfrontalen Kortex, welcher eine große Rolle in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses spielt (Trepel, 2008:249). Außerdem werden diesem Hirnareal „höhere soziale, psychische und geistige Leistungen“ zugeschrieben, welche ethisches und planerisches Denken sowie die Handlungsmotivation umfassen (Trepel, 2008:249–250). Läsionen und Funktionseinschränkungen in diesem Bereich führen zu Persönlichkeitsveränderungen, verminderter kognitiver Fähigkeit, Verlangsamung oder Enthemmung (Trepel, 2008:250).

Liu et al. haben in ihrem Forschungsprojekt eine Zunahme der Cortexdicke im Gyrus frontalis medius einen Monat nach bariatrischer Operation beschrieben (Liu *et al.*, 2019).

Eine weitere Studie zeigte eine positive Korrelation zwischen einer erhöhten Cortexdicke im rostralen Gyrus frontalis medius und dem Auftreten von depressiven Symptomen und der subjektiven vermehrten Stresswahrnehmung (Michalski, 2016).

Führt man diesen Gedanken weiter, könnte ein vermindertes Volumen der grauen Substanz in diesem Bereich, wie wir es nach mindestens drei Monaten festgestellt

haben, auf ein verringertes Stresslevel und weniger depressive Verstimmung aufgrund bzw. nach der Gewichtsreduktion hinweisen.

In der OPTIFAST®-Gruppe konnte ebenfalls eine Volumenänderung nachgewiesen werden. Hier zeigte sich eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz im Ncl. accumbens rechts. Der Nucleus accumbens ist Teil des Striatums, an dem Nucleus caudatus und Putamen zusammenlaufen. Er weist intensive afferente Faserverbindungen zum limbischen System auf und spielt eine entscheidende Rolle bei der Umsetzung von „Motivation in Aktion“ (Trepel, 2008:225). Eine Volumenreduktion im Nucleus accumbens ist vergesellschaftet mit dem Auftreten von Depressionen und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Chorea Huntington (Bayassi-Jakowicka *et al.,* 2022). Die Volumenabnahme im rechten Ncl. accumbens in der OPTIFAST®-Gruppe stellt ein unerwartetes Ergebnis dar, da eigentlich mit einem Rückgang von depressiven Verstimmungen und kognitiven Erkrankungen insbesondere M. Alzheimer nach einer Gewichtsreduktion ausgegangen wird.

6.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend sollte die Methode der Gewichtsreduktion gefunden werden, die hirnstrukturell und kognitiv das beste Outcome für den adipösen Menschen mit sich bringt.
In Bezug auf die hier durchgeführte Studie, die DTI-Messungen und Volumenberechnungen der grauen und weißen Substanz, kann der Schluss gezogen werden, dass die Gewichtsabnahme durch einen RYGB, hinsichtlich der anatomischen Korrelate im Gehirn, der interdisziplinär betreuten Diät überlegen ist. Dies gilt für den untersuchten Zeitraum von durchschnittlich 180 Tagen (mittlerer T1-Zeitpunkt in der OPTIFAST®-Gruppe: 160 Tage; in der Bypass-Gruppe: 235 Tage). Ob sich nach dieser Zeit auch signifikante Veränderungen bei den Probanden der OPTIFAST®-Gruppe einstellen oder die bei RYGB-Probanden erfassten Veränderungen auch langfristig bestehen bleiben, lässt sich in diesem Studiendesign nicht beurteilen.

Hinsichtlich der anatomischen Hirnveränderungen nach der Gewichtsreduktion durch einen Magenbypass, konnten wir eine höhere Faserintegrität, -gerichtetheit und Myelinisierung in zentralen Strukturen nachweisen, welche verantwortlich für

Bewegungsabläufe sind und eine Rolle bei der Nahrungsaufnahme spielen. Es fanden sich zudem ausgeprägtere Volumina von grauer und weißer Substanz in Hirnarealen, die maßgeblich beteiligt sind an der Sprache, dem Rechnen, Schreiben und der Aufnahme und Verarbeitung visueller Reize. Eine Abnahme der grauen Substanz im rostralen Gyrus frontalis medius könnte zudem mit einem geringeren Auftreten von Depressionen und einer verminderten Stresswahrnehmung vergesellschaftet sein. All diese signifikanten Ergebnisse fanden sich in der Diätgruppe nicht. Die erfasste Volumenreduktion im Ncl. accumbens in der OPTIFAST®-Gruppe ist hingegen sogar vergesellschaftet mit dem Auftreten von Depressionen und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie M. Alzheimer. Diese Ergebnisse sollten in weiteren longitudinalen Studien mit einer größeren Probandenzahl über einen längeren Zeitraum überprüft werden.

Ob die anatomische Strukturveränderung nach RYGB auch ein Korrelat im kognitiven Profil der Probanden findet, muss ebenfalls in einer weiterführenden Arbeit unter Einbeziehung der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen geklärt werden.

Die Diffusion Tensor Bildgebung (DTI) stellte sich als geeignete Methode zur Darstellung der genannten anatomischen Veränderungen dar. Kritisch betrachtet werden muss jedoch die Größe der einzelnen Probandengruppen, welche sich im Einzelnen deutlich voneinander unterschieden. Falsch positive Ergebnisse in der Kontrollgruppe sind womöglich durch die niedrige Probandenanzahl zustande gekommen. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander zu schaffen, sollte in einem zukünftigen Studiendesign ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden, auch um die Probanden bezüglich des Geschlechtes und des Alters besser matchen zu können.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Adipositas handelt sich um eine chronische Erkrankung, welche mit diversen Komorbiditäten vergesellschaftet ist. Unter anderem sind strukturelle Veränderungen der Hirnsubstanz sowie eine verminderte kognitive Leistung bei Menschen mit einem erhöhten Body Mass Index vorbeschrieben. Zudem konnten bereits Verbesserungen der Mikrostruktur des Hirngewebes nach erfolgter Sleeve Gastrektomie nachgewiesen werden.

Gegenstand der von uns durchgeführten Beobachtungsstudie war es, den Effekt von unterschiedlichen Formen der Gewichtsreduktion auf die verschiedenen Dimensionen kognitiver Funktionen zu untersuchen. Hierzu wurden Adipositaspatienten, die sich erfolgreich einer Roux-en-Y Magenbypass-Operation (RYGB) oder dem Diätprogramm OPTIFAST®52 unterzogen, sowohl neuropsychologisch als auch hirnmorphologisch-bildgebend untersucht.
Das Thema dieser Dissertation war die longitudinale Betrachtung der Hirnstruktur mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI). Es wurde untersucht, ob sich bei den genannten Methoden zur Gewichtsreduktion Veränderungen der Hirnstruktur mittels DTI nachweisen lassen und ob sich im direkten Vergleich eine der Methoden als wirkungsvoller darstellt.

In die Studie wurden adipöse Probanden mit einem BMI > 25 kg/m² im Alter zwischen 18-75 Jahren eingeschlossen und je nach durchgeführter Intervention der OPTIFAST®- (n=17), Magenbypass- (n=11) oder Kontrollgruppe (n=8) zugeordnet. Die Probanden wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht – vor (T0) und mindestens 3 Monate nach der geplanten Intervention (T1). Die Untersuchung umfasste zu jedem Zeitpunkt eine Anamnese, neuropsychologische Testungen sowie eine strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels; hier wurden T1-gewichtete Bilder mithilfe einer 3D MPRAGE-Sequenz sowie Diffusionsmessungen mittels Single Shot Echo Planar Imaging (EPI) aufgenommen. Anschließend wurden die Scans auf mikrostrukturelle Veränderungen innerhalb der Gruppen und im Gruppenvergleich untersucht. Als nachweisliche Marker für eine axonale Integrität und Myelinisierung dienten die fraktionale Anisotropie (FA), sowie die axiale (AD) und radiale Diffusivität

(RD). Außerdem wurde eine Volumenberechnung von grauer und weißer Substanz durchgeführt.

Mittels DTI konnte eine signifikante Zunahme der FA im Hirnstamm und Cerebellum sowie eine Abnahme der RD nach RYGB im Hirnstamm nachgewiesen werden. Die Volumenberechnungen von grauer und weißer Substanz ergaben in der RYGB-Gruppe ebenfalls signifikante Ergebnisse. Es zeigte sich eine Zunahme der weißen Substanz pericalcarin in der linken Hemisphäre, sowie eine Zunahme der grauen Substanz im linken Lobulus parietalis und eine Abnahme der grauen Substanz im rostralen Gyrus frontalis medius.

In der hier durchgeführten Studie zeigte sich die Gewichtsreduktion durch einen operativen Magenbypass gegenüber einer interdisziplinär betreuten Diät hinsichtlich der anatomisch funktionellen Korrelate im Gehirn überlegen.
Bei Probanden nach einer Magenbypassoperation, konnten wir eine höhere Faserintegrität, -gerichtetheit und Myelinisierung in zentralen Strukturen nachweisen, welche eine Rolle bei Bewegungsabläufen sowie bei der Nahrungsaufnahme spielen. Es fanden sich höhere Volumina von grauer und weißer Substanz in Hirnarealen, die kognitive Aufgaben wie das Sprechen, Rechnen, Schreiben und die visuelle Reizverarbeitung übernehmen. Eine Abnahme der grauen Substanz im rostralen Gyrus frontalis medius könnte zudem mit einem geringeren Auftreten von Depressionen und einer verminderten Stresswahrnehmung vergesellschaftet sein.
In der Diätgruppe fanden sich mittels DTI-Messungen hingegen keine signifikanten Veränderungen der Hirnstruktur. In der Volumenberechnung zeigte sich in der OPTIFAST®-Gruppe eine Reduktion im Ncl. accumbens, welche in der Literatur mit einem erhöhten Auftreten von neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Morbus Alzheimer vergesellschaftet ist. Diese nachteiligen Effekte sollten in einem weiteren Studiendesign über einen längeren Zeitraum weiter beleuchtet werden.
Die Kontrollgruppe zeigte aufgrund der geringen Gruppengröße viele falsch positive Ergebnisse. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander zu schaffen, sollte in zukünftigen Untersuchungen ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden und die Probanden u. a. bezüglich des Geschlechtes und des Alters besser gematcht werden.

7.1 ABSTRACT

Obesity is a chronical disease, which is associated with a variety of comorbidities. An increased body mass index (BMI) has been linked with structural brain changes and lower cognitive performance. Moreover, an enhancement of cerebral microstructure after sleeve gastrectomy has already been proven.
In our study we aimed to determine the effect of different ways of weight loss on various dimensions of cognitive functions. Therefore, obese participants, who successfully underwent either a dieting program (OPTIFAST®52) or a surgical Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), were analyzed by neuropsychological testing and magnetic resonance imaging (MRI). Subject of this particular dissertation was a longitudinal analysis of brain microstructure by diffusion tensor imaging (DTI). We assessed, whether changes in brain structure could be detected by DTI after the different methods of weight loss, and if one of the methods could be shown to be more effective.

In total 36 obese participants with a BMI > 25 kg/m² and an age of 18-75 years were involved (OPTIFAST®52 n=17, RYGB n=11, control group n=8). The examination included an anamnesis, neuropsychological tests and brain MRI at two times – before the beginning of weight loss intervention (T0) and at least three months thereafter (T1). In MRI, T1-weighted images using 3D MPRAGE sequences were taken as well as diffusion-weighted images using singleshot echoplanar imaging (EPI). Subsequently the scans were analyzed to determine changes in brain structure within the study groups as well as differences between the groups. Fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) were adduced as verifiable parameters for axonal integrity and myelination. We also calculated white and gray matter volumes.

Results of DTI-measurements showed a significant increase of FA in the brain stem and the cerebellum as well as a decrease of RD in the brain stem of patients after RYGB. Furthermore, there were significant findings in white and gray matter changes in RYGB-group. An increase in white matter in the left pericalcarine cortex as well as an increase in gray matter in the left inferior parietal lobule was determined. A decrease of grey matter was registered in the rostral middle frontal gyrus.

Regarding to the anatomical functional brain correlate, we could find an advantage of weight loss by surgical RYGB over an interdisciplinary coached dieting program. Participants undergoing RYGB showed higher fiber integrity, density and myelination in central brain structures playing a role in motion sequence and food intake. There were greater volumes of gray and white matter in brain areas, which take part in cognitive functions such as speech, calculating, writing and processing of visual stimuli. A decrease of gray matter in the rostral middle frontal gyrus could be related to a lowered occurrence of depression and to a reduced stress level.

Participants, who took part in the dieting program, didn't show significant changes in brain structure in DTI-measurements. By volume calculation there could be found a reduction of grey matter in the nucleus accumbens, which is associated with an increased incidence of neuropsychiatric disorders such as depression and Alzheimer's disease. This disadvantageous effect should be investigated in a further study including a longer observation period.

The control group provided a large number of false positive results due to a very small group size. Additional research should incorporate a larger number of participants, to achieve a greater comparability between the groups by enhanced matching e. g. to sex and age.

LITERATURVERZEICHNIS

Alosco, M. L. *et al.* (2014a) 'Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery' In: *American journal of surgery* 207 (6) pp.870–876.

Alosco, M. L. *et al.* (2014b) 'Improved memory function two years after bariatric surgery' In: *Obesity (Silver Spring, Md.)* 22 (1) pp.32–38.

Alosco, M. L. *et al.* (2014c) 'Older age does not limit postbariatric surgery cognitive benefits: a preliminary investigation' In: *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 10 (6) pp.1196–1201.

Amenta, F. *et al.* (2002) 'Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data' In: *Journal of the neurological sciences* 203–204 pp.147–151.

Appel, L. J. *et al.* (2003) 'Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial' In: *The journal of the American Medical Association* 289 (16) pp.2083–2093.

Asakawa, A. *et al.* (2001) 'Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin' In: *Gastroenterology* 120 (2) pp.337–345.

Avenell, A. *et al.* (2004) 'Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement' In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 8 (21) pp.iii–iv, 1–182.

Awad, N. *et al.* (2004) 'The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function' In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 26 (8) pp.1044–1080.

Basser, P. J. *et al.* (1994) 'MR diffusion tensor spectroscopy and imaging' In: *Biophysical Journal* 66 (1) pp.259–267.

Basser, P. J. (1995) 'Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images' In: *NMR in biomedicine* 8 (7–8) pp.333–344.

Bayassi-Jakowicka, M. *et al.* (2022) 'More than Addiction-The Nucleus Accumbens Contribution to Development of Mental Disorders and Neurodegenerative Diseases' In: *International Journal of Molecular Sciences* 23 (5) p.2618.

Beaulieu, C. (2002) 'The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review' In: *NMR in biomedicine* 15 (7–8) pp.435–455.

Beckman, L. M. *et al.* (2010) 'Changes in Gastrointestinal Hormones and Leptin after Roux-en-Y Gastric Bypass Procedure: A Review' In: *Journal of the American Dietetic Association* 110 (4) pp.571–584.

Billmann, F. and Keck, T. (eds.) (2017) *Facharztwissen Viszeral- und Allgemeinchirurgie*. Berlin, Heidelberg; s.l.: Springer Berlin Heidelberg. At: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-48308-4

Bischoff, S. C. *et al.* (2012) 'Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study' In: *International journal of obesity (2005)* 36 (4) pp.614–624.

Bloomberg, R. D. *et al.* (2005) 'Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned?' In: *Obesity surgery* 15 (2) pp.145–154.

Bolzenius, J. D. *et al.* (2013) 'Impact of body mass index on neuronal fiber bundle lengths among healthy older adults' In: *Brain imaging and behavior* 7 (3) pp.300–306.

Boraxbekk, C.-J. *et al.* (2015) 'Diet-Induced Weight Loss Alters Functional Brain Responses during an Episodic Memory Task' In: *Obesity facts* 8 (4) pp.261–272.

Branca, F. (ed.) (2007) *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO*. Kopenhagen: WHO Regionalbüro für Europa. At: http://gso.gbv.de/DB=2.1/PPNSET?PPN=541639935

Braus, D. F. *et al.* (2001) 'Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) erweitern das Methodenspektrum in der psychiatrischen Forschung' In: *Der Nervenarzt* 72 (5) pp.384–390.

Brinkworth, G. D. *et al.* (2009) 'Long-term effects of a very low-carbohydrate diet and a low-fat diet on mood and cognitive function' In: *Archives of internal medicine* 169 (20) pp.1873–1880.

Brown, R. (1828) 'XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies' In: *Philosophical Magazine Series 2* 4 (21) pp.161–173.

Bryan, J. and Tiggemann, M. (2001) 'The effect of weight-loss dieting on cognitive performance and psychological well-being in overweight women' In: *Appetite* 36 (2) pp.147–156.

Buchwald, H. *et al.* (2004) 'Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis' In: *The journal of the American Medical Association* 292 (14) pp.1724–1737.

Buchwald, H. *et al.* (2007) 'Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis' In: *Surgery* 142 (4) pp.621–632; discussion 632-635.

Buchwald, H. *et al.* (2014) 'Systematic review and meta-analysis of medium-term outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass' In: *Obesity surgery* 24 (9) pp.1536–1551.

Budde, M. D. *et al.* (2009) 'Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis' In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (9) pp.2805–2813.

Cercignani, M. and Horsfield, M. A. (2001) 'The physical basis of diffusion-weighted MRI' In: *Journal of the neurological sciences* 186 Suppl 1 pp.S11-14.

Chanraud, S. *et al.* (2010) 'MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain' In: *Neuropsychology review* 20 (2) pp.209–225.

Cheatham, R. A. *et al.* (2009) 'Long-term effects of provided low and high glycemic load low energy diets on mood and cognition' In: *Physiology & behavior* 98 (3) pp.374–379.

Colcombe, S. J. *et al.* (2006) 'Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans' In: *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 61 (11) pp.1166–1170.

Colquitt, J. L. *et al.* (2014) 'Surgery for weight loss in adults' In: *The Cochrane database of systematic reviews* (8) p.CD003641.

Cserjési, R. *et al.* (2009) 'Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities' In: *Appetite* 52 (2) pp.535–539.

DAG e.V., D., DGE e.V.,. DGEM e.V. (ed.) (2014) 'Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur ‘Prävention und Therapie der Adipositas’' At: https://www.awmf.org/leitlinien.html

Dale, A. M. *et al.* (1999) 'Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction' In: *NeuroImage* 9 (2) pp.179–194.

Dattilo, A. M. and Kris-Etherton, P. M. (1992) 'Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis' In: *The American journal of clinical nutrition* 56 (2) pp.320–328.

Ditschuneit, H. H. *et al.* (1999) 'Metabolic and weight-loss effects of a long-term dietary intervention in obese patients' In: *The American journal of clinical nutrition* 69 (2) pp.198–204.

Elias, M. F. *et al.* (2003) 'Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study' In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 27 (2) pp.260–268.

Erickson, K. I. *et al.* (2011) 'Exercise training increases size of hippocampus and improves memory' In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (7) pp.3017–3022.

Fan, W. *et al.* (2004) 'Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system' In: *Nature Neuroscience* 7 (4) pp.335–336.

Faulconbridge, L. F. *et al.* (2003) 'Hyperphagic Effects of Brainstem Ghrelin Administration' In: *Diabetes* 52 (9) pp.2260–2265.

Fischl, B. *et al.* (1999a) 'Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system' In: *NeuroImage* 9 (2) pp.195–207.

Fischl, B. *et al.* (1999b) 'High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface' In: *Human Brain Mapping* 8 (4) pp.272–284.

Fischl, B. *et al.* (2001) 'Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex' In: *IEEE transactions on medical imaging* 20 (1) pp.70–80.

Fischl, B. *et al.* (2002) 'Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain' In: *Neuron* 33 (3) pp.341–355.

Fischl, B. *et al.* (2004a) 'Automatically parcellating the human cerebral cortex' In: *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (1) pp.11–22.

Fischl, B. *et al.* (2004b) 'Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images' In: *NeuroImage* 23 Suppl 1 pp.S69-84.

Fischl, B. and Dale, A. M. (2000) 'Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images' In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (20) pp.11050–11055.

Flum, D. R. *et al.* (2009) 'Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery' In: *The New England journal of medicine* 361 (5) pp.445–454.

Glenn, O. A. *et al.* (2003) 'DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis' In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 18 (6) pp.641–648.

Grayson, B. E. *et al.* (2014) 'Improvements in hippocampal-dependent memory and microglial infiltration with calorie restriction and gastric bypass surgery, but not with vertical sleeve gastrectomy' In: *International journal of obesity (2005)* 38 (3) pp.349–356.

Gunstad, J. *et al.* (2007) 'Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults' In: *Comprehensive psychiatry* 48 (1) pp.57–61.

Gunstad, J. *et al.* (2008) 'Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults' In: *The International journal of neuroscience* 118 (11) pp.1582–1593.

Gunstad, J. *et al.* (2011) 'Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery' In: *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 7 (4) pp.465–472.

Gustafson, D. *et al.* (2004) 'A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy' In: *Neurology* 63 (10) pp.1876–1881.

Haltia, L. T. *et al.* (2007) 'Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting' In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (8) pp.3278–3284.

Han, X. *et al.* (2006) 'Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer' In: *NeuroImage* 32 (1) pp.180–194.

Hassenstab, J. J. *et al.* (2012) 'Cortical thickness of the cognitive control network in obesity and successful weight loss maintenance: a preliminary MRI study' In: *Psychiatry research* 202 (1) pp.77–79.

Henne-Bruns, D. and Barth, E. (2012) *Chirurgie*. (4., aktualisierte Aufl.) Stuttgart: Thieme.

Herrnberger, B. (2004) 'Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie' In: *Nervenheilkunde* (23 (1)) pp.50–59.

Himes, C. L. and Reynolds, S. L. (2012) 'Effect of obesity on falls, injury, and disability' In: *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (1) pp.124–129.

Imayama, I. *et al.* (2012) 'Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial' In: *Cancer research* 72 (9) pp.2314–2326.

Jahn, T. *et al.* (2013) 'Drei Sozialformeln zur Schätzung der (prämorbiden) Intelligenzquotienten nach Wechsler' In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 24 (1) pp.7–24.

Jenkinson, M. *et al.* (2002) 'Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images' In: *NeuroImage* 17 (2) pp.825–841.

Jenkinson, M. and Smith, S. (2001) 'A global optimisation method for robust affine registration of brain images' In: *Medical image analysis* 5 (2) pp.143–156.

Joris, P. J. *et al.* (2017) 'Diet-induced weight loss improves not only cardiometabolic risk markers but also markers of vascular function: a randomized controlled trial in abdominally obese men' In: *The American journal of clinical nutrition* 105 (1) pp.23–31.

Jovicich, J. *et al.* (2006) 'Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data' In: *NeuroImage* 30 (2) pp.436–443.

Karamanakos, S. N. *et al.* (2008) 'Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study' In: *Annals of surgery* 247 (3) pp.401–407.

Karlsson, H. K. *et al.* (2013) 'Obesity is associated with white matter atrophy: a combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study' In: *Obesity (Silver Spring, Md.)* 21 (12) pp.2530–2537.

Keihaninejad, S. *et al.* (2013) 'An unbiased longitudinal analysis framework for tracking white matter changes using diffusion tensor imaging with application to Alzheimer's disease' In: *NeuroImage* 72 pp.153–163.

Kitahara, C. M. *et al.* (2014) 'Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m2) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies' In: *PLoS Medicine* 11 (7) p.e1001673.

Klawiter, E. C. *et al.* (2011) 'Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords' In: *NeuroImage* 55 (4) pp.1454–1460.

Klein, S. *et al.* (2004) 'Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition' In: *The American journal of clinical nutrition* 80 (2) pp.257–263.

Knake, S. *et al.* (2010) 'In vivo demonstration of microstructural brain pathology in progressive supranuclear palsy: a DTI study using TBSS' In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (9) pp.1232–1238.

Knowler, W. C. *et al.* (2002) 'Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin' In: *The New England journal of medicine* 346 (6) pp.393–403.

Kretsch, M. J. *et al.* (1997) 'Cognitive effects of a long-term weight reducing diet' In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 21 (1) pp.14–21.

Kubicki, M. *et al.* (2002) 'Diffusion Tensor Imaging and Its Application to Neuropsychiatric Disorders' In: *Harvard Review of Psychiatry* 10 (6) pp.324–336.

Larsson, U. *et al.* (2002) 'Impact of overweight and obesity on health-related quality of life--a Swedish population study' In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 26 (3) pp.417–424.

Le Bihan, D. *et al.* (2001) 'Diffusion tensor imaging: concepts and applications' In: *Journal of magnetic resonance imaging* 13 (4) pp.534–546.

Le Bihan, D. (2003) 'Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI' In: *Nature reviews. Neuroscience* 4 (6) pp.469–480.

Lehnert, T. *et al.* (2015) 'Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update' In: *The European journal of health economics : health economics in prevention and care* 16 (9) pp.957–967.

Lerner, A. *et al.* (2014) 'Clinical applications of diffusion tensor imaging' In: *World neurosurgery* 82 (1–2) pp.96–109.

Liu, L. *et al.* (2019) 'Structural changes in brain regions involved in executive-control and self-referential processing after sleeve gastrectomy in obese patients' In: *Brain Imaging and Behavior* 13 (3) pp.830–840.

Lokken, K. L. *et al.* (2009) 'Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study' In: *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 5 (5) pp.547–552.

Mertens, I. L. and van Gaal, L. F. (2000) 'Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction' In: *Obesity research* 8 (3) pp.270–278.

Michalski, L. J. (2016) 'Rostral Middle Frontal Gyrus Thickness is Associated with Perceived Stress and Depressive Symptomatology' At: http://openscholarship.wustl.edu/art_sci_etds/714 (Accessed 25/02/2021).

Michaud, A. *et al.* (2020) 'Neuroanatomical changes in white and grey matter after sleeve gastrectomy' In: *NeuroImage* 213 p.116696.

Miller, L. A. *et al.* (2013) 'Bariatric surgery patients exhibit improved memory function 12 months postoperatively' In: *Obesity surgery* 23 (10) pp.1527–1535.

Mognol, P. *et al.* (2005) 'Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial bariatric operation for high-risk patients: initial results in 10 patients' In: *Obesity surgery* 15 (7) pp.1030–1033.

Nakazato, M. *et al.* (2001) 'A role for ghrelin in the central regulation of feeding' In: *Nature* 409 (6817) pp.194–198.

Napoli, N. *et al.* (2014) 'Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults' In: *The American journal of clinical nutrition* 100 (1) pp.189–198.

Nectow, A. R. *et al.* (2017) 'Identification of a Brainstem Circuit Controlling Feeding' In: *Cell* 170 (3) pp.429-442.e11.

Nestlé Health Science (2017) *OPTIFAST 52 Programm bei starkem Übergewicht & Adipositas | OPTIFAST®*. At: https://www.optifast.de/abnehmprogramm/52-programm (Accessed 25/11/2020).

Nichols, T. E. and Holmes, A. P. (2002) 'Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples' In: *Human brain mapping* 15 (1) pp.1–25.

O'Neill, T. and Allam, J. (2010) 'Anaesthetic considerations and management of the obese patient presenting for bariatric surgery' In: *Current Anaesthesia & Critical Care* 21 (1) pp.16–23.

Pannacciulli, N. *et al.* (2006) 'Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study' In: *NeuroImage* 31 (4) pp.1419–1425.

Papageorgiou, I. *et al.* (2017) 'Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A Diffusion Tensor Imaging study' In: *Magnetic resonance imaging* 37 pp.116–121.

Parikh, M. S. *et al.* (2005) 'Laparoscopic bariatric surgery in super-obese patients (BMI50) is safe and effective: a review of 332 patients' In: *Obesity surgery* 15 (6) pp.858–863.

Pedditizi, E. *et al.* (2016) 'The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies' In: *Age and ageing* 45 (1) pp.14–21.

Peeters, A. *et al.* (2003) 'Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis' In: *Annals of internal medicine* 138 (1) pp.24–32.

Pereira, A. C. *et al.* (2007) 'An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus' In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (13) pp.5638–5643.

Picot, J. *et al.* (2009) 'The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation' In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 13 (41) pp.1–190, 215–357, iii–iv.

Pierpaoli, C. and Basser, P. J. (1996) 'Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy' In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (6) pp.893–906.

Prehn, K. *et al.* (2017) 'Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function' In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 27 (3) pp.1765–1778.

Prickett, C. *et al.* (2015) 'Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review' In: *Obesity research & clinical practice* 9 (2) pp.93–113.

Raji, C. A. *et al.* (2010) 'Brain structure and obesity' In: *Human brain mapping* 31 (3) pp.353–364.

Reese, T. G. *et al.* (2003) 'Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo' In: *Magnetic resonance in medicine* 49 (1) pp.177–182.

Reuter, M. *et al.* (2010) 'Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach' In: *NeuroImage* 53 (4) pp.1181–1196.

Reuter, M. *et al.* (2012) 'Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis' In: *NeuroImage* 61 (4) pp.1402–1418.

RKI (2017) 'Gesundheitsverhalten in Europa – Vergleich ausgewählter Indikatoren für Deutschland und die Europäische Union' At: http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=5124 (Accessed 01/04/2022).

Ronan, L. *et al.* (2016) 'Obesity associated with increased brain age from midlife' In: *Neurobiology of aging* 47 pp.63–70.

Rosenbloom, M. *et al.* (2003) 'Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics' In: *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (2) pp.146–152.

Ross, R. *et al.* (2000) 'Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial' In: *Annals of internal medicine* 133 (2) pp.92–103.

Roth, C. L. (2010) 'Zentrale Regulation des Körpergewichtes' In: *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. pp.215–227. At: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-01912-8_15 (Accessed 24/02/2021).

Schmidt, R. *et al.* (2002) 'Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study' In: *Annals of neurology* 52 (2) pp.168–174.

Schultz, T. (2006) *Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs einer Stejskal-Tanner-Sequenz, wie sie in der Diffusions-Tensor-Bildgebung verwendet wird.* At: https://de.wikipedia.org/wiki/Diffusions-Tensor-Bildgebung#/media/Datei:DTI-ST-sequence.png (Accessed 24/11/2020).

Ségonne, F. *et al.* (2004) 'A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI' In: *NeuroImage* 22 (3) pp.1060–1075.

Ségonne, F. *et al.* (2007) 'Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops' In: *IEEE transactions on medical imaging* 26 (4) pp.518–529.

Shang, E. and Beck, G. (2009) 'Besonderheiten bei bariatrischer Chirurgie' In: *Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 44 (9) pp.612–618; quiz 620–621, 623–624.

Shizukuishi, T. *et al.* (2013) 'Diffusion tensor imaging analysis for psychiatric disorders' In: *Magnetic resonance in medical sciences : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 12 (3) pp.153–159.

Siervo, M. *et al.* (2011) 'Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis' In: *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 12 (11) pp.968–983.

Sled, J. G. *et al.* (1998) 'A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data' In: *IEEE transactions on medical imaging* 17 (1) pp.87–97.

Smith, E. *et al.* (2011) 'A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment' In: *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 12 (9) pp.740–755.

Song, S.-K. *et al.* (2002) 'Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water' In: *NeuroImage* 17 (3) pp.1429–1436.

Stanek, K. M. *et al.* (2011) 'Obesity is associated with reduced white matter integrity in otherwise healthy adults' In: *Obesity (Silver Spring, Md.)* 19 (3) pp.500–504.

Stejskal, E. O. and Tanner, J. E. (1965) 'Spin Diffusion Measurements' In: *The Journal of Chemical Physics* 42 (1) pp.288–292.

Stroh, C. (2016) 'Bariatrische Chirurgie: Magenbypass bevorzugte Operation' In: *Deutsches Ärzteblatt* 113 (20) p.A 980-982.

Taki, Y. *et al.* (2008) 'Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals' In: *Obesity (Silver Spring, Md.)* 16 (1) pp.119–124.

Tanner, J. E. and Stejskal, E. O. (1968) 'Restricted Self?' In: *The Journal of Chemical Physics* 49 (4) pp.1768–1777.

Taylor, W. D. *et al.* (2004) 'Diffusion tensor imaging' In: *Biological Psychiatry* 55 (3) pp.201–207.

Trepel, M. (2008) *Neuroanatomie*. (4. Auflage) München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

Tuulari, J. J. *et al.* (2016) 'Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel-Based Morphometric Study' In: *Human brain mapping* 37 (11) pp.3745–3756.

Unger, M. M. *et al.* (2010) 'Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Reveals Microstructural Changes in the Brainstem, Substantia Nigra, Olfactory Region, and Other Brain Regions' In: *Sleep* 33 (6) pp.767–773.

Vázquez, L. A. *et al.* (2005) 'Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery' In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (1) pp.316–322.

Veronese, N. *et al.* (2017) 'Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis' In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 72 pp.87–94.

Verstynen, T. D. *et al.* (2012) 'Increased body mass index is associated with a global and distributed decrease in white matter microstructural integrity' In: *Psychosomatic medicine* 74 (7) pp.682–690.

Vidal, J. (2002) 'Updated review on the benefits of weight loss' In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 26 Suppl 4 pp.S25-8.

Wang, Y. *et al.* (2020) 'Laparoscopic sleeve gastrectomy induces sustained changes in gray and white matter brain volumes and resting functional connectivity in obese patients' In: *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery* 16 (1) pp.1–9.

Weishaupt, D. *et al.* (2014) *Wie funktioniert MRI?*. (7., überarb. und erg. Aufl.) Berlin: Springer. At: http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/1399257

Whitmer, R. A. *et al.* (2005) 'Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study' In: *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 330 (7504) p.1360.

World Health Organization (2018) *DIMDI - ICD-10-WHO Version 2019*. At: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/chapter-iv.htm (Accessed 24/11/2020).

World Health Organization (2020) *Obesity and overweight*. At: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (Accessed 25/11/2020).

Xu, W. L. *et al.* (2011) 'Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study' In: *Neurology* 76 (18) pp.1568–1574.

Yau, P. L. *et al.* (2012) 'Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence' In: *Pediatrics* 130 (4) pp.e856-864.

Yokum, S. *et al.* (2012) 'Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study' In: *International journal of obesity (2005)* 36 (5) pp.656–664.

Yudkin, J. S. (2003) 'Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals' In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 27 Suppl 3 pp.S25-28.

Zhang, H. *et al.* (2006) 'Deformable registration of diffusion tensor MR images with explicit orientation optimization' In: *Medical Image Analysis* 10 (5) pp.764–785.

Zhang, H. *et al.* (2007) 'High-dimensional spatial normalization of diffusion tensor images improves the detection of white matter differences: an example study using amyotrophic lateral sclerosis' In: *IEEE transactions on medical imaging* 26 (11) pp.1585–1597.

Zhang, Y. *et al.* (2016) 'Recovery of brain structural abnormalities in morbidly obese patients after bariatric surgery' In: *International journal of obesity (2005)* 40 (10) pp.1558–1565.

Ziccardi, P. *et al.* (2002) 'Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year' In: *Circulation* 105 (7) pp.804–809.

Zwaan, M. *et al.* (2009) 'Obesity and quality of life: a controlled study of normal-weight and obese individuals' In: *Psychosomatics* 50 (5) pp.474–482.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: BARIATRISCHE OPERATIONSVERFAHREN. A LAPAROSKOPISCH-ANPASSBARES MAGENBAND (GB). B SLEEVE-GASTREKTOMIE (SG). (BILLMANN AND KECK, 2017:166) 9

ABBILDUNG 2: BARIATRISCHE OPERATIONSVERFAHREN. C ROUX-EN-Y MAGENBYPASS (RYGB). D BILIOPANKREATISCHE DIVERSION (BPD) MIT DUODENALEM SWITCH (DS). (BILLMANN AND KECK, 2017:166) 10

ABBILDUNG 3: A. FREIE DIFFUSION (ISOTROPIE) WIE Z. B. IM LIQUOR CEREBROSPINALIS DER HIRNVENTRIKEL. B. GERICHTETE DIFFUSION (ANISOTROPIE) WIE Z. B. IN DEN NERVENFASERN DER WEIßEN SUBSTANZ. (ROSENBLOOM *ET AL.*, 2003) 20

ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN ABLAUFS EINER STEJSKAL-TANNER-SEQUENZ, WIE SIE IN DER DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG VERWENDET WIRD. (SCHULTZ, 2006) . 21

ABBILDUNG 5: DIFFUSIONSELLIPSOID MIT DEN DREI HAUPTACHSEN λ_1, λ_2, λ_3 23

ABBILDUNG 6: VERARBEITUNG DER 3D MPR-SCANS. A: MPRAGE SCAN. B: UMRISSE DER OBERFLÄCHE DER WEIßEN UND DER GRAUEN SUBSTANZ. C: SEGMENTIERUNG DER SUBKORTIKALEN STRUKTUREN UND PARCELLIERUNG DES CORTEX. 32

ABBILDUNG 7: BEISPIEL FÜR EINE MOTION- UND „EDDY CURRENT"-KORREKTUR MITTELS FLIRT. ANGEGEBEN SIND A DIE GESAMTABWEICHUNGEN UND DIE ABWEICHUNGEN IN DER B TRANSLATION UND C ROTATION IN BEZUG AUF DAS B0-BILD. 33

ABBILDUNG 8: WEITERVERARBEITUNG DER DTI-SCANS MITTELS DES FREESURFER TOOLS BBREGISTER. A: B0-BILD. B: SEGMENTIERUNG DES MPRAGE-SCANS KOREGISTRIERT AUF DEN DIFFUSIONSSCAN. C: GEHIRNMASKE. 34

ABBILDUNG 9: BERECHNUNG DER DIFFUSIONSTENSOREN MITTELS DES FSL TOOLS DTIFIT. L1-L3: DARSTELLUNG DER EIGENWERTE. V1-V3: DARSTELLUNG DER EIGENVEKTOREN. 34

ABBILDUNG 10: UMWANDLUNG DER DIFFUSIONSTENSOREN IN EINE 3 X 3-MATRIX 35

ABBILDUNG 11: KOREGISTRIERUNG DER BASELINE- UND FOLLOWUP-SCANS MITTELS DIFFUSION TENSOR IMAGING TOOLKIT (DTI-TK) 36

ABBILDUNG 12: BERECHNUNG DER DIFFERENZBILDER (DIFF) EINES PROBANDEN FÜR DIE FA, AD UND RD. BLAU: NEGATIVE DIFFERENZ; ROT/GELB: POSITIVE DIFFERENZ. 37

ABBILDUNG 13: ERSTELLEN VON REGISTRIERUNGS-MATRIZEN ZUR GRUPPENANALYSE. TRACE-, AD-, RD- UND FA-BILD DES GROUP TEMPLATES. 38

ABBILDUNG 14: UNTERSUCHUNG DER DIFFERENZEN DER FA-WERTE DER BYPASS-GRUPPE. Y-ACHSE: FA. CLUSTER 1 MIT SIGNIFIKANT HÖHEREN FA-WERTEN BEIM VERGLEICH VON BASELINE (T0) ZU FOLLOWUP (T1). CWP: 0.00108. SIZE: 30.0 VOXEL. 41

ABBILDUNG 15: UNTERSUCHUNG DER DIFFERENZEN DER FA-WERTE DER BYPASS-GRUPPE. Y-ACHSE: FA. CLUSTER 2 MIT SIGNIFIKANT HÖHEREN FA-WERTEN BEIM VERGLEICH VON BASELINE (T0) ZU FOLLOWUP (T1). CWP: 0.0145. SIZE: 22.0 VOXEL. 42

ABBILDUNG 16: UNTERSUCHUNG DER DIFFERENZEN DER RD-WERTE DER BYPASS-GRUPPE. Y-ACHSE: RD. CLUSTER 1 MIT SIGNIFIKANT NIEDRIGEREN RD-WERTEN BEIM VERGLEICH VON BASELINE (T0) ZU FOLLOWUP (T1). CWP: 0.00308. SIZE: 32.0 VOXEL. 43

ABBILDUNG 17: UNTERSUCHUNG DER DIFFERENZEN DER FA-WERTE DER KONTROLLGRUPPE. Y-ACHSEN: FA. OBEN LINKS: CLUSTER 1 MIT SIGNIFIKANT NIEDRIGEREN FA-WERTEN BEIM VERGLEICH VON BASELINE (T0) ZU FOLLOWUP (T1). CWP: 0.00008. SIZE: 44.0 VOXEL. OBEN RECHTS: CLUSTER 2 MIT SIGNIFIKANT NIEDRIGEREN FA-WERTEN BEIM VERGLEICH VON BASELINE (T0) ZU FOLLOWUP (T1). CWP: 0.0035. SIZE: 16.0 VOXEL. UNTEN LINKS: CLUSTER: 3 MIT SIGNIFIKANT NIEDRIGEREN FA-

Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.02008. Size: 13.0 Voxel. Unten rechts: Cluster 1 mit signifikant höheren FA-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.03808. Size: 12.0 Voxel. 45

Abbildung 18: Untersuchung der Differenzen der AD-Werte der Kontrollgruppe. Y-Achsen: AD. Oben links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren AD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00008. Size: 32.0 Voxel. Oben rechts: Cluster 2 mit signifikant niedrigeren AD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.00317. Size: 17.0 Voxel. Unten links: Cluster 3 mit signifikant niedrigeren AD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.0485. Size: 12.0 Voxel. 46

Abbildung 19: Untersuchung der Differenzen der RD-Werte der Kontrollgruppe. Y-Achse: RD. Cluster 1 mit signifikant niedrigeren RD-Werten beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1). CWP: 0.009. Size: 13.0 Voxel..... 47

Abbildung 20: Untersuchung der Differenzen der FA-Werte der Bypass- und OPTIFAST®-Gruppe. Y-Achse: FA. Cluster 1 mit signifikant größeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur OPTIFAST®-Gruppe. CWP: 0.00875. Size: 23.0 Voxel. 48

Abbildung 21: Untersuchung der Differenzen der AD-Werte der Bypass- und Kontrollgruppe. Y-Achse: AD. Cluster 1 mit signifikant größeren AD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00008. Size: 39.0 Voxel..... 49

Abbildung 22: Links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00317. Size: 23.0 Voxel. Rechts: Cluster 2 mit signifikant niedrigeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von Bypass- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.025. Size: 18.0 Voxel. Y-Achse: FA. 50

Abbildung 23: Untersuchung der Differenzen der AD-Werte der OPTIFAST®- und Kontrollgruppe. Y-Achse: AD. Cluster 1 mit signifikant größeren AD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00008. Size: 34.0 Voxel..... 50

Abbildung 24: Untersuchung der Differenzen der FA-Werte der OPTIFAST®- und Kontrollgruppe. Y-Achse: FA. Oben links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.0005. Size: 25.0 Voxel. Oben rechts: Cluster 1 mit signifikant höheren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.01125. Size: 18.0 Voxel. Unten links: Cluster 2 mit signifikant höheren FA-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.01125. Size: 18.0 Voxel..... 51

Abbildung 25: Untersuchung der Differenzen der RD-Werte der OPTIFAST®- und Kontrollgruppe. Y-Achse: RD. Links: Cluster 1 mit signifikant niedrigeren RD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.029. Size: 16.0 Voxel. Rechts: Cluster 1 mit signifikant höheren RD-Werten von Baseline (T0) zu Followup (T1) im Vergleich von OPTIFAST®- zur Kontrollgruppe. CWP: 0.00817. Size: 19.0 Voxel..... 52

Abbildung 26: Untersuchung der Differenzen der Volumen-Werte der Bypass-Gruppe. Y-Achse: Volumen in mm^3. Darstellung zeigt signifikant höhere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) in der weißen Substanz pericalcarin links. Korrigierter P-Wert: 0.04396..... 56

Abbildung 27: Untersuchung der Differenzen der Volumen-Werte der Bypass-Gruppe. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant höhere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) in der grauen Substanz inferiorpartietal links. Korrigierter P-Wert: 0.02257..... 57

Abbildung 28: Untersuchung der Differenzen der Volumen-Werte der Bypass-Gruppe. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant niedrigere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) im rostralen Gyrus frontalis medius links. Korrigierter P-Wert: 0.03289..... 57

Abbildung 29: Untersuchung der Differenzen der Volumen-Werte der OPTIFAST®-Gruppe. Y-Achse: Volumen in mm³. Darstellung zeigt signifikant niedrigere Volumenwerte beim Vergleich von Baseline (T0) zu Followup (T1) im rechten Nucleus accumbens. Korrigierter P-Wert: 0.03328..... 58

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: GEWICHTSKLASSIFIKATION ANHAND DES BMI GEMÄß (DAG E.V., 2014) 4

TABELLE 2: GERÄTE UND SOFTWARE 28

TABELLE 3: PARAMETER DER MPRAGE-SEQUENZ 29

TABELLE 4: PARAMETER DER DTI-SEQUENZ 30

TABELLE 5: PROBANDENKOLLEKTIV 40

TABELLE 6: ZUSAMMENFASSUNG DER SIGNIFIKANTEN ERGEBNISSE DER FA, RD UND AD IN DER BYPASS- UND KONTROLLGRUPPE 54

TABELLE 7: ZUSAMMENFASSUNG DER SIGNIFIKANTEN ERGEBNISSE DER FA, AD UND RD AUS DEN GRUPPENVERGLEICHEN 55

TABELLE 8: ZUSAMMENFASSUNG DER SIGNIFIKANTEN ERGEBNISSE DER VOLUMENÄNDERUNG IN DER BYPASS- UND OPTIFAST®-GRUPPE 58

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Axiale Diffusivität
AgRP	Agouti-related Peptid
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
BPD	Biliopankreatische Diversion
BPDDS	Biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
CWP	Clusterwise p-value
d. h.	das heißt
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DS	Duodenaler Switch
DTI	Diffusion Tensor Imaging; Diffusionstensorbildgebung
DTI-TK	Diffusion Tensor Imaging Toolkit
e. g.	exempli gratia, for example, zum Beispiel
EPI	Echo Planar Imaging
FA	Fraktionale Anisotropie
FLei	Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FOV	Field of view
FPI	Freiburger Persönlichkeitsinventar
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GB	Gastric Banding; Magenband
gm	Gray matter, graue Substanz
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HDL	High-Density Lipoprotein
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL6	Interleukin 6
IQ	Intelligenzquotient
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
LDL	Low-Density Lipoprotein

lh	Left hemisphere, linke Hemisphäre
M	männlich
m	Meter
MD	Mittlere Diffusivität
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-A	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
Ncl.	Nucleus
PYY	Peptid YY
RD	Radiale Diffusivität
rh	Right hemisphere, rechte Hemisphäre
RKI	Robert-Koch-Institut
RYGB	Roux-en-Y Magenbypass
s, sec	Sekunde
SG	Sleeve-Gastrektomie; Schlauchmagen
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TMT	Trail Making Test
TR	Repetitionszeit
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VLMT	erbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
W	weiblich
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
wm	White matter; weiße Substanz
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised Edition
z. B.	zum Beispiel

ANLAGEN

I. PATIENTENAUFKLÄRUNGSBOGEN

Patienten-Information und -Einwilligung
zur Durchführung einer klinischen Studie
mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten[1]

Prüfstelle: Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie
Justus-Liebig-Universität Gießen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35385 Gießen
Prüfarzt: PD Dr. Rüdiger Hörbelt, Tel.: 0641-985-44713, Fax: 0641-985-44709, Tel.: 0641-985-44713, Fax: 0641-985-44709, email: ruediger.hoerbelt@chiru.med.uni-giessen.de

Kognitive Veränderungen bei adipösen Patienten nach Gewichtsreduktion durch Diät oder Adipositaschirurgie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird am UKGM in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 90 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Allgemein- Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie mit PD Dr. Rüdiger Hörbelt, als dem Verantwortlichen für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bislang hat man einen Zusammenhang zwischen verschlechterten Gedächtnisleistungen und Adipositas belegen können und Adipositas als einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten von Demenzen erkannt. Neueren Untersuchungen zufolge könnte die Gewichtsreduktion nach Diät und auch nach bariatrischen Operationen (d.h. Magenbypass- bzw. Magenschlauch-OP zur Gewichtsreduktion) zu einer Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit führen. Im Tiermodell führte die Gewichtsreduktion durch Kalorieneinschränkung und durch die Magenbypass-Operation zu einer deutlichen Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit, während die Magenschlauch-Operation nur Teilbereiche der geistigen Leistungsfähigkeit verbesserte. Hierzu gibt es keine Daten beim

[1] Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

Menschen. Unklar ist auch, ob die verschiedenen Methoden der Gewichtsreduktion einen Effekt auf die Mikrostruktur des Gehirns, gemessen mit der Kernspintomographie, haben.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist, den Effekt von unterschiedlichen Formen der Gewichtreduktion auf die verschiedenen Dimensionen der geistigen Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Hierzu werden Patienten mit Adipositas vor, sowie 3 und 12 Monate nach:

1. Magenbypass-Operation oder
2. Magenschlauch-Operation oder
3. Diät im Rahmen des OPTIFAST-Programms

neuropsychologisch mit Fragebögen und Computertests untersucht. Vor der Diät oder dem geplanten chirurgischen Eingriff und 12 Monate nach Beginn der Diät bzw. des chirurgischen Eingriffs wird ein MRT des Schädels durchgeführt. Hier soll der Effekt der verschiedenen Methoden der Gewichtsreduktion auf die Mikrostruktur des Gehirns untersucht werden.

Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Studie erhoffen wir uns die Methode der Gewichtsreduktion herausfinden zu können, die langfristig auch für unser Gehirn und die weitere geistige Leistungsfähigkeit am günstigsten ist.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit und Ihre medizinischen Daten und Blutwerte aus Ihrer Akte erhoben. Sie werde gebeten, sich

1. einer umfassenden neuropsychologischen Untersuchung zu unterziehen
2. ein MRT des Kopfes zur Darstellung der Hirnstruktur durchführen zu lassen.

Die Teilnahme an der Studie umfasst 2 Untersuchungsbereiche:

1. <u>Eine neuropsychologische Untersuchung:</u>

In einem ruhigen Untersuchungsraum werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen, um die unterschiedlichen Teilbereiche Ihrer geistigen Leistungsfähigkeit zu beurteilen: Hier werden insbesondere Aufmerksamkeitsleitung, sprachliches und nichtsprachliches Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit, Wortflüssigkeit, motorische Geschicklichkeit und Persönlichkeit untersucht. Einige der Tests werden an einem Laptop bearbeitet, die meisten Untersuchungen sind jedoch auf Papier.
Die Untersuchung dauert je nach Bearbeitungsschnelligkeit 90 Min bis maximal 2 h und kann jederzeit von Ihnen unterbrochen bzw. abgebrochen werden.
Die Untersuchungen würden im Anschluss an Ihre sowieso geplanten Besuche am UKGM erfolgen. Geplant ist, die Untersuchung vor der Diät bzw. dem geplanten chirurgischen Eingriff sowie nach 3 Monaten und 1 Jahr durchzuführen.
Die Untersuchungen sind völlig ungefährlich, Ihre Daten werden pseudonymisiert und sind nicht teil Ihrer Patientenakte.

2. <u>Eine strukturelle Untersuchung im Kernspintomographen:</u>

Des Weiteren möchten wir als ein spezielles Bildgebungsverfahren eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung Ihrer Gehirnstrukturen und zur Untersuchung der Beweglichkeit Ihres Magens nach einem Testfrühstück durchführen.
Der menschliche Körper besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Struktur des Gehirns aufgrund dieser unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Gewebes berechnet werden. Man spricht hier von struktureller Magnetresonanztomographie (MRT).

Ablauf der MRT Untersuchung: Die Untersuchung wird in Gießen in einem der modernsten MRTs durchgeführt. Die Auswertung der Kernspintomographie des Kopfes wird in Zusammenarbeit mit der Philipps-Universität Marburg, hier der Klinik für Neurologie (Arbeitsgruppe Frau Prof. Dr. Knake) durchgeführt. Die Arbeitsgruppe dort hat eine langjährige Erfahrung in der Auswertung der MRT des Schädels für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen.
Bei der MRT-Untersuchung werden Sie gebeten, möglichst ruhig und entspannt während der Untersuchung im MRT-Gerät liegen zu bleiben, um bei den Messungen verlässliche Ergebnisse zu erhalten: Sie liegen während der Untersuchung für ca. 30 Minuten auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinfährt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen um Ihren Kopf und unter Ihren Rücken gelegt.
Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten, tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung und einer sehr detaillierten Bildgebung Ihres Gehirns voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von Adipositaspatienten zukünftig zu verbessern.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die neuropsychologische Untersuchung ist ohne Risken und gefahren.

Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenstände oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.
Risiken unabhängig von den Genannten sind bislang nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen MRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten. Wir möchten sie allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

Umgang mit Zufallsbefunden
Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische / radiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten

entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund"). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und Ihnen eine fachärztlich radiologische Diagnostik empfehlen. Falls Sie über einen Zufallsbefund nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie nicht-herausnehmbare metallische Gengenstände im Körper haben, d.h. z.B. einen Herzschrittmacher tragen oder eine Zahnspange oder eine nicht-MRT-fähige Prothese tragen.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen, da die Auswirkung von MRT-Feldern auf sich entwickelnde Zellen bisher zwar als unschädlich gilt, wir Sie aber im Rahmen dieser klinischen Studie keiner auch nur möglichen Gefahr aussetzten möchten.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.
Die Untersuchungen in Gießen werden im Rahmen Ihrer geplanten klinischen Vorstellungen in der Medizinischen Klinik, im Anschluss an die Untersuchungen dort, durchgeführt.

8. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

12. Was geschieht mit meinen MRT-Aufnahmen?

Die Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren werden ausschließlich für diese klinische Studie verwendet und nur unter Speicherung Ihrer Studiennummer ausgewertet.

14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit PD Dr. Hörbelt oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle: Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie
Justus-Liebig-Universität Gießen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35385 Gießen

Prüfarzt: PD Dr. Rüdiger Hörbelt, Tel.: 0641-985-44713, Fax: 0641-985-44709, Tel.: 0641-985-44713, Fax: 0641-985-44709, email: ruediger.hoerbelt@chiru.med.uni-giessen.de

Kognitive Veränderungen bei adipösen Patienten nach Gewichtsreduktion durch Diät oder Adipositaschirurgie

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. .....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MRT-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MRT-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund"). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde,

falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an PD Dr. Hörbelt als den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....	.....
Datum	Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

.....	.....
Datum	Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

II. UNTERSUCHUNGSABLAUF T0

Untersuchungsablauf Adipositas-Studie T0 Stand: 10.10.2014

Test/Untersuchung	Domäne	Dauer (in min)	Hinweis
1. Sozialschätzformel IQ + Adipositasfragebogen	IQ + Anamnese	10	T0: Sozialschätzformel + Fragebogen T0
2. Rey Figure Abzeichnen	Visuokonstruktion	5	
3. VLMT (Durchgänge 1-6)	Verbales Lernen	15	T0: *Version A*
4. TMT-A	Aufmerksamkeit	1	
5. TMT-B	Aufm. & Flexibilität	4	
6. Grooved Pegboard	Motorik	5	zuerst dominante Hand, dann nicht-dominante Hand
7. WMS-R	Kurz- und Arbeitsgedächtnis auditiv & visuell-räumlich	10	
8. MWT-A	IQ-Schätzer	5	Nur T0
9. d2	Aufmerksamkeit	5	
10. VLMT Durchgang 7	Abruf Verbal	2	Wichtig: mind. 30 min zwischen DG 6 und DG 7 !! - Unangekündigter, freier Abruf (NICHT erneut vorlesen!)
11. VLMT Wiedererkennen	Wiederkennen Verbal	3	direkt nach DG 7!
12. RWT	Wortflüssigkeiten	5	T0: *S, G-R, Tiere, Sportarten-Früchte*
13. Rey Abruf	Abruf Figural	5	Unangekündigter freier Abruf währenddessen PC vorbereiten für nächsten Test
14. Implicit HeRo	Reaktionszeitaufgabe am PC	15	
15. Fragebögen (BDI, FPI & FLei)		20	**Alleine** ausfüllen lassen, währenddessen bereits alles wegsortieren etc. FPI: nur T0
		Ca. 2h	
Strukturelles MRT Schädel		20	

Zeitpunkte:
T0: prä OP/Intervention
T1: mindestens 3 Monate post OP/Intervention

III. UNTERSUCHUNGSABLAUF T1

Untersuchungsablauf Adipositas-Studie T1 Stand: 27.11.2014

Test	Domäne	Dauer (in min)	Hinweis
1. Adipositasfragebogen		5	T1: Fragebogen T1
2. Rey Figure Abzeichnen	Visuokonstruktion	5	
3. VLMT (Durchgänge 1-6)	Verbales Lernen	15	T1: *Version C*
4. TMT-A	Aufmerksamkeit	1	
5. TMT-B	Aufm. & Flexibilität	4	
6. Grooved Pegboard	Motorik	5	zuerst dominante Hand, dann nicht-dominante Hand
7. WMS-R	Kurz- und Arbeitsgedächtnis auditiv & visuell-räumlich	10	
8. RWT	Wortflüssigkeiten	5	T1: *M, H-T, Berufe, Kleidungsstücke-Blumen*
9. d2	Aufmerksamkeit	5	
10. Implicit HeRo	Reaktionszeitaufgabe am PC	15	
11. VLMT Durchgang 7	Abruf Verbal	2	Wichtig: mind. 30 min zwischen DG 6 und DG 7 !! - Unangekündigter, freier Abruf (NICHT erneut vorlesen!)
12. VLMT Wiedererkennen	Wiederkennen Verbal	3	direkt nach DG 7!
13. Rey Abruf	Abruf Figural	5	Unangekündigter freier Abruf währenddessen PC vorbereiten für nächsten Test
14. Fragebögen (BDI & FLei)		10	**Alleine** ausfüllen lassen, währenddessen bereits alles wegsortieren etc.
		1h 30min	
Strukturelles MRT Schädel		20	

T0: prä OP/Intervention

T1: 3 Monate post OP/Intervention

IV. UNTERSUCHUNGSABLAUF T1 KONTROLLGRUPPE

Untersuchungsablauf Adipositas-Studie T1K Stand: 01.07.2016

Test	Domäne	Dauer (in min)	Hinweis
1. Adipositasfragebogen		5	T1: Fragebogen Kontrollgruppe T1K
2. Rey Figure Abzeichnen	Visuokonstruktion	5	
3. VLMT (Durchgänge 1-6)	Verbales Lernen	15	T1: *Version C*
4. TMT-A	Aufmerksamkeit	1	
5. TMT-B	Aufm. & Flexibilität	4	
6. Grooved Pegboard	Motorik	5	zuerst dominante Hand, dann nicht-dominante Hand
7. WMS-R	Kurz- und Arbeitsgedächtnis auditiv & visuell-räumlich	10	
8. RWT	Wortflüssigkeiten	5	T1: *M, H-T, Berufe, Kleidungsstücke-Blumen*
9. d2	Aufmerksamkeit	5	
10. Implicit HeRo	Reaktionszeitaufgabe am PC	15	
11. VLMT Durchgang 7	Abruf Verbal	2	Wichtig: mind. 30 min zwischen DG 6 und DG 7 !! - Unangekündigter, freier Abruf (NICHT erneut vorlesen!)
12. VLMT Wiedererkennen	Wiederkennen Verbal	3	direkt nach DG 7!
13. Rey Abruf	Abruf Figural	5	Unangekündigter freier Abruf währenddessen PC vorbereiten für nächsten Test
14. Fragebögen (BDI & FLei)		10	**Alleine** ausfüllen lassen, währenddessen bereits alles wegsortieren etc.
		1h 30min	
Strukturelles MRT Schädel		20	

T0: prä OP/Intervention
T1: 3 Monate post OP/Intervention

V. FRAGEBOGEN ADIPOSITAS T0

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Pat.-ID: AC☐☐☐_T☐

Fragebogen Adipositas T0

Was ist Ihre Muttersprache? _____

Wie ist Ihr Familienstand?
- ☐ verheiratet
- ☐ ledig
- ☐ verwitwet
- ☐ geschieden/getrennt lebend

Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt? _____

Sind Sie zurzeit aktiv berufstätig?

Nein
- ☐ RentnerIn / PensionärIn
- ☐ arbeitslos
- ☐ kein Beruf erlernt
- ☐ krankgeschrieben

Ja
- ☐ angestellt / verbeamtet
- ☐ selbstständig
- ☐ Hausfrau / Hausmann
- ☐ SchülerIn
- ☐ AuszubildendeR
- ☐ StudentIn

Wie groß sind Sie? _____ m

Wie viel wiegen Sie zurzeit? _____ kg

[BMI (errechnet) = _____ $\frac{kg}{m^2}$]

In welchem Alter hatten Sie zum ersten Mal deutliches Übergewicht? Alter _____

Gab es ein auslösendes Ereignis? _____

In welchem Alter haben Sie Ihre erste Diät gemacht? Alter _____

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Welche Diäten haben Sie bisher durchgeführt? (Kuren, Weight Watchers, Optifast, Atkins, Trennkost, Schlank im Schlaf, Almased, Brigitte-Diät, Kohlsuppen-Diät, ...)

_____

_____

Warum haben die bisherigen Versuche zur Gewichtsreduktion keinen Erfolg gehabt?

- ☐ massiver Hunger
- ☐ Belastung bzw. Stress (z.B. in der Familie, am Arbeitsplatz)
- ☐ zu strenge Diät-Regeln
- ☐ Diät konnte nicht in den Alltag integriert werden
- ☐ schlechtes Wohlbefinden (Kreislaufprobleme, Krankheitsgefühl, Verdauungsschwierigkeiten, etc.)
- ☐ Abbruch, weil der gewünschte Erfolg nicht schnell genug eintrat
- ☐ nach dem Gewichtsverlust konnte das Gewicht nicht gehalten werden
- ☐ Sonstiges: _____

Rauchen Sie?

- ☐ ja, ca._____ Zigaretten/Tag
  seit _____ Jahren
- ☐ nein

Wie oft trinken Sie Alkohol?

- ☐ nie
- ☐ einmal im Monat oder seltener
- ☐ 2- bis 4-mal im Monat
- ☐ 2- bis 3-mal pro Woche
- ☐ 4-mal oder öfter pro Woche

Hatten Sie schon einmal Probleme mit dem Alkoholkonsum oder dem Konsum von Drogen?

- ☐ ja, _____
- ☐ nein

Sind weitere Familienmitglieder ähnlich übergewichtig?

- ☐ ja, _____
- ☐ nein

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen?

- ☐ Diabetes (Zuckerkrankheit)
- ☐ Bluthochdruck
- ☐ Schilddrüsenerkrankung (z.B. Unterfunktion)_____
- ☐ Herzgefäßerkrankung (z.B. Herzinfarkt, Angina pectoris, Stent, ...)_____
- ☐ Schlafapnoe (Atemaussetzer beim Schlafen)
- ☐ Gallensteine

- ☐ Arthrose _____
- ☐ Bandscheibenvorfall

Haben Sie noch andere Vorerkrankungen?

_____

_____

Leiden Sie unter Depressionen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, befinden Sie sich wegen der Depressionen in Behandlung? ☐ ja ☐ nein

Welche Medikamente nehmen Sie zurzeit ein?

Name	Dosierung	Wie oft? Wann?

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Treiben Sie regelmäßig Sport? ☐ ja, ca. ____mal pro Woche für jeweils_____ Minuten
☐ nein

Wenn ja, welchen Sport treiben Sie? _____

Welche Aktivitäten führen Sie gerne in Ihrer Freizeit durch?

- ☐ Spielen am PC bzw. Surfen im Internet
- ☐ Kreuzworträtsel
- ☐ Gartenarbeit
- ☐ Freunde treffen
- ☐ Fernsehen
- ☐ Shoppen gehen
- ☐ Mitglied im Verein _____
- ☐ Lesen
- ☐ Handarbeit
- ☐ Sonstiges: _____

Welche Essgewohnheiten treffen auf Sie zu?

Essen Sie zu regelmäßigen Zeiten?	☐ ja	☐ nein	
Nehmen Sie mehr als 4 Mahlzeiten am Tag zu sich?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie große Mahlzeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie viele Fertigprodukte?	☐ ja	☐ nein	
Wird bei Ihnen Zuhause regelmäßig gekocht?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie Süßigkeiten zwischen den Mahlzeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie täglich Obst und/oder Gemüse?	☐ ja	☐ nein	
Haben Sie Heißhungerattacken?	☐ ja	☐ nein	
Trinken Sie Softdrinks (Cola, Fanta, Eistee, ...)?	☐ ja	☐ nein	☐ nur Diät-Getränke
Trinken Sie Fruchtsäfte?	☐ ja	☐ nein	

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Abschlussfragen

Wie hat Ihnen die Teilnahme an der Studie gefallen?

sehr gut——————————gar nicht

1 2 3 4 5

Wie schätzen Sie Ihre Leistungen im Vergleich zu anderen Teilnehmern der Studie ein?

☐ schlechter ☐ gleich gut ☐ besser

Haben Sie weitere Anmerkungen?

_____

_____

_____

Testende: _____Uhr

VI. FRAGEBOGEN ADIPOSITAS T1

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Pat.-ID: AC☐☐☐_T☐

Fragebogen Adipositas T1

Wie zufrieden sind Sie mit dem Programm bzw. der Operation?

sehr zufrieden — gar nicht zufrieden

1 **2** **3** **4** **5**

Wie ist Ihr allgemeines Wohlbefinden?

sehr gut — sehr schlecht

1 **2** **3** **4** **5**

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer bisherigen Gewichtsabnahme?

sehr zufrieden — gar nicht zufrieden

1 **2** **3** **4** **5**

Wie schwer fällt Ihnen die Ernährungsumstellung?

gar nicht schwer — sehr schwer

1 **2** **3** **4** **5**

Aktuelles Gewicht:_____ kg

Sind Sie aktiver als vor der OP/Optifast? ☐ ja ☐ unverändert ☐ weniger aktiv als zuvor

Treffen Sie mehr Leute als vor der OP/Optifast? (Haben Sie z. B. mehr Verabredungen?)

☐ ja ☐ unverändert ☐ weniger als zuvor

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Haben sich vorbestehende Erkrankungen bzw. Symptome verbessert? (Luftnot, Diabetes, Gelenkbeschwerden, ...)

☐ ja, _____

_____

☐ nein, unverändert

☐ keine Vorerkrankungen vorhanden

Welche Medikamente nehmen Sie zurzeit ein?

Name	Dosierung	Wie oft? Wann?

Nehmen Sie Vitamintabletten ein?

☐ ja ☐ nein ☐ manchmal

Wenn ja, welche? _____

Rauchen Sie aktuell? ☐ ja, ca._____ Zigaretten/Tag
☐ nein

Wie oft trinken Sie zurzeit Alkohol?
☐ nie
☐ einmal im Monat oder seltener
☐ 2- bis 4-mal im Monat
☐ 2- bis 3-mal pro Woche
☐ 4-mal oder öfter pro Woche

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Leiden Sie derzeit unter Depressionen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, befinden Sie sich wegen der Depressionen in Behandlung? ☐ ja ☐ nein

Sind seit der OP/Optifast neue Erkrankungen aufgetreten?

☐ ja, _____ ☐ nein

Hatten Sie in der Zwischenzeit andere Operationen?

☐ ja, _____ ☐ nein

Sind Sie zurzeit aktiv berufstätig?

Nein
- ☐ RentnerIn / PensionärIn
- ☐ arbeitslos
- ☐ kein Beruf erlernt
- ☐ krankgeschrieben

Ja
- ☐ angestellt / verbeamtet
- ☐ selbstständig
- ☐ Hausfrau / Hausmann
- ☐ SchülerIn
- ☐ AuszubildendeR
- ☐ StudentIn

Treiben Sie derzeit regelmäßig Sport? ☐ ja, ca. ____mal pro Woche für jeweils _____ Minuten

☐ nein

Wenn ja, welchen Sport treiben Sie? _____

Welche Aktivitäten führen Sie aktuell in Ihrer Freizeit durch?

- ☐ Spielen am PC bzw. Surfen im Internet
- ☐ Kreuzworträtsel
- ☐ Gartenarbeit
- ☐ Freunde treffen
- ☐ Fernsehen
- ☐ Shoppen gehen
- ☐ Mitglied im Verein _____
- ☐ Lesen
- ☐ Handarbeit
- ☐ Sonstiges: _____

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Haben sich Ihre Essgewohnheiten grundlegend verändert? ☐ ja ☐ nein

Essen Sie zu regelmäßigen Zeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie große Mahlzeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie viele Fertigprodukte?	☐ ja	☐ nein	
Wird bei Ihnen Zuhause regelmäßig gekocht?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie Süßigkeiten zwischen den Mahlzeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie täglich Obst und/oder Gemüse?	☐ ja	☐ nein	
Haben Sie Heißhungerattacken?	☐ ja	☐ nein	
Trinken Sie Softdrinks(Cola, Fanta, Eistee, ...)?	☐ ja	☐ nein	☐ nur Diät-Getränke
Trinken Sie Fruchtsäfte?	☐ ja	☐ nein	

Wie viele Mahlzeiten essen Sie am Tag? _____

Stellt sich nach dem Essen ein zufriedenstellendes Sättigungsgefühl ein? ☐ ja ☐ nein

Gibt es Nahrungsmittel, die Sie seit der OP/Optifast nicht mehr vertragen?

☐ ja, _____

☐ nein

Leiden Sie an den folgenden Beschwerden?

Sodbrennen	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein
Übelkeit	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein
Erbrechen	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein
Durchfall	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein
Verstopfung	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein
Völlegefühl	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein
Kreislaufprobleme	☐ ja, seit OP/Optifast	☐ ja, auch schon vor OP/Optifast	☐ nein

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Abschlussfragen

Wie hat Ihnen die heutige Teilnahme an der Studie gefallen?

sehr gut——————————gar nicht

1 2 3 4 5

Wie schätzen Sie Ihre Leistungen im Vergleich zum letzten Mal ein?

☐ schlechter ☐ gleich gut ☐ besser

Wie schätzen Sie Ihre Leistungen im Vergleich zu anderen Teilnehmern der Studie ein?

☐ schlechter ☐ gleich gut ☐ besser

Haben Sie weitere Anmerkungen?

_____

_____

_____

Testende: _____Uhr

VII. FRAGEBOGEN ADIPOSITAS T1 KONTROLLGRUPPE

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Pat.-ID: AC☐☐☐_T☐

Fragebogen Kontrollgruppe T1

Wie ist Ihr allgemeines Wohlbefinden?

sehr gut ——— sehr schlecht

1 **2** **3** **4** **5**

Aktuelles Gewicht:_____ kg

Sind Sie aktiver als vor einem Jahr (bei der letzten Untersuchung)?

☐ ja ☐ unverändert ☐ weniger aktiv als zuvor

Treffen Sie mehr Leute als vor einem Jahr? (Haben Sie z. B. mehr Verabredungen?)

☐ ja ☐ unverändert ☐ weniger als zuvor

Haben sich vorbestehende Erkrankungen bzw. Symptome verbessert? (Luftnot, Diabetes, Gelenkbeschwerden, ...)

☐ ja, _____

_____

☐ nein, unverändert

☐ keine Vorerkrankungen vorhanden

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Welche Medikamente nehmen Sie zurzeit ein?

Name Dosierung Wie oft? Wann?

Nehmen Sie Vitamintabletten ein?

☐ ja ☐ nein ☐ manchmal

Wenn ja, welche? _____

Rauchen Sie aktuell? ☐ ja, ca._____ Zigaretten/Tag
☐ nein

Wie oft trinken Sie zurzeit Alkohol?
☐ nie
☐ einmal im Monat oder seltener
☐ 2- bis 4-mal im Monat
☐ 2- bis 3-mal pro Woche
☐ 4-mal oder öfter pro Woche

Leiden Sie derzeit unter Depressionen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, befinden Sie sich wegen der Depressionen in Behandlung? ☐ ja ☐ nein

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Sind im letzten Jahr (seit dem letzten Termin für diese Studie) neue Erkrankungen aufgetreten?

☐ ja, _____ ☐ nein

Hatten Sie im letzten Jahr Eingriffe/Operationen?

☐ ja, _____ ☐ nein

Sind Sie zurzeit aktiv berufstätig?

Nein
- ☐ RentnerIn / PensionärIn
- ☐ arbeitslos
- ☐ kein Beruf erlernt
- ☐ krankgeschrieben

Ja
- ☐ angestellt / verbeamtet
- ☐ selbstständig
- ☐ Hausfrau / Hausmann
- ☐ SchülerIn
- ☐ AuszubildendeR
- ☐ StudentIn

Treiben Sie derzeit regelmäßig Sport? ☐ ja, ca. ____mal pro Woche für jeweils _____ Minuten

☐ nein

Wenn ja, welchen Sport treiben Sie? _____

Welche Aktivitäten führen Sie aktuell in Ihrer Freizeit durch?

- ☐ Spielen am PC bzw. Surfen im Internet
- ☐ Kreuzworträtsel
- ☐ Gartenarbeit
- ☐ Freunde treffen
- ☐ Fernsehen
- ☐ Shoppen gehen
- ☐ Mitglied im Verein _____
- ☐ Lesen
- ☐ Handarbeit
- ☐ Sonstiges: _____

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Haben sich Ihre Essgewohnheiten im letzten Jahr grundlegend verändert? ☐ ja ☐ nein

Essen Sie zu regelmäßigen Zeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie große Mahlzeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie viele Fertigprodukte?	☐ ja	☐ nein	
Wird bei Ihnen Zuhause regelmäßig gekocht?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie Süßigkeiten zwischen den Mahlzeiten?	☐ ja	☐ nein	
Essen Sie täglich Obst und/oder Gemüse?	☐ ja	☐ nein	
Haben Sie Heißhungerattacken?	☐ ja	☐ nein	
Trinken Sie Softdrinks (Cola, Fanta, Eistee, ...)?	☐ ja	☐ nein	☐ nur Diät-Getränke
Trinken Sie Fruchtsäfte?	☐ ja	☐ nein	

Wie viele Mahlzeiten essen Sie am Tag? _____

Stellt sich nach dem Essen ein zufriedenstellendes Sättigungsgefühl ein? ☐ ja ☐ nein

Leiden Sie an den folgenden Beschwerden?

Sodbrennen	☐ ja	☐ nein
Übelkeit	☐ ja	☐ nein
Erbrechen	☐ ja	☐ nein
Durchfall	☐ ja	☐ nein
Verstopfung	☐ ja	☐ nein
Völlegefühl	☐ ja	☐ nein
Kreislaufprobleme	☐ ja	☐ nein

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

Pat.-ID: AC☐☐☐_T☐

Abschlussfragen

Wie hat Ihnen die heutige Teilnahme an der Studie gefallen?

sehr gut——————————gar nicht

1 2 3 4 5

Wie schätzen Sie Ihre Leistungen im Vergleich zum letzten Mal ein?

☐ schlechter ☐ gleich gut ☐ besser

Wie schätzen Sie Ihre Leistungen im Vergleich zu anderen Teilnehmern der Studie ein?

☐ schlechter ☐ gleich gut ☐ besser

Haben Sie weitere Anmerkungen?

_____

_____

_____

Testende: _____Uhr

Danke für Ihre Teilnahme!!

VIII. MESSPROTOKOLL DER MRT-UNTERSUCHUNG

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17

\\USER\Knake\MR-Studie\Kopf\localizer

TA: 0:54 PAT: 2 Voxel size: 1.1×1.0×7.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: gre

Properties	
Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	Off
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

Routine	
Slice group 1	
Slices	8
Dist. factor	30 %
Position	Isocenter
Orientation	Sagittal
Phase enc. dir.	A >> P
Rotation	0.00 deg
Slice group 2	
Slices	8
Dist. factor	30 %
Position	Isocenter
Orientation	Transversal
Phase enc. dir.	A >> P
Rotation	0.00 deg
Slice group 3	
Slices	8
Dist. factor	30 %
Position	R0.6 A6.0 H0.6
Orientation	C > T-0.1
Phase enc. dir.	R >> L
Rotation	0.00 deg
Phase oversampling	0 %
FoV read	250 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	7.0 mm
TR	8.6 ms
TE	4.00 ms
Averages	2
Concatenations	24
Filter	Prescan Normalize, Elliptical filter
Coil elements	HEA;HEP

Contrast	
TD	0 ms
MTC	Off
Magn. preparation	None
Flip angle	20 deg
Fat suppr.	None
Water suppr.	None
SWI	Off
Averaging mode	Short term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement

Resolution	
Base resolution	256
Phase resolution	90 %
Phase partial Fourier	Off
Interpolation	On
PAT mode	GRAPPA
Accel. factor PE	2
Ref. lines PE	24
Matrix Coil Mode	Auto (Triple)
Reference scan mode	Integrated
Image Filter	Off
Distortion Corr.	Off
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	On
Normalize	Off
B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	On
Mode	Inplane

Geometry	
Multi-slice mode	Sequential
Series	Interleaved
Saturation mode	Standard
Special sat.	None
Tim CT mode	Off

System	
Body	Off
HEP	On
HEA	On
Positioning mode	REF
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
Auto Coil Select	Default
Shim mode	Tune up
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	Isocenter
Orientation	Transversal
Rotation	0.00 deg
R >> L	350 mm
A >> P	263 mm
F >> H	350 mm

Physio	
1st Signal/Mode	None
Segments	1
Tagging	None
Dark blood	Off
Resp. control	Off

Inline

1/+

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17

Subtract	Off
Liver registration	Off
Std-Dev-Sag	Off
Std-Dev-Cor	Off
Std-Dev-Tra	Off
Std-Dev-Time	Off
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On
Wash - In	Off
Wash - Out	Off
TTP	Off
PEI	Off
MIP - time	Off

Sequence

Introduction	On
Dimension	2D
Phase stabilisation	Off
Asymmetric echo	Allowed
Contrasts	1
Bandwidth	320 Hz/Px
Flow comp.	No
Allowed delay	0 s
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Normal
Excitation	Slice-sel.
RF spoiling	On

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17

\\USER\Knake\MR-Studie\Kopf\t1_mpr_sag_p2_iso

TA: 4:18 PAT: 2 Voxel size: 1.0×1.0×1.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tfl

Properties

Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	On
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

Routine

Slab group 1	
Slabs	1
Dist. factor	50 %
Position	R0.7 P3.5 H2.3
Orientation	S > C1.2 > T0.6
Phase enc. dir.	A >> P
Rotation	-0.01 deg
Phase oversampling	0 %
Slice oversampling	18.2 %
Slices per slab	176
FoV read	250 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	1.00 mm
TR	1900 ms
TE	2.52 ms
Averages	1
Concatenations	1
Filter	Prescan Normalize
Coil elements	HEA;HEP

Contrast

Magn. preparation	Non-sel. IR
TI	900 ms
Flip angle	9 deg
Fat suppr.	None
Water suppr.	None
Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement

Resolution

Base resolution	256
Phase resolution	96 %
Slice resolution	100 %
Phase partial Fourier	Off
Slice partial Fourier	Off
Interpolation	Off
PAT mode	GRAPPA
Accel. factor PE	2
Ref. lines PE	24
Accel. factor 3D	1
Matrix Coil Mode	Auto (Triple)
Reference scan mode	Integrated
Image Filter	Off
Distortion Corr.	Off
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	On
Normalize	Off
B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	Off

Geometry

Multi-slice mode	Single shot
Series	Ascending

System

Body	Off
HEP	On
HEA	On
Positioning mode	REF
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
Auto Coil Select	Default
Shim mode	Tune up
Adjust with body coil	On
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	Isocenter
Orientation	Transversal
Rotation	0.00 deg
R >> L	350 mm
A >> P	263 mm
F >> H	350 mm

Physio

1st Signal/Mode	None
Dark blood	Off
Resp. control	Off

Inline

Subtract	Off
Std-Dev-Sag	Off
Std-Dev-Cor	Off
Std-Dev-Tra	Off
Std-Dev-Time	Off
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On

Sequence

Introduction	On
Dimension	3D
Elliptical scanning	Off
Asymmetric echo	Allowed
Bandwidth	170 Hz/Px
Flow comp.	No
Echo spacing	7.6 ms

3/+

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17

RF pulse type	Normal
Gradient mode	Normal
Excitation	Non-sel.
RF spoiling	On

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17

\\USER\Knake\MR-Studie\Kopf\ep2d_diff_mddw_30_p1

TA: 6:03 PAT: Off Voxel size: 2.0×2.0×2.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: ep2d_diff

Properties

Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	On
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

Routine

Slice group 1	
Slices	64
Dist. factor	20 %
Position	R4.4 A22.2 H27.0
Orientation	T > C-27.7 > S6.4
Phase enc. dir.	A >> P
Rotation	3.41 deg
Phase oversampling	0 %
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	2.0 mm
TR	11300 ms
TE	104 ms
Averages	1
Concatenations	1
Filter	Prescan Normalize
Coil elements	HEA;HEP

Contrast

MTC	Off
Magn. preparation	None
Fat suppr.	Fat sat.
Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Delay in TR	0 ms
Multiple series	Off

Resolution

Base resolution	128
Phase resolution	100 %
Phase partial Fourier	6/8
Interpolation	Off
PAT mode	None
Matrix Coil Mode	Auto (CP)
Distortion Corr.	Off
Prescan Normalize	On
Raw filter	On
Elliptical filter	Off
Hamming	Off

Geometry

Multi-slice mode	Interleaved
Series	Interleaved
Special sat.	None

System

Body	Off
HEP	On
BA1	Off
BA2	Off
BA3	Off
BA4	Off
HEA	On
BP1	Off
BP2	Off
BP3	Off
BP4	Off
Positioning mode	FIX
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
Auto Coil Select	Default
Shim mode	Standard
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	R4.4 A22.2 H27.0
Orientation	T > C-27.7 > S6.4
Rotation	3.41 deg
R >> L	256 mm
A >> P	256 mm
F >> H	154 mm

Physio

1st Signal/Mode	None
Resp. control	Off

Diff

Diffusion mode	MDDW
Diff. weightings	2
b-value 1	0 s/mm²
b-value 2	1000 s/mm²
Diff. weighted images	On
Trace weighted images	Off
Average ADC maps	On
Individual ADC maps	Off
FA maps	On
Mosaic	Off
Tensor	On
Noise level	30
Diff. directions	30

Sequence

Introduction	On
Bandwidth	1446 Hz/Px
Free echo spacing	Off
Echo spacing	0.76 ms
EPI factor	128
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Fast

LEBENSLAUF

Name	Wiebke Höltke, geb. Reckendorf
Geburtsdatum	26.02.1988
Geburtsort	Rostock
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Konfession	römisch-katholisch

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 24.08.2020	Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin, Kath. St. Paulus Gesellschaft, St.-Josefs-Hospital Dortmund, Chefarzt PD Dr. med. C. Teschendorf
22.08.2019 – 21.08.2020	Elternzeit
01.08.2017 - 21.08.2020	Assistenzärztin in der Chirurgischen Klinik, Klinikum Dortmund gGmbH, Chefarzt Prof. Dr. med. M. Schmeding
02/2014 - 02/2016	Gesundheits- und Krankenpflegerin bei der DRK Schwesternschaft Marburg e.V.
WS 2012/13 - WS 2013/14	Studentische Hilfskraft im Institut für Anatomie und Zellbiologie der JLU Gießen
09/2010 - 04/2011	Gesundheits- und Krankenpflegerin, St. Barbara Krankenhaus, Schwandorf

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

04/2011-05/2017	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
22.05.2017	Approbation
10.05.2017	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
14.04.2016	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12.03.2013	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

AUSBILDUNG

09/2007 – 08/2010	Kombinierte Ausbildung zur Gesundheits-/Krankenpflegerin und Altenpflegerin am St. Barbara Krankenhaus, Schwandorf

SCHULISCHER WERDEGANG

16.06.2007	Abitur
1998 - 2007	Röntgen-Gymnasium, Remscheid
	11. Schuljahr (2004-2005) Clear Lake High School, Houston, TX, USA
1994 - 1998	Grundschule am Burggraben, Stade

VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRERINNEN

Meine akademischen Lehrenden an der Justus-Liebig-Universität in Gießen waren:
Ahlemeyer, Altmann, Alzen, Bauer, Baumgart-Vogt, Beuerlein, Böning, Chakraborty, Deinzer, Dennis, Dettmeyer, Dreyer, Eikmann, Füssle, Gallhofer, Galuska, Gattenloehner, Geiger, Gerriets, Geyer, Gieler, Glebe, Görlach, Göttlich, Grandel, Grau, Grimminger, Hecker, Heiß, Herold, Herrendorf, Hörbelt, Hudel, Jost, Jung, Jurkat, Kaps, Karnati, Kettner-Buhrow, Klug, Klußmann, Knipper, Köhler, Kreuder, Krombach, Kuhnen, Kummer, Kupfer, Lips, Litzlbauer, Lochnit, Lohmeyer, Lorenz, Mayser, Middendorff, Mietens, Mühlfeld, Niemann, Niepmann, Nöll, Nolte, Oehmke, Oschmann, Padberg, Paddenberg, Pleschka, Poensgen, Pons-Kühnemann, Preissner, Renz, Repp, Riedel, Rißе, Roeb, Roelcke, Roessler, Rohrbach, Röhrig, Rooshenas, Rosengarten, Sachs, Sauer, Schäfer, Schäffler, Schaumberg, Schindler, Schlüter, Schmitz, Schnettler, Schuppe, Schürg, Schwetlick, Seeger, Sibelius, Skrandies, Szalay, Teschemacher, Tikkanen, Tinneberg, Uhl, Valerius, Weber, Weidner, Weigand, Weißmann, Wimmer-Röll, Wittekindt, Ziesché.

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. Susanne Knake und Herrn PD Dr. Rüdiger Hörbelt für die Betreuung bei der durchgeführten Studie und der daraus entstandenen Arbeit. Danke Maren Brenner für die jahrelange gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und für den regen freundschaftlichen Informationsaustausch. Bei Dr. Marcus Belke möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen und rechnerischen Auswertung der MRT-Daten bedanken. Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Adipositaszentrums der Universitätsklinik Gießen, insbesondere Frau Dr. oec. troph. Annette Hauenschild, Frau Dr. oec. troph. Inga Busse und M. Sc. Barbara Schmidt, für die gute Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Probanden. Mein besonderer Dank gilt Ali Rad für seine große Unterstützung und sein unermüdliches Engagement bei der Durchführung der MRTs.

Meinem Ehemann Sebastian und meiner Familie möchte ich danken für die Motivation, Ratschläge und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Mikrostrukturelle Hirnveränderung bei adipösen Patienten nach Gewichtsreduktion durch interdisziplinär betreute Diät oder Roux-en-Y Magenbypass. Eine Diffusion Tensor Imaging-Studie.“ in der Klinik für Neurologie unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Susanne Knake ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort, Datum Wiebke Höltke

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum Prof. Dr. med. Susanne Knake