

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Abteilung Endokrinologie)  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Fassnacht

**Auswirkung der bariatrischen Operation auf die Aktivität des  
autonomen Nervensystems  
im kardialen und peripheren Kompartiment**



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
**Anna Göttler, geb. Lang**  
aus Würzburg

Würzburg, 01.03.2022



Referent: PD Dr. med. Dirk Weismann  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Morbide Adipositas .....	1
1.2	Das autonome Nervensystem .....	12
1.3	Stand der Forschung .....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
2.1	Studiendesign .....	27
2.2	Studienpopulation .....	28
2.3	Studienablauf .....	31
2.4	Auswertung .....	38
2.5	Ethik und Datenschutz .....	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>41</b>
3.1	Stichprobenbeschreibung .....	41
3.2	Ergebnisse der adipösen ProbandInnen im Vergleich präoperativ gegen postoperativ .....	43
3.3	Vergleich adipöse und normalgewichtige ProbandInnen Langzeit-EKG .....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>62</b>
4.1	Stichprobe .....	62
4.2	Etablierung der Messverfahren .....	65
4.3	EndoPAT .....	68
4.4	EKG .....	78
4.5	QSART .....	81
4.6	Interpretation der Ergebnisse .....	86
4.7	Limitationen .....	87
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>89</b>

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
----------	-----------------------------------	-----------

**Appendix**

**I. Abkürzungsverzeichnis**

**II. Abbildungsverzeichnis**

**III. Tabellenverzeichnis**

**IV. Danksagung**

**V. Lebenslauf**

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Morbide Adipositas

### 1.1.1 Geschichte, Definition und Epidemiologie

Adipositas ist keine Neuentwicklung des 20. und 21. Jahrhunderts. Adipositas existiert wahrscheinlich seitdem es Menschen gibt, als eine Variante menschlicher Physiognomie oder als Extrem am einen Ende der Gauß'schen Verteilungskurve die Körpermasse betreffend. Malereien der Steinzeit sowie Schriften Plutarchs, Aristoteles, Hippokrates und Galens belegen die Existenz und deuten darüber hinaus auch schon auf ein mögliches gesundheitliches Problem hin (1). Hippokrates (460 v. Chr. - 370 v. Chr.) stellte einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und verminderter Gesundheit bzw. verkürzter Lebenszeit fest. Möglichkeiten zur Gewichtsreduktion einschließlich der Anwendung von Emetika und Laxantien wurden zu seiner Zeit diskutiert und angewendet (2, 3).

Galen (129 n.Chr. – 200 n. Chr.) unterschied die „Nicht-Schlanken“ in *pachis* (*dick, breit*), *efsarkos* (Altgr. „ef“: gut, wohl, gesund; Altgr. „sarx“: das Fleisch) und *polysarkos* (Altgr.: poly: viel), wobei *pachis* und *efsarkos* als nicht unnatürlich und ohne Schädlichkeit auf die Funktion des Körpers bewertet wurden. *Efsarkos*, eine „moderate“ Adipositas, galt für Galen als die gesunde, ideal balancierte Körperform. Die Beschreibung von *Polysarkos* trifft auf die heutige morbide Adipositas oder Adipositas per magna zu, diese galt bei Galen als schädlich und therapiebedürftig (1).

Aktuell ist der wichtigste und verbreitetste Parameter zur Erfassung und Beschreibung der Körperfülle der im 19. Jahrhundert entwickelte BMI (4). Dieser Body Mass Index (auch Körpermasseindex) berechnet sich aus dem Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße und gibt somit ein Maß für das relative Gewicht pro Körpergröße an. Mit dessen Hilfe erfolgt die Einteilung der Körpermasse in die Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas, wobei letztere in 3 weitere Stufen unterteilt wird (siehe Tabelle 1). Diese Einteilung wurde durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Erhöhung der weltweiten Vergleichbarkeit und Vereinheitlichung eingeführt. Die Therapieempfehlungen bei Adipositas richten sich nach den aufgeführten Gewichtsgruppen aufgrund des einhergehenden steigenden Risikoprofils für insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. (5).

Tabelle 1 Einteilung der Gewichtsgruppen

<b>BMI</b>	<b>Gewichtsgruppe</b>
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Untergewichtig
18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>	Normalgewicht
25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Übergewicht/ Präadipositas
30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad I
35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad II
> 40 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad III

**BMI:** Body Mass Index.

Der wohl bedeutendste Unterschied der Rolle der Adipositas in der Antike im Vergleich zum 21. Jahrhundert ist ihre heutige weltweite Prävalenz. Adipositas erfüllt die Kriterien einer Pandemie und breitet sich – unterstützt durch hochverarbeitete Nahrungsmittel, fortschreitende Automatisierung, großkonzern-gesteuerte Lebensmittel- und Landwirtschaftspolitik, Globalisierung und andere Faktoren – in beachtenswertem Tempo weiter aus (6).

Nach Daten des statistischen Bundesamtes, die wir auf Anfrage erhielten, steigt die Prävalenz der morbid Adipositas insgesamt in Deutschland seit 1999 kontinuierlich an. Abbildung 1 zeigt den Anteil an morbid adipösen Personen in Prozent der deutschen Bevölkerung aufgeteilt auf die einzelnen Altersstufen für die Jahre 1999, 2003, 2005, 2009 und 2013. Man sieht über alle Altersstufen hinweg eine starke Zunahme des Anteils an Personen mit BMI > 40kg/m<sup>2</sup>. Besonders hoch ist der Anteil der morbid adipösen hierbei bei Personen im Alter von 45 bis 65 Jahren. Der Anteil an morbid Adipösen lag 1999 in der gesamten Bevölkerung noch bei 0,5% in Deutschland, 2013 maß er bereits 1,0%. Dies steht für eine Verdoppelung des Bevölkerungsanteils mit morbider Adipositas in Deutschland innerhalb von 14 Jahren. Die Entwicklung in Deutschland korreliert hierbei mit Beobachtungen weltweit und erklärt die rasant zunehmende Bedeutung der Adipositas als Erkrankung (7).

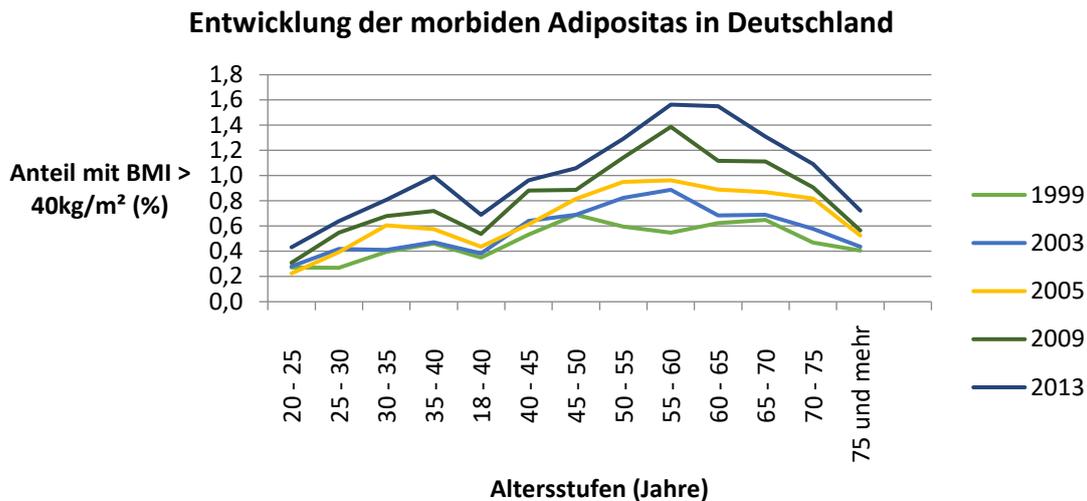


Abbildung 1 Entwicklung des Anteils der Personen mit BMI >40kg/m<sup>2</sup> in der deutschen Bevölkerung 1999 – 2013 (Daten des statistischen Bundesamtes, welche auf Anfrage zugesendet wurden)

### 1.1.2 Ursachen und Folgen

Die Ursachen der Adipositas Pandemie sind vielschichtig und finden sich in verschiedenen Lebensbereichen wie der Ökonomie, Ökologie, Gesellschaft und Politik. Einige Faktoren werden im Folgenden beispielhaft aufgelistet:

- Globalisierung der Nahrungsmärkte: die Hersteller sind zunehmend multinational und arbeiten auf anbieterinduzierte Nachfrage. Nahrungsproduktion ist somit marktorientiert und auf Konsumsteigerung ausgelegt (Zusatz von Zucker und Fetten, billige Produktion für billige Preise, hochverarbeitete Lebensmittel mit Suchtpotential) (8).
- Höherer Konsum energiedichter Nahrung mit geringem Sättigungswert: aufgrund der einfachen, schnellen Verfügbarkeit und Zubereitung hochverarbeiteter Nahrungsmittel gepaart mit zunehmender Zeitknappheit der Bevölkerung aufgrund von Stress in Alltag und Beruf, stellen diese eine attraktive Möglichkeit dar, Aufwand und Zeit für die Nahrungszufuhr gering zu halten (9).
- Städtebau, Verkehrsplanung und moderne Lebensbedingungen: technische Hilfsmittel zur Erleichterung des Alltags in den Städten und Wohnungen führen zu einer Reduktion der Notwendigkeit für Bewegung und Aktivität. Zusätzlich ermöglichen moderne Medien passive Unterhaltung und verschieben soziale Aktivität in den Raum sozialer Netzwerke. Dies fördert eine Verringerung der körperlichen Aktivität (8).

- Ein niedriger sozioökonomischer Status korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, Adipositas zu entwickeln (10).
- Werbung und Vermarktung von Konsumgütern beeinflussen Kaufentscheidungen und Ernährungsgewohnheiten. Besonders gefährdet sind hierbei Kinder, die als Zielgruppe direkt anvisiert werden (10).
- Landwirtschafts- und Handelspolitik: Subventionen nehmen Einfluss auf die Produktion von Nahrungsgütern, gleichzeitig führen Agrarüberschüsse zu Verzerrungen des Konsums und des Welthandels (10). Der Trend der Landwirtschaft zu Spezialisierung und Massenproduktion aus Gründen der Rentabilität führt zu einem Verlust an Vielfalt und zu einer Konzentration auf Grundnahrungsmittel unter Vernachlässigung des Faktors der Nährstoffreichheit (9).

Die Zunahme der Adipositas und vor allem der morbidem Adipositas hat Folgen auf die öffentliche Gesundheit, die Ökonomie und die Sozioökonomie und verursacht weltweit enorme Steigerungen der Kosten für die Gesellschaft (10). Adipositas ist somit nicht mehr ein rein medizinisches Krankheitsbild, sondern wird zunehmend zu einem politischen Thema mit dem Ziel, die Gesundheitsgefährdung für die Bevölkerung zu reduzieren und deren Arbeits- und Wirtschaftskraft zu erhalten. Die Möglichkeiten der politischen Einflussnahme auf die Entwicklung der Adipositas wurden in den letzten 20 Jahren in vielen Arbeiten untersucht, unter anderem wurden von der WHO eine Vielzahl an Positionspapieren veröffentlicht (5, 6, 9, 10).

Neben notwendigen politischen Bemühungen ist es jedoch auch im Interesse jedes einzelnen, die Entwicklung einer Adipositas präventiv zu verhindern. Neben sozialen, schulischen und arbeitsmarkt-bezogenen Negativ-Folgen, sind auch eine Vielzahl an Folgeerkrankungen mit Adipositas einhergehend, die die Lebensqualität der Betroffenen weiter senken und die Mortalität weiter steigern. Adipositas verursacht weltweit mehr Tode als Untergewicht (<https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>; abgerufen am 28.01.2020; WHO), was vorwiegend auf die zahlreichen assoziierten Komorbiditäten der Erkrankung zurückzuführen ist, welche nachfolgend anhand einiger Beispiele aufgelistet sind (11, 12):

- Kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen: Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie
- Kardiale Erkrankungen: koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz

- Zerebrale und zerebrovaskuläre Erkrankungen: zerebrale Ischämie, Pseudotumor cerebri, Demenz
- Pneumologische Erkrankungen: Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), Asthma
- Urogenitale Erkrankungen: Nephropathie, Harninkontinenz, Einschränkung der Fertilität, polyzystisches Ovarialsyndrom
- Hepatische- und gastrointestinale Erkrankungen: nicht alkoholische Fettleber (NAFLD), nicht alkoholische Fettleberhepatitis (NASH), Cholelithiasis, Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)
- Immobilisierende Gelenkerkrankungen wie Osteoarthritis
- Venöse Erkrankungen: Chronisch venöse Insuffizienz, Thrombophlebitis
- Onkologische Erkrankungen: erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Tumore wie z.B. Kolon-, Rektum-, Mamma-, Endometrium-, Ösophagus-, Pankreas-, Nieren- und Gallenblasenkarzinom
- Psychiatrische Erkrankungen und Probleme: Depression, Suizidalität, Stigmatisierung durch die Gesellschaft

Die Ursachen und Pathophysiologie hinter der langen Liste an Folgeerkrankungen der Adipositas sind weiterhin Forschungsobjekt. Ein wichtiger Punkt ist die Überladung des Körpers mit Fettgewebe, was dazu führt, dass Fett „metastatisch“ in Organe eingelagert wird, woraus Fetteinlagerungen in Leber, Muskeln, Pankreas, etc. resultieren (11). Zudem stellt Fett ein sekretorisches Gewebe dar, das eine Reihe an Signalmolekülen produziert und in den Blutkreislauf abgibt. Hierunter zählen Leptin (ein Anorexigen) und Adiponectin (erhöht Insulinsensitivität), welche bei reduzierten Fettdepots Hunger und Appetit steigern und in einem gesunden Körper wichtige metabolische Regulatoren darstellen. Bei Zunahme der Fettdepots steigt jedoch auch die Sekretion von freien Fettsäuren ins Blutplasma, was negative Einflüsse auf die Insulinsensitivität und die metabolische Regulation hat. Zudem werden einige Hormone (Östrogene, Angiotensin) vom Fettgewebe ausgeschüttet, deren erhöhte Konzentration im Serum als weitere Ursache für Folgeerkrankungen besteht (11). Durch eine mit steigenden Fettdepots auch höhere Dichte an aktivierten Makrophagen innerhalb des Fettgewebes kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen in den Blutkreislauf (11). Diese erhöhen unter anderem den oxidativen Stress auf die Körperzellen und deren Insulinresistenz. Da aufgrund der höheren Körpermasse ein erhöhter Gesamt-

Energiebedarf des Körpers vorliegt, um die Masse an Gewebe zu versorgen, wird die Energieproduktion in den Mitochondrien gesteigert. Dies führt zu einem höheren Anfall von toxischen Nebenprodukten wie freien Sauerstoff-Radikalen, was wiederum den oxidativen Stress erhöht. Insgesamt sind die Körperzellen einem erhöhten oxidativen Stress, einer höheren Anzahl an pro-inflammatorischen Zytokinen und einer gestörten metabolischen Regulation ausgesetzt, womit ein erhöhtes Risiko für maligne Tumore und Erkrankungen aller Körperorgane einhergeht (8). Auch das Mikrobiom der Darmflora wird als Komponente der Entstehung von Adipositas und deren Komorbiditäten diskutiert (8).

### **1.1.3 Therapie – Bariatrische Operationen**

Aufgrund der Relevanz des Krankheitsbildes sind effektive Therapiemethoden zur Eindämmung der Auswirkungen von großer Notwendigkeit. Die morbid Adipositas, als schwerwiegendste Ausprägung dieser Erkrankung, ist eine therapeutische Herausforderung. Durch rein diätetische Maßnahmen und Umstellung der Lebensführung können nur selten langfristige Erfolge erzielt oder Komorbiditäten eingedämmt werden. Daher etablierten sich Verfahren der bariatrischen Operation, die aktuell die beste Möglichkeit einer erfolgreichen Eindämmung dieser Erkrankung bieten (13, 14). Inzwischen wurden viele verschiedene Methoden der bariatrischen Chirurgie entwickelt sowie in den letzten Jahren auch endoluminale Prozeduren. Die Anzahl an adipositas-chirurgischen Eingriffen ist weltweit steigend, wobei die häufigsten angewandten Methoden die Sleeve Gastrektomie (SG) und der Roux-en-Y gastrointestinale Bypass (RYGB) sind (15). Beide Methoden führen zu effektivem und langfristigem Gewichtsverlust (>50% nach 5 Jahren), sowie zu einer Remission von Diabetes mellitus Typ 2, metabolischem Syndrom, Hyperlipidämie und einem Rückgang weiterer assoziierter Komorbiditäten (14, 16). Aufgrund der erwiesenen Wirksamkeit auf viele metabolische Komorbiditäten der Adipositas spricht man inzwischen von „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“. Bei beiden genannten Verfahren resultiert außerdem eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (12).

Bisher unterscheidet man restriktive Verfahren (Reduktion des Magenvolumens, Nahrungsaufnahme wird vermindert, schnellere Sättigung) und malabsorptive Verfahren (geringere Nahrungsverwertung und -resorption). Inzwischen sieht die Adipositasforschung jedoch, dass die physiologischen Mechanismen der Operationsmethoden weit komplexer sind und den gesamten Stoffwechsel und dessen

Regulation beeinflussen. Die Gewichtsabnahme resultiert also nicht nur aus einer reduzierten Nahrungsaufnahme und/oder -resorption, sondern aus einer Veränderung komplexer Kreisläufe, die die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Es verändern sich postoperativ der Appetit, der Geschmack und das Essverhalten sowie das neuronale Reaktionsmuster auf Essen; Fett und Zucker scheinen weniger attraktiv und es zeigt sich eine Veränderung in der Aktivität der Verdauungsenzyme sowie des Mikrobioms (17). Diese Erscheinungen sind im Detail aktuell noch Thema der Forschung und je nach Operationsmethode verschieden vorhanden und ausgeprägt.

### **1.1.3.1 Sleeve Gastrektomie**

Die SG zählt zu den restriktiven Verfahren der Adipositas-Chirurgie. Sie kann auch als linkslaterale Magenresektion bezeichnet werden, da der Magen entlang der großen Kurvatur mit Beginn von 2-6 cm oral des Pylorus bis zum His-Winkel mittels Klammernahtapparat abgesetzt wird. Dies entspricht einer Resektion der großen Kurvatur einschließlich des Magenfundus. Das Verfahren wird laparoskopisch durchgeführt. Ein Bougies wird hierbei zur Kalibrierung des Durchmessers des verbleibenden Magenschlauches verwendet. Aktuell wird hierbei ein Bougies von  $\geq 34$  Charrière empfohlen (entspricht ca. 11,3mm Durchmesser) (12). Die SG gilt als einfache und sichere Operationsmethode und ist aktuell die weltweit am häufigsten angewandte Technik (15) mit seltenen perioperativen Komplikationen (12). Sie gilt als sehr effektive Methode für den Gewichtsverlust wie auch für Komorbiditäten, steht jedoch hier dem Magenbypass 5 Jahre postoperativ leicht nach (Gewichtsverlust (berechnet nach EWL = Excess Weight Lost) nach 5 Jahren 49% bei SG vs. 58% RYGB; Diabetesremission nach 5 Jahren 58% bei SG vs. 75% bei RYGB) (12).

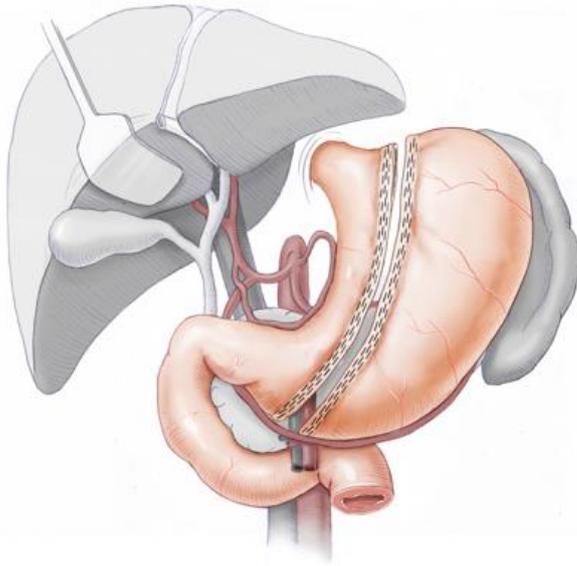


Abbildung 2 Verfahren der Sleeve Gastrektomie ([mySurgery | Adipositas](#); aufgerufen am 21.09.2021; mit freundlicher Abdruckgenehmigung von Dr. med. A. Wierlemann) (18)

### 1.1.3.2 Proximaler Roux-en-Y Magenbypass

Das Magenbypass-Verfahren wurde bisher zu den malabsorptiven Verfahren der Adipositas-Chirurgie gezählt, da die aufgenommene Nahrung einen Teil der Dünndarmpassage entlang ohne Verdauungsenzyme transportiert wird und man dadurch eine schlechtere Nahrungsverwertung und eine resultierende Gewichtsabnahme suggeriert. Die Rolle der Malabsorption ist inzwischen umstritten und die Mechanismen der RYGB-Operation erscheinen als komplexes Gebilde, in welches u.a. ein gesteigerter Stoffwechsel mit höherem Energieverbrauch, hormonelle Veränderungen und das Mikrobiom hineinspielen (19).

Abbildung 3 zeigt die Konstellation, die aus dem RYGB resultiert. Die Operation erfolgt laparoskopisch. Zunächst wird ein kleiner Magenpouch gebildet, der nur ein Volumen von 15-20ml fasst. Hierfür wird ein kleiner Teil des Magens an der kleinen Krümmung und vertikal zum His-Winkel abgesetzt, dies bildet nun den Pouch. Der Rest des Magens verbleibt im Körper. Daraufhin werden zwei Dünndarmschlingen mit verschiedenen Funktionen gebildet. Die biliopankreatische Schlinge entsteht aus Duodenum und proximalem Jejunum, die in Verbindung mit dem verbliebenen Magenanteil belassen werden. Sie wird mittels Klammernahtapparat am Jejunum abgesetzt, wobei sie auf eine Länge von ca. 50cm gemessen wird. Diese Schlinge wird gespeist mit den

Verdauungsenzymen des Magens, des hepatobiliären Trakts und des Pankreas, was ihr den Namen biliopankreatische Schlinge verleiht.

Die alimentäre Schlinge bildet sich aus ca. 150cm distal des Punktes, an dem das Jejunum für die biliopankreatische Schlinge abgesetzt wurde. Der proximale Teil dieser Schlinge wird zum Magen hochgezogen und mittels Gastroenterostomie mit dem Pouch verbunden. Nun gelangt die Nahrung direkt vom Magenpouch in die alimentäre Dünndarmschlinge ohne vorher mit Verdauungsenzymen aus dem biliopankreatischen Schenkel in Verbindung gekommen zu sein. Die Anastomose zwischen Magen und Dünndarm ist hierbei von großer Bedeutung für spätere Komplikationen: ist sie zu weit, gelangt die Nahrung sehr schnell in den Dünndarm, was die Dumping-Gefahr erhöht; ist sie zu klein besteht ein Risiko für Stenosen.

Ca. 150 cm aboral der Gastroenterostomie wird der biliopankreatische Schenkel auf den alimentären Schenkel anastomosiert, also eine Jejunojejunostomie gebildet. Hier treffen die Verdauungsenzyme auf den Nahrungsbrei, womit erst ab dieser Anastomose eine gewohnte Verdauung stattfindet (12, 19).

Mittels RYGB kann erfolgreich eine langfristige Gewichtsreduktion erreicht werden, zudem finden sich sehr gute Ergebnisse für die Remission von Diabetes mellitus Typ 2 und anderer Komorbiditäten. Selbst 12 Jahre postoperativ zeigt sich eine Diabetes-Remissionsrate von 75% bei einem stabil reduzierten Körpergewicht (20). Die postoperative Morbidität und Reoperationsraten sind verglichen mit der SG leicht höher, schwere Komplikationen bei beiden Methoden jedoch vergleichbar häufig (12). Nach dem RYGB zeigen sich durch die Ausschaltung der Resorption in Magen und Duodenum häufiger als bei der SG Mangelerscheinungen wie beispielsweise Anämie, Eisenmangel und Vitamin B12-Mangel. Daher wird empfohlen postoperativ Calcium, Vitamin D, Eisen, Folsäure und Vitamin B12 zu substituieren und anfänglich deren Plasmaspiegel regelmäßig zu kontrollieren (12, 20).

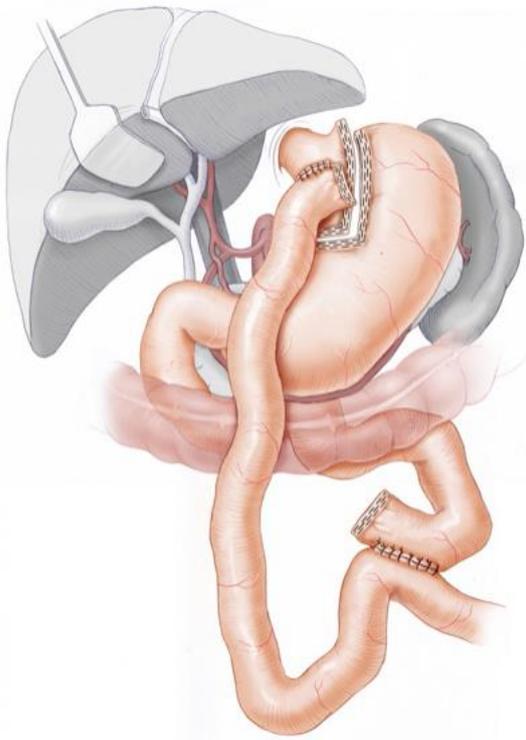


Abbildung 3 Verfahren des Roux-en-Y Magen-Bypass (mySurgery | Adipositas; aufgerufen am 21.09.2021; mit freundlicher Abdruckgenehmigung von Dr. med. A. Wierlemann) (21)

Bevor die Indikation zu einer bariatrischen Operation gestellt wird, durchlaufen die PatientInnen ein konservatives Programm zur Gewichtsreduktion. Dies beinhaltet über den Zeitraum von kumulativ 6 Monaten in 2 Jahren die Einhaltung einer energiereduzierten Mischkost mit begleitender Ernährungsberatung, einer sportlichen Betätigung von mindestens 2 Stunden pro Woche und einer Verhaltensumstellung. Es wird ein psychisches Gutachten erstellt zur Beurteilung des Vorliegens psychischer Störungen sowie der Motivation und Compliance der PatientInnen. Auch sekundäre Ursachen der Adipositas müssen ausgeschlossen werden (12)

#### 1.1.4 Regulation des Soll-Gewichts und des Stoffwechsels

Wir stellen uns die Frage, ob eine so starke Ausprägung der Gewichtszunahme, die nur noch durch invasives Eingreifen therapierbar ist, mit den oben beschriebenen Ursachen der Adipositas ausreichend erklärbar ist. Bei der morbiden Adipositas ist jegliche Kontrollfunktion unserer Körpersysteme über das Soll-Körpergewicht verloren gegangen. Es liegt also nahe, dass hier eine der Stellgrößen unserer natürlichen Regulationsmechanismen gestört wird.

Zur Erhaltung des Soll-Gewichtes haben sich Regelkreise entwickelt, die hauptsächlich auf die Körperfettmasse Einfluss nehmen. Hierbei gibt es Kurzzeitregulatoren und Langzeitregulatoren. Informationen, die mit Hilfe von Hormonen und vegetativen Afferenzen aus dem Körper zum ZNS gelangen, werden dort verarbeitet und führen zur Stimulation oder Hemmung bestimmter Signalwege. Daraus resultiert eine anabole (positive Energiebilanz) oder katabole (negative Energiebilanz) Stoffwechselsituation, je nach Erfordernis und Rückmeldung aus dem Körper (22).

Beispielsweise führt Nahrungszufuhr zu einer Dehnung des Magens und des Darms (ZNS-Signal über vegetative Afferenzen) und einer Ausschüttung von Pankreasenzymen, Gallensäuren und Verdauungsenzymen, woraus veränderte Plasmaspiegel stoffwechsel-regulierender Hormone resultieren (Abnahme von Orexigenen wie Grehlin und Zunahme von Anorexigenen wie GLP-1, PYY). Diese Signale werden zum Teil im Hypothalamus verarbeitet und hemmen das dort angesiedelte Hungerzentrum bzw. stimulieren das Sättigungszentrum (17). Die Plasmaspiegel von Hormonen wie Leptin und Insulin repräsentieren den Fettanteil des Körpers und steuern ebenfalls die Aktivität des Hunger- und Sättigungszentrums im Hypothalamus (23).

Parallel zu den Prozessen im Hypothalamus erhält der Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata Informationen aus vegetativen Afferenzen der Mundhöhle (Geschmacksinformationen) und der Verdauungsorgane (mechanische und chemische Informationen) und reagiert mit Hilfe von vago-vagalen Reflexbögen, die bei Stimulation zu einem Sättigungsprozess verhelfen (Hemmung der Motilität, langsamere Magen- und Darm-Passage der Nahrung, Regulation der Absorptionsrate und der Verdauungshormon-Freisetzung) (24). Hunger- und Sättigungszentrum des Hypothalamus können auf diese vago-vagalen Reflexbögen hemmend oder stimulierend einwirken (23).

Sowohl Kurzzeit- (Afferenzen, Verdauungshormonspiegel im Plasma) wie auch Langzeitinformationen (z.B. Leptin-Spiegel) der Energiezufuhr ebenso wie daraus resultierende Reaktionen werden vom vegetativen Nervensystem geleitet und beeinflusst. Dieses reguliert dadurch Hunger bzw. Sättigungsgefühl und somit den Umfang der Nahrungszufuhr. Zusätzlich beeinflusst es den Energieverbrauch und die Energiespeicher des Körpers und somit die gesamte Stoffwechselsituation (24).

Wenn also eine Stellgröße gesucht wird, die bei Störung die Entwicklung einer Adipositas begünstigt, ist das autonome Nervensystem einer der mächtigsten Spieler in der Regulation unseres Stoffwechsels.

## 1.2 Das autonome Nervensystem

Aufgrund der wichtigen Rolle des ANS für die Homöostase des Körper-Stoffwechsels, lohnt sich eine nähere Vorstellung dieses Systems.

Das Nervensystem unseres Körpers wird allgemein aufgeteilt in einen zentralen Teil (ZNS) und einen peripheren Teil, der die Kommunikation zwischen Körper und ZNS ermöglicht. Das periphere Nervensystem wiederum besteht aus dem somatischen Nervensystem, welches die Skelettmuskulatur innerviert, die Interaktion mit der umgebenden Umwelt ausführt und willentlich beeinflussbar ist, und aus dem autonomen Nervensystem, welches die glatte Muskulatur, Herzmuskulatur und Drüsen innerviert, die Kommunikation im Inneren des Körpers ermöglicht und nicht willentlich beeinflussbar ist (22, 25). Das autonome Nervensystem (ANS; auch vegetatives Nervensystem VNS) wird aufgeteilt in Parasympathikus und Sympathikus, die sich anatomisch und funktionell unterscheiden. Teils wird ein drittes System unterschieden, das enterische Nervensystem, das prinzipiell ohne Einfluss durch Sympathikus und Parasympathikus agieren kann und aus Neuronenverbänden in der Darmwand besteht(25). Die Aktivität der enterischen Plexus wird tatsächlich jedoch stark von Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst(25).

### 1.2.1 Signalwege der autonomen Systeme

Sympathikus und Parasympathikus bilden efferente Nervenbahnen vom ZNS zum Zielgewebe. Eine Nervenbahn besteht aus 2 Neuronen, einem präganglionären Neuron, das im ZNS liegt und dessen Axon zu einem autonomen Ganglion geleitet wird, wo es auf das zweite Neuron, also das postganglionäre Neuron, umgeschaltet wird. Das postganglionäre Neuron innerviert das Zielgewebe (22, 25, 26).

Die Neurone des **Sympathikus** liegen im Seitenhorn des Zervikal-, Thorakal- und Lumbalmarks. Deren präganglionäre Axone ziehen über den Grenzstrang zur benötigten Körperhöhe, um dann auf das postganglionäre Neuron verschaltet zu werden(25). Hierbei wird ein präganglionäres Neuron auf mehrere postganglionäre Neurone in verschiedenen Ganglien verschaltet, das Verhältnis prä- zu postganglionär beträgt beim

Sympathikus ca. 1:20 (26). So wird eine koordinierte Aktivierung mehrerer Gewebe gleichzeitig durch den Sympathikus ermöglicht. Für die Umschaltung auf das postganglionäre Neuron bestehen beim Sympathikus 3 verschiedene Wege je nach Innervationsziel (25, 26):

- Umschaltung im Grenzstrangganglion (paravertebral) bei Fasern zur Versorgung von Blutgefäßen und Drüsen der Extremitäten, der Rumpfwand und der Haut. Die sympathischen Axone ziehen dann in den Spinalnerven zu den Innervationsgebieten.
- Umschaltung prävertebral oder organnah bei Fasern zur Versorgung von Organen.
- Fasern zur Versorgung des Nebennierenmarks ziehen direkt ins Zielgewebe, die Zellen des Nebennierenmarks haben die Funktion eines postganglionären Neurons. Bei Aktivierung werden die, durch die Zellen produzierten, Hormone Noradrenalin (20%) und Adrenalin (80%) ins Blut abgegeben; ein weiterer Weg des sympathischen Systems bei Aktivierung viele Gewebe gleichzeitig zu stimulieren. Adrenalin wird unter Stress vermehrt synthetisiert.(26)

Der Neurotransmitter des ersten sympathischen Neurons ist Acetylcholin, der des Zweiten Noradrenalin. Eine Ausnahme bilden Schweißdrüsen, deren postganglionäre sympathische Neurone Acetylcholin als Transmitter nutzen (22, 26). **Parasympathische** Neurone liegen in Teilen der Hirnnervenkerne und im Sakralmark. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt beim Parasympathikus in organnahen Ganglien oder in den Organen selbst und bei beiden Neuronen wird Acetylcholin als Transmitter verwendet (25, 26). Viele der parasympathischen präganglionären Neurone werden auf nur ein postganglionäres Neuron umgeschaltet. Daher wirkt dieser Spieler des ANS lokaler als der Sympathikus und stimuliert gezielt und spezialisiert das im Moment notwendige Gewebe (26). Im Vergleich dazu wird im somatischen Nervensystem der Skelettmuskel ohne Umschaltung auf ein zweites Neuron direkt innerviert.

Der Transmitter des zweiten Neurons wird bei Stimulation direkt auf das Zielgewebe über einen längeren Teil des Axons ausgeschüttet, wodurch die Rezeptoren mehrerer Zellen des Gewebes direkt stimuliert werden, so ist eine schnelle Aktivierung eines ganzen Gewebes durch nur eine Nervenfasern möglich (26). Sympathikus und Parasympathikus sind tonisch aktiv, das bedeutet, die Zielgewebe erhalten ein durchgehendes basales neuronales Signal, das gesteigert oder gehemmt werden kann. Dies ermöglicht eine sehr präzise Regulation der Zielgewebe (26). Die meisten Gewebe werden von beiden Gegenspielern innerviert, was eine Interaktion und eine gegenseitige Beeinflussung von Parasympathikus und Sympathikus ermöglicht. Die beiden Akteure des autonomen Nervensystems werden in den meisten Fällen und unter regulären Bedingungen reziprok aktiviert, was bedeutet, dass bei Stimulation des einen Systems das andere gehemmt oder weniger stimuliert wird (28).

### **1.2.2 Regulation der Aktivität**

Sowohl bei sympathischen wie auch parasympathischen Nerven sind afferente Nervenfasern enthalten, die sensorische Informationen von Organen und Peripherie zum ZNS transportieren. Im ZNS befinden sich homöostatische Kontrollzentren im Hypothalamus und Hirnstamm, die diese Informationen bündeln und darauf durch Aktivierung oder Hemmung bestimmter Signalwege reagieren (22, 26). Somit bilden sich vegetative Antworten auf dort eintreffende vegetative Informationen, sogenannte

Reflexbögen. Diese Reflexbögen übernehmen die überwiegende Regulation der sympathischen und parasympathischen Aktivität (26). Ein Beispiel sind die oben genannten vago-vagalen Reflexbögen nach Nahrungsaufnahme. Der Nervus vagus leitet sensorische Informationen der thorakalen und abdominalen Organe zur Medulla oblongata, wo diese in Signalen resultieren, die die Aktivität der präganglionären Neurone, in diesem Fall des Nervus vagus, modifizieren. Ein weiteres Beispiel für einen autonomen Reflexbogen bietet der Barorezeptorreflex (26). Höher geschaltete Areale des ZNS beeinflussen die homöostatischen Kontrollzentren, dadurch kommen Aktivitäten des autonomen Nervensystems auf emotionale Zustände zustande, wie z.B. Herzrasen bei Aufregung oder Angst (26).

### **1.2.3 Zielgewebe und Wirkung**

Sympathikus und Parasympathikus werden nicht umsonst als Gegenspieler benannt. Der Sympathikus wird vor allem bei körperlicher Bewegung und bei Gefahr bzw. Stress in sogenannten „fight-or-flight“-Situationen aktiviert. Der Körper wird darauf vorbereitet, sportliche Höchstleistung bringen zu können während alle Systeme, die hierfür nicht erforderlich sind, in ihrer Aktivität gebremst werden (22, 26). Der Parasympathikus hingegen ist in Ruhephasen aktiv und notwendig, um verbrauchte Ressourcen wieder aufzufüllen. Wie bereits erwähnt, werden die meisten Gewebe von beiden Systemen innerviert und gesteuert. Eine Ausnahme bilden die glatten Muskeln der Gefäße und die Schweißdrüsen; der Gefäßmuskeltonus sowie die Schweißdrüsenproduktion sind nur sympathisch gesteuert (22, 26).

Die sympathische Aktivierung zielt auf mehrere Gewebe gleichzeitig und ruft durch die Verteilung von Noradrenalin und Adrenalin eine Ganz-Körper-Antwort hervor (22, 26). Alles fokussiert sich darauf, dass die Skelettmuskeln bestens versorgt werden und der Körper maximal leistungsfähig ist. Dies führt zu Erhöhung der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Herzens, zu Bronchodilatation, zu Vasokonstriktion vor allem im gastrointestinalen Trakt, in den Nieren und der Haut, zu Vasodilatation im Skelettmuskel, zu Glykogenolyse und Gluconeogenese durch die Leber für eine Erhöhung der Glucose im Plasma, zu gesteigerter Lipolyse im Fettgewebe, zu erhöhter Schweißproduktion durch die Schweißdrüsen und zu Mydriasis und Einstellung der Linse auf optimierte Weitsicht. Der Sympathikus führt zu einer Mobilisierung von Energiespeichern und zu Energieverbrauch, insgesamt also zu einer katabolen Stoffwechselsituation. (22, 26)

Der Parasympathikus kann auf einzelne autonome sensorische Informationen gezielter reagieren und bewirkt keine Ganz-Körper-Antwort (26). Insgesamt führt er bei Aktivierung zu einer Reduktion des Energieverbrauchs durch eine verminderte Herzfrequenz und zu einer optimalen Aufnahme und Speicherung von Energie (22, 26).

Der Nervus vagus, der die Organe des Thorax und des Abdomens bis zur linken Colonflexur versorgt, beinhaltet 75% aller parasympathischen Nervenfasern (26). Dies repräsentiert die Rolle der Verdauungsorgane und der Energieaufnahme und -speicherung im parasympathischen System. Der Stoffwechsel arbeitet anabol.

#### **1.2.4 Messbarkeit des ANS**

Da das autonome Nervensystem wie oben beschrieben, für die gesamte Kommunikation im Inneren unseres Körpers zuständig ist und somit unsere Körperfunktionen und unseren Stoffwechsel stabil hält, ist es zum Erhalt unserer Gesundheit von großer Bedeutung. Eine Störung im autonomen Nervensystem hätte Auswirkungen auf den

gesamten Körper. Daher besteht der Wunsch, das ANS und seine Funktion und Aktivität quantifizieren zu können. Da die Aktivität des ANS auf bereits kleine Veränderungen reagieren kann und Einflüsse wie Emotionen, Bewegung, Nahrungsaufnahme, Genussmittel, Tageszeit, Müdigkeit, etc. direkte Auswirkungen darauf haben, ist sie jedoch sehr schwer festzustellen. Dennoch haben sich einige Methoden etabliert, um die Aktivität von Parasympathikus und Sympathikus zu erheben.

Eine davon ist die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV). Die Herzfrequenz wird von Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst. Betrachtet man die einzelnen Abstände zwischen den R-Zacken über einen bestimmten Zeitraum, bemerkt man, dass diese unterschiedlich sind. Diese kleinen Schwankungen in der RR-Länge werden durch das ANS gesteuert, weshalb sie eine gute Möglichkeit geben, um die Aktivität des ANS am Herzen mathematisch zu beschreiben (30).

Eine weitere Möglichkeit bietet die Erhebung der Plasmakonzentration bestimmter Verdauungshormone, deren Sekretion durch das ANS gesteuert wird.

Die sympathische Aktivität lässt sich auch gut anhand der Schweißproduktion messen (31). Wie oben beschrieben, werden die Schweißdrüsen durch den Sympathikus innerviert, weshalb eine erhöhte sympathische Aktivität eine erhöhte Schweißproduktion bedingt. Hierfür wurden eigene Tests wie der QSART (Quantitative sudomotor axon reflex test) entwickelt, worauf unter dem Punkt 370 noch näher eingegangen wird.

Ebenso rein sympathisch innerviert wird der Gefäßmuskeltonus. Dieser lässt sich über Parameter wie die arterielle Steifigkeit erheben. Auf diese wird unter Abschnitt 2.3.1.3 näher eingegangen.

Es gibt Erkrankungen, bei denen Teile des ANS beschädigt oder gestört sind, was z.B. zur Entwicklung eines Sjögren Syndroms, eines posturalen tachykardie Syndroms oder einer Small-Fiber-Neuropathie führen kann. Die häufigste Ursache für autonome Neuropathie ist Diabetes mellitus, bei dem es zu generalisierter autonomer Neuropathie kommen kann oder zu Störungen einzelner Teile des ANS (32).

### **1.3 Stand der Forschung**

Die positiven Entwicklungen nach einer bariatrischen Operation sind seit Jahrzehnten Bestandteil des wissenschaftlichen Diskurses. Z. Ozsoy und E. Demir zeigten 2017 in einer bibliometrischen Analyse, dass zwischen den Jahren 1980 und 2016 mehr als 17500 Publikationen zum Thema der bariatrischen Operation veröffentlicht wurden (33).

Die bariatrische Operation ist die effektivste und langfristig wirksamste Methode in Bezug auf Gewichtsverlust und Diabetes-Remission, wie bereits oben beschrieben (13, 16, 20, 34). Auch weitere Komorbiditäten und einhergehende Beschwerden der Adipositas wie arterielle Hypertonie und Dyslipidämie (35, 36), obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Dyspnoe und Thoraxschmerzen (34) zeigten sich deutlich rückläufig nach bariatrischer Operation. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (37) konnten für adipöse PatientInnen nach bariatrischem Eingriff ebenso gesenkt werden wie die Entwicklung von Herzinsuffizienz und kardialer Hypertrophie während die Ejektionsfraktion und die systolische und diastolische Funktion des Herzens sich verbessert zeigten (38).

Auch die Inzidenz von Krebserkrankungen bei Adipösen sinkt mit der Gewichtsabnahme nach bariatrischer Operation (39). Die bariatrische Chirurgie zeigt sich langfristig kosteneffizienter für die Gesellschaft als konservative Therapiemethoden der Adipositas (14), ebenso konnte gezeigt werden, dass nach bariatrischer Operation mehr PatientInnen eine berufliche Anstellung erhielten, sich also Arbeitskraft und Einstellungs Voraussetzungen nach dem Eingriff positiv entwickelten (40). Insgesamt konnte eine Verbesserung der Lebensqualität für die PatientInnen nach einer bariatrischen Operation nachgewiesen werden (41).

Über die messbaren Effekte und positiven Entwicklungen der bariatrischen Chirurgie für die PatientInnen herrscht inzwischen entsprechend hohe Übereinstimmung und umfangreiche Datenlage. Die zugrunde liegenden physiologischen Abläufe im Körper, die diese Vorgänge bewirken, sind - wie bereits unter 1.1.3 erwähnt - jedoch bisher nur lückenhaft verstanden. Gleiches gilt für die pathophysiologischen Hintergründe und Störungen der Homöostase-Mechanismen, die die Entwicklung einer morbid Adipositas bewirken und deren Vorgänge durch die bariatrische Chirurgie in effektiver Art und Weise eingedämmt zu werden scheinen. Ein tieferes Verständnis für die Details der physiologischen Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie im Körper kann auch dazu verhelfen die Mechanismen der Entstehung einer morbid Adipositas auf Körperebene zu begreifen. Dies kann langfristig dazu beitragen, effektivere Präventivmaßnahmen zu entwickeln und das Fortschreiten der Pandemie einzudämmen.

Neben Veränderungen im Mikrobiom des Verdauungssystems nach bariatrischer Operation, wurde in zahlreichen Studien eine Rolle der Verdauungs- und Stoffwechselhormone auf die postoperativen Auswirkungen diskutiert, da die Plasmaspiegel einiger dieser Hormone sich nach dem chirurgischen Eingriff verändert zeigten (17). Unter anderem wurde viel über eine beeinträchtigte Ghrelin-Sekretion nach

bariatrischer Chirurgie diskutiert und geforscht, die selbst nach Gewichtsverlust weiter bestand und einen Faktor für den verminderten Appetit postoperativ darstellen kann (42). Eine Erhöhung der Plasmaspiegel der Anorexigene GLP-1 und PYY postoperativ wurde mit der Verbesserung der Glukosetoleranz und verminderter Nahrungszufuhr in Verbindung gebracht (17, 42).

Das autonome Nervensystem greift in die Ausschüttung und Wirkung vieler Verdauungshormone ein und agiert als deren übergeordneter Regulator (24). Daher bestehen auch bereits seit langem theoretische Ansätze, die eine Veränderung der ANS-Aktivität in Zusammenhang mit Adipositas und der Wirkung der bariatrischen Operation bringen.

Van Baak et al. verfassten 2001 einen Review in dem die Rolle des sympathischen Nervensystems (SNS) bei der Entwicklung von Adipositas diskutiert wurde. Bezüglich der Aktivität des SNS bei adipösen PatientInnen zeigte sich eine heterogene Datenlage, jedoch konnte geschlussfolgert werden, dass eine reduzierte Sensitivität bzw. Reaktivität des SNS auf stimulierende Reize eine Rolle in der Entwicklung von Adipositas zu spielen scheint (43). Bobbioni-Harsch et al. konnten 2004 zeigen, dass PatientInnen mit guter Reaktivität des peripheren SNS im Zeitraum bis 12 Monate nach bariatrischer Operation mehr Gewicht abnehmen und weniger Energie zu sich nehmen als PatientInnen mit geringerer Reaktivität des peripheren SNS (44). Eine verminderte sympathische Reaktivität auf verschiedene Stimuli konnte im Verlauf in weiteren Untersuchungen mit Adipositas in Verbindung gebracht werden und stellt einen Erklärungsansatz für die fortschreitende Gewichtszunahme bei Adipositas dar, auf die das SNS nicht mehr mit adäquater Anpassung des Stoffwechsels reagiert (45). Gleichzeitig besteht inzwischen eine breite Evidenz für eine erhöhte basale SNS-Aktivität in bestimmten Zielgeweben und Regionen des Körpers bei adipösen PatientInnen, was für eine Reihe an Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, Nierenerkrankungen, kardiale Hypertrophie) verantwortlich sein kann (45). Wenige prospektiv konzipierte Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Messung eines erhöhten Noradrenalin-Spiegels im Plasma mit einer später beobachteten Gewichtszunahme (45).

Insgesamt liegen zur Aktivität des ANS bei Adipositas sehr unterschiedliche Daten mit Untersuchungen der ANS-Aktivität in verschiedenen Bereichen des Körpers vor. Daher stellten Kreier et al. die Hypothese auf, dass das autonome Nervensystem verschiedene Kompartimente des Körpers verschieden ansteuern kann. Sie teilten den Körper auf in funktionell unterschiedliche autonome Kompartimente – ein thorakales, ein Bewegungs-

und ein viszerales Kompartiment. Bei gesunden Personen mutmaßten sie eine Balance des ANS in den Kompartimenten mit Oszillationen in der Aktivität von Parasympathikus und Sympathikus je nach Notwendigkeit der Situation. Als Ursache des metabolischen Syndroms folgerten sie aus bisherigen Untersuchungsergebnissen ein unbalanciertes Verhältnis der autonomen Signale auf die Kompartimente mit vermehrter Dominanz des parasympathischen Systems im viszeralem Kompartiment und des sympathischen Systems im thorakalen und Bewegungskompartiment. Hieraus erklärten sie auch die Zunahme des viszeralen Fettgewebes (46). Abbildung 7 zeigt die Hypothese graphisch zusammengefasst. Wir überlegten, ob diese Hypothese auch auf Adipositas im speziellen zutreffen könnte. Im Folgenden wird der Fokus auf das Bewegungs- und thorakale Kompartiment gelegt, die Rolle des viszeralen Kompartiments wird in einer gesonderten Arbeit der Arbeitsgruppe analysiert.

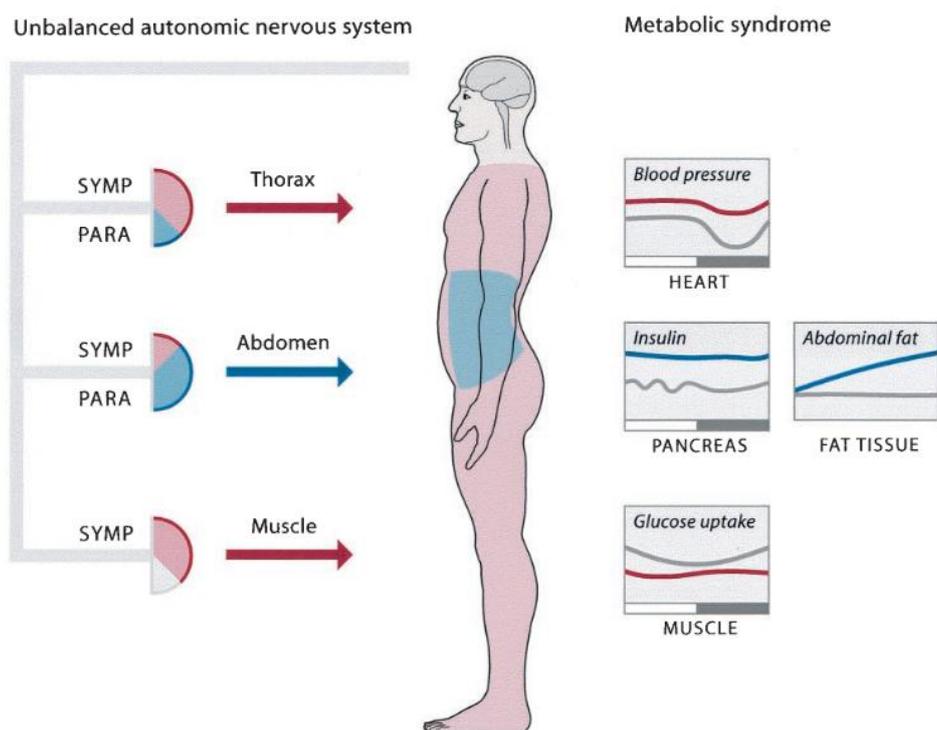


Abbildung 7 Imbalance des ANS beim metabolischen Syndrom, Hypothese nach Kreier et al. (46); Dominanz des parasympathischen Input im viszeralem Kompartiment und der sympathischen Aktivität im Bewegungs- und thorakalen Kompartiment (Abdruckgenehmigung durch American Diabetes Association, Lizenznummer 5602370520160, Lizenzdatum 05.08.2023)

Die Möglichkeit des Parasympathikus bestimmte Gewebe gezielt zu stimulieren ist bereits unter 1.2.3 beschrieben. Hinweise, dass auch das SNS die strukturelle und

funktionelle Möglichkeit besitzt, gewebsspezifisch zu agieren und Körperkompartimente selektiv zu stimulieren, liegen vor. Subpopulationen von sympathischen prämotorischen Neuronen scheinen verschiedene Kompartimente ansteuern zu können und die Aktivität des Sympathikus in diesen selektiv zu regulieren (47).

### **1.3.1 Das Bewegungskompartiment und der Sympathikus**

Das Bewegungskompartiment betreffend konnte eine positive Korrelation zwischen BMI wie auch Körperfettanteil und muskulärer sympathischer Nervenaktivität (MSNA) festgestellt werden, wie aus einem Review von Tentolouris et al. hervorgeht (48). Diese Beobachtung wurde mehrfach bestätigt und konkretisiert auf eine Korrelation zwischen MSNA und der Menge an viszeralem Körperfett (24, 49), sodass eine Überaktivität des peripheren SNS bei Adipositas in Zusammenhang mit dem Viszeralem Fettanteil gefolgert werden kann. Die mittels MSNA erhobene Funktionalität und Aktivität sympathischer C-Fasern, kann auch über den quantitativen sudomotorischen Axonreflextest (QSART) gemessen werden, welches eine nicht-invasive Methode hierfür darstellt (50, 51). Allerdings existieren aktuell nach unserem Wissen keine Untersuchungen, die mittels QSART Daten zum Zusammenhang zwischen der peripheren sympathischen Aktivität und Adipositas erhoben haben.

Da sympathische Nervenfasern die glatte Muskulatur der Blutgefäße regulieren (26) und das perivaskuläre, endokrin aktive Fettgewebe innervieren (52), besteht eine Verbindung zwischen endothelialer Funktion/arterieller Steifigkeit und Aktivität des SNS. Die Kommunikation zwischen perivaskulären Adipozyten und Sympathikus spielt eine bedeutende Rolle für die vaskuläre und endotheliale Funktion und Inflammationsprozesse, die z.B. zu Atherosklerose oder Hypertonie führen können. Adipositas führt zu einer Störung der vaskulären Homöostase und der Balance zwischen inflammatorischen und anti-inflammatorischen Mediatoren (52). Eine Reduktion von vaskulären Inflammations-Mediatoren und endothelialer Dysfunktion konnte bei adipösen ProbandInnen 1 Jahr nach bariatrischer Operation gezeigt werden (53, 54). Gomide Braga et al. untersuchten dies anhand der arteriellen Steifigkeit (AI) und des reaktiven Hyperämie-Index (RHI) mit dem Gerät EndoPAT2000 statt mit Plasmaspiegel bestimmter Mediatoren wie bei den oben genannten Studien. Sie konnten bei 20 adipösen ProbandInnen 3 Monate nach bariatrischer Operation keine signifikanten Veränderungen der genannten Parameter erheben, jedoch sah man nach dem operativ induzierten Gewichtsverlust eine Tendenz der Abnahme der AI, was für einen

verminderten Gefäßtonus und korrelierend niedrigeren sympathischen Einfluss sprechen kann, und verwunderlicher Weise der Zunahme der RHI, was als Verschlechterung der endothelialen Funktion gedeutet werden kann und zu den oben genannten Studien widersprüchlich wäre (55).

Insgesamt bestehen im Zusammenhang mit Adipositas vielerlei Hinweise einer erhöhten sympathischen Aktivität im Bewegungs-/peripheren Kompartiment, welche durch Gewichtsverlust nach bariatrischer Operation normalisiert also reduziert werden kann.

### **1.3.2 Das thorakale Kompartiment**

Für das thorakale Kompartiment ist eine Erhebung der ANS-Aktivität mittels Herzfrequenzvariabilität (HRV) eine sehr verbreitete Methode (51). Ein Review von Tentolouris et al. fasste eine bei Adipositas reduzierte Herzfrequenzvariabilität zusammen mit Hinweis auf eine Erhöhung des LF/HF-Quotient, was für eine sympathische Dominanz steht (48).

Auch bei adipösen Kindern konnte bei Messungen der HRV eine Dominanz des Sympathikus bei Verminderung des parasympathischen Tonus festgestellt werden, die HRV insgesamt zeigte sich bei den adipösen Kindern vermindert und bei zusätzlichem Vorliegen einer Insulinresistenz weiter reduziert (56). Nach RYGB zeigte sich anhand des Zeitbereichs der HRV eine Abnahme des sympathischen und Zunahme des parasympathischen Einflusses bei Zunahme der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz. Diese Beobachtung war in der Phase der schnellen Gewichtsreduktion bis 3 Monate nach Operation am deutlichsten zu sehen, blieb aber auch 1 Jahr nach OP noch vorhanden (57). Bei Männern zeigte sich die Zunahme der HRV nach bariatrischer Operation noch deutlicher bei ähnlicher Zunahme der kardialen parasympathischen Aktivität (58). Die Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität nach RYGB korrelierte mit einer Reduktion der durchschnittlichen Herzfrequenz, was ebenso auf eine höhere kardiale vagale Aktivität postoperativ hinweist. Jedoch konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Gewichtsabnahme nach Operation und der Verbesserung der HRV gesehen werden (59). Auch für den Frequenzbereich der HRV konnte eine Steigerung der Werte nach bariatrischer Operation (insgesamt 37 ProbandInnen mit RYGB n=14 und SG n=23) erhoben werden entsprechend einer Steigerung der HRV. Hier zeigte sich mit einem tendenziell verminderten LF/HF-Quotient wieder ein Hinweis auf Reduktion des kardialen Sympathikotonus postoperativ (60). Wu et al. sahen eine Steigerung des parasympathischen Einflusses auf das kardiale Kompartiment nach

Sleeve Gastrektomie sowohl für den Zeit- als auch den Frequenzbereich 3 und 6 Monate postoperativ und konnten dies in indirekte Korrelation mit dem HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment; < 2 entspricht unwahrscheinlicher Insulinresistenz, > 2,5 sehr wahrscheinliche Insulinresistenz, > 5 Werte bei Diabetes mellitus Typ II) setzen (61). Nur für den Zeitbereich der HRV stellten Gomide Braga et al. eine signifikante Steigerung der parasympathischen Aktivität nach bariatrischer Operation (insgesamt 20 ProbandInnen mit RYGB n=14 und SG n=5) fest, für den Frequenzbereich konnten sie keine signifikante Veränderung zeigen. Jedoch bot der LF/HF-Quotient eine Tendenz zum Anstieg 3 Monate postoperativ, was einer Erhöhung der sympathischen Aktivität entspricht und den vorher genannten Ergebnissen nicht folgt (55).

Insgesamt besteht für das kardiale Kompartiment ein deutlicher Hinweis einer sympathischen Über-Aktivierung bei Adipositas, welche durch bariatrische Operation reduziert wird und somit reversibel ist. Dies ist mittels HRV nachweisbar.

Zusammenfassend liegen im Zusammenhang mit Adipositas vielfache Hinweise für eine Dominanz des sympathischen Nervensystems im kardialen und Bewegungs-Segment vor sowie für eine Verbesserung dieses Ungleichgewichts nach bariatrischer Operation.

### **1.3.3 Fragestellung**

Eine Veränderung der Aktivität des autonomen Nervensystems bei morbidem Adipositas ist somit vorliegend und wurde vielfach bestätigt. Unser Ziel ist nun, diese Veränderungen in Zusammenhang mit den Kompartimenten des Körpers zu setzen und das ANS in verschiedenen Effektor-Bereichen zu untersuchen, die Entwicklung nach einer bariatrischen Operation in diesen zu registrieren und diese Bereiche untereinander zu vergleichen. So sollte ein möglichst ganzheitliches Bild entstehen über die Situation des ANS nach einer bariatrischen Operation und so sollten gegebenenfalls Rückschlüsse möglich sein auf die Veränderung des autonomen Nervensystems im Rahmen der Erkrankung der morbidem Adipositas.

Unsere Grundfrage lautet also: Finden wir in verschiedenen Wirkungsbereichen des autonomen Nervensystems unterschiedliche Entwicklungen von dessen Aktivität nach einer bariatrischen Operation im Vergleich zu vorher? Als Bereiche definierten wir das kardiale ANS, das viszerale ANS und das periphere/motorische/glanduläre ANS. Da das viszerale ANS in einer gesonderten Arbeit unserer Arbeitsgruppe behandelt wird, ist im Folgenden der Fokus auf das kardiale und periphere ANS gelegt.

Wir bestimmten für das kardiale ANS die Herzfrequenzvariabilität als besten Parameter zur Quantifizierung der Aktivität. Für das periphere ANS legten wir die Schweißdrüsenaktivität, die endotheliale Funktion und arterielle Steifigkeit zur Bestimmung der Aktivität fest.

Somit konnten wir unsere Nullhypothesen formulieren:

- $H_0^{(1)}$ : Bariatrische Operationen und der damit verbundene Gewichtsverlust führen nicht zu Veränderungen der Parameter der Herzfrequenzvariabilität 3 Monate nach der Operation im Vergleich zu präoperativ.
- $H_0^{(2)}$ : Bariatrische Operationen und der damit verbundene Gewichtsverlust führen nicht zu Veränderungen der Parameter der endothelialen Funktion 3 Monate nach der Operation im Vergleich zu präoperativ.
- $H_0^{(3)}$ : Bariatrische Operationen und der damit verbundene Gewichtsverlust führen nicht zu Veränderungen der Schweißproduktion 3 Monate nach der Operation im Vergleich zu präoperativ.

## 2 Material und Methoden

---

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als ein spin-off Projekt der „Prospektiven Kohortenstudie zu Adipositas und Herzinsuffizienz“ („PAI“-Studie) entwickelt. Die PAI-Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg von den Abteilungen für Endokrinologie, Kardiologie, Viszeralchirurgie (Universitätsklinikum Würzburg) und Epidemiologie (Universität Würzburg) entwickelt und etabliert. Für diese Kohortenstudie werden seit 2012 konsekutiv Patienten eingeschlossen, welche über 5 Jahre nachverfolgt werden, die geplante Fallzahl beträgt hierbei 500 ProbandInnen. Ziel ist eine detaillierte Erfassung von Parametern der Herzinsuffizienz bei morbid adipösen Patienten und deren Entwicklung nach einer bariatrischen Operation.

Mit Aufkommen der Frage nach der Rolle des Autonomen Nervensystems bei der Entstehung von morbidem Adipositas sowie dem Einfluss der bariatrischen Operation auf das Autonome Nervensystem entstand die vorliegende Substudie. Sie wurde zur Beantwortung der Fragestellung als prospektive, nicht randomisierte, monozentrische, offene Studie angelegt. Eine Randomisierung der Patienten nach bariatrischer Operationstechnik (Sleeve Gastrektomie oder Roux-en-Y-Magenbypass) war nicht möglich, da die Verfahrenswahl unter Berücksichtigung von BMI, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Adhärenz und Beruf individuell erfolgt ([12](#)).

Das Studienkonzept der Substudie wurde schriftlich der Ethikkommission vorgelegt und im August 2014 von dieser bewilligt.

Die Fallzahlberechnung basierte auf dem Endpunkt „Veränderung der Herzfrequenzvariabilität zwischen einem Zeitpunkt unmittelbar vor der Operation (Baseline) und dem Zeitpunkt 3 Monate nach der Operation“ und ergab eine notwendige minimale Teilnehmeranzahl von 20 ProbandInnen pro Operationstechnik (SG und RYGB).

Zunächst wurde die Studie als Vergleich zwischen den beiden bariatrischen Operationsmethoden der Sleeve-Gastrektomie und des Roux-en-Y-Magenbypass konzipiert. Dies zeigte sich jedoch organisatorisch nicht durchführbar, da am Würzburger Adipositas-Zentrum überwiegend die Methode des RYGB durchgeführt wurde und nur wenige ProbandInnen mit SG eingeschlossen werden konnten. Nach Literaturrecherche wurde das Ziel der Studie als nicht eingeschränkt angesehen, wenn beide

Operationsmethoden in einer Gruppe mit adipösen ProbandInnen vor und nach bariatrischer Operation zusammengefasst werden. Näher erläutert werden die Literaturquellen hierzu unter 4.1.2.

## 2.2 Studienpopulation

Potenzielle ProbandInnen waren alle Patientinnen des Adipositaszentrums des Universitätsklinikums Würzburg, bei denen zur Therapie der Adipositas eine bariatrische Operation (SG oder RYGB) geplant wurde und die nach den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) für die Teilnahme an der Studie geeignet waren. Im Rahmen eines multimodalen Konzeptes zur Vorbereitung auf die bariatrische Operation erfolgten regelmäßige Vorstellungen in den verschiedenen Disziplinen des Adipositaszentrums. Hierbei erfolgte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt die Aufklärung der potenziellen StudienprobandInnen über Ziel, Durchführung, Dauer und mögliche Komplikationen der Studie und bei Einwilligung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme.

Die Einschlusskriterien wurden von Patientinnen zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr mit Indikation einer bariatrischen Operation ohne Vorliegen von Kontraindikationen gemäß der „Europäischen Richtlinien zur metabolischen und bariatrischen Chirurgie“ vom Juli 2014 bzw. der „S3-Leitlinie zur Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ vom Februar 2018 erfüllt (siehe Tabelle 3) (62, 63), insofern eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme abgegeben wurde und die Möglichkeit zur Teilnahme an Follow-up-Terminen gegeben war. Ausgeschlossen wurden hierbei Patientinnen mit möglichen Confoundern mit Beeinflussung der Aktivität des autonomen Nervensystems, als welche in der Substudie die Nebenerkrankungen Diabetes mellitus, Herz- und Niereninsuffizienz sowie Depression mit Einsatz medikamentöser antidepressiver Therapie festgelegt wurden. Hierdurch sollten bereits durch eine ProbandInnen-Selektion Störfaktoren, die zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen können, reduziert werden. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 2 aufgetragen.

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie

<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Indikation zur bariatrischen OP ohne Kontraindikation(en)</li><li>• Alter 18 - 60 Jahre</li></ul>
----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme</li> <li>• Möglichkeit (Zeit, Mobilität), zu den Nachkontrollen zu erscheinen</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen mit Einfluss auf das autonome Nervensystem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diabetes mellitus</li> <li>○ Herzinsuffizienz</li> <li>○ Niereninsuffizienz</li> <li>○ Depression mit medikamentöser antidepressiver Therapie</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 3 Indikation und Kontraindikationen bariatrischer Operationen

<b>Indikation</b>	BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> und Erschöpfung der konservativen Therapie <u>oder</u> BMI 35 - 40kg/m <sup>2</sup> mit adipositas-assoziierten Komorbiditäten und Erschöpfung der konservativen Therapie
<b>Kontraindikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsumierende Grunderkrankungen (Neoplasien, Leberzirrhose, etc.)</li> <li>• Instabile psychopathologische Zustände</li> <li>• aktive Substanzabhängigkeit</li> <li>• unbehandelte Bulimia nervosa</li> <li>• Alter &gt; 60. LJ und &lt; 18. LJ</li> <li>• Nicht-ausreichende Adhärenz in Hinsicht auf Nachsorge und Verhalten post-OP</li> </ul> <p>Vorliegen einer sekundären Ursache der Adipositas</p> <p>→ Keine Evidenz für absolute Kontraindikationen, immer Einzelfallentscheidung</p>

Die Rekrutierung der StudienprobandInnen erfolgte ab Januar 2015 nachdem von August 2014 bis Januar 2015 mit 17 gesunden, nicht-adipösen ProbandInnen eine Etablierung der Messverfahren sowie die Erhebung dieser als Kontrollgruppe für das Langzeit-EKG durchgeführt worden war. Ende der Rekrutierungsphase war im Februar 2017. Während dieses Zeitraums konnten 17 adipöse ProbandInnen vor und nach bariatrischer Operation eingeschlossen werden.

Bei vier weiteren adipösen ProbandInnen wurden die Untersuchungen vor der bariatrischen Operation durchgeführt, jedoch erfolgte aus verschiedenen Gründen keine

Operation bzw. ein Abbruch des Kontaktes zum Adipositaszentrum, sodass eine weitere Erhebung nicht mehr möglich war und die ProbandInnen aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Die bei einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren geringe Anzahl an finalen Studienteilnehmerinnen erklärt sich durch mehrere Faktoren:

- Durch die Teilnahme an der Studie ergab sich für die ProbandInnen ein deutlicher **Zeitaufwand**. Für die Durchführung aller geplanten Untersuchungen jeweils prä- und postoperativ wurden ca. 5-6 Stunden am Vormittag beansprucht exclusive der Anfahrtszeit der Patientinnen. Für viele ProbandInnen erforderte dies die Beanspruchung eines Urlaubstages bzw. einen zu hohen organisatorischen Aufwand.
- Ein Benefit ergab sich durch die Untersuchungen für die ProbandInnen selbst nicht, da die erhobenen Parameter überwiegend von wissenschaftlichem und kaum von klinischem Interesse waren.
- Die Untersuchungen stellten zudem **körperliche Herausforderungen** an die Patientinnen. Ein Großteil war nüchtern durchzuführen, um eine Einflussnahme durch Nahrungsaufnahme auf das ANS und auf zu erhebende Enzyme auszuschließen. Dies bedeutete Nüchternheit über einen Zeitraum von ca. 4 Untersuchungsstunden. Zusätzlich waren für einen Untersuchungstag sieben Blutentnahmen notwendig bei den adipösen Patienten oft schwierigen Venenverhältnissen. Dies wurde mit Venenverweilkanülen auf ein Minimum an Stress für die ProbandInnen reduziert, war jedoch ein zusätzlich abschreckendes Kriterium für eine mögliche Studienteilnahme. Schließlich konnten sich einige Patientinnen auch ein für die Studie notwendiges Ausspucken von Nahrung nicht vorstellen.
- Unter die **Ausschlusskriterien** fielen vor allem durch Diabetes mellitus und Depression sehr häufig mit Adipositas einhergehende Krankheitsbilder, weshalb einige mögliche ProbandInnen bereits hierdurch ausgeschlossen waren.
- Patientinnen, die sich an das Würzburger Adipositaszentrum wenden, werden im Rahmen der Vorstellungstermine mit vielen Untersuchungen, Informationen und Möglichkeiten zur Teilnahme an diversen Studien konfrontiert. Für viele ist durch die Anforderungen für die anstehende Operation und die notwendige Änderung von Lebensgewohnheiten bereits eine relevante Kapazität erreicht, sodass eine zusätzliche Studienteilnahme als **Überforderung** wahrgenommen wurde.

## **2.3 Studienablauf**

Ziel der Studie war ein Vergleich der Aktivität von verschiedenen Bereichen des ANS vor und 3 Monate nach einer bariatrischen Operation.

Der Zeitpunkt 3 Monate nach dem chirurgischen Eingriff wurde gewählt, da in den ersten drei Monaten nach Operation der größte Teil der Gewichtsabnahme und die stärksten metabolischen Veränderungen stattfinden. Dies ist die sogenannte „schnelle Phase der Gewichtsreduktion“, in der mehr als die Hälfte der Gewichtsabnahme stattfindet, danach verlangsamt sich dieser Prozess und stagniert nach ca. 12 Monaten postoperativ in einem Gleichgewichtszustand (57, 64). Im Zeitfenster von 3 Monaten postoperativ sind die durch die Operation verursachten Vorgänge also am deutlichsten messbar und verlangsamen sich danach.

Um die Aktivität des ANS in verschiedenen Bereichen erheben zu können, war zunächst eine sinnvolle Einteilung des ANS in Funktionsbereiche mit standardisiert erhebbaren, gut vergleichbaren und validen Parametern zu treffen. Hierbei wurde nach der Aufteilung von Kreier et al. vorgegangen, da deren aufgestellten Hypothese eine Grundlage für die Studie darstellte. Diese unterscheiden zwischen einem thorakalen, viszeralem und motorischen ANS, wie unter 1.3 ausgeführt (46).

### **2.3.1 Thorakales ANS – Herzfrequenzvariabilität**

Die Aktivität des thorakalen ANS wurde anhand der Herzfrequenzvariabilität (HRV) erfasst, welche in zwei unabhängigen Untersuchungen ermittelt wurde. Hierbei untersuchten wir den Zeitbereich sowie den Frequenzbereich der HRV.

#### **2.3.1.1 EndoPAT**

Zum einen erfolgte eine Analyse der HRV anhand des Gerätes EndoPAT2000 (Firma: Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel), welches nicht-invasiv über fingerplethysmographische Messung mit Hilfe einer zugehörigen EDV-Software Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Zeit- und Frequenzbereich ermittelt. Dies beinhaltet die Vorteile einer Untersucher-unabhängigen und standardisierten Erhebung der Werte. Die Erfassung der Volumenschwankungen des Fingers wird hierbei anhand geringer Druckunterschiede durch peripher arterielle Tonometrie (PAT) mit einer pneumatischen Fingersonde ermöglicht.

Die Untersuchung mittels EndoPAT2000 erfolgte nach standardisiertem Vorgehen nach Empfehlung der Herstellerfirma: für die Aufzeichnung wurde ein reizarmer, stiller Raum gewählt, in welchem das EndoPAT2000-Gerät fest installiert war. Um Störfaktoren auf das autonome Nervensystem zu minimieren wurde die Beleuchtung leicht abgedunkelt, die Raumtemperatur auf konstantem Niveau gehalten, andere potenziell störende Geräte (z.B. Mobiltelefon) entfernt oder abgeschaltet. Die ProbandInnen saßen auf einem fest installierten Sessel und sollten hier vor Messbeginn 15 Minuten in Ruhe sitzen um einen kardiovaskulären Steady-State zu erreichen. Ab mindestens 4 Stunden vor Untersuchung musste Nüchternheit eingehalten werden, d.h. es durfte nur noch Wasser konsumiert werden. Zudem war Kaffee- und Nikotinabstinenz bis mindestens 8 Stunden vorher vorgeschrieben. Die ProbandInnen wurden vorab informiert, zentralwirksame Medikamente sowie Medikamente mit Wirkung auf den Gefäßtonus ab 8 Stunden vor der Untersuchung nicht mehr einzunehmen, soweit dies mit der Patientensicherheit vereinbar war. Hierdurch sollte eine medikamentöse Verfälschung der Messergebnisse verhindert werden. An den Zeigefingern, welche frei von Schmuck und Verletzungen sein mussten (sonst Verwendung eines anderen Fingers außer des Daumens), wurden die pneumatischen Fingersonden angebracht. Das EDV-System benötigte zur Analyse der Messungen ProbandInnendaten wie Alter, Geschlecht, Körpermaße und Blutdruck in Ruhe vor der Messung. Nach Start der Software erfolgte zunächst eine Aufzeichnung in Ruhe für eine Vorlaufszeit von 5 Minuten, danach wurde eine Blutdruckmanschette am Oberarm der nicht-dominanten Seite auf 60mmHg über dem systolischen RR-Wert der Probandin bzw. auf maximal 200mmHg gepumpt, um den Blutfluss in diesem Arm zu unterbrechen. Hierunter erfolgte eine Messung für weitere 5 Minuten (Okklusionszeit), gefolgt von einem Ablassen des Druckes aus der Blutdruckmanschette und einer Aufzeichnung für nochmals 10 Minuten (Reaktionszeit). Zur Veranschaulichung des Ablaufs ist in Abbildung 8 die Durchblutung des Okklusionsarmes und des Kontrollarmes bei einem Patienten mit gesunder Endothelfunktion während des gesamten Messvorganges aufgetragen.

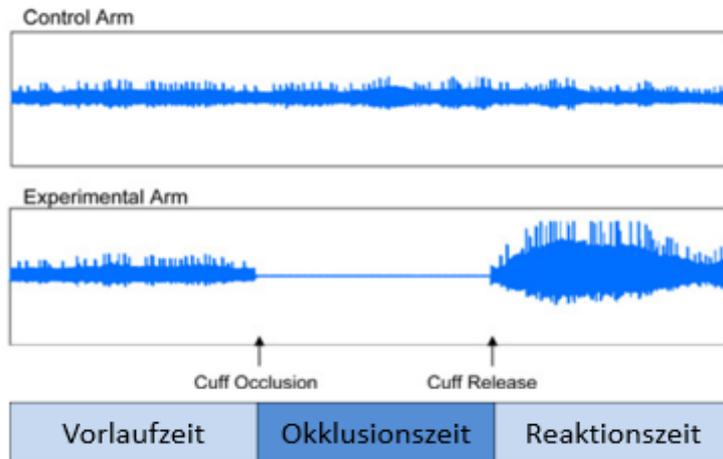


Abbildung 8 Ablauf der EndoPAT-Untersuchung (Quelle: eigene Erhebung)

Nach erfolgter Messung wurden EDV-gestützt Parameter der Herzfrequenzvariabilität sowie der endothelialen Funktion und der arteriellen Steifigkeit ermittelt und ausgegeben.

### 2.3.1.2 Langzeit-EKG

Zum anderen wurde ein Langzeit-EKG (5 Elektroden, 3 Ableitungen, Model Spiderview von Ela Medical, Plessis Robinson, Frankreich) während der Zeit des Sham-Feedings aufgezeichnet. Definierte Ableitungen konnten digitalisiert auf einer Chipkarte (MMC-Flashcard) aufgenommen werden und danach mit Hilfe des Programmes Synescope von ElaMedical ausgewertet werden. So wurden auch hier EDV-gesteuert HRV-Parameter des Zeitbereiches und Frequenzbereiches errechnet. Auch hier waren die Patienten nüchtern und sollten ab acht Stunden vor der Untersuchung keine zentralwirksamen Medikamente sowie keine Medikamente mit Einfluss auf das ANS (z.B. Betablocker) eingenommen haben. Ebenso galt auch hier Nikotin- und Koffeinabstinenz vor der Untersuchung.

Alle erhaltenen Parameter der HRV wurden tabellarisch in Excel festgehalten.

In der Etablierungsphase der Messverfahren wurde in der Kontrollgruppe zunächst eine Messung der HRV mittels Routineverfahren wie dem Valsalva-Manöver, dem tiefen metronomischen Atmen und dem Schellong-Test versucht (51). Während der Durchführung dieser Verfahren wurde ein Langzeit-EKG aufgezeichnet. Jedoch zeigte sich hier eine Auswertung der Langzeit-EKGs mit Hilfe des zugehörigen EDV-Programms für die einzelnen Tests als schwierig und fehleranfällig aufgrund der kleinen

Zeitfenster während der Tests, die auf dem Langzeit-EKG nicht exakt abgebildet werden konnten. Auch stellten diese Tests für die morbid-adipösen ProbandInnen eine teils deutliche Anstrengung dar, was eine Verfälschung der ANS-Funktion während der Messung annehmen ließ. Somit zeigten sich die o.g. Verfahren mit EndoPAT und Langzeit-EKG in Ruhe deutlich besser durchführbar und auswertbar.

### **2.3.1.3 Erhobene Parameter**

Für den Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität wurden die Parameter NN, SDNN, RMSSP, NN50 und pNN50 verwendet.

Der NN stellt an sich noch keinen Messwert für die Variabilität der Herzfrequenz dar, wird jedoch als Ausgangswert für die Berechnung der HRV-Parameter im Zeitbereich verwendet. Er beschreibt den Mittelwert aus den Längen der einzelnen RR-Abstände im gemessenen Zeitraum und entspricht somit der Herzfrequenz. Die daraus errechneten Parameter RMSSD, NN50 und pNN50 werden der parasympathischen Aktivität zugeschrieben. Für den SDNN wird sowohl ein parasympathischer als auch ein sympathischer Einfluss diskutiert (30). Geronikolou et al. beschrieben den SDNN in ihrer Meta-Analyse als sympathisch beeinflussten Parameter (65). Die Bedeutung und Berechnung der Parameter des Zeitbereichs der HRV finden sich in Tabelle 4.

Für den Frequenzbereich der HRV werden die RR-Intervalle mittels Spektralanalyse in Bereiche mit periodischen Schwankungen aufgeteilt und die Bereiche mit langsameren Rhythmen extrahiert und in verschiedene Frequenzspektren je nach Dauer der Perioden eingeteilt. Die Leistungsdichte dieser Frequenzspektren kann in  $\text{ms}^2$  gemessen werden. In Abbildung 9 ist die Aufteilung der einzelnen Spektralbereiche dargestellt, die Aufsummierung aller einzelnen Frequenzbereiche ergibt die Gesamtleistung (total power). Jenseits des hochfrequenten Spektrums (HF) ab Frequenzwerten  $>1\text{Hz}$  liegt der normofrequente und tachykarde Bereich der Herzfrequenz, der in den Frequenzbereich der HRV nicht einbezogen wird.

Die Leistungsdichte für das gesamte Spektrum aller Frequenzen (total power), das niedrigfrequente Spektrum (LF), das hochfrequente Spektrum (HF) und der Quotient aus LF und HF sowie die jeweiligen natürlichen Logarithmen der Parameter wurden erhoben. Während die total power für die Gesamtvariabilität steht, wird LF dem Sympathikus, HF dem Parasympathikus zugeteilt. Der Quotient aus LF und HF steht für die Balance zwischen vagalem und sympathischem System, kommt es zu einer Zunahme des Quotienten spricht dies für eine höhere Aktivität des Sympathikus, bei einer Abnahme

für eine höhere Aktivität des Parasympathikus. Alle Parameter der HRV, die in der vorliegenden Arbeit eine Rolle spielen sind in Tabelle 4 aufgeführt und erklärt.

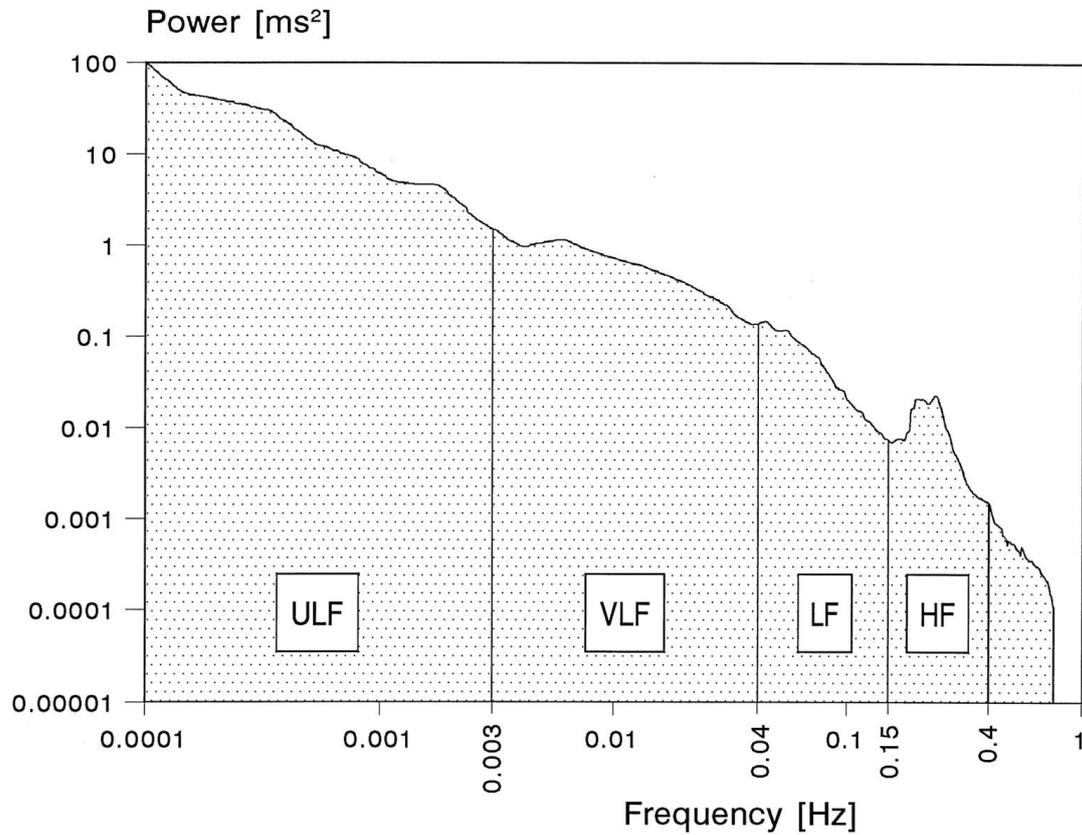


Abbildung 9 Spektralbereiche der HFV (Abdruckgenehmigung durch Wolters Kluwer Health, Inc., Lizenznummer 5390130371260, Lizenzdatum 15.09.2022) (66)

Tabelle 4 Definition und Beschreibung der Parameter der HRV (nach S. Sammito und I. Böckelmann) (30)

Analyse	Parameter	Einheit	Definition und Erklärung
Zeit- bezogen	NN	ms	Mittelwert der einzelnen RR-Intervalllängen
	SDNN	ms	Standardabweichung der NN-Intervalle, Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität (hohe SDNN → hohe HRV), frequenzabhängig
	RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; Parameter der Kurzzeitvariabilität; parasympathischer Einfluss
	NN50	ms	Anzahl der Paare benachbarter NN, die mehr als 50 ms voneinander abweichen; parasympathischer Einfluss
	pNN50	%	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen; ein hoher pNN50-Wert bedeutet hohe spontane Änderung der Herzschlagfrequenz; parasympathischer Einfluss
Frequenz- bezogen	Total power	ms <sup>2</sup>	Energiedichte im gesamten Spektrum von 0,00001 bis 0,4Hz, Parameter der Gesamtvariabilität
	LF	ms <sup>2</sup>	Low frequency power, Leistungsdichte im Frequenzbereich 0,04 bis 0,15 Hz entsprechend einer Periodendauer von 7 bis 25s; überwiegend durch sympathische Neurone beeinflusst
	HF	ms <sup>2</sup>	High frequency power, Leistungsdichte im Frequenzbereich 0,15 bis 0,4 Hz entsprechend einer Periodendauer von 2,5 bis 7s, ausschließlich parasympathisch beeinflusst, auch als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet
	LF/HF		Quotient der sympathovagalen Balance; als Wert des Zusammenspiels von Parasympathikus (HF) und Sympathikus (LF) LF/HF ↑ = Sympathikus ↑ LF/HF ↓ = Parasympathikus ↑

Bei der EndoPAT-Untersuchung wurden neben der Erhebung der HRV-Parameter auch Daten erhoben, die die endotheliale Funktion und die arterielle Steifigkeit beschreiben. Da diese u.a. durch Steuerung des Vasotonus auch durch das ANS beeinflusst und reguliert werden, wurden diese Werte in unsere Auswertung einbezogen. Wir führen diese hier auf, da sie zugehörig zur EndoPAT-Untersuchung sind. Sie repräsentieren jedoch sowohl das thorakale als auch das periphere/motorische ANS und geben die allgemeine vaskuläre Situation wieder.

Die endotheliale Funktion wird durch den „Reaktive Hyperämie Index“ (RHI) bzw. dessen natürlichen Logarithmus dargestellt. Die reaktive Hyperämie ist eine Durchblutungssteigerung eines Gewebes als Reaktion auf eine vorhergehende Unterbrechung oder starke Einschränkung der Blutzufuhr. In der EndoPAT-Untersuchung erfolgt diese Drosselung der Durchblutung in der Okklusionszeit (siehe

Abbildung 8), woraufhin in der Reaktionszeit eine reaktive Hyperämie zu beobachten ist, welche anhand des RHI quantifiziert wird. Ein niedriger RHI steht für eine endotheliale Dysfunktion und ein erhöhtes Risiko für späte kardiovaskuläre Ereignisse (67).

Als zweiter vaskulärer Wert wurde die arterielle Steifigkeit gemessen, die sich im Augmentation Index (AI) widerspiegelt und aus der Pulswelle des Blutdrucks errechnet.

### **2.3.2 Viszerales ANS**

Zur Messung der Aktivität des viszeralen ANS wurde ein „Sham feeding“ durchgeführt, bei welchem die Serumkonzentration von Pankreatischem Polypeptid im Verlauf vor und nach Kauen einer Mahlzeit gemessen wurde als Parameter für die Aktivität des viszeralen parasympathischen Systems (68). Dies wird hier der Vollständigkeit wegen mit aufgeführt, jedoch in einer separaten Arbeit näher behandelt und daher im weiteren Verlauf nicht näher diskutiert werden.

### **2.3.3 Motorisches ANS**

Um die Aktivität des motorischen ANS zu ermitteln, führten wir einen quantitativen sudomotorischen Axonreflextest (QSART, WR Medical Electronics, USA/Minnesota) durch. Dieser Test evaluiert die Funktion des postganglionären sympathischen sudomotorischen Axons.

Den Testpersonen wird an vier verschiedenen Stellen (Fußrücken, Unterschenkel proximal, Unterschenkel distal, Unterarm) eine 10%-Acetylcholin-Lösung zur Stimulation der Schweißdrüsen über Iontophorese (also nicht-invasiv durch Diffusion durch die Haut) lokal appliziert. Die resultierende Schweißmenge kann mit Hilfe von Messsonden, die auf den stimulierten Hautstellen angebracht werden und in denen Stickstoffgas die Feuchtigkeit des Hautschweißes aufnimmt, und mit Unterstützung eines zugehörigen EDV-Programmes ermittelt und tabellarisch erfasst werden. Die Stärke der resultierenden Schweißdrüsenproduktion wird als Maß der peripheren Schweißdrüseninnervation erfasst. Die peripheren Schweißdrüsen werden sympathisch innerviert, weshalb hierdurch ein Rückschluss auf die Aktivität des peripheren sympathischen Systems möglich ist.

Auch bei dieser Untersuchung wurde ein standardisiertes Vorgehen eingehalten. Die PatientInnen befanden sich in Ruhe in liegender Körperposition in einem abgedunkelten und schalldichten Raum bei konstanter Umgebungstemperatur. Die Applikationszeit des

Acetylcholins wie auch die Messzeiten wurden vom Messgerät standardisiert vorgegeben: 5 Minuten Beobachtung in Ruhe, 5 Minuten Iontophoresezeit mit 2mA gefolgt von 5 Minuten Nachbeobachtung. Bei allen Patienten erfolgte die Messung an der rechten Körperseite.

Erhoben wurden EDV-gestützt die Parameter des gesamten abgegebenen Schweißvolumens über die gemessene Zeit, die Basisrate der Schweißproduktion vor Beginn der Stimulation mit ACh und die Latenzzeit von Beginn der Stimulation bis zur Reaktion mit Anstieg der Schweißproduktion. Hier galt kein Nüchternheitsgebot vor der Untersuchung, jedoch Nikotin- und Koffeinkarenz und das Auslassen von zentralwirksamen und gefäßtonus-beeinflussenden Medikamenten ab Vorabend vor der Messung.

#### **2.3.4 Ablauf der Untersuchungen**

Initiale und Follow-up Prozeduren wurden teils im Rahmen von klinischen Untersuchungsterminen, teils zu individuell vereinbarten Terminen durchgeführt. Alle Untersuchungen mit vorausgesetzter Nüchternheit (Langzeit-EKG während Sham-feeding und Endo-PAT) wurden am Vormittag durchgeführt, der QSART konnte zu beliebigen Tageszeiten erfolgen. Es wurden festgelegte Räumlichkeiten des Adipositaszentrums des Universitätsklinikums Würzburg, des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) und der Neurologie des Universitätsklinikums Würzburg genutzt.

### **2.4 Auswertung**

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Firma IBM, Armonk, New York) durch die Doktorandinnen. Die erhobenen Daten wurden mit Excel zusammengefasst und in SPSS importiert.

Für die Stichprobenbeschreibung wurden aus den klinischen Daten der ProbandInnen Mittelwerte mit Standardabweichung gebildet. Bei den Analysen der verschiedenen Untersuchungsmethoden (EndoPAT, Langezeit-EKG, QSART) wurden Mediane und Interquartilenabstände berechnet, da hier für die meisten Werte keine Normalverteilung vorlag. Die Mediane und Interquartilenabstände wurden tabellarisch als Werte vor bariatrischer und nach bariatrischer Operation aufgetragen und die Daten der beiden Zeitpunkte der Datenerhebung miteinander verglichen.

Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte für alle nicht-normalverteilten abhängigen Variablen und somit für alle Daten aus EndoPAT, Langzeit-EKG und QSART mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests, wobei das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt wurde.

Für qualitative Analysen wurde der Mann-Whitney-U-Test (Vergleich der HRV-Werte des Langzeit-EKGs zwischen normalgewichtigen und adipösen ProbandInnen; Test der Einflussnahme der Operationsmethode auf die HRV-Ergebnisse) verwendet. Die Untersuchung auf Korrelation zwischen der Stärke der Gewichts- bzw. BMI-abnahme und der Entwicklung der HRV (repräsentativ SDNN) wurde mittels Rangkorrelation nach Spearman (Spearman'sches Rho) sowie nach Kendall (Kendall'sches Tau) durchgeführt.

Für den Frequenzbereich der HRV wurde zudem ein Methodenvergleich aufgestellt mit Hilfe von Streupunktdiagrammen und Berechnung des Konkordanzkoeffizienten Kendall Tau b.

## **2.5 Ethik und Datenschutz**

Alle an der Durchführung der Studie Beteiligten haben sich verpflichtet, die Deklaration von Helsinki und ihre Amendments zu beachten. Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission der Universität Würzburg vorgelegt und durch diese bewilligt (Nummer des Ethikvotums: 136/14).

Die Patientenaufklärung über die Durchführung aller Untersuchungen und deren eventuellen Risiken erfolgte schriftlich. Zudem wurden die ProbandInnen über die Formen der Speicherung von Ergebnissen und Daten in anonymisierter Form und über die Aufbewahrung von entnommenen Blutproben ausführlich informiert. Ohne schriftliche Einwilligung durch die ProbandInnen wurden keine Daten in die Studiendatenbank überführt. Ein vom Patienten und Studienarzt unterschriebenes Original der Patienteneinwilligung verblieb in den Studienunterlagen, ein weiteres unterschriebenes Original erhielten die ProbandInnen.

Die ProbandInnen konnten jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen. Äußerte eine Probandin diesen Wunsch, so war der Abbruch zwingend. Die Löschung aller erhobenen Daten wurde auf Wunsch der Probandin gewährleistet.

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert gespeichert, die entnommenen Blutproben mit anonymen Nummern versehen aufbewahrt.

## 3 Ergebnisse

---

### 3.1 Stichprobenbeschreibung

Für die vorliegende Studie wurden im Zeitraum von Januar 2015 bis Februar 2017 (26 Monate) 20 adipöse ProbandInnen eingeschlossen, wovon drei die Studie zwischenzeitlich verließen. Somit ergibt sich eine Fallzahl von 17 ProbandInnen. Diese wurden kurz vor der bariatrischen Operation und im Mittel 108 ( $\pm 20$ ) Tage nach dem Eingriff untersucht.

13 der 17 ProbandInnen waren weiblich (76,5%) und das Durchschnittsalter betrug 42 ( $\pm 10$ ) Jahre, 64,7% (11 von 17) ProbandInnen waren hierbei unter 45 Jahre alt.

Im Mittel betrug der Ausgangs-BMI der adipösen ProbandInnen vor bariatrischer Operation 48,5 ( $\pm 5,6$ ) kg/m<sup>2</sup> bei einem Ausgangsgewicht von 140,3 ( $\pm 21,1$ ) kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,70 ( $\pm 0,08$ ) m (siehe Tabelle 5).

Von den 17 adipösen ProbandInnen erhielten im Verlauf der Studie alle eine bariatrische Operation, bei drei (17,7%) wurde die Methode der Sleeve-Gastrektomie, bei 14 (82,4%) die des Roux-en-Y-Magenbypass angewendet. Das Körpergewicht war zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung auf durchschnittlich 114,6kg ( $\pm 17,4$ ), also um 25,7 ( $\pm 8,00$ ) kg reduziert worden. Dies entspricht einer absoluten Verminderung des BMI der eingeschlossenen ProbandInnen um durchschnittlich 8,88 ( $\pm 2,62$ ) kg/m<sup>2</sup> nach der bariatrischen Operation (siehe Tabelle 6).

Tendenziell konnte bei der Kohorte nach Operation eine stärkere Gewichtsabnahme bei den Männern festgestellt werden im Vergleich zu den weiblichen ProbandInnen. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Ungleichverteilung beim Geschlecht in der Kohorte ist diesbezüglich jedoch keine verallgemeinernde Aussage möglich.

Auch bezüglich eines Einflusses der Methode der bariatrischen Operation oder des Alters der ProbandInnen auf den Erfolg bei der Gewichtsreduktion nach OP konnte bei der geringen Kohortengröße keine Aussage gemacht werden.

Im Rahmen der Vorbereitung auf die Studie wurden 17 normalgewichtige Kontrollen einbezogen, bei denen eine EKG-Untersuchung durchgeführt wurde. Diese waren von der Geschlechterverteilung gleichverteilt zu den adipösen ProbandInnen mit 76,5% weiblichen Teilnehmerinnen. Diese Gruppe war deutlich jünger mit im Schnitt 29 ( $\pm 9$ )

Jahren und nur einer Person (5,8%) über 45 Jahren. Der durchschnittliche BMI lag hier bei 21,92 ( $\pm 2,57$ ) kg/m<sup>2</sup> (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Beschreibung der ProbandInnen

cc	<b>Adipöse ProbandInnen</b> N=17	<b>Normalgewichtige</b> <b>Testpersonen</b> N=17
Weiblich <sup>3</sup>	13 (76,5%)	13 (76,5%)
Alter (Jahre) <sup>2</sup>	42 ( $\pm 10$ )	29 ( $\pm 9$ )
davon <45Jahre <sup>3</sup>	11 (64,7%)	16 (94,2%)
Größe (m) <sup>2</sup>	1,70 ( $\pm 0,08$ )	1,67 ( $\pm 0,08$ )
Körpergewicht (kg) <sup>1, 2</sup>	140,32 ( $\pm 21,06$ )	62,00 ( $\pm 11,16$ )
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1, 2</sup>	48,51 ( $\pm 5,57$ )	21,92 ( $\pm 2,57$ )

<sup>1</sup>bei adipösen ProbandInnen Ausgangswerte vor bariatrischer Operation  
 BMI: Body Mass Index  
<sup>2</sup>Werte in Mittelwert  $\pm$  SD  
<sup>3</sup>Werte in Anzahl (%)

Tabelle 6 Vergleich der adipösen ProbandInnen vor - nach bariatrischer Operation

	<b>Vor bariatrischer OP</b> N=17	<b>Nach bariatrischer OP</b> N=17	<b>Differenz<sup>1</sup></b>
Körpergewicht (kg)	140,32 ( $\pm 21,06$ )	114,62 ( $\pm 17,42$ )	25,7 ( $\pm 8,00$ )
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	48,51 ( $\pm 5,57$ )	39,64 ( $\pm 4,95$ )	8,88 ( $\pm 2,62$ )

Daten: Mittelwert  $\pm$  SD  
 BMI: Body Mass Index  
 Bariatrische Operation: Sleeve-Gastrektomie (n=3; 17,7%), Roux-en-Y-Magenbypass (n=14; 82,4%)  
 Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung: 108 ( $\pm 20$ )  
<sup>1</sup>absolute Differenz (vor – nach bariatrischer Operation)

Von den ProbandInnen der adipösen Kohorte lagen bei allen Nebenerkrankungen vor. Alle außer einer Probandin hatten mindestens ein Präparat als Dauermedikation. Wir achteten hierbei darauf, dass unsere Einschlusskriterien erfüllt wurden.

## 3.2 Ergebnisse der adipösen ProbandInnen im Vergleich präoperativ gegen postoperativ

Die Ergebnisse sind im Folgenden nach den jeweiligen Untersuchungen aufgeteilt. Hierbei ist zu beachten, dass nicht für alle Untersuchungen Werte von allen ProbandInnen vorlagen. Teils waren Untersuchungs-Ergebnisse von jeweils verschiedenen ProbandInnen nicht verwertbar oder fehlend. In die Auswertung flossen jeweils nur die Daten der ProbandInnen ein, bei denen prä- und postOP eine vollständige Messung der Untersuchung vorlag. Dadurch resultiert bei den unterschiedlichen Untersuchungen eine unterschiedliche Fallzahl an Ergebnissen, die in die Bewertung mit einfließen konnten, wie folgende Tabelle (Tabelle 7) zeigt:

Tabelle 7 Anzahl zu verwertender Messungen je Untersuchung

Untersuchung	Fallzahl
EndoPAT	16
EKG	5
QSART	12

Somit standen beim EndoPAT bei 16 ProbandInnen Ergebnisse zur Verfügung, die in die Auswertung einfließen konnten. Beim EKG war dies nur bei 5 ProbandInnen der Fall und beim QSART ermittelten wir aus den Ergebnissen von 12 ProbandInnen unsere Daten.

### 3.2.1 EndoPAT

Die Ergebnisse der EndoPAT-Untersuchung können in 4 Gruppen aufgeteilt werden, nach denen auch die folgenden Unterpunkte gegliedert sind. Neben Vitalparametern wurden Zeitbereich und Frequenzbereich der Herzfrequenzvariabilität berechnet sowie Parameter der endothelialen Funktion und arteriellen Steifigkeit. Insgesamt konnten bei der Auswertung des EndoPAT wie oben beschrieben die Daten von 16 ProbandInnen verwendet werden, bei einer Probandin fehlte eine Messung nach der Operation, weshalb diese von den Analysen ausgeschlossen wurde. Das Verhältnis Sleeve-Gastrektomie zu Roux-en-Y-Bypass lag bei den 16 ProbandInnen bei 3:13 (n=3; 18,75% mit Sleeve-Gastrektomie). Die Nachbeobachtung bei dieser Gruppe lag im Durchschnitt bei 101 Tagen nach bariatrischem Eingriff.

### 3.2.1.1 Vitalparameter

Im Rahmen der EndoPAT-Untersuchung wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz der ProbandInnen in Ruhe ermittelt.

Tabelle 8 Vitalparameter EndoPAT-Untersuchung

	ProbandInnen (n=16)		
	Vor bariatrischer OP	Nach bariatrischer OP	p-Wert
RR systolisch (mmHg)	128(123; 133)	115(110; 137)	0,20
RR diastolisch (mmHg)	80(73; 90)	80(70; 85)	0,48
Herzfrequenz (bpm)	76(68; 77)	71(64; 79)	0,25

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
RR: Blutdruckwert  
p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
Adipositas-Chirurgie: Sleeve-Gastrektomie (n=3), Roux-en-Y-Magenbypass (n=13)  
Nachbeobachtung: 101 Tage (92; 130)

Der systolische Blutdruck zeigte sich mit einem Median von 115mmHg nach bariatrischer Operation im Vergleich zu einem Median von vor OP 128mmHg vermindert, jedoch konnten wir hierbei keine Signifikanz feststellen. Auf den diastolischen Blutdruckwert zeigte sich nach bariatrischer Operation kein Unterschied zu vor der Operation, die Herzfrequenz war nach dem Eingriff im Median leicht niedriger (siehe Tabelle 8). Insgesamt lagen die Durchschnitts-Blutdruckwerte der ProbandInnen vor wie auch nach dem bariatrischen Eingriff im normalen, gut-eingestellten Bereich.

### 3.2.1.2 Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität

Für den Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität wurden alle EDV-berechneten Standardparameter des EndoPAT verwendet, diese sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Der Median des NN als Ausgangswert für die Berechnung der HRV-Parameter im Zeitbereich lag bei uns bei 0,79s vor der bariatrischen Operation und bei 0,86s nach Operation.

Der daraus errechnete Parameter SDNN (Standardabweichung der RR-Intervalle im Messzeitbereich), der für die Höhe der Gesamtvariabilität steht, zeigte einen signifikanten Anstieg nach der Operation im Vergleich zu vorher. Hieraus kann insgesamt auf einen Anstieg der Herzfrequenzvariabilität nach bariatrischer Operation

geschlossen werden, was folglich eine Steigerung auch der übrigen Parameter im Zeitbereich erwarten lässt.

Dies konnte auch durch die restlichen EndoPat-Daten bestätigt werden. Die Parameter RMSSD, NN50 und pNN50, welche zur Betrachtung des parasympathischen Einflusses herangezogen werden, zeigten jeweils signifikante Anstiege nach der bariatrischen Operation.

Tabelle 9 Analyse des Zeitbereichs der HRV für das EndoPAT

	ProbandInnen (n=16)		p-Wert
	Vor bariatrischer OP	Nach bariatrischer OP	
NN (ms)	799,50 (777,50; 879,00)	858,50 (811,00; 948,00)	0,10
SDNN (ms)	41,64 (27,50; 54,20)	59,47 (45,62; 65,89)	<0,001
RMSSD (ms)	25,91 (18,68; 37,17)	36,70 (25,31; 48,11)	<0,01
NN50	6,50 (0,50; 16,00)	18,50 (4,00; 37,00)	0,02
pNN50 (%)	1,82 (0,12; 4,60)	4,89 (1,09; 12,49)	0,02

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
Adipositas-Chirurgie: Sleeve-Gastrektomie (n=3), Roux-en-Y-Magenbypass (n=13)  
Nachbeobachtung: 101 Tage (92; 130)

Insgesamt konnte somit durch das EndoPAT beim Zeitbereich ein Anstieg der HRV insgesamt und im speziellen bei den die parasympathische Aktivität beschreibenden Werten ermittelt werden.

### 3.2.1.3 Frequenzbereich der Herzfrequenzvariabilität

Die Ergebnisse für den Frequenzbereich der HRV sind in Tabelle 10 dargestellt.

Bei der „low frequency power“ (LF, Stärke der niedrigen Frequenzanteile), die zu einem überwiegenden Teil dem sympathischen Einfluss zugeschrieben wird, sah man nach Operation eine leichte Tendenz zur Abnahme, jedoch ohne Bestätigung einer Signifikanz.

Auch im Leistungsspektrum des oberen Frequenzbereichs, das unter parasympathischem Einfluss steht (HF, „high frequency power“) konnte keine signifikante Veränderung der Werte nach der bariatrischen Operation festgestellt werden, wobei erneut ein leichter Trend der Reduktion der Werte nach dem Eingriff zu sehen war.

Der Quotient aus LF und HF, der für die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus steht, zeigte tendenziell einen leichten Anstieg nach der bariatrischen Operation im Vergleich zu davor, was insgesamt für einen Anstieg der Sympathikusaktivität spricht. Jedoch zeigte sich auch hierfür keine Signifikanz.

Tabelle 10 Analyse des Frequenzbereichs der HRV

	ProbandInnen (n=16)		p-Wert
	Vor bariatrischer OP	Nach bariatrischer OP	
LF (ms <sup>2</sup> )	215,87 (144,49; 268,97)	199,01 (135,09; 328,42)	0,92
lnLF	5,37 (4,98; 5,60)	5,29 (4,91; 5,80)	0,92
HF (ms <sup>2</sup> )	115,33 (89,54; 131,95)	93,68 (62,70; 123,57)	0,18
lnHF	4,75 (4,49; 4,89)	4,53 (4,14; 4,82)	0,16
LF/HF	2,06 (1,23; 2,94)	2,85 (1,48; 3,55)	0,28
lnLF/lnHF	1,15 (1,04; 1,25)	1,22 (1,09; 1,30)	0,39

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
Adipositas-Chirurgie: Sleeve-Gastrektomie (n=3), Roux-en-Y-Magenbypass (n=13)  
Nachbeobachtung: 101 Tage (92; 130)

### 3.2.1.4 Endotheliale Funktion und arterielle Steifigkeit

Als Parameter der endothelialen Funktion wurde mit Hilfe des EndoPAT der lnRHI (natürlicher Logarithmus des Reaktive-Hyperämie-Index) erhoben, als Parameter der arteriellen Steifigkeit der AI (Augmentation Index) sowie der AI@75bpm (Augmentation Index berechnet auf eine Herzfrequenz von 75/min).

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des lnRHI sowie des AI und AI@75bpm vor und nach der bariatrischen Operation als Median mit den Interquartilenabständen.

Tabelle 11 Endotheliale Funktion und arterielle Steifigkeit vor und nach bariatrischer Operation

ProbandInnen (n=16)			
	<b>Vor bariatrischer OP</b>	<b>Nach bariatrischer OP</b>	p-Wert
InRHI	0,69 (0,53; 1,03)	0,57 (0,36; 0,68)	<0,01
AI (%)	2,5 (-5,0; 15,5)	2,0 (-3,5; 10,5)	0,86
AI @75bpm (%)	1,5 (-7,0; 14,0)	1,0 (-5,0; 6,0)	0,55

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
Adipositas-Chirurgie: Sleeve-Gastrektomie (n=3), Roux-en-Y-Magenbypass (n=13)  
Nachbeobachtung: 101 Tage (92; 130)

Der InRHI zeigte überraschenderweise einen deutlichen Rückgang nach dem bariatrischen Eingriff im Vergleich zu vorher, was mit einer Verschlechterung der endothelialen Situation nach der Intervention korreliert. Dies wurde im Test als signifikante Entwicklung bestätigt. Für den InRHI bestehen aktuell keine offiziellen Grenzwerte, allerdings ist laut vorhergehender Arbeiten bei Werten des InRHI <0,52 von einer vaskulären endothelialen Dysfunktion mit erhöhtem Risikoprofil für vaskuläre Erkrankungen auszugehen (69, 70). 31% (5 von 16) der ProbandInnen, deren Wert vor Operation über diesem Grenzwert lag, fielen zum Zeitpunkt der Nachkontrolle in den Risikobereich <0,52. 2 (12,5%) ProbandInnen waren vor und nach der bariatrischen Operation unter dem besagten Grenzwert, die verbleibenden 56% (9 von 16) der ProbandInnen lagen zu beiden Mess-Zeitpunkten über dem kritischen Wert.

Der AI wie auch der justierte Wert AI@75bpm zeigten keine deutliche Veränderung nach der Operation im Vergleich zu vor der Operation. Jedoch waren die Werte der arteriellen Steifigkeit insgesamt bei fast allen ProbandInnen auffällig und erhöht. In

Tabelle 12 ist dargestellt, wie die Werte des AI definiert sind und mit welchen Anteilen die jeweiligen Definitionsbereiche in der Stichprobe vertreten waren. Die Einteilung erfolgte durch Betrachtung des AI@75bpm. Mit ca. 10% der ProbandInnen war die Gruppe mit normaler arterieller Steifigkeit deutlich unter-repräsentiert. Vor wie auch nach der bariatrischen Operation zeigten fast alle ProbandInnen eine erhöhte oder sogar übermäßig erhöhte arterielle Steifigkeit. Bei 2 (12,5%) ProbandInnen war nach der Operation eine Verschlechterung des AI im Vergleich zu vorher festzustellen, bei 4 (25%) ProbandInnen lag eine Verbesserung vor. Bei den übrigen 10 (62,5%) ProbandInnen blieb der Bereich ihrer arteriellen Steifigkeit nach der Operation unverändert.

Tabelle 12 Interpretation des Augmentation Index (AI) und Verteilung auf die Stichprobe

AI	Bedeutung	ProbandInnen (n=16)	
		vor bariatrischer OP <sup>1</sup>	nach bariatrischer OP <sup>1</sup>
-30% bis -10%	normale arterielle Steifigkeit	2 (12,5%)	1 (6,25%)
-10% bis 10%	erhöhte arterielle Steifigkeit	8 (50,0%)	12 (75,0%)
> 10%	übermäßig erhöhte arterielle Steifigkeit	6 (37,5%)	3 (18,75%)

<sup>1</sup>Daten als Anzahl der ProbandInnen, für die der jeweilige Bereich zutreffend war (prozentualer Anteil in Klammern). Für die Einteilung wurden die Werte des AI@75bpm der ProbandInnen verwendet.

AI: Augmentation Index

Einteilung basierend auf Literaturquelle (71).

Insgesamt zeigte sich zum Beobachtungszeitpunkt von ca. 3 Monaten nach der bariatrischen Operation eine signifikante Verschlechterung der endothelialen Funktion. Zudem sahen wir bei den ProbandInnen eine im Durchschnitt erhöhte arterielle Steifigkeit, die sich nach der Operation nicht verbesserte.

### 3.2.2 Langzeit-EKG

Mit Hilfe eines Langzeit-EKG wurden Daten für den Zeitbereich und den Frequenzbereich der HRV ermittelt. Aufgrund organisatorischer und technischer Probleme konnte bei einem relevanten Teil unserer ProbandInnen die EKG-Untersuchung nicht in die Auswertung einfließen. Bei vielen fehlten einzelne oder alle EKG-Werte für einen der beiden Untersuchungs-Zeitpunkte, teils waren die EKGs nicht auswertbar oder falsch zugeordnet worden oder die Aufzeichnung fehlerhaft. So blieben nur 5 ProbandInnen, bei denen alle Werte des Langzeit-EKG zu den Untersuchungszeitpunkten vor und nach der bariatrischen Operation vorhanden waren. Mit deren Werten erfolgte die EKG-Auswertung der HRV.

#### 3.2.2.1 Allgemeine Messwerte

Zunächst wurden bei der Auswertung allgemeine Werte der EKG-Aufzeichnungen betrachtet. Diese sind in Tabelle 13 aufgelistet. Wie beim EndoPAT wurde die Herzfrequenz der ProbandInnen erfasst, die vor und nach der Operation im normalen Bereich lag und sich nach der Operation tendenziell niedriger zeigte als vorher. Dieser

Trend war beim EKG deutlicher als bei der EndoPAT-Untersuchung, erreichte jedoch kein signifikantes Niveau.

Die Aufzeichnungszeit lag im Median bei 76 Minuten (vor der Operation) bzw. 80 Minuten (nach der Operation) und war somit zu beiden Untersuchungen ähnlich lange, was für eine Vergleichbarkeit vor allem des Zeitbereichs der HRV von Bedeutung ist. Zudem wird in Tabelle 13 die Anzahl an Ventrikulären Extrasystolen (VES) und Supraventrikulären Extrasystolen (SVES) angegeben. Die VES lagen im mittleren bis hohen zweistelligen Bereich, durchschnittlich wurden bei den Aufnahmen vor der Operation etwas weniger VES registriert. Die Vergleichbarkeit unserer EKG-Aufnahmen vor und nach Operation sahen wir bei nicht deutlichen Unterschieden bei den VES gegeben. SVES waren zu beiden Untersuchungszeitpunkten in nur sehr geringer Anzahl nachzuweisen.

Tabelle 13 Allgemeine Beschreibung der EKG-Aufzeichnungen

	ProbandInnen (n=5)		p-Wert
	vor bariatrischer OP	nach bariatrischer OP	
Herzfrequenz (bpm)	74 (73; 77)	68 (65; 72)	0,08
Aufzeichnungszeit (min)	76 (60; 80)	80 (46; 81)	
VES	54 (37; 73)	86 (47; 89)	
SVES	3 (2; 7)	1 (0; 18)	

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
 Bpm= Herzschläge pro Minute, min= Minute, VES= Ventrikuläre Extrasystole, SVES= Supraventrikuläre Extrasystole  
 p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
 bariatrische OP: Sleeve-Gastrektomie (n=1), Roux-en-Y-Magenbypass (n=4)  
 Nachbeobachtung: 95 Tage (86; 123)

### 3.2.2.2 Zeitbereich des Langzeit-EKG

Für die Analyse des Zeitbereichs der HRV der EKG-Daten wurden die Parameter herangezogen, die auch in der EndoPAT-Analyse wiederzufinden waren. Beim EKG lagen somit als Parameter der HRV folgende vor: SDNN, pNN50 und RMSSD. Auch der NN wurde erhoben, wie bereits beschrieben, als der Mittelwert aus den Längen der RR-Intervalle und Ausgangswert für die Berechnung der Zeitbereich-Parameter. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der EKG-Untersuchung für den Zeitbereich der HRV mit den Medianen und Interquartilabständen der soeben beschriebenen Parameter.

Tabelle 14 Analyse des Zeitbereichs des EKG

	ProbandInnen (n=5)		p-Wert
	vor bariatrischer OP	nach bariatrischer OP	
NN (ms)	806,00 (773,00; 812,00)	875,00 (823,00; 911,00)	0,08
SDNN (ms)	63,00 (55,00; 76,00)	70,00 (69,00; 79,00)	0,18
pNN50 (%)	2,49 (1,23; 3,07)	14,72 (5,86; 23,39)	0,08
RMSSD (ms)	22,56 (19,80; 44,02)	36,81 (27,14; 47,37)	0,35

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
Bariatrische OP: Sleeve-Gastrektomie (n=1), Roux-en-Y-Magenbypass (n=4)  
Nachbeobachtung: 95 Tage (86; 123)

Die SDNN als Maß für die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz nahm, wie auch bei der EndoPAT-Untersuchung, nach der Operation tendenziell zu, allerdings konnte der Trend hier kein Signifikanzniveau erreichen. Eine Zunahme der Variabilität insgesamt konnte jedoch somit in beiden Untersuchungen festgestellt werden. Beim EKG fehlte uns hier eine ausreichende Fallzahl für die Bestätigungen einer Signifikanz. Auch pNN50 und RMSSD als Parameter mit parasymphischem Einfluss zeigten eine deutliche Tendenz der Zunahme nach der Operation im Vergleich zu vorher, was wiederum die Beobachtungen in der EndoPAT-Untersuchung bestätigt. Trotz fehlender Signifikanz ist auch hier bereits bei der geringen Fallzahl von n=5 ein deutlicher Trend zu sehen.

Für den Zeitbereich der HRV ist somit zusammenfassend beim EKG eine Zunahme der Gesamtvariabilität und der parasymphisch beeinflussten Parameter zu sehen, welche in der EndoPAT-Untersuchung als signifikant bestätigt werden.

### 3.2.2.3 Frequenzbereich des Langzeit-EKG

Für die Analyse des Frequenzbereichs mit den Daten der Langzeit-EKG-Untersuchung verwendeten wir, wie bereits beim Zeitbereich, Parameter, die auch in der EndoPAT-Untersuchung erhoben worden waren. Somit flossen die Werte der „low frequency power“ (LF und lnLF), der „high frequency power“ (HF und lnHF) und deren Quotient (LF/HF) in die Auswertung mit ein. Zusätzlich konnten wir mittels Langzeit-EKG auch die „total power“ bestimmen, die die Gesamtleistung aller Frequenzspektren wiedergibt und als Parameter für die Gesamtvariabilität steht. Die errechneten Mediane mit Interquartilabständen sind in Tabelle 15 zu finden.

Die „total power“ zeigte im Median einen Anstieg nach der bariatrischen Operation im Vergleich zu vorher, was für eine Zunahme der Gesamtvariabilität steht. Dies konnten wir auch im Zeitbereich durch den Parameter SDNN sehen. Für den Anstieg der „total power“ nach OP konnten wir jedoch keine Signifikanz nachweisen.

Die Parameter LF und HF sowie deren natürliche Logarithmen zeigten im Langzeit-EKG eine Tendenz zum Anstieg nach dem bariatrischen Eingriff, deren Quotient (LF/HF) war nach der Intervention leicht vermindert. All diese Beobachtungen erreichten kein Signifikanzniveau.

Anders als beim Zeitbereich konnten wir hier keine parallele Entwicklung bei EndoPAT und Langzeit-EKG beobachten. Während bei der EndoPAT-Untersuchung die „low frequency power“ und „high frequency power“ tendenziell nach Operation niedrigere Werte zeigten, stiegen diese beim Langzeit-EKG tendenziell an. Der Quotient aus LF und HF, der die sympathovagale Balance repräsentiert, war beim EndoPAT im Trend zunehmend, beim Langzeit-EKG abnehmend. Nach den Werten des EndoPAT kann man bei Analyse des Frequenzbereichs somit auf eine Zunahme der sympathischen Aktivität zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung schließen, nach dem Langzeit-EKG auf eine Steigerung des parasympathischen Einflusses.

Insgesamt bleiben jedoch all unsere ermittelten Werte für den Frequenzbereich der HRV unter dem Signifikanzniveau, sodass insgesamt eine eindeutige Veränderung nach der bariatrischen Operation im Vergleich zu vorher für diesen Bereich nicht festgestellt werden konnte.

Tabelle 15 Analyse des Frequenzbereichs für die EKG-Untersuchung

	ProbandInnen (n=5)		p-Wert
	vor bariatrischer OP	nach bariatrischer OP	
total power (ms <sup>2</sup> )	1902,0 (1535,0; 3839,0)	3731,0 (1953,0; 3863,0)	0,22
ln total power	7,60 (7,30; 8,30)	8,20 (7,60; 8,30)	0,42
LF (ms <sup>2</sup> )	720,0 (287,0; 1493,0)	1154,0 (402,0; 1391,0)	0,69
ln LF	6,60 (5,70; 7,30)	7,10 (6,00; 7,20)	0,68
HF (ms <sup>2</sup> )	105,0 (64,0; 501,0)	262,0 (176,0; 475,0)	0,89
ln HF	4,70 (4,20; 6,20)	5,60 (5,20; 6,20)	0,69
LF/HF	3,78 (3,33; 6,84)	3,16 (2,62; 6,57)	0,50

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)  
p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  
bariatrische OP: Sleeve-Gastrektomie (n=1), Roux-en-Y-Magenbypass (n=4)  
Nachbeobachtung: 95 Tage (86; 123)

### 3.2.3 Methodenvergleich EndoPAT vs EKG für den Frequenzbereich der HRV

Wie im vorhergehenden Abschnitt 3.2.2.3 bereits erläutert, stellten sich beim Frequenzbereich der HRV unterschiedliche Entwicklungstendenzen nach bariatrischer Operation zwischen den Ergebnissen des EndoPAT und des EKG dar. Auch wenn hier keine Signifikanz vorlag und daher Vorsicht vor einer Überinterpretation der Werte zu wahren ist, stach der Unterschied der Tendenzen doch in die Augen. Mitunter bedingt durch die parallelen Entwicklungen die postoperativ beim Zeitbereich zu beobachten waren, wurde zumindest ein ähnlicher Trend auch im Frequenzbereich zwischen EKG und EndoPAT erwartet. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, deutet das EKG auf einen erhöhten parasymphatischen Tonus postoperativ hin, während das EndoPAT bei erhöhter LF/HF eine tendenzielle Zunahme der sympathischen Aktivität andeutet.

Zur Quantifizierung der Beobachtung von unterschiedlichen Tendenzen zwischen EKG und EndoPAT beim Frequenzbereich, ermittelten wir alle ProbandInnen, bei denen Ergebnisse beider Untersuchungen vor und nach bariatrischer Operation vollständig vorlagen (n=5). Mit deren Werten erstellten wir Streupunktdiagramme (siehe Abbildung 10), um die Ergebnisse der beiden Methoden visuell vergleichen zu können. Es wurden hierbei die Differenzen der Werte vor und nach bariatrischer Operation zwischen den beiden Methoden verglichen, um die Entwicklung zwischen den beiden Messzeitpunkten

für die jeweilige Methode abbilden zu können. In Abbildung 10 ist zu sehen, dass die Entwicklung der Messwerte vor im Vergleich zu nach Operation bei keinem der erhobenen Parameter von EndoPAT und EKG vergleichbare Ergebnisse erbrachte. Die Vorzeichen der Differenzen stimmen häufig nicht überein zwischen beiden Methoden. Obwohl jeweils derselbe Parameter gemessen wurde, decken sich die Differenzen der Werte kaum, sodass eine Konkordanz zwischen EndoPAT und EKG beim Frequenzbereich anhand der Streupunktdiagramme nicht zu sehen ist. Eine Berechnung des Konkordanzkoeffizienten Kendall Tau bestätigt dies und zeigt zwischen den Methoden breite Unterschiede der Ergebnisse was den Frequenzbereich betrifft (siehe Tabelle 20 im Anhang).

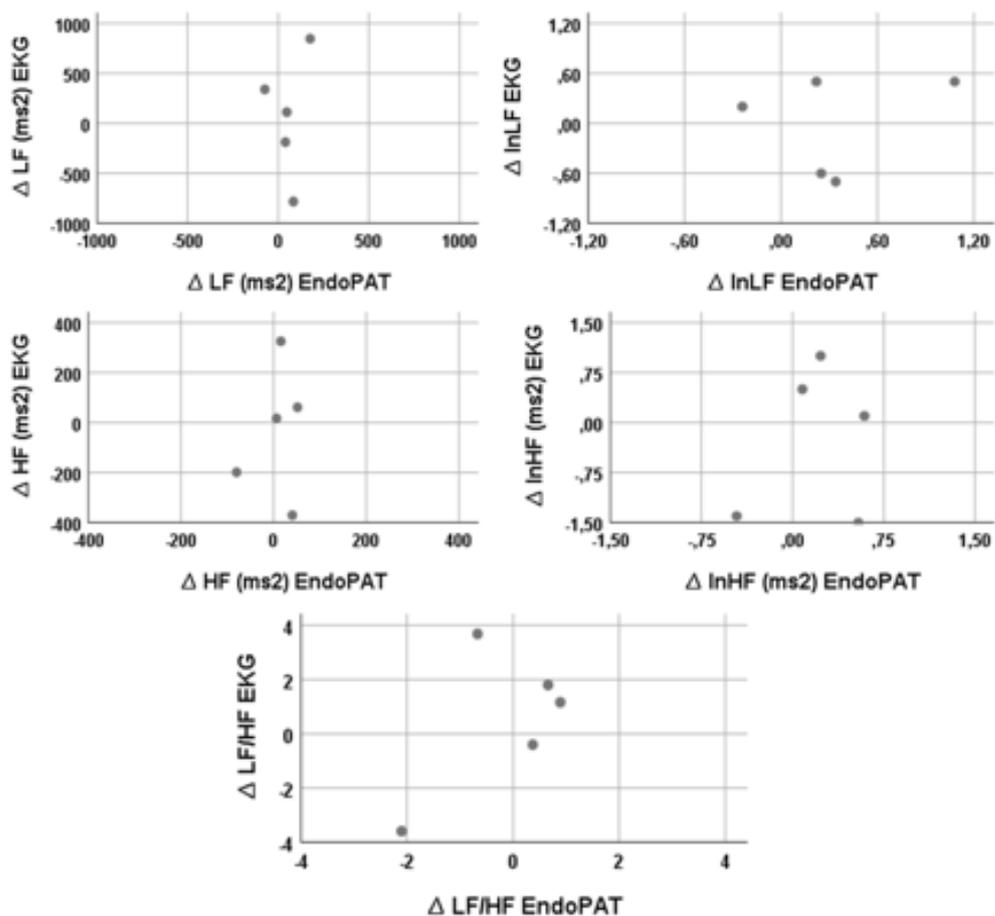


Abbildung 10 Streupunktdiagramme für die Frequenzbereichparameter der HRV zum Vergleich EndoPAT vs EKG (Quelle: eigene Erhebung)

### **3.2.4 QSART**

Für die Auswertung der QSART-Untersuchung konnten wir die Daten von 12 ProbandInnen unserer Stichprobe verwenden, 5 ProbandInnen mussten wir aus der Analyse ausschließen. Bei 4 ProbandInnen konnte aus organisatorischen Gründen eine der QSART-Untersuchungen nicht durchgeführt werden, weshalb deren Daten insgesamt aus Gründen fehlender Vergleichbarkeit nicht verwendet wurden. Bei einer Probandin war die Ableitung an einer Extremität fehlerhaft, weshalb auch hier deren gesamte Daten aus der QSART-Wertung genommen wurden. Für die folgenden Ergebnisse gilt also eine Fallzahl von 12 ProbandInnen, deren Zeitpunkt der Nachbeobachtung nach Operation im Median bei 97 Tagen (IQA 92d; 104d) lag und deren Verteilung auf die Operationsmethode Sleeve-Gastrektomie zu Roux-en-Y-Bypass 2:10 war (entsprechend 16,6% Sleeve-Gastrektomie).

#### **3.2.4.1 Schweißvolumen und Antwort-Latenz**

Zunächst beobachteten wir die Entwicklung des Schweißvolumens der ProbandInnen anhand der Parameter des gesamten gemessenen Schweißvolumens und der Basisrate des Schweißvolumens pro Minute. Zusätzlich analysierten wir die Latenzzeit, die die Zeit von der Stimulation der Schweißdrüsen durch ACh-Iontophorese bis zu einer Antwort mit Steigerung der Schweißproduktion misst. Die Mediane der genannten Parameter im Vergleich vor und nach Operation sind in Tabelle 16 zu sehen, aufgelistet nach den 4 Lokalisationen, an denen die Messungen erfolgten (Unterarm, proximaler Unterschenkel, distaler Unterschenkel, Fuß).

Tabelle 16 Analyse der QSART-Untersuchung für die Parameter Schweißvolumen gesamt, Latenzzeit und Schweißvolumen-Basisrate

		ProbandInnen (n=12)		p-Wert
		vor bariatrischer OP	nach bariatrischer OP	
Schweißvolumen gesamt (µl)	Unterarm	0,91 (0,53; 1,27)	0,80 (0,69; 1,13)	0,75
	US			
	proximal	0,73 (0,61; 1,53)	0,99 (0,82; 1,18)	0,91
	US distal	0,68 (0,39; 1,12)	1,41 (0,62; 1,80)	0,05
	Fuß	1,23 (0,77; 1,37)	0,82 (0,58; 0,99)	0,05
Basisrate (nl/min)	Unterarm	71,15 (54,60; 89,40)	70,05 (57,55; 96,00)	0,35
	US			
	proximal	70,35 (53,15; 94,85)	76,85 (57,90; 102,45)	0,53
	US distal	73,60 (53,20; 81,35)	77,55 (54,60; 91,25)	0,69
	Fuß	77,50 (65,25; 81,95)	72,05 (65,55; 100,70)	0,48
Latenzzeit (min)	Unterarm	1,39 (0,66; 1,75)	1,34 (0,71; 2,10)	0,31
	US			
	proximal	1,32 (1,00; 1,79)	0,92 (0,47; 1,51)	0,06
	US distal	1,44 (1,22; 2,13)	0,54 (0,28; 0,93)	<0,01
	Fuß	1,38 (1,26; 1,93)	1,17 (0,69; 1,94)	0,33

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)

Alter der ProbandInnen im Mittelwert: 42.4 Jahre

p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Adipositas-Chirurgie: Sleeve-Gastrektomie (n=2), Roux-en-Y-Magenbypass (n=10)

Nachbeobachtung: 97 Tage (92; 104)

US proximal: Messstelle am proximalen Unterschenkel, in Nähe des Kniegelenkes.

US distal: Messstelle am distalen Unterschenkel, in Nähe des Sprunggelenkes.

Beim gesamten Schweißvolumen, das während der Untersuchung gemessen wurde, sahen wir an den jeweiligen Messorten der Extremitäten unterschiedliche Entwicklungen. Während sich am Unterarm und am Fuß eine Tendenz einer reduzierten Schweiß-Antwort nach der Operation im Vergleich zu vorher zeigte, konnten wir an den beiden Stellen am Unterschenkel eine Tendenz zur Zunahme des Schweißvolumens feststellen. Mit einem p-Wert von 0,05 im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigten sich die Entwicklungen der distaler gelegenen Messstellen (distaler Unterschenkel und Fuß) als an der Grenze zur Signifikanz.

Beim Betrachten der Basisrate konnten wir an allen vier Messstellen keine deutlichen Veränderungen erkennen. An den beiden Unterschenkel-Lokalitäten zeigte sich bei den

Medianen und Interquartilabständen eine leichte Zunahme der Werte nach der Operation, was zwar deutlich unterhalb des Signifikanzniveaus blieb, jedoch mit der Beobachtung des Gesamt-Schweißvolumens übereinstimmte. Somit lässt sich bezüglich der Ergebnisse am Unterschenkel nach der Operation eine höhere Schweißproduktion und Schweißdrüsen-Innervation vermuten.

Für den Fuß und den Unterarm konnten wir anhand der Mediane eine Abnahme der Basisrate nach Operation sehen, auch dies passend zu unseren Beobachtungen beim Gesamt-Schweißvolumen. Jedoch zeigte sich diese Entwicklung nicht in den Interquartilenabständen und ohne Signifikanz.

Die Latenzzeit von der Stimulation bis zur Schweiß-Antwort, zeigte sich in den Medianen an allen 4 Messorten nach der Operation vermindert im Vergleich zu vor der Operation. Während sich diese Entwicklung bei unseren Werten für Unterarm und Fuß nur schwach ausgeprägt zeigte, war sie an den Unterschenkel-Stellen deutlich zu beobachten. Für den distalen Unterschenkel konnten wir eine signifikante Reduktion der Latenzzeit nach OP feststellen, für den proximalen mit einem p-Wert von 0,06 eine Veränderung, die dem Signifikanzniveau bereits sehr nahe kam. Die Reaktionszeit der Schweißproduktion scheint somit nach bariatrischer Operation beschleunigt zu sein.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Schweißproduktion nach der Operation nicht an allen Messstellen parallele Entwicklungen aufzeigte. Für den Unterschenkel zeigte sich an beiden Lokalisationen ein Trend zu einer höheren Schweißproduktion nach OP. Deutlicher war die Entwicklung der Antwortlatenz nach dem bariatrischen Eingriff, die sich als verkürzt präsentierte.

#### **3.2.4.2 Auffallende Werte der Schweißvolumina**

Für die QSART-Untersuchung wurden anhand der Werte von 357 Personen Referenzwerte für den Wert „Schweißvolumen gesamt“ für die Altersstufen 20-40 Jahre, 40-60 Jahre und >60 Jahre aufgeteilt nach den Geschlechtern weiblich und männlich festgelegt, mit denen das EDV-Programm des QSART normiert wurde. Somit werden bei jeder Untersuchung Werte für die 5. Perzentile und 95. Perzentile des Gesamt-Schweißvolumens der Alters- und Geschlechtsgruppe der jeweiligen Probandin herausgegeben. Wir glichen die Werte unserer ProbandInnen mit deren 5. Perzentilen- und 95. Perzentilen-Werten ab und bestimmten so, welche ProbandInnen ein Gesamt-Schweißvolumen aufzeigten, das über der 95. Perzentile oder unter der 5. Perzentile

ihrer Gruppe lag. So konnten wir feststellen, bei welchen und wie vielen ProbandInnen die Schweißproduktion auffällig vermindert oder auffällig erhöht war.

Tabelle 17 zeigt, wie häufig wir vor bzw. nach der bariatrischen Operation pro jeweiliger Messstelle (Unterarm, proximaler Unterschenkel, distaler Unterschenkel, Fuß) Werte des „Schweißvolumen gesamt“ unter der 5. Perzentile oder über der 95. Perzentile feststellen konnten. Wir beobachteten, dass Werte für > 95. Perzentile bis auf eine Ausnahme am distalen Unterschenkel einer Probandin nach der bariatrischen Operation nicht auftraten. Trotz des allgemeinen Eindruckes, dass adipöse Personen häufig und viel schwitzen, konnten wir keinerlei Hinweis einer übermäßig erhöhten Schweißproduktion bei Adipositas feststellen.

Im Gegenzug fanden wir jedoch einige ProbandInnen mit Werten des Gesamt-Schweißvolumens unter der 5. Perzentile, was für eine ungewöhnlich geringe Schweißproduktion spricht. Dies verteilte sich auf alle 4 Messstellen ohne eine bestimmte Lokalität besonders hervorzuheben. An Unterarm, distalem Unterschenkel und Fuß zeigte sich nach der Operation eine leichte Zunahme der Werte <5. Perzentile, hier konnten wir aber keine Signifikanz feststellen.

Tabelle 17 ProbandInnen mit Gesamt-Schweißvolumina < 5. oder > 95. Perzentile

		ProbandInnen (n=12)		p-Wert
		vor bariatrischer OP	nach bariatrischer OP	
Volumen < 5.P	Unterarm	2 (16,7%)	3 (25,0%)	0,08
	US proximal	3 (25,0%)	2 (16,7%)	0,08
	US distal	2 (16,7%)	3 (25,0%)	0,35
	Fuß	1 (8,3%)	2 (16,7%)	0,08
Volumen > 95.P	Unterarm	0 (0%)	0 (0%)	0,18
	US proximal	0 (0%)	0 (0%)	0,14
	US distal	0 (0%)	1 (8,3%)	0,22
	Fuß	0 (0%)	0 (0%)	0,14

Daten: Anzahl betroffener Messstellen (Prozent)

US= Unterschenkel

Volumen < 5.P: Schweißvolumen gesamt liegt unter der 5. Perzentile verglichen mit der zugehörigen Altersgruppe (Referenzdaten beziehen sich auf (31)).

Volumen > 95.P: Schweißvolumen gesamt liegt über der 95. Perzentile verglichen mit der zugehörigen Altersgruppe (Referenzdaten beziehen sich auf (31)).

p-Wert: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

bariatrische OP: Sleeve-Gastrektomie (n=2), Roux-en-Y-Magenbypass (n=10)

Nachbeobachtung: 97 Tage (92; 104)

Da Werte des Gesamt-Schweißvolumens <5. Perzentile überraschend häufig auftraten, wollten wir die Entwicklung bei den einzelnen ProbandInnen diesbezüglich noch genauer untersuchen. Tabelle 18 zeigt den Anteil an ProbandInnen, für die die jeweilige dargestellte Dynamik bezüglich des Gesamt-Schweißvolumens <5.Perzentile vor und nach bariatrischer Operation zutraf. Bei zwei ProbandInnen (16,7%) sahen wir nach dem Eingriff weniger betroffene Stellen mit sehr geringem Schweißvolumen. Bei 5 (41,7%) ProbandInnen war weder vor noch nach Operation ein Wert unter der 5. Perzentile aufgetreten. Für weitere 5 ProbandInnen stieg nach der Operation der Anteil an Messstellen mit sehr geringem Gesamt-Schweißvolumen an, wobei 4 dieser 5 vor OP keine auffälligen Werte aufgezeigt hatten.

Tabelle 18 Dynamik der Anzahl an Messstellen < 5. Perzentile vor und nach bariatrischer Operation

Messstellen < 5.P (N max =4) <sup>1</sup>		Differenz <sup>2</sup>	ProbandInnen (n=12) <sup>3</sup>
Vor bariatrischer OP	Nach bariatrischer OP	Messstellen < 5.P nach - vor OP	
4	2	-2	1x (8,3%)
3	0	-3	1x (8,3%)
0	0	0	5x (41,7%)
1	2	+1	1x (8,3%)
0	1	+1	2x (16,7%)
0	2	+2	2x (16,7%)

<sup>1</sup>Anzahl der Messstellen (von Unterarm, proximaler Unterschenkel, distaler Unterschenkel, Fuß) vor bzw. nach bariatrischer OP, deren Schweißvolumen gesamt als <5. Perzentile bewertet wurde.

<sup>2</sup> „-2“ bedeutet hier beispielsweise, dass nach bariatrischer OP 2 Stellen weniger als vor OP vorliegen, für die <5. Perzentile gilt.

<sup>3</sup>Daten in Anzahl (Prozent). ProbandInnen, für die die jeweilige Entwicklung der Messstellen mit <5. Perzentile zutrifft.

Bariatrische OP: Sleeve-Gastrektomie (n=2), Roux-en-Y-Magenbypass (n=10)

Nachbeobachtung: 97 Tage (92; 104)

Insgesamt kann festgehalten werden, dass bei unseren ProbandInnen an allen Messorten der Extremitäten im Allgemeinen überraschend oft Schweißvolumina unter der 5. Perzentile gemessen wurden. Tendenziell war dies nach der bariatrischen Operation noch häufiger festzustellen als vorher, was jedoch nicht mit einer Signifikanz belegt werden konnte. Die Schweißproduktion bei Adipösen kann nach unseren Ergebnissen im Vergleich zu deren Alters- und Geschlechtsgruppen als eher niedriger vermutet werden.

### 3.3 Vergleich adipöse und normalgewichtige ProbandInnen Langzeit-EKG

Zum Abschluss unserer Auswertung führten wir einen Vergleich der Langzeit-EKG-Ergebnisse zwischen den adipösen ProbandInnen präoperativ und den normalgewichtigen ProbandInnen durch. Ziel hierbei war zu untersuchen, ob bei Adipositas ohne Therapie insgesamt eine geringere HRV vorliegt als bei normalgewichtigen Personen.

Tatsächlich zeigten sich die Werte der Gesamtvariabilität sowohl für den Zeitbereich (SDNN) als auch für den Frequenzbereich (total power) signifikant niedriger bei den adipösen ProbandInnen verglichen mit den normalgewichtigen ProbandInnen (Tabelle 19). Des Weiteren sahen wir zwar keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren auch bei allen übrigen Parametern des Zeit- sowie des Frequenzbereichs die Mediane der adipösen ProbandInnen tendenziell niedriger.

Insgesamt konnten wir somit die Vermutung einer geringeren Variabilität der Herzfrequenz bei Adipositas bestärken.

Jedoch müssen Einschränkungen bei der Interpretation dieses Vergleichs berücksichtigt werden:

- Die Größe der beiden Testgruppen unterschied sich mit nur 5 ProbandInnen der adipösen Gruppe verglichen mit 11 Normalgewichtigen.
- Auch die Aufzeichnungszeit war in der normalgewichtigen Gruppe relevant länger, was damit zusammenhängt, dass deren EKGs in der Etablierungsphase der Studie erhoben wurden und hier die Untersuchungszeiten noch deutlich länger angesetzt waren, was für die adipösen ProbandInnen aus Gründen der Durchführbarkeit geändert wurde. Die Aufzeichnungszeit spielt vor allem für den Zeitbereich eine relevante Rolle und kann hier zu einer Beeinflussung der Werte geführt haben.
- Zudem wurden in der Gruppe der Normalgewichtigen deutlich mehr SVES registriert, was für eine größere Artefaktdichte bei deren EKGs spricht.

Bei beiden Gruppen überwog bei weitem der Anteil an Frauen, was bezüglich der Geschlechterverteilung einen Vergleich erlaubt.

Tabelle 19 Vergleich der HRV zwischen adipösen und normalgewichtigen ProbandInnen

	<b>Adipöse ProbandInnen<sup>1</sup></b> (N=5)	<b>Normalgewichtige ProbandInnen<sup>2</sup></b> (N=11)	p-Wert <sup>3</sup>
Herzfrequenz (bpm)	74 (73; 77)	82 (74; 91)	0,12
Aufzeichnungszeit (min)	76 (60; 80)	244 (193; 295)	
VES	54 (37; 73)	223 (62;350)	
SVES	3 (2; 7)	9 (2; 41)	
NN (ms)	806,00 (773,00; 812,00)	724,00 (656,00; 805,00)	0,09
<b>SDNN (ms)</b>	<b>63,00 (55,00; 76,00)</b>	<b>86,00 (70,00; 115,00)</b>	<b>0,03</b>
pNN50 (%)	2,49 (1,23; 3,07)	11,78 (1,74; 20,54)	0,27
RMSSD (ms)	22,56 (19,80; 44,02)	37,07 (21,24; 46,43)	0,58
<b>total power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>1902,0 (1535,0; 3839,0)</b>	<b>5776,00 (3798,00; 7882,00)</b>	<b>0,04</b>
<b>Intotal power</b>	<b>7,60 (7,30; 8,30)</b>	<b>8,70 (8,20; 9,00)</b>	<b>0,04</b>
LF (ms <sup>2</sup> )	720,0 (287,0; 1493,0)	1887,00 (856,00; 2281,00)	0,15
lnLF	6,60 (5,70; 7,30)	7,50 (6,80; 7,70)	0,15
HF (ms <sup>2</sup> )	105,0 (64,0; 501,0)	325,00 (91,00; 458,00)	0,83
lnHF	4,70 (4,20; 6,20)	5,80 (4,50; 6,10)	0,83
LF/HF	3,78 (3,33; 6,84)	6,26 (5,17; 8,33)	0,27

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)

<sup>1</sup>präoperative Werte, hiervon 100% weiblich

<sup>2</sup>hiervon 81,8% weiblich (9 von 11)

<sup>3</sup>exakte Signifikanz des Mann-Whitney-U-Test

## 4 Diskussion

---

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Aktivität des autonomen Nervensystems des kardialen und peripheren/motorischen Bereichs nach einer bariatrischen Operation im Vergleich zu vorher zu untersuchen und vorhandene Veränderungen zu analysieren. Somit sollten die Auswirkungen der bariatrischen Operation auf das autonome Nervensystem erfasst und interpretiert werden.

### 4.1 Stichprobe

Die 17 eingeschlossenen ProbandInnen erzielten ca. 3 Monate ( $108 \pm 20$  Tage) nach dem bariatrischen Eingriff eine Gewichtsreduktion von  $25,7 (\pm 8,00)$  kg und einen um  $8,88 (\pm 2,62)$  kg/m<sup>2</sup> verminderten BMI. Dies entspricht der Größenordnung der Beobachtungen anderer Studien, die Daten 3 Monate nach bariatrischer Operation erhoben ([55](#), [57](#), [60](#)). In den ersten drei Monaten nach einem bariatrischen Eingriff spielt sich die „schnelle Phase“ der Gewichtsabnahme ab, in welcher 50% oder mehr der gesamten Gewichtsreduktion nach der Operation stattfinden. In diesem Zeitraum nach der Operation ist die Energiezufuhr stark gedrosselt, während sie ab dem dritten Monat langsam wieder zunimmt und nach ca. 1 Jahr ein stabiles Niveau erreicht. Dadurch ist eine so erhebliche Gewichtsabnahme in der kurzen Zeit von 3 Monaten zu beobachten. Damit einhergehend laufen in den ersten 3 Monaten nach bariatrischem Eingriff auch sehr starke metabolische und neuro-endokrinologische Veränderungen ab ([57](#)).

#### 4.1.1 Geschlechterunterschiede

Bei den Männern war eine stärkere Gewichtsabnahme postoperativ zu beobachten, was aufgrund der geringen Fallzahl unserer Arbeit jedoch keine ausreichende Aussagekraft hat. Eine Arbeitsgruppe konnte 1 Jahr nach Operation eine höhere Gewichtsabnahme bei Frauen sehen, bei einer anderen Gruppe zeigten sich 2 Jahre postoperativ keine signifikanten Unterschiede der Gewichtsabnahme zwischen den Geschlechtern ([72](#), [73](#)). Insgesamt scheint das Geschlecht keinen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung nach bariatrischer Operation zu nehmen.

Insgesamt sind es aktuell deutlich mehr Frauen, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen ([72](#)). Mit einem Frauenanteil von 76,5% der StudienteilnehmerInnen liegt diese Studie im gegenwärtigen Durchschnitt, der sich auch in anderen Studien darstellt

(13, 35, 55, 74, 75), und gibt das aktuelle Geschlechterverhältnis bei bariatrischen Operationen angemessen wieder (76). Die Adipositas-Rate ist nach Daten aus den USA jedoch bei Frauen nur leicht höher als bei Männern (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>: 38,3% bei Frauen vs 34,3% bei Männern Stand November 2015), was unter anderem auf Gewichtszunahme nach Schwangerschaften und eine geringere Körpergröße zurückgeführt wird (8). Auch in Deutschland liegt der Anteil morbid adipöser Frauen nur leicht höher als der bei männlichen Personen (BMI>40 kg/m<sup>2</sup>: 1,1% bei Frauen vs 0,9% bei Männern im Jahr 2013). Dafür, dass sich Männer dennoch in bedeutend geringerem Maße einer bariatrischen Operation unterziehen, gibt es mehrere geschlechterspezifische, soziale und public-health-bezogene Hintergründe. Dies zeigt, dass bei männlichen Patienten die Bedeutung der Operation, die Therapiemöglichkeiten bei Adipositas und deren Gewinn für den Einzelnen deutlicher betont werden müssen (77).

#### **4.1.2 OP-Methoden**

Unter unseren ProbandInnen war die deutlich häufiger gewählte Operationsmethode der RYGB, die Sleeve-Gastrektomie wurde nur bei 17,7% der ProbandInnen durchgeführt. Dies entspricht nicht der aktuellen weltweiten Situation, nach welcher gegenwärtig die SG (45.9% der weltweiten bariatrischen Eingriffe) die häufigste Operationsmethode in der bariatrischen Chirurgie ist, gefolgt vom RYGB (39,6% weltweit). Grund hierfür ist mutmaßlich die einfachere Durchführbarkeit und geringere Gefahr für perioperative Komplikationen bei der SG (12, 15). Die Entscheidung der Verfahrenswahl wird individuell getroffen und ist unter anderem abhängig von BMI, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Operabilität und Lebensumständen des Patienten sowie von den Möglichkeiten der behandelnden Ärzte und den Standards des medizinischen Versorgungszentrums. Der RYGB ist nach aktueller Datenlage der SG in Langzeitergebnissen bezüglich des Gewichtsverlusts und der Diabetesremission überlegen (12). Das Überwiegen von RYGB am Adipositaszentrum des Universitätsklinikums Würzburg ist zentrumsspezifisch, über das Verfahren wird interdisziplinär beraten.

Wie bereits in 2.1 beschrieben, erfolgte für die vorliegende Arbeit die Entscheidung, beide Operationsmethoden in einer Gruppe als bariatrische Operation zusammenzufassen. Andere aktuelle Arbeiten mit ähnlichem Studiendesign verfahren in derselben Weise (55, 75). Hierbei muss bei der Auswertung berücksichtigt werden, dass eine Meta-Analyse

von Geronikou et al. darauf hindeutet, dass die SG eine höhere Effektstärke bei Zeit- und Frequenzbereich der HRV-Parameter zeigt. Somit können Veränderungen der sympathisch wie auch parasympathisch beeinflussten Parameter bei SG deutlicher zu erkennen sein. Für die SG zeigt sich in dieser Analyse eine stärkere Zunahme des parasympathischen Tonus postoperativ als beim RYGB (65).

Bei beiden Vorgehensweisen erfolgt eine Durchtrennung der vagalen Nervenfasern entlang des Magens. Bei der RYGB werden ventrale und dorsale Äste des N. vagus am Magen transversal im Zuge der Pouch-Bildung durchtrennt, wodurch afferente Informationen des gastrointestinalen Trakts an das zentrale Nervensystem verändert werden. Während der SG-Operation erfolgt eine longitudinale Durchtrennung des Magens, wodurch die gastralen vagalen Nervenfasern distaler abgesetzt werden, was eine Beeinträchtigung der Information an das ZNS geringer macht. Ballsmider et al. konnten bei Ratten nach RYGB eine deutliche Reduktion an efferenten und afferenten vagalen Neuronen, welche den Magen versorgen, zeigen, ähnlich dem Bild einer subdiaphragmatischen Vagotomie, während nach SG keine Veränderung zu sehen war. Dies bedeutet eine Unterbrechung der Signalleitung vom Magen an das ZNS nach RYGB, was vago-vagale Reflexbögen und deren Bedeutung für die Aktivität des ANS beeinträchtigt. Auch die Dichte vagaler Afferenzen im Nucleus Tractus solitarii waren nach RYGB vermindert, während sie nach SG vermehrt waren (78). Dies deutet darauf hin, dass nach SG die Sensitivität für vagale Afferenzen erhöht ist und somit die neuronale Reaktivität auf Informationen aus dem Magen und somit auf Nahrungszufuhr gesteigert ist. Dies kann einen schnelleren Sättigungsprozess ebenso wie einen höheren parasympathischen Tonus nach SG unter anderem erklären. Nach RYGB zeigte sich in den Ratten eine signifikant höhere Aktivität der Mikroglia im Nucleus tractus solitarii, was dafür spricht, dass sich hier zentral andere Prozesse als bei der SG abspielen, um die Vorgänge im Nucleus tractus solitarii zu steuern und so die Aktivität des ANS und die Nahrungsaufnahme zu beeinflussen. Die Aktivierung der Mikroglia wird in Zusammenhang mit einer Aktivierung vagaler Afferenzen gebracht (78).

Bei beiden Operationsmethoden resultiert postoperativ ein reduziertes neuronales Ansprechen auf Essen, was bei beiden unter anderem auf erhöhte vagale Aktivität zurückgeführt wird (17). Hieraus lässt sich schließen, dass bei SG und RYGB verschiedene Prozesse stattfinden, die jedoch zu ähnlichen Reaktionen im Körper und bezüglich der Aktivität des ANS führen. Hierbei ist die Beeinflussung der Aktivität des ANS bei beiden Operationsmethoden möglicherweise unterschiedlich stark ausgeprägt, jedoch tendieren die Veränderungen nach beiden Operationen in ähnliche Richtungen.

Für die Funktion sudomotorischer C-Fasern, die die periphere sympathische Aktivität repräsentieren, zeigte sich die OP-Methode in einer multivariaten Analyse nicht als beeinflussender Faktor 6 Monate postoperativ (75). Bei einer Fallzahl von 37 ProbandInnen (14 RYGB, 23 SG) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen RYGB und SG im Frequenzbereich der HRV 3 und 6 Monate postoperativ (60).

Insgesamt folgerten wir für unsere Studie ein geringes Bias durch das Zusammenlegen der beiden Operationsmethoden in einer Gruppe.

## **4.2 Etablierung der Messverfahren**

Für die Entscheidung, welche Messverfahren zur Erhebung von Parametern des ANS für den Rahmen unserer Arbeit am besten geeignet waren, führten wir Literaturrecherchen durch, befragten Experten der Neurologie und Kardiologie unseres Universitätsklinikums und testeten verschiedene Verfahren an freiwilligen Personen.

### **4.2.1 Thorakales Kompartiment**

Für das thorakale Kompartiment diskutierten wir folgende Möglichkeiten einer Erhebung von Parametern, die Einblicke in die Aktivität des ANS ermöglichen:

- Die Valsalva-Methode: ein autonomes Aktivierungsmanöver, bei welchem in der Expiration für 15 Sekunden durch Ausatmung gegen den geschlossenen Mund oder gegen ein Mundstück mit angeschlossenem Manometer ein erhöhter intrathorakaler Druck aufrechterhalten wird. Der gehobene thorakale und intraabdominelle Druck führen zu einer Kompression der Aorta und einem verringerten venösen Rückstrom über die Vena cava zum Herzen, was eine Reduktion der kardialen Auswurfleistung bedingt. Der Blutdruck sinkt, der Barorezeptoren-Reflex wird aktiviert und bedingt eine Stimulation des Sympathikus mit reaktiver Tachykardie und peripherer Vasokonstriktion, welche den Blutdruckabfall beendet. Mit Beenden des Manövers fällt der intrathorakale Druck spontan wieder ab, was die sympathische Unterstützung weiter hochtreibt. Durch periphere Vasokonstriktion, erhöhten venösen Rückstrom und gesteigertes Auswurfvolumen steigt der Blutdruck, was nun durch den Barorezeptoren-Reflex den Parasympathikus aktiviert und eine Bradykardie verursacht (31, 51). Die zunächst entstehende Tachykardie gefolgt von der Bradykardie nach Ablassen des intrathorakalen Druckes, spiegelt die Funktion

des kardiovaskulären autonomen Nervensystems bei der Probandin wieder. Bleibt der Blutdruckanstieg oder die Bradykardie aus, handelt es sich um eine autonome Dysfunktion. Die „Valsalva Ratio“ kann hier ermittelt werden aus dem Quotienten der maximalen Herzfrequenz während des Manövers und der minimalen Herzfrequenz nach Beendigung des Manövers. Low et al. ermittelten alters- und geschlechtsspezifische Vergleichswerte hierfür und etablierten Grenzwerte für das Naheliegen einer autonomen Dysfunktion (31). Eine Aufzeichnung des Blutdruckverlaufs während des Manövers erlaubt Rückschlüsse auf die Funktionalität des Barorezeptoren-Reflexes und der sympathischen Aktivität (51).

- Tiefes metronomisches Atmen: hierbei atmen die ProbandInnen mit einer Frequenz von 6 Atemzügen pro Minute, wobei sich die respiratorische Sinusarrhythmie (Steigerung der Herzfrequenz während der Einatmung, Rückgang der Herzfrequenz bei der Ausatmung) am besten darstellt. Ursache hierfür sind wechselnde sympathische und parasympathische Einflüsse auf das Herz, die durch atmungs-bedingte Schwankungen des intrathorakalen Drucks und damit zusammenhängende verschiedene vegetative Afferenzen stimuliert werden. Die Stärke der Veränderung der Herzfrequenz unterliegt hierbei der kardialen parasympathischen Aktivität (51). Zur Analyse der kardiovagalen Aktivität kann nach Low et al. aus einer EKG-Aufzeichnung des tiefen metronomischen Atmens der Mittelwert der 5 längsten aufeinanderfolgenden RR-Intervalle ermittelt werden. Dies zeigt den Punkt der stärksten Reduktion des sympathischen Einflusses und der maximalen vagalen Aktivität. Außerdem kann die Spanne zwischen der maximalen und minimalen Herzfrequenz ermittelt werden als Maß der Variabilität der Herzfrequenz (32).
- Der „Schellong-Test“, bzw. im nicht-deutsch-sprachigen Raum „Test des aktiven Stehens“: nach einer bestimmten Zeit des Liegens (z.B. 10 Minuten) steht die Probandin auf und bleibt für eine definierte Zeit (oft 10 Minuten) stehen. Währenddessen werden Blutdruck und Puls in regelmäßigen Abständen oder durchgehend erfasst, je nach vorliegenden Messinstrumenten. Nach dem Aufstehen kommt es zu einer orthostatischen Reaktion mit zunächst zu beobachtendem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Durch den Barorezeptoren-Reflex kommt es zu einer Stimulation des Sympathikus mit resultierender Tachykardie. Nach ca. 30 Sekunden Stehen stabilisiert sich die Situation mit einer leichten Erhöhung der Herzfrequenz, des diastolischen Drucks

und des peripheren Widerstands. Bei autonomer Dysfunktion zeigen sich abweichende Beobachtungen für die Herzfrequenz und/oder den Blutdruck, z.B. ein Abfall der Herzfrequenz, oder ein übermäßiger Blutdruckabfall ohne Erholung nach 30-60 Sekunden. Als Index der kardiovagalen Funktion kann hier der Quotient der RR-Intervalllänge des 30. Herzschlages nach Aufstehen durch die RR-Intervalllänge des 15. Herzschlages nach Aufstehen ermittelt werden (30:15 Quotient) (32, 51).

- Herzfrequenzvariabilität: diese wurde bereits beschrieben unter 1.2.4 und 2.3.1.3. Die HRV kann mittels Langzeit-EKG oder mit Hilfe speziell entwickelter Messinstrumente ermittelt werden. Auch das Gerät EndoPAT2000 (2.3.1.1) bietet die Möglichkeit Parameter der HRV zu bestimmen. Die Parameter spiegeln verschiedene Bereiche des ANS wieder und können das Zusammenspiel von Parasympathikus und Sympathikus darstellen. Das klinische und wissenschaftliche Interesse in die Möglichkeiten der HRV ist seit einigen Jahren zunehmend (30, 79).

Nach dem Vorbild von Flachenecker et al. (80) war zunächst das Ziel, ein Bild über das thorakale ANS mittels der autonomen Funktionstests (Valsalva Manöver, Schellong Test, Tiefes Atmen) zu erhalten. Ermittelt werden sollten die Valsava Ratio, der Mittelwert der 5 längsten aufeinanderfolgenden RR-Intervalle beim tiefen Atmen und der 30:15-Quotient des Schellong Tests. Nach Probedurchläufen zeigten sich die genannten Parameter jedoch mittels Langzeit-EKG nur ungenau bestimmbar, sodass sich ein hohes Risiko für Confounder bei der Auswertung darstellte.

Zudem stellten wir fest, dass die Durchführung aller Tests in Folge eine deutliche Belastung für die Teilnehmerinnen und deren Kreislaufsystem darstellte. Hier war die Sorge, dass die ProbandInnen dies als Anstrengung und Stress empfinden könnten, was die Aktivität der autonomen Gegenspieler bei der Datenerhebung beeinflussen und somit Rückschlüsse auf die Aktivitäten von Parasympathikus und Sympathikus in Ruhe einschränken würde.

Daher erfolgte eine erneute Planung für das thorakale Kompartiment. Die Ermittlung der HRV mittels EndoPAT2000 zeigte sich als standardisierte Methode, bei der die ProbandInnen in Ruhe sind und deutlich weniger Confounder die Datenerhebung beeinflussen. Eine Vergleichbarkeit der Daten vor und nach bariatrischer Operation war hier gegeben. Gleiches gilt für die Möglichkeit einer Erhebung der HRV mittels Langzeit-

EKG bei ProbandInnen in Ruhe. Somit fiel die Entscheidung auf EndoPAT2000 und Langzeit EKG in Ruhe.

#### **4.2.2 Peripheres Kompartiment**

Da MSNA und Nervenbiopsie invasive Methoden darstellen und auch hier eine Abschreckung und Stress für die Teilnehmer zu vermeiden war, fiel die Entscheidung auf eine Ermittlung durch den QSART, welcher von Low et al. diskutiert und etabliert wurde (31).

### **4.3 EndoPAT**

Die Messung mittels EndoPAT erbrachte neben Parametern der HRV und der endothelialen Funktion auch Werte der Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz. Hier zeigten sich im Vergleich zwischen vor und nach bariatrischem Eingriff in unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede. Allenfalls eine tendenzielle Reduktion des systolischen RR und der Herzfrequenz war zu beobachten. Bei 62,5% lag die Diagnose einer arteriellen Hypertonie vor, diese zeigte sich jedoch im Durchschnitt gut eingestellt.

Gandolfini et al. untersuchten kardiovaskuläre Funktionen 12 Monaten nach RYGB und zeigten hierbei einen signifikanten Rückgang der Herzfrequenz tags und nachts sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks 1 Jahr nach bariatrischer Operation (81). Bei Maser et al. war eine signifikante Zunahme des systolischen Blutdruckes 6 Monate nach Operation sowie bei 65% der ProbandInnen eine Reduktion der antihypertensiven Medikation festgestellt worden (82). Insgesamt deuten auch die Ergebnisse weiterer Arbeiten darauf hin, dass sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck sich im Zeitraum zwischen 3 und 12 Monaten nach einer bariatrischen Operation signifikant reduzieren (60, 83, 84). Der Grund, weshalb dies in unserer Arbeit nicht gezeigt werden konnte ist unklar. Die Fallzahlen anderer Arbeiten waren im selben Rahmen wie die der vorliegenden Arbeit und die Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen wurde standardisiert durchgeführt. Da viele Arbeiten in einer Verminderung von Herzfrequenz und Blutdruck nach bariatrischer Operation übereinstimmen, ist diese Entwicklung sehr wahrscheinlich zutreffend. Die Herzfrequenz in Ruhe wird mehr parasymphatisch als sympathisch beeinflusst, wobei das parasymphatische System hier unabhängig vom Sympathikus wirkt (85). Eine verminderte Herzfrequenz nach bariatrischem Eingriff deutet in Folge auf einen höheren parasymphatischen Tonus im kardialen Kompartiment postoperativ hin.

### 4.3.1 Herzfrequenzvariabilität - Zeitbereich

Beim Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität zeigten sich alle ermittelten Werte (SDNN, RMSSD, NN50 und pNN50) 3 Monate nach der bariatrischen Operation signifikant erhöht.

Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse anderer Studien:

Gomide et al. zeigten an 19 adipösen ProbandInnen eine Zunahme aller getesteten Zeitbereich-Parameter (SDNN, RMSSD, NN50, pNN50; Messmethode: EndoPAT2000) 3 Monaten nach bariatrischer Operation (RYGB n=14, SG n=5) während in der Kontrollgruppe adipöser ProbandInnen ohne bariatrische Operation (n=20) nach 3 Monaten keine Veränderung der HRV auftrat. Eine medikamentöse Therapie, die zu einer geringen Gewichtsreduktion führt (1,8 kg/m<sup>2</sup> BMI-Reduktion in 3 Monaten), konnte somit keine Verbesserung der HRV erreichen (55).

Wu et al. (n=18) konnten eine signifikante Steigerung aller erhobenen Zeitbereich-Parameter (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50; Messmethode: 30 Minuten EKG in Ruhe) 6 Monate nach SG nachweisen, 3 Monate postoperativ war ein entsprechender nicht signifikanter Trend zu beobachten (61).

Bei Casellini et al. zeigten sich SDNN und RMSSD 24 Wochen nach bariatrischer Operation nur bei ProbandInnen mit Diabetes Typ II (n=17) signifikant erhöht, bei Prä-Diabetes (n=29) und ProbandInnen ohne Diabetes Typ II (n=24) zeigte sich eine Tendenz der Zunahme der genannten Werte ohne Signifikanz (Messmethode mittels 5-Minuten EKG und Mitberechnung der Atemfrequenz) (75). Da Diabetes mellitus Typ II bei uns ein Ausschlusskriterium darstellte, konnten wir auch explizit für ProbandInnen ohne Diabetes eine signifikante Verbesserung der HRV nach bariatrischer OP zeigen.

12 Monate nach RYGB zeigten Gandolfini et al. an 34 ProbandInnen eine signifikante Steigerung des SDNN (Methode: 24h EKG) (81). Lips et al. konnten 3 Monate nach RYGB eine signifikante Zunahme des RMSSD sehen (n=16; Methode: 5-Minuten EKG) (86). Weitere Autoren beschrieben eine Zunahme der Zeitbereichparameter SDNN, RMSSD und pNN50 3 bzw. 6 Monate nach RYGB (Methode: 24h-EKG) (57, 58).

Über die Zunahme der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich nach bariatrischer Operation, besteht somit weitreichend wissenschaftlicher Konsens. Dies gilt sowohl für die Methode des RYGB als auch für die SG und konnte drei, sechs und auch zwölf Monate postoperativ beschrieben werden. Hierbei ist erwähnenswert, dass die oben genannten Studien verschiedene Messmethoden zur Erhebung der HRV verwendeten.

Es kamen Kurzzeit- (5 Minuten oder 30 Minuten) wie auch Langzeit-EKG-Aufzeichnungen zur Anwendung. Nach unserem Wissen hat nur eine Studie mit der Thematik zur Erfassung der HRV bei Adipositas auch die Methode des EndoPAT2000 angewandt (55). Somit konnten wir die Ergebnisse, welche mit der gleichen Methode, wie auch die, welche mit anderen Methoden erhoben wurden, im Vergleich vor zu nach bariatrischer Operation bestätigen.

Für das autonome Nervensystem bedeuten diese Ergebnisse eine Zunahme des parasympathischen Tonus im thorakalen Kompartiment nach einer bariatrischen Operation. Sowohl der RMSSD also auch der NN50 und pNN50 sind parasympathisch beeinflusst, deren Zunahme postoperativ zeigt also stärkere Aktivität des Parasympathikus am Herzen (30). Die Zunahme des SDNN steht für eine Zunahme der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz, eine klare Zuordnung zu einem der autonomen Gegenspieler besteht bei diesem Parameter nicht (30)

#### **4.3.2 Herzfrequenzvariabilität - Frequenzbereich**

Beim Frequenzbereich der Herzfrequenzvariabilität zeigte sich bei den EndoPAT-Ergebnissen keine signifikante Entwicklung nach der bariatrischen Operation. Es war ein Trend einer Abnahme der high frequency power (HF) und der low frequency power (LF) nach Operation zu sehen, der Quotient aus LF und HF zeigte sich im Trend postoperativ steigend.

Bezüglich des Frequenzbereichs herrscht – anders als beim Zeitbereich - in der Literatur weitgehend keine Übereinstimmung mit unseren EndoPAT Ergebnissen. Nur Gomide Braga et al., welche als Methode zur Erfassung der HRV ebenfalls das EndoPAT2000 verwendeten, konnten ähnlich zu den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit, 3 Monate nach bariatrischer Operation (SG n=5, RYGB n=14) eine nicht-signifikante Tendenz der Reduktion von HF und LF postoperativ feststellen bei tendenzieller Zunahme von LF/HF. In der Vergleichsgruppe mit medikamentöser Therapie ohne chirurgische Intervention (BMI-Reduktion der Vergleichsgruppe nach 3 Monaten 1,8 kg/m<sup>2</sup> vs. 7,7 kg/m<sup>2</sup> BMI-Reduktion nach 3 Monaten bei der Gruppe mit bariatrischer Operation) zeigte sich eine ähnliche Entwicklung ebenfalls ohne Signifikanz (55). Der bei der vorliegenden Arbeit beobachtete Trend war somit auch hier zu sehen, allerdings unabhängig von der chirurgischen Intervention.

Wu et al. zeigten bei 18 ProbandInnen (Methode 30 Minuten EKG) 3 und 6 Monate nach SG eine signifikante Abnahme des LF/HF-Quotienten und nach 6 Monaten eine

signifikante Zunahme der Total Power sowie von LF und HF (61). Es zeigten sich folglich genau gegenläufige Entwicklungen wie in der oben genannten Arbeit. Diese Beobachtung ergab sich auch bei Pontiroli et al. 6 Monate nach Magenband-Anlage (n=12, Methode 24h-EKG): LF und HF zeigten sich erhöht während der LF/HF-Quotient nach dem Eingriff gesunken war. Eine Vergleichsgruppe mit hypokalorischer Diät entwickelte keine entsprechenden Veränderungen im Frequenzbereich(87).

Kokkinos et al verglichen den Frequenzbereich der HRV zwischen SG (n=23) und RYGB (n=14) (Methode Kurzzeit-EKG) 3 und 6 Monate nach der bariatrischen Operation. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden, bei beiden lag 3 und 6 Monate nach dem Eingriff eine zu vor Operation signifikant gesteigerte LF und HF vor. LF/HF war jeweils im Vergleich zu vor Operation nicht-signifikant reduziert. Die total power zeigte sich postoperativ signifikant erhöht (60).

Nault et al. reihen sich in diese Beobachtungen ein. Bei adipösen ProbandInnen nach Biliopankreatischer Diversion mit Duodenalswitch (bariatrische Operation, die Elemente der SG und des RYGB kombiniert) war eine signifikante Zunahme von HF und LF 6 bis 12 Monate postoperativ zu sehen, der LF/HF-Quotient zeigte sich nach der bariatrischen Operation tendenziell vermindert (n=10, Methode 24h EKG). In einer Kontrollgruppe (n=7) adipöser ProbandInnen ohne aktive Adipositas-Therapie zeigte der Frequenzbereich der HRV keine Veränderungen bei den Follow-up Untersuchungen (83).

Auch bei Karason et al. konnte 1 Jahr nach bariatrischer Operation eine signifikante Zunahme der HF verzeichnet werden (Methode 24h EKG, n=28), weitere Frequenzbereich-Parameter wurden nicht erfasst. Eine Kontrollgruppe (n=24) adipöser ProbandInnen mit diätetischen Maßnahmen erbrachte diese Veränderung der HF nicht (84).

Insgesamt zeigte der Großteil der Arbeiten mit Erfassung des Frequenzbereichs mittels EKG bei adipösen ProbandInnen nach bariatrischer Operation eine Zunahme sowohl der HF als auch der LF, eine Zunahme der total Power und eine Abnahme des LF/HF-Quotienten. Dies konnte im Zeitraum zwischen 3 Monaten und 1 Jahr nach Operation beobachtet werden.

In der Interpretation der HRV-Parameter ergibt sich hieraus eine Zunahme sowohl des sympathisch beeinflussten Spektrums (LF) als auch des parasympathisch beeinflussten Spektrums (HF), eine Zunahme der Gesamtvariabilität (total power) und eine Dominanz des parasympathischen Anteils im thorakalen Kompartiment entsprechend der

Reduktion des LF/HF-Quotienten (30). Dies korreliert mit den oben ausgeführten Ergebnissen des Zeitbereichs, welche auch eine stärkere Dominanz des Parasympathikus im thorakalen Kompartiment postoperativ erbrachten sowie eine Zunahme der Gesamtvariabilität.

Bei uns wie bei der Gruppe Gomide Braga et al. waren nur Tendenzen ohne Signifikanz zu sehen, während zahlreiche andere Arbeitsgruppen deutliche Ergebnisse vorweisen konnten, die auch plausibel sind und die realen Entwicklungen abzubilden scheinen.

Die Ursache, weshalb unsere Resultate dies nicht widerspiegeln konnten, ist unklar. Der Zeitraum der Aufzeichnung scheint keine Rolle zu spielen, da sowohl Kurzzeit- als auch Langzeit-Aufnahmen selbe Ergebnisse erbrachten. Für den Frequenzbereich gilt als Maßregel, dass die Aufzeichnungszeit der 10fachen Dauer der Wellenlänge der zu untersuchenden Frequenz entsprechen sollte (30). Das entspricht im Falle der LF einer zumindest benötigten Aufzeichnungsdauer von ca. 5 Minuten, im Falle der HF von ca. 1,5 Minuten. Dies ist bei allen Arbeiten gegeben. Die Methode des EndoPAT ist jedoch unserer wie auch der Gruppe um Gomide Braga gemeinsam, alle anderen Arbeiten analysierten EKG-Aufnahmen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass das EndoPAT in der Analyse des Frequenzbereichs noch Schwächen aufzeigt.

#### **4.3.3 Methodenvergleich – EKG vs. EndoPAT bei der Ermittlung der HRV**

Bei einer Recherche in den Datenbanken web of science und PubMed finden sich bei der Suche nach EndoPAT und Adipositas ((EndoPAT) AND ((Adiposity) OR (obesity))) nur Arbeiten mit Nutzung des EndoPAT 2000 zur Bestimmung der endothelialen Funktion oder der arteriellen Steifigkeit. Die Suchvariablen EndoPAT und HRV ((HRV) OR (heart rate variability) OR (Heartratevariability)) erbringen in beiden Datenbanken zusammen sechs Arbeiten, womit sich zeigt, dass die Erhebung der HRV mittels EndoPAT in der bisherigen Forschung keine nennenswerte Rolle gespielt hat. Die HRV entwickelte sich aus Analysen der RR-Abstände im EKG und bis jetzt ist das EKG die gängige Grundlage zur Errechnung der HRV-Parameter (30, 66). Möglichkeiten der Errechnung der Variabilität der Herzfrequenz durch photoplethysmographische (Messung von Veränderungen der Lichtreflexion, Technik des Finometer) oder plethysmographische (Messung von Volumenschwankungen, Technik des EndoPAT) Erfassung der Pulswellen wurden erst im Verlauf entwickelt. Direkte Vergleichsarbeiten zwischen EndoPAT und EKG bezüglich der Erfassung der HRV liegen nach unserem Wissen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Die photoplethysmographische Technik der

HRV-Analyse anhand des Finometer™ (FMS, Finapres Measurement Systems, Amsterdam, Niederlande) ist in der Wissenschaft bereits etabliert. Eine Vergleichsarbeit zwischen den Methoden des EKG und des Finometer bezüglich der Analyse der HRV im Zeit- und Frequenzbereich erfolgte von Pernice et al. (88). Die Arbeitsgruppe zeigte gute Übereinstimmungen zwischen beiden Methoden und somit eine hohe Zuverlässigkeit der Erfassung der HRV mittels Finometer (88). Bei einem Methodenvergleich zwischen Finometer und EndoPAT bezüglich des Zeit- und Frequenzbereichs der HRV zeigte sich bei beiden HRV-Bereichen eine signifikante Korrelation zwischen beiden Methoden (Intraklassen-Korrelationskoeffizient: Zeitbereich 0,96 bis 0,99; Frequenzbereich 0,77 bis 0,97) (89). Hieraus könnte man schließen, dass mittels EndoPAT die Herzfrequenz und deren Variabilität ähnlich zuverlässig zu erheben sind wie mittels Finometer und somit auch wie mittels EKG. Für den Zeitbereich kann dies aus den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit unterstützt werden. Für den Frequenzbereich war ein Abgleichen unserer EndoPAT-Resultate mit Ergebnissen anderer Arbeiten mit EKG-Analysen jedoch nicht gegeben. Zudem erbrachten unsere Analysen bezüglich einer Konkordanz der beiden Erhebungsmethoden der HRV im Frequenzbereich keine übereinstimmenden Entwicklungen der Werte vor im Vergleich zu nach Operation. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl (n=5) bei diesen Konkordanzanalysen ist hierbei jedoch keine ausreichende Beurteilbarkeit gegeben. Um die Frage zu klären, ob EndoPAT und EKG im Frequenzbereich der HRV zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, wird ein ausführlicher Methodenvergleich nötig sein. Dies weiter zu diskutieren kann Thema künftiger Forschung sein.

#### **4.3.4 Endotheliale Funktion und Arterielle Steifigkeit**

Bei der Messung der endothelialen Funktion zeigte sich entgegen unserer Erwartungen 3 Monate nach bariatrischer Operation eine signifikante Reduktion und somit Verschlechterung des lnRHI (natürlicher Logarithmus des Reaktive Hyperämie Index) im Vergleich zu Vorher. Bevor dieses Ergebnis mit denen anderer Arbeiten abgeglichen wird, sollte nochmals näher auf den lnRHI eingegangen werden.

Der Reaktive Hyperämie Index beschreibt wie bereits aufgeführt die endotheliale Funktion. Die nach einer Okklusion der Extremität gesteigerte Durchblutung lässt sich durch periphere arterielle Tonometrie (PAT) quantifizieren, was beim EndoPAT an den Fingerkuppen erfolgt. Bei jeder Pulswelle kommt es zu einer Volumenveränderung an den Fingerendgliedern. Dies führt zu Druckveränderungen in den pneumatischen

Fingersonden, die von einem Transducer registriert und weitergeleitet werden (67). Die EndoPAT Software analysiert die erhaltenen Signale. Bei Okklusion gelangt ein geringeres Blutvolumen zu den Fingerkuppen, dies führt zu kleineren Druckschwankungen in den pneumatischen Sonden und somit zu einem verringerten PAT-Signal. Bei gesteigerter Durchblutung ist das PAT-Signal entsprechend erhöht (67). Folglich kann somit errechnet werden, wie stark die Steigerung der Durchblutung nach Okklusion vorliegt. Der RHI errechnet sich aus dem Quotienten des PAT-Signals nach Beenden der Okklusion, somit also während der Hyperämie-Zeit, und des PAT-Signals in Ruhe (ohne Okklusion) (67).

Die genauen Grundlagen der postokklusiven reaktiven Hyperämie sind noch nicht abschließend geklärt, jedoch besteht ein Zusammenspiel aus myogenen Faktoren, der Blutflusserschöpfung nach Ablassen der Okklusion, einer lokalen Ansammlung von Abbauprodukten und Molekülen wie Kalium und der Freisetzung lokaler endothelialer Botenstoffe (90). Hierbei übernimmt die Freisetzung von NO einen Hauptanteil der ablaufenden Reaktion (91). Vasodilatierende Botenstoffe wie Prostaglandine, Peptide (z.B. atriales natriuretisches Peptid) und Moleküle wie NO (Stickstoffmonoxid) und CO (Kohlenstoffmonoxid) werden vom Endothel ausgeschüttet (92). Eine endotheliale Dysfunktion führt zu einer verminderten endothelialen Sekretionstätigkeit mit Folge einer Hemmung der vaskulären Dilatation und einer verminderten reaktiven Hyperämie-Reaktion (93). Hieraus resultiert der RHI als Parameter der endothelialen Funktion.

In Ruhe wird der Gefäßtonus und somit die Durchblutung der arteriovenösen Anastomosen der Fingerkuppen überwiegend durch das sympathische Nervensystem reguliert (91). Somit spielt die Aktivität des Sympathikus in der Peripherie eine Rolle für das Ergebnis des RHI.

Das Endothel reguliert endokrine und parakrine Signale und spielt eine Rolle bei Inflamationsprozessen. Infolgedessen spielt es eine wichtige Rolle im kardiovaskulären System (70). Bei Dysfunktion des Endothels stellt sich ein prothrombotischer, vasospastischer und proinflammatorischer Zustand ein, die vaskuläre Homöostase ist gestört (93). Endotheliale Dysfunktion wurde in einer Vielzahl von Arbeiten in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht. Ein niedriger lnRHI ist assoziiert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Rekurrenz von Vorhofflimmern (70), mit koronarer endothelialer Dysfunktion (69), dem Bestehen kardiovaskulärer Risikofaktoren und dem Vorliegen einer KHK (94). Zudem konnte in einer prospektiven Studie (n=270) gezeigt werden, dass bei einem lnRHI < 0,4 im

Zeitraum von 7 Jahren eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, plötzlicher Herztod) vorlag als bei  $\ln\text{RHI} > 0,4$ . Hierbei war der  $\ln\text{RHI}$  als prognostischer Faktor zuverlässiger als die Framinghamkriterien (67). Wie bereits unter 3.2.1.4 aufgeführt wurde der Grenzwert des  $\ln\text{RHI} < 0,52$  mit erhöhtem Risikoprofil für vaskuläre Erkrankungen assoziiert (69, 70).

Somit korreliert das Ergebnis einer Reduktion des  $\ln\text{RHI}$  3 Monate nach bariatrischer Operation bei unseren ProbandInnen mit einer Steigerung deren kardiovaskulären Risikos nach bariatrischer Operation.

Es ist bekannt, dass nach bariatrischer Operation eine deutliche Verbesserung vieler kardiovaskulärer Risikofaktoren vorliegt (Diabetesremission, Blutdruckreduktion, Gewichtsreduktion, Verbesserung von Dyslipidämie) (13, 36, 81), somit also Faktoren, die eine Belastung des Endothels darstellen, abgeschwächt werden. Nach bariatrischer Operation ist folglich eine Verbesserung der endothelialen Funktion sowie eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils zu erwarten, was in Kontrast zu unseren Messwerten steht.

Eine Arbeitsgruppe, die den  $\ln\text{RHI}$  3 Monate nach bariatrischer Operation ebenfalls mittels EndoPAT erhob, konnte keine signifikante Veränderung der endothelialen Funktion postoperativ nachweisen, tendenziell zeigte die Gruppe einen Anstieg des  $\ln\text{RHI}$  nach dem Eingriff (55). Eine andere Möglichkeit der Erhebung der endothelialen Funktion erfolgt anhand von Plasmakonzentrationen bestimmter Zelladhäsionsmoleküle (z.B. ICAM1), endothelialer Produkte (PAI1, E-Selektin) und Entzündungsparameter (IL6). Gomez et al. (n=79) konnten mit dieser Methode 12 Monate nach RYBG eine signifikante Verbesserung der endothelialen Funktion feststellen (Reduktion von Entzündungsparametern, ICAM1 und PAI1) (54). Ebenfalls 1 Jahr nach bariatrischem Eingriff (Magenband) beobachteten Pontiroli et al. eine Verbesserung der endothelialen Funktion (Reduktion von ICAM1 und E-Selektin) (53). Wolfe et al. schlussfolgerten in einem Review, dass eine Verbesserung der endothelialen Funktion nach bariatrischer Operation möglich, ausreichende Evidenz hierfür jedoch nicht gegeben ist. Die Datenlage hierzu sei widersprüchlich. Während sich die Fluss-induzierte Gefäßdilataion 3 bis 24 Monate nach bariatrischer Operation signifikant verbesserte, zeigte die NO-induzierte Gefäßdilataion keine Veränderung postoperativ (95).

Insgesamt lässt sich bezüglich der endothelialen Funktion nach bariatrischer Operation feststellen, dass deren Verbesserung in der Theorie wahrscheinlich ist, die faktische

Datenlage hierzu jedoch keine einheitliche Aussage ermöglicht. Aufgrund verschiedener Erhebungsmethoden der endothelialen Funktion ist eine Vergleichbarkeit der Arbeiten insgesamt eingeschränkt.

Unser Ergebnis einer Verschlechterung des InRHI nach bariatrischer Operation ist trotz kleiner Fallzahl deutlich signifikant. Dennoch besteht wissenschaftlicher Konsens bezüglich einer langfristigen Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nach bariatrischer Operation (96, 97). Möglich ist also eine nur kurzfristige Verschlechterung der endothelialen Situation bedingt durch die Umstellungssituation des Körpers postoperativ mit langfristiger Verbesserung der endothelialen Funktionalität, worauf positive Ergebnisse von Studien 1 Jahr nach OP hinweisen (53, 54).

Als zweiter vaskulärer Wert wurde in unserer Studie die arterielle Steifigkeit, die sich im Augmentation Index (AI) widerspiegelt, erhoben. Auch hier erfolgte die Analyse mittels EndoPAT und der Messung von Pulswellen. Hintergrund ist hierbei die Fähigkeit der großen herznahen Arterien, das pulsatile Blutvolumen der Auswurfphase des Herzens in einen kontinuierlichen Blutfluss in die Peripherie umzusetzen. Dies erfolgt mit Hilfe der Windkesselfunktion. Das Auswurfvolumen dehnt die Wand der Aorta, die entstehende elastische Energie wird in der Diastole in den Blutfluss in die Peripherie abgegeben. Muskeln und Endothel der herznahen Arterien müssen sich diesen wechselnden Anforderungen anpassen können. Eine erhöhte Steifigkeit des Gefäßes hemmt diese Fähigkeit (98). Zur Berechnung des Augmentation Index (AI) werden mit Hilfe der Fingersonden des EndoPAT zwei Druckpunkte erfasst, der Blutdruck in der frühen Systole ( $p_1$ ) und in der späten Systole ( $p_2$ ). Die Differenz  $p_2 - p_1$  zeigt die Elastizität bzw. Steifigkeit der Gefäßwand an. Die AI errechnet sich aus der Gleichung:  $AI = (p_2 - p_1) / p_1 * 100$ .

Je höher die arterielle Steifigkeit, desto geringer ist die Windkesselfunktion und desto höher der Druck während der gesamten Systole (55). Eine geringere Differenz zwischen den beiden Druckpunkten spiegelt eine verminderte Elastizität des Gefäßes wider, sodass Werte weit im niedrig negativen oder positiven Bereich für eine hohe Steifigkeit des Gefäßes stehen. Die genaue Einteilung der Grenzwerte wurde bereits unter 3.2.1.4 vorgestellt. Eine erhöhte arterielle Steifigkeit korreliert mit atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwände, was ein Schlüsselement kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt (99). Für den Augmentation Index konnte eine Korrelation zwischen dessen Höhe und dem Schweregrad intrarenaler Arteriosklerose (erhoben aus Nierenbiopsien) gezeigt werden (100).

Bei unseren ProbandInnen konnte bezüglich des AI keine Veränderung 3 Monate nach bariatrischer Operation festgestellt werden. Auch Gomide Braga et al. verzeichneten 3 Monate nach bariatrischer Operation keine signifikante Veränderung des AI (55).

Diese Beobachtung wird von einem Review von Peterson et al. bestätigt, was den Augmentation Index betrifft. Allerdings wurde anhand anderer Parameter zur Erhebung der arteriellen Steifigkeit oder Compliance (z.B. Knöchel-Arm-Index zur Abschätzung der peripheren Gefäßsituation) eine Verbesserung der Gefäßelastizität nach bariatrischer Operation festgestellt (101). Kokkinos et al. erfassten die Dehnbarkeit der Aorta echokardiographisch durch Ermittlung der Differenz des Aortendurchmessers zwischen Diastole und Systole. Sie zeigten 6 Monate nach bariatrischer Operation (SG n= 23; RYGB n= 14) eine signifikante Verbesserung der Dehnbarkeit der Aorta im Vergleich zu vor der Operation (60). Somit bestehen deutliche Hinweise einer Reduktion der Gefäßsteifigkeit nach bariatrischer Operation im längeren Verlauf nach dem Eingriff. Möglicherweise war der Messzeitpunkt unserer Arbeit wie auch der von Gomide Braga et al. mit 3 Monaten nach Operation zu kurzfristig um deutliche Verbesserungen des AI zu sehen. Umbauprozesse der Gefäße benötigen vermutlich eine gewisse Zeitspanne. Über die genaueren Verläufe und Prozesse der Gefäßgesundheit nach bariatrischer Operation ist sicher noch künftige Forschung nötig.

Insgesamt waren die Werte des AI bei unseren adipösen ProbandInnen im erhöhten oder stark erhöhten Bereich, was eine erhöhte Gefäßbelastung bei Adipositas nahelegt. Ein signifikant reduzierter Knöchel-Arm-Index bei adipösen ProbandInnen im Vergleich zu nicht-adipösen ProbandInnen konnte von Czipelova et al. festgestellt werden (99). Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit und dem Vorliegen von Adipositas scheint also wahrscheinlich.

Zusammenfassend konnten wir eine bei unseren adipösen ProbandInnen vorliegende hohe arterielle Steifigkeit und niedrige endotheliale Funktion nachweisen, die sich im kurzen Zeitraum von 3 Monaten nach bariatrischer Operation nicht entscheidend verbesserten. Die endotheliale Dysfunktion und arterielle Steifigkeit können von einer Überaktivität des Sympathikus im peripheren Kompartiment verstärkt werden. Je höher der sympathische Tonus, desto höher der Gefäßtonus im peripheren Kompartiment. Somit fällt die postokklusive Dilatation bei der reaktiven Hyperämie bei einer hohen sympathischen Aktivität geringer aus. Der AI wird ebenfalls durch einen starken sympathischen Tonus erhöht. Perivaskuläre Adipozyten spielen eine bedeutende Rolle für die endotheliale Funktion sowie die Entstehung von Atherosklerose und werden

durch das sympathische Nervensystem gesteuert. Sowohl die Regulation der vaskulären Reaktivität als auch der Vasodilatation erfolgt durch das sympathische System. Bei Adipositas scheint das periphere sympathische System überaktiv und der vasodilatatorische Mechanismus gestört zu sein. Die kontraktile Funktion der Gefäßmuskeln scheint bei Adipositas verändert (52). Somit sind unsere Ergebnisse der reduzierten endothelialen Funktion und des erhöhten AI möglicherweise zu einem Teil auf eine erhöhte sympathische Aktivität im peripheren Kompartiment und auf eine gestörte autonome Steuerung der Vasomotorik aufgrund der vorliegenden Adipositas zurückzuführen. Eindeutige Aussagen zur Entwicklung postoperativ konnten wir anhand unserer Ergebnisse nicht formulieren. Jedoch gibt es Hinweise anderer Arbeiten, dass sich langfristig nach bariatrischer Operation eine Verbesserung der erhobenen Parameter einstellt, was auch mit einer Normalisierung des sympathischen Tonus einhergehen kann.

#### **4.4 EKG**

Das EKG war ein weiteres Instrument zur Analyse der HRV in unserer Studie. Hier zeigte sich ähnlich wie beim EndoPAT eine tendenzielle Reduktion der Herzfrequenz 3 Monate nach bariatrischer Operation ohne Signifikanz. Wie bereits im Abschnitt 4.3 diskutiert konnte eine reduzierte Herzfrequenz nach bariatrischer Operation in diversen Arbeiten beobachtet werden und deutet auf eine höhere parasymphatische Aktivität der adipösen ProbandInnen postoperativ hin.

Die Dauer der Aufzeichnungszeit differierte in unserer Arbeit von der des EndoPAT. Während beim EndoPAT aus einer Aufzeichnung von 10 Minuten die Analyse der HRV Parameter erfolgte, wurde das EKG in unserer Studie für einen Zeitraum von 60 bis 80 Minuten belassen.

Zudem ist bezüglich der EKG-Ergebnisse zu erwähnen, dass eine gewisse Anzahl an ventrikulären Extrasystolen in den Untersuchungen vorhanden war, die die Ergebnisse beeinflussen können. Wie unter 3.2.2.1 erläutert, sahen wir die Vergleichbarkeit der HRV-Werte aus dem EKG vor und nach Operation dennoch gegeben.

Zuletzt muss auch die niedrige Fallzahl unserer EKG-Untersuchungen bedacht werden. Bei nur 5 ProbandInnen mit auswertbaren EKG-Ergebnissen vor und nach bariatrischer Operation sind die Ergebnisse nicht stark repräsentativ. Tendenzen und Vergleiche können dennoch erläutert werden.

#### **4.4.1 Herzfrequenzvariabilität – Zeitbereich**

Beim Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität zeigte sich aus unseren EKG-Analysen die Tendenz einer Zunahme aller erhobenen Parameter (SDNN, RMSSD, NN50, pNN50). Dies bekräftigt unsere Beobachtungen beim EndoPAT. Die fehlende Signifikanz unserer EKG-Ergebnisse ist möglicherweise der geringen Fallzahl geschuldet. Weitere Ausführungen bezüglich der Steigerung der genannten Parameter nach bariatrischer Operation wurden bereits unter 4.3.1 getätigt.

#### **4.4.2 Herzfrequenzvariabilität – Frequenzbereich**

Auch für den Frequenzbereich konnten wir nur Tendenzen der Resultate nach bariatrischer Operation beobachten, signifikante Werte ergaben sich nicht. Die hier ermittelten Werte zeigten Entwicklungen, die auch weitere Studien nach bariatrischer Operation aufzeigten. Sowohl die tendenzielle Zunahme der total power, der LF und der HF wie auch die Abnahme des LF/HF-Quotienten widerspiegeln Beobachtungen weiterer Studien ([60](#), [61](#), [83](#), [84](#), [87](#)). Die Interpretation dieser Ergebnisse bezüglich der Aktivität des ANS wurde bereits unter 4.3.2 ausgeführt.

Auch wir konnten bei sehr kleinen Fallzahlen beobachten, dass beim Frequenzbereich die Ergebnisse von EKG und EndoPAT im Vergleich vor und nach bariatrischer Operation differieren (siehe 3.2.2.3).

#### **4.4.3 Vergleich normalgewichtige und adipöse ProbandInnen**

Bei der EKG-Analyse der HRV erfolgte zusätzlich ein Vergleich der adipösen ProbandInnen vor bariatrischer Operation mit der Kontrollgruppe normalgewichtiger ProbandInnen. Hier konnten wir bei der total power des Frequenzbereichs wie auch bei der SDNN des Zeitbereichs signifikant höhere Werte der Normalgewichtigen feststellen. Dies bedeutet eine signifikant höhere Gesamtvariabilität bei Normalgewichtigen verglichen mit Adipösen, was auch in anderen Arbeiten ermittelt wurde. Karason et al verglichen die HRV adipöser ProbandInnen (n= 52) und normalgewichtiger ProbandInnen (n=28) (Methode 24h EKG). Hierbei konnte die Gruppe zeigen, dass sowohl SDANN (repräsentativ für den Zeitbereich in der genannten Arbeit, dient v.a. der Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen ([30](#))) als auch HF (repräsentativ für den Frequenzbereich) bei den adipösen ProbandInnen signifikant niedriger waren als bei den Normalgewichtigen. Ebenso fand sich bei den Adipösen eine höhere Urin-Ausscheidung von Norepinephrin als bei den Normalgewichtigen, hinweisend auf einen erhöhten

sympathischen Tonus (84). Alrefaie zeigte bei euglykämischen, normotensiven Frauen (alter 18-21 Jahre) signifikant niedrigere HRV-Parameter im Zeit- und Frequenzbereich bei adipösen ProbandInnen (n= 16) im Vergleich mit normgewichtigen (n=13) und übergewichtigen (n=13) ProbandInnen (Methode EKG Analyse von 15 Minuten) (102). SDNN, RMSSD, LF und HF waren bei den adipösen ProbandInnen jeweils signifikant reduziert, was die These einer verminderten Herzfrequenzvariabilität bei Adipositas bestärkt. Da hierbei junge Frauen ohne metabolische Vorerkrankungen getestet wurden, ist auch der Störfaktor eines Einflusses auf HRV und ANS durch Komorbiditäten reduziert, sodass die Unterschiede deutlich der Adipositas zugeschrieben werden können.

Auch von Yadav et al. wurde eine reduzierte HRV im Zusammenhang mit Adipositas bestätigt. Im Vergleich zwischen 30 Adipösen und 29 Normalgewichtigen zeigten sich SDNN, RMSSD, pNN50 und HF bei den Adipösen signifikant niedriger (Methode EKG-Analyse 5 Minuten). LF/HF war signifikant höher bei der adipösen Gruppe, was zudem auf eine erhöhte sympathische Aktivität im thorakalen Kompartiment der adipösen ProbandInnen hinweist (103).

Insgesamt zeigt der Vergleich der adipösen ProbandInnen mit normalgewichtigen ProbandInnen eine in anderen Arbeiten bestätigte reduzierte Herzfrequenzvariabilität bei adipösen Personen und Hinweise auf eine höhere sympathische Aktivität im thorakalen Kompartiment im Zusammenhang mit Adipositas. Eine niedrige HRV korreliert mit einer Zunahme an kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer KHK und mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (104, 105). Das bei Adipositas erhöhte Risiko für kardiale und kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität kann also auch in Zusammenhang mit einer verringerten HRV sowie einem erhöhten kardialen Sympathiko-Tonus stehen. Insgesamt ist die kardiale Gesundheit bei Adipositas verglichen mit normalgewichtigen Personen reduziert, was auch eine verminderte HRV widerspiegelt.

Die Einschränkungen der Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher Testgruppengröße zwischen Normalgewichtigen (n=11) und Adipösen (n=5) sowie bezüglich unterschiedlicher Aufzeichnungsdauern und einer höheren Artefakt-Wahrscheinlichkeit bei den Normalgewichtigen aufgrund höherer SVES-Rate sind zu erwähnen. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ist dennoch valide und das Ergebnis bestätigt Beobachtungen vorhergehender Arbeiten.

## 4.5 QSART

Die QSART-Untersuchung erhebt die Funktionalität postganglionärer sympathischer C-Fasern und gibt somit auch einen Anhalt für die periphere sympathische Aktivität. Unsere Ergebnisse erfassten sowohl das produzierte Gesamt-Schweißvolumen über den gemessenen Zeitraum (15 Minuten) an vier definierten Körperstellen (Unterarm, proximaler Unterschenkel, distaler Unterschenkel und Fuß) als auch die Basisrate der Schweißproduktion in Ruhe und die Latenzzeit von der Stimulation der Schweißdrüsen bis zu einer Steigerung der Schweißproduktion.

Wie unter 1.2 aufgeführt, werden Schweißdrüsen rein sympathisch innerviert und erfahren keine Beeinflussung durch das parasympathische System. Der Neurotransmitter der postganglionären sympathischen Neurone der Schweißdrüsen ist Acetylcholin, weshalb Acetylcholin auch bei der QSART-Untersuchung als Stimulator für die Steigerung der Schweißproduktion verwendet wird. Dieses wird über ein kleines Gehäuse, das der Haut aufgelegt wird, mittels Iontophorese an den vier genannten Körperstellen appliziert. Das postganglionäre sudomotorische Axon wird dadurch aktiviert und der Impuls antidrom weitergeleitet in Richtung des postganglionären Neurons, von wo aus weitere Axone stimuliert werden. So gelangt der Impuls zu weiteren nahegelegenen Axonen und wird dadurch verstärkt. Aktivierte Axone setzen an ihren Enden Acetylcholin frei und stimulieren dadurch eine Steigerung der Schweißproduktion (31). Abbildung 11 zeigt links eine vereinfachte Darstellung der Innervation der Schweißdrüsen durch sympathische Fasern. Der Pfeil in der Abbildung deutet die antidrome Ausbreitung der Stimulation der peripheren Nervenfasern durch das ACh an. Rechts in der Abbildung ist zu sehen, wie die Antwort der Schweißproduktion im Verlauf der QSART-Untersuchung aussieht, wenn keine Pathologien vorliegen. Der Pfeil mit Spitze nach unten zeigt den Beginn der Ach-Iontophorese an. Nach kurzer Latenzzeit, in welcher das Signal durch die Axone verbreitet und verarbeitet wird, zeigt sich eine Reaktion in Form einer Zunahme der lokalen Schweißproduktion. Der Pfeil mit Spitze nach oben bedeutet das Ende der Iontophorese, mit Abstellen der Stimulation sinkt auch die Schweißproduktion wieder zum normalen Level.

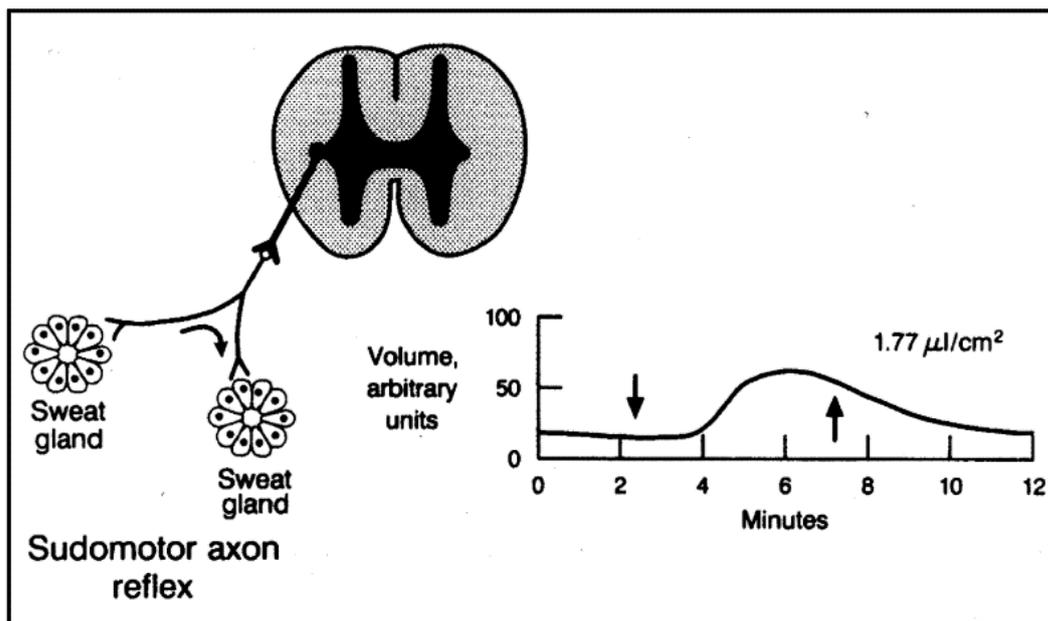


Abbildung 11 Physiologie und Antwort der QSART-Untersuchung; Links: vereinfachte Darstellung der Innervation der Schweißdrüsen durch sympathische Nervenfasern mit Umschaltung auf das postganglionäre Neuron, Pfeil zeigt antidrome Weiterleitung der Stimulation durch ACh; Rechts: beispielhafte Aufzeichnung der Schweißantwort im Verlauf einer QSART-Untersuchung (Abdruckgenehmigung durch Verlag Elsevier, Lizenznummer 5387590578180, Lizenzdatum 14.09.2022) (31)

In den der Haut aufliegenden Gehäusen wird trockene Luft oder Stickstoff-Gas eingebracht. Der Schweiß, der in das Gehäuse gelangt verdunstet und die Veränderung der Luftfeuchtigkeit in der Kapsel wird durch ein Sudorometer registriert. Die entsprechenden Signale werden EDV-gestützt erfasst und analysiert (31, 50). Für die Gesamtschweißmenge bestehen Normwerte, welche anhand 357 Personen erfasst wurden (siehe Abbildung 12). Mit diesen werden die Ergebnisse der ProbandInnen abgeglichen.

#### 4.5.1 Schweißvolumen und Latenzzeit

Bezüglich des Schweißvolumens konnte die vorliegende Studie weder für die Basisrate der Schweißproduktion noch für das Gesamtschweißvolumen im gemessenen Zeitraum eine eindeutige Veränderung nach im Vergleich zu vor der bariatrischen Operation feststellen. Auch ließ sich keine einheitliche Tendenz dieser Parameter an den vier Messlokalitäten feststellen. Mitunter ist dies auch der geringen Fallzahl von N=12 geschuldet, sodass bei einer höheren Fallzahl ein eindeutigeres Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann. Bezüglich der Schweißproduktion konnten wir jedoch

keine Veränderung nach bariatrischer Operation feststellen und somit auch keine Korrelation einer veränderten Schweißantwort mit Adipositas bzw. der Gewichtsabnahme im Rahmen der bariatrischen Operation.

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zum QSART in Zusammenhang mit bariatrischer Operation oder Adipositas bestehen nach unserem Wissen nicht, sodass ein direkter Ergebnisvergleich mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich ist.

Wie unter 1.3.1 aufgeführt, konnten andere Arbeitsgruppen anhand der Methode der MSNA eine positive Korrelation zwischen Körperfettmasse und muskulärer sympathischer Nervenaktivität sowie zwischen viszeraler Fettmasse und muskulärer sympathischer Nervenaktivität erheben (24, 49). MSNA ist eine der besten Methoden um invasiv direkt die Aktivität sympathischer Nervenfasern zu erfassen (51). Auch hierbei wird die Aktivität postganglionärer sympathischer Fasern erfasst, jedoch nicht indirekt wie beim QSART, sondern invasiv direkt. Ein Review von Grassi et al. zeigte anhand von 45 untersuchten Arbeiten einen deutlichen Hinweis einer erhöhten peripheren/motorischen sympathischen Aktivität bei Adipösen verglichen mit Normalgewichtigen, auch hier war der MSNA die Methode der Erhebung der sympathischen Aktivität (106).

Ein Vergleich adipöser ProbandInnen 3 Jahre nach bariatrischer Operation (n=17) mit adipösen ProbandInnen ohne bariatrischen Eingriff (n=19) zeigte eine signifikant niedrigere Aktivität in der MSNA bei den ProbandInnen mit bariatrischer Operation (107). Folglich gibt es deutliche Hinweise einer Überaktivität des Sympathikus im motorischen Kompartiment bei Adipositas, welche sich nach bariatrischer Operation normalisiert.

Die Latenzzeit der Schweißantwort zeigte sich in unseren Messungen an allen 4 Messlokalitäten 3 Monate nach der bariatrischen Operation tendenziell und am distalen Unterschenkel auch signifikant reduziert. Dies gibt einen Hinweis für eine bessere Leitung der Nerven nach der bariatrischen Operation. Casellini et al. beobachteten 3 und 6 Monate nach bariatrischer Operation ebenfalls eine verbesserte Funktionalität der peripheren sympathischen Nerven anhand der Elektrochemischen Hautleitung (ESC, electrochemical skin conductance), die auch sympathische C-Fasern erfasst (75). Jedoch war das Ergebnis von Casellini et al. nur bei ProbandInnen mit Diabetes mellitus Typ II signifikant.

Die verbesserte Reaktionsgeschwindigkeit der C-Fasern kann darauf zurückzuführen sein, dass durch die Gewichtsabnahme postoperativ die Haut weniger unter Spannung steht und die subkutane Fettschicht reduziert ist.

#### 4.5.2 Auffallende Werte der Schweißvolumina

Wie unter 3.2.4.2 beschrieben, wurden Referenzwerte für das Gesamtschweißvolumen beim QSART ermittelt, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht. Hier wurden neben dem Mittelwert die 5. und die 95. Perzentile ermittelt, um ProbandInnen mit übermäßig hoher oder niedriger Schweißproduktion herauszufiltern (siehe Abbildung 12).

Bei unseren Ergebnissen zeigte sich, dass eine übermäßige Schweißproduktion bei unseren ProbandInnen weder vor noch nach bariatrischer Operation festzustellen war. Jedoch lag ein Schweißvolumen < 5. Perzentile an allen Messlokalitäten deutlich gehäuft vor. Vor und nach der bariatrischen Operation gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede, sodass eine Veränderung des Schweißvolumens 3 Monate nach der Operation auch hier nicht festzustellen war. Jedoch geben diese Ergebnisse Hinweise auf eine insgesamt geringe Schweißproduktion adipöser ProbandInnen verglichen mit Normwerten ihrer Alters- und Geschlechtsgruppe.

Auch in anderen Arbeiten konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden, die eine verminderte Schweißantwort von Adipösen verglichen mit Normalgewichtigen im Rahmen von Hitze oder Belastung erbrachten ([108](#), [109](#)).

Ein Rückschluss dieser Beobachtung auf die Aktivität des sympathischen Systems im motorischen/peripheren Kompartiment bei Adipositas ist jedoch nicht eindeutig möglich.

Man könnte in diesem Zusammenhang spekulieren, dass sich bei Adipositas eine Adaptation der Schweißproduktion abspielt, ähnlich den Mechanismen von Ausdauersportlern und Personen in klimatisch heißeren Regionen. wo es zu einer erhöhten Sensitivität der Schweißdrüsen auf Stimulation, zu einer erhöhten Gesamtschweißproduktion und zu einer veränderten Verteilung der Schweißdrüsenaktivität über den Körper kommt ([110](#)).

Sites	20 years			40 years			60 years		
	Mean	5th	95th	Mean	5th	95th	Mean	5th	95th
Forearm	2.67	0.76	5.06	2.67	0.76	5.06	2.67	0.76	5.06
Prox. Leg	2.67	1.27	4.54	2.32	0.93	4.19	1.97	0.58	3.84
Distal Leg	3.28	1.37	5.27	2.55	0.98	4.55	1.83	0.59	3.82
Prox. Foot	2.58	0.87	4.48	2.17	0.78	4.07	1.75	0.68	3.65

Sites	20 years			40 years			60 years		
	Mean	5th	95th	Mean	5th	95th	Mean	5th	95th
Forearm	1.15	0.20	2.78	1.15	0.20	2.78	1.15	0.20	2.78
Prox. Leg	1.48	0.36	3.17	1.48	0.36	3.17	1.48	0.36	3.17
Distal Leg	1.83	0.61	2.85	1.26	0.39	2.28	0.68	0.18	1.70
Prox. Foot	1.27	0.23	3.07	1.05	0.18	2.85	0.84	0.12	2.64

Abbildung 12 Normwerte (in  $\mu\text{l}$ ) für das Gesamtschweißvolumen der QSART-Untersuchung nach Alter und Geschlecht (ermittelt durch Low et al. anhand 357 Personen) (Abdruckgenehmigung durch Verlag Elsevier, Lizenznummer 5387590578180, Lizenzdatum 14.09.2022) (31)

### 4.5.3 Einschränkungen der QSART-Methode

Bezüglich der QSART-Untersuchung bleiben mehrere Punkte zu bedenken:

- Die Temperatur der Haut sowie der periphere Blutfluss beeinflussen die Schweißproduktion und somit das Ergebnis der QSART-Untersuchung (50). Da die Untersuchung in einem festgelegten Raum mit stabiler Raumtemperatur erfolgt und die Testpersonen sich vor Beginn der Untersuchung in Ruhe in diesem Raum für einen bestimmten Zeitraum akklimatisieren, wird der Störfaktor der Hauttemperatur weitestgehend minimiert. Die Durchblutung der Haut hängt neben der Hauttemperatur auch von nur schwer beeinflussbaren Faktoren wie dem Blutdruck und dem Hydratations-Status ab, weshalb diese Störgröße nicht steuerbar ist.
- Bei der Durchführung der Untersuchung bestehen mögliche Störfaktoren was die Reinigung der Haut (Rückstände von Ölen, Cremes, o.ä.) und das Aufsetzen der Messgehäuse betrifft (nicht vollständig dichtes Aufsitzen auf der Haut, Leckstellen), welche zu verfälschten Messwerten führen können. Dies kann durch sehr sorgfältiges Arbeiten der Untersucherin/ des Untersuchers minimiert werden. Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungen von 2 Personen

durchgeführt, die dieselben Standards einhielten und die Vorgänge während der Etablierung abglichen. Ein Störfaktor durch die Untersuchenden ist jedoch nicht auszuschließen.

- Medikation, die das cholinerge System beeinflusst, kann die Ergebnisse verändern. Parasympatholytische Medikation wurde daher, soweit möglich am Tag der Untersuchung ausgesetzt.
- Die Test-Retest-Zuverlässigkeit ist bei der QSART-Untersuchung umstritten (111), sodass deren Aussage für eine Interventions- oder Längsschnittstudie nur eingeschränkt reliabel ist. Die Untersuchung brachte für unsere Studie den Vorteil einer standardisierten und nicht-invasiven, ProbandInnen-freundlichen Durchführung. In der Auswertung muss jedoch eine gewisse Mess- Ungenauigkeit der Untersuchung bedacht werden. Insgesamt ist also QSART nicht die optimale Untersuchung zur Erhebung der sympathischen Aktivität in der Peripherie/im motorischen Kompartiment, sondern gibt v.a. Rückschlüsse auf periphere Neuropathien und die Funktionalität der Nerven an sich. Für uns war QSART, aufgrund fehlender Möglichkeiten einer MSNA-Untersuchung, eine gute Alternative zur Abbildung der Situation in der Peripherie.

## 4.6 Interpretation der Ergebnisse

Insgesamt können wir die These von Kreier et al. für das thorakale und motorische Kompartiment unterstützen (siehe 1.3). Es scheint bei Adipositas eine Überaktivität des SNS im thorakalen und motorischen Kompartiment vorzuliegen, welche sich allerdings nach bariatrischer Operation in einem breiten Umfang reversibel zeigt.

Eine Verbesserung kardiovaskulärer Parameter wie auch metabolischer Parameter nach bariatrischer Operation (siehe 1.3.) kann hiermit in Zusammenhang stehen.

Zugrundeliegende Faktoren für das Entstehen dieser Überaktivität des SNS im thorakalen und motorischen Kompartiment werden in der Fachliteratur diskutiert. Es finden sich hierzu verschiedene Ansätze, welche eine Rolle des Insulin- und Glucosemetabolismus, des viszeralen Fettanteils, der Veränderung afferenter Signalwege und hormoneller Serumkonzentrationen diskutieren (24, 49). Aufgrund der zentralen Rolle des ANS bei vielfachen Prozessen unseres Körpers, sind hier einzelne Faktoren schwer zu differenzieren, sodass dies als Thema der aktuellen Forschung noch mehr zu verstehen bleibt.

## 4.7 Limitationen

Bei der Analyse der vorliegenden Studie sollten folgende Limitationen beachtet werden:

1. Es konnte nur eine Fallzahl von 17 ProbandInnen erreicht werden, die geringe Anzahl an teilnehmenden Personen wurde bereits unter 2.2 diskutiert und erklärt. Die minimale Fallzahl, wie in der zugrundeliegenden Fallzahlberechnung gefordert, konnte nicht erreicht werden. Die geringe Anzahl an ProbandInnen limitiert die Aussagekraft der Ergebnisse, sodass für weiterführende Untersuchungen eine größere Studienpopulation sinnvoll ist. Zudem wurden auch nicht alle Untersuchungen bei allen ProbandInnen durchgeführt, sodass sich die Fallzahl für die einzelnen Untersuchungen unterscheidet. Ein Methodenvergleich zwischen z.B. EKG und EndoPAT ist damit nur stark limitiert möglich. Da der Fokus der Studie im Vergleich zwischen präoperativ und postoperativ und nicht im Vergleich zwischen den Methoden steht, ist die zugrundeliegende Fragestellung anhand der Daten jedoch analysierbar.

2. Die Untersuchungen wurden von zwei Personen durchgeführt, welche sich gemeinsam in den Ablauf einarbeiteten und demselben Protokoll folgten. QSART, EndoPAT und EKG unterstanden dabei einem fest gesetzten Ablauf. Ein verbleibender Störfaktor der Beeinflussung der Ergebnisse durch zwei verschiedene Untersucher kann nicht ausgeschlossen werden.

3. Die Untersuchung des autonomen Nervensystems ist durch mehrere Störfaktoren eingeschränkt: unter anderem sind dies die Zirkadianik des ANS, die Beeinflussung durch äußere Begebenheiten (Temperatur, Geruch, etc), durch Körperposition, durch Gemütszustand, durch das Aktivitätsmuster und durch Hunger bzw. Sättigkeit. Zudem bestehen Veränderungen des ANS durch Medikamente und verschiedene Erkrankungen. Durch feste Untersuchungsräume, Nüchternheit der ProbandInnen sowie dem Pausieren bestimmter Medikamente versuchte die vorliegende Arbeit die beeinflussbaren Störfaktoren zu minimieren. Gewisse Stressoren wie Unannehmlichkeiten durch die Untersuchungen, Aufregung der ProbandInnen und gewisse Verzögerungen der Untersuchungen bezüglich der Tageszeit konnten nicht gänzlich verhindert werden. Raucher wurden nicht ausgeschlossen, es war jedoch Nikotinkarenz von 8 Stunden vor Studienbeginn vorgeschrieben. Der Stand des weiblichen Zyklus wurde nicht erfasst.

Messfehler, die diesbezüglich entstanden sind, sind schwer kalkulierbar und werden bei der vorliegenden Arbeit in der Analyse der Daten hingenommen. Einige Medikamente mit bekannter Beeinflussung des ANS wurden angeordnet, 12 Stunden vor

Studienbeginn zu pausieren (zentralwirksame Medikamente, Betablocker, Medikamente mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System).

4. Für die EKG- Untersuchung ist folgendes zu beachten:

- die Aufzeichnungsdauer ist zwischen den einzelnen ProbandInnen abweichend. Im Median besteht vor und nach OP eine nur geringe Differenz der untersuchten Zeitspanne, jedoch finden sich im Einzelnen teils deutliche Unterschiede. Die Aufzeichnungslänge hat auf die Zeitparameter der HRV Einfluss (30), sodass hier ein Störfaktor durch unterschiedliche Zeitintervall-Längen vorliegen kann.

- das EKG wurde während einer anderen Untersuchung der Studie (Sham-Feeding) aufgezeichnet. Die ProbandInnen saßen hierbei in Ruhe in einem Schalldichten und mild belichteten Raum und es wurde auf eine entspannte Atmosphäre geachtet. Dennoch stellte das Sham-Feeding für einige ProbandInnen einen Stressfaktor dar, sodass diese Untersuchung die Aktivität des ANS der ProbandInnen in unterschiedlicher Weise beeinflusst haben kann.

- Nach Auswertung des Langzeit-EKGs ergaben sich einige verbleibende Extrasystolen, welche die Ergebnisse der HRV-Parameter verfälschen können.

5. Auch die QSART-Untersuchung unterliegt Störfaktoren wie der Haut- und Umgebungstemperatur. Dies wird näher unter 4.5.3 erläutert.

6. Wie bereits erwähnt beeinflussen einige Nebenerkrankungen das ANS. Russo et al. legen in einem Aufsatz dar, dass die Einflüsse auf das autonome Nervensystem sehr breitgefächert sind, und betonen die Bedeutung der Auswahl der Einschlusskriterien einer Studie zur Erfassung von Veränderungen der HRV und der Aktivität des ANS, um Verzerrungen der Werte ausschließen zu können. Sie empfehlen einen Ausschluss von Patientinnen mit Narkolepsie, obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom mit Notwendigkeit einer CPAP-Therapie, Obesitas-Hypoventilations-Syndrom und chronischen Atemwegserkrankungen. Die einhergehende chronische Hypoxämie kann zu chronischer Steigerung des sympathischen Tonus führen und die Messung der HRV beeinflussen (112). Diese Erkrankungen wurden in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen. Mit dem Ausschluss von Diabetes, medikamentös therapierter Depression, Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz wurden Erkrankungen mit bekanntem Einfluss auf die Aktivität des ANS ausgeschlossen. Hierauf wurde sich aus Gründen der Praktikabilität geeinigt.

## 5 Zusammenfassung

---

Die vorliegende Arbeit thematisiert die Aktivität des autonomen Nervensystems im Vergleich vor versus nach bariatrischer Operation bei ProbandInnen mit morbidem Adipositas. Wir untersuchten, ob die Operation und der damit einhergehende Gewichtsverlust drei Monate nach dem bariatrischen Eingriff zu einer Veränderung der Aktivität des autonomen Nervensystems im thorakalen und im motorischen/peripheren Kompartiment führt. Als Parameter dienen für das thorakale Kompartiment die Herzfrequenzvariabilität und für das periphere/motorische Kompartiment vaskuläre (lnRHI und AI) und sudomotorische (Schweißvolumen, Antwortlatenz) Parameter.

Unsere Ergebnisse im thorakalen Kompartiment zeigen einen Anstieg der Herzfrequenzvariabilität 3 Monate nach bariatrischer Operation. Wir schließen uns daher der Hypothese an, die mit morbidem Adipositas assoziierte Erhöhung der sympathischen Aktivität im thorakalen Kompartiment könne durch bariatrische Operationen reversibel sein. Im peripheren/motorischen Kompartiment können wir keine eindeutige Veränderung der Aktivität des autonomen Nervensystems vor versus nach bariatrischer Operation beobachten. Andere Studien konnten hierzu deutlichere Ergebnisse erheben, die ebenfalls eine erhöhte sympathische Aktivität im motorischen Kompartiment zeigten, welche nach bariatrischer Operation reversibel war.

Insgesamt können wir die These einer autonomen Imbalance bei Adipositas sowie einer Verringerung der sympathischen Aktivität im thorakalen Kompartiment nach bariatrischer Operation unterstützen. Die Veränderungen im autonomen Nervensystem leisten möglicherweise einen Beitrag zur Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit und der metabolischen Situation nach der bariatrischen Operation.

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Papavramidou NS, Papavramidis ST, Christopoulou-Aletra H. **Galen on obesity: etiology, effects, and treatment.** World J Surg. 2004; 28(6):631-5. <https://10.1007/s00268-004-7458-5>.
2. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. **Methods used by the hippocratic physicians for weight reduction.** World J Surg. 2004; 28(5):513-7. <https://10.1007/s00268-004-7373-9>.
3. Haslam D. **Weight management in obesity - past and present.** International journal of clinical practice. 2016; 70(3):206-17. <https://10.1111/ijcp.12771>.
4. Holstermann IK. **Die medizinische Diskussion um die Fettleibigkeit 1800-1914.** 2011.
5. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic Geneva2000 [Available from: [www.who.int](http://www.who.int)].
6. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. **The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments.** Lancet (London, England). 2011; 378(9793):804-14. [https://10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://10.1016/S0140-6736(11)60813-1).
7. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. **Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.** Lancet (London, England). 2014; 384(9945):766-81. [https://10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://10.1016/S0140-6736(14)60460-8).
8. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. **Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will?** Fertil Steril. 2017; 107(4):833-39. <https://10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>.
9. World Health Organization FaAOotUN. The nutrition challenge: food system solutions 2018 [Available from: <https://www.un.org/nutrition/>].
10. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO Kopenhagen2007 [Available from: <https://www.who.int>].
11. Roth J, Qiang X, Marban SL, Redelt H, Lowell BC. **The obesity pandemic: where have we been and where are we going?** Obesity research. 2004; 12 Suppl 2:88-101. <https://10.1038/oby.2004.273>.
12. AWMF, Viszeralchirurgie DGfA-u. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen Version 2.3 (Februar 2018) AWMF-Register Nr. 088-001 AWMF online2018 [Available from: <https://www.awmf.org/>].
13. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, DeLany JP, Lang W, et al. **Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Diabetes Treatment: 5-Year Outcomes From a Randomized Trial.** The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020; 105(3). <https://10.1210/clinem/dgaa006>.
14. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2009; 13(41):1-190, 215-357, iii-iv. <https://10.3310/hta13410>.

15. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. **Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014**. Obesity surgery. 2017; 27(9):2279-89. <https://10.1007/s11695-017-2666-x>.
16. Sharples AJ, Mahawar K. **Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Long-Term Outcomes of Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy**. Obesity surgery. 2020; 30(2):664-72. <https://10.1007/s11695-019-04235-2>.
17. Pucci A, Batterham RL. **Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different**. J Endocrinol Invest. 2019; 42(2):117-28. <https://10.1007/s40618-018-0892-2>.
18. Wierlemann A. Schlauchmagen 2015 [Available from: <https://www.mysurgery.de/viszeralchirurgie/oberer-gi-trakt/adipositas/>].
19. Mitchell BG. **Roux-en-Y Gastric Bypass**. 2020.
20. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. **Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass**. N Engl J Med. 2017; 377(12):1143-55. <https://10.1056/NEJMoa1700459>.
21. Wierlemann A. Magenbypass 2015 [Available from: <https://www.mysurgery.de/viszeralchirurgie/oberer-gi-trakt/adipositas/>].
22. H.C. Pape RK, A. Kurtz, S. Silbernagel. **Physiologie (6. vollständig überarbeitete Auflage)**. Thieme, Stuttgart. 2009.
23. Woods SC, D'Alessio DA. **Central control of body weight and appetite**. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008; 93(11 Suppl 1):S37-50. <https://10.1210/jc.2008-1630>.
24. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. **The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity**. Frontiers in physiology. 2017; 8:665. <https://10.3389/fphys.2017.00665>.
25. M S, E S, U S, M V, K W. **Prometheus Lernatlas der Anatomie (2. Auflage)**. Thieme Verlag, Stuttgart. 2009.
26. McCorry LK. **Physiology of the autonomic nervous system**. Am J Pharm Educ. 2007; 71(4):78. <https://10.5688/aj710478>.
28. Koizumi K, Terui N, Kollai M. **Neural control of the heart: significance of double innervation re-examined**. J Auton Nerv Syst. 1983; 7(3-4):279-94. [https://10.1016/0165-1838\(83\)90081-4](https://10.1016/0165-1838(83)90081-4).
30. Sammito S, Bockelmann I. **[Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application]**. Herz. 2015; 40 Suppl 1:76-84. <https://10.1007/s00059-014-4145-7>.
31. Low PA. **Laboratory evaluation of autonomic function**. Supplements to Clinical neurophysiology. 2004; 57:358-68. [https://10.1016/s1567-424x\(09\)70372-1](https://10.1016/s1567-424x(09)70372-1).

32. LOW P.A. MCJ. **“Quantitation of Autonomic Impairment.** Peripheral Neuropathy, 4th Edition. 2005:Chapter 44, , pgs 1103-33.
33. Ozsoy Z, Demir E. **The Evolution of Bariatric Surgery Publications and Global Productivity: A Bibliometric Analysis.** Obesity surgery. 2018; 28(4):1117-29. <https://10.1007/s11695-017-2982-1>.
34. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. **Meta-analysis: surgical treatment of obesity.** Ann Intern Med. 2005; 142(7):547-59. <https://10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00013>.
35. Jakobsen GS, Smastuen MC, Sandbu R, Nordstrand N, Hofso D, Lindberg M, et al. **Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities.** Jama. 2018; 319(3):291-301. <https://10.1001/jama.2017.21055>.
36. Qi L, Guo Y, Liu CQ, Huang ZP, Sheng Y, Zou DJ. **Effects of bariatric surgery on glycemic and lipid metabolism, surgical complication and quality of life in adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis.** Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2017; 13(12):2037-55. <https://10.1016/j.soard.2017.09.516>.
37. Jonker FHW, van Houten VAA, Wijngaarden LH, Klaassen RA, de Smet A, Niezen A, et al. **Age-Related Effects of Bariatric Surgery on Early Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Reduction.** Obesity surgery. 2018; 28(4):1040-46. <https://10.1007/s11695-017-2962-5>.
38. Kindel TL, Strande JL. **Bariatric surgery as a treatment for heart failure: review of the literature and potential mechanisms.** Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2018; 14(1):117-22. <https://10.1016/j.soard.2017.09.534>.
39. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, et al. **Association Between Weight Loss and the Risk of Cancer after Bariatric Surgery.** Obesity (Silver Spring, Md). 2017; 25 Suppl 2:S52-S57. <https://10.1002/oby.22002>.
40. Courtney MJ, Mahawar K, Burnell P, Jennings N, Balupuri S, Schroeder N, et al. **Occupational Outcomes of Obesity Surgery-Do the Employed Return to Work, and Do the Unemployed Find Work?** Obesity surgery. 2018; 28(4):963-69. <https://10.1007/s11695-017-2963-4>.
41. Raaijmakers LC, Pouwels S, Thomassen SE, Nienhuijs SW. **Quality of life and bariatric surgery: a systematic review of short- and long-term results and comparison with community norms.** Eur J Clin Nutr. 2017; 71(4):441-49. <https://10.1038/ejcn.2016.198>.
42. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. **Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution.** The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004; 89(6):2608-15. <https://10.1210/jc.2004-0433>.
43. van Baak MA. **The peripheral sympathetic nervous system in human obesity.** Obes Rev. 2001; 2(1):3-14. <https://10.1046/j.1467-789x.2001.00010.x>.
44. Bobbioni-Harsch E, Bongard O, Habicht F, Weimer D, Bounameaux H, Huber O, et al. **Relationship between sympathetic reactivity and body weight loss in morbidly obese subjects.** Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28(7):906-11. <https://10.1038/sj.ijo.0802620>.

45. Lambert GW, Schlaich MP, Eikelis N, Lambert EA. **Sympathetic activity in obesity: a brief review of methods and supportive data.** *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2019; 1454(1):56-67. <https://10.1111/nyas.14140>.
46. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, et al. **Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome.** *Diabetes.* 2003; 52(11):2652-6. <https://10.2337/diabetes.52.11.2652>.
47. Morrison SF. **Differential control of sympathetic outflow.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 281(3):R683-98. <https://10.1152/ajpregu.2001.281.3.R683>.
48. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. **Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome.** *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006; 1083:129-52. <https://10.1196/annals.1367.010>.
49. Davy KP, Orr JS. **Sympathetic nervous system behavior in human obesity.** *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2009; 33(2):116-24. <https://10.1016/j.neubiorev.2008.05.024>.
50. Lee JB, Lee IH, Shin YO, Min YK, Yang HM. **Age- and sex-related differences in sudomotor function evaluated by the quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) in healthy humans.** *Clinical and experimental pharmacology & physiology.* 2014; 41(6):392-9. <https://10.1111/1440-1681.12234>.
51. Hilz MJ, Dutsch M. **Quantitative studies of autonomic function.** *Muscle & nerve.* 2006; 33(1):6-20. <https://10.1002/mus.20365>.
52. Kim HW, Belin de Chantemele EJ, Weintraub NL. **Perivascular Adipocytes in Vascular Disease.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(11):2220-27. <https://10.1161/ATVBAHA.119.312304>.
53. Pontiroli AE, Pizzocri P, Paroni R, Folli F. **Sympathetic overactivity, endothelial dysfunction, inflammation, and metabolic abnormalities cluster in grade III (World Health Organization) obesity: reversal through sustained weight loss obtained with laparoscopic adjustable gastric banding.** *Diabetes Care.* 2006; 29(12):2735-8. <https://10.2337/dc06-1417>.
54. Illan Gomez F, Gonzalez Ortega M, Aragon Alonso A, Orea Soler S, Alcaraz Tafalla Mf, Perez Paredes M, et al. **Obesity, endothelial function and inflammation: the effects of weight loss after bariatric surgery.** *Nutr Hosp.* 2016; 33(6):1340-46. <https://10.20960/nh.793>.
55. Gomide Braga T, das Gracias Coelho de Souza M, Maranhao PA, Menezes M, Dellatorre-Teixeira L, Bouskela E, et al. **Evaluation of Heart Rate Variability and Endothelial Function 3 Months After Bariatric Surgery.** *Obesity surgery.* 2020; 30(6):2450-53. <https://10.1007/s11695-020-04397-4>.
56. Tascilar ME, Yokusoglu M, Boyraz M, Baysan O, Koz C, Dundaroz R. **Cardiac autonomic functions in obese children.** *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011; 3(2):60-4. <https://10.4274/jcrpe.v3i2.131>.
57. Bobbioni-Harsch E, Sztajzel J, Barthassat V, Makoundou V, Gastaldi G, Sievert K, et al. **Independent evolution of heart autonomic function and insulin sensitivity during weight loss.** *Obesity (Silver Spring, Md).* 2009; 17(2):247-53. <https://10.1038/oby.2008.532>.

58. Machado MB, Velasco IT, Scalabrini-Neto A. **Gastric bypass and cardiac autonomic activity: influence of gender and age.** *Obesity surgery.* 2009; 19(3):332-8. <https://10.1007/s11695-008-9665-x>.
59. Perugini RA, Li Y, Rosenthal L, Gallagher-Dorval K, Kelly JJ, Czerniach DR. **Reduced heart rate variability correlates with insulin resistance but not with measures of obesity in population undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass.** *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery.* 2010; 6(3):237-41. <https://10.1016/j.soard.2009.09.012>.
60. Kokkinos A, Alexiadou K, Liaskos C, Argyrakopoulou G, Balla I, Tentolouris N, et al. **Improvement in cardiovascular indices after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for morbid obesity.** *Obesity surgery.* 2013; 23(1):31-8. <https://10.1007/s11695-012-0743-8>.
61. Wu JM, Yu HJ, Lai HS, Yang PJ, Lin MT, Lai F. **Improvement of heart rate variability after decreased insulin resistance after sleeve gastrectomy for morbidly obesity patients.** *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery.* 2015; 11(3):557-63. <https://10.1016/j.soard.2014.09.011>.
62. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. **[Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery].** *Rozhl Chir.* 2014; 93(7):366-78.
63. Deutsche Adipositas-Gesellschaft D. **S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas 2010.**
64. Bobbioni-Harsch E, Sztajzel J, Barthassat V, Lehmann TN, Sievert K, Chassot G, et al. **The effect of insulin on cardiac autonomic balance predicts weight reduction after gastric bypass.** *Diabetologia.* 2005; 48(7):1258-63. <https://10.1007/s00125-005-1792-5>.
65. Geronikolou SA, Albanopoulos K, Chrousos G, Cokkinos D. **Evaluating the Homeostasis Assessment Model Insulin Resistance and the Cardiac Autonomic System in Bariatric Surgery Patients: A Meta-Analysis.** *Advances in experimental medicine and biology.* 2017; 988:249-59. [https://10.1007/978-3-319-56246-9\\_20](https://10.1007/978-3-319-56246-9_20).
66. Electrophysiology TFotESoCatNASoPa. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** *Circulation.* 1996; 93(5):1043-65.
67. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. **Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events.** *Eur Heart J.* 2010; 31(9):1142-8. <https://10.1093/eurheartj/ehq010>.
68. Arosio M, Ronchi CL, Beck-Peccoz P, Gebbia C, Giavoli C, Cappiello V, et al. **Effects of modified sham feeding on ghrelin levels in healthy human subjects.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004; 89(10):5101-4. <https://10.1210/jc.2003-032222>.
69. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. **Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia.** *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(11):2137-41. <https://10.1016/j.jacc.2004.08.062>.

70. Kobayashi H, Okada A, Tabata H, Shoin W, Okano T, Yoshie K, et al. **Association between reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation.** *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019; 24:100385. <https://10.1016/j.ijcha.2019.100385>.
71. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, van Dongen MG, Bradnock D, Burggraaf J. **Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function.** *International journal of vascular medicine.* 2012; 2012:904141. <https://10.1155/2012/904141>.
72. Kennedy-Dalby A, Adam S, Ammori BJ, Syed AA. **Weight loss and metabolic outcomes of bariatric surgery in men versus women - A matched comparative observational cohort study.** *Eur J Intern Med.* 2014; 25(10):922-5. <https://10.1016/j.ejim.2014.10.020>.
73. Kochkodan J, Telem DA, Ghaferi AA. **Physiologic and psychological gender differences in bariatric surgery.** *Surg Endosc.* 2018; 32(3):1382-88. <https://10.1007/s00464-017-5819-z>.
74. Riedel N, Lautenbach A, Wienecke JW, Mann O, Flitsch J, Aberle J. **Development of Obesity-Associated Comorbidities Post Bariatric Surgery with a Special Focus on Diabetes Remission and Short-Term Relapse.** *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2018; 126(9):577-83. <https://10.1055/s-0043-119985>.
75. Casellini CM, Parson HK, Hodges K, Edwards JF, Lieb DC, Wohlgemuth SD, et al. **Bariatric Surgery Restores Cardiac and Sudomotor Autonomic C-Fiber Dysfunction towards Normal in Obese Subjects with Type 2 Diabetes.** *PLoS one.* 2016; 11(5):e0154211. <https://10.1371/journal.pone.0154211>.
76. Zhang L, Scott J, Shi L, Truong K, Hu Q, Ewing JA, et al. **Changes in utilization and peri-operative outcomes of bariatric surgery in large U.S. hospital database, 2011-2014.** *PLoS one.* 2017; 12(10):e0186306. <https://10.1371/journal.pone.0186306>.
77. Farinholt GN, Carr AD, Chang EJ, Ali MR. **A call to arms: obese men with more severe comorbid disease and underutilization of bariatric operations.** *Surg Endosc.* 2013; 27(12):4556-63. <https://10.1007/s00464-013-3122-1>.
78. Ballsmidler LA, Vaughn AC, David M, Hajnal A, Di Lorenzo PM, Czaja K. **Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass alter the gut-brain communication.** *Neural Plast.* 2015; 2015:601985. <https://10.1155/2015/601985>.
79. Cygankiewicz I, Zareba W. **Heart rate variability.** *Handbook of clinical neurology.* 2013; 117:379-93. <https://10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>.
80. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. **Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance.** *Journal of neurology.* 1999; 246(7):578-86. <https://10.1007/s004150050407>.
81. Gandolfini MP, Coupaye M, Bouaziz E, Dehoux M, Hajage D, Lacorte JM, et al. **Cardiovascular Changes After Gastric Bypass Surgery: Involvement of Increased Secretions of Glucagon-Like Peptide-1 and Brain Natriuretic Peptide.** *Obesity surgery.* 2015; 25(10):1933-9. <https://10.1007/s11695-015-1643-5>.

82. Maser RE, Lenhard MJ, Peters MB, Irgau I, Wynn GM. **Effects of surgically induced weight loss by Roux-en-Y gastric bypass on cardiovascular autonomic nerve function.** *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery.* 2013; 9(2):221-6. <https://10.1016/j.soard.2011.11.014>.
83. Nault I, Nadreau E, Paquet C, Brassard P, Marceau P, Marceau S, et al. **Impact of bariatric surgery--induced weight loss on heart rate variability.** *Metabolism: clinical and experimental.* 2007; 56(10):1425-30. <https://10.1016/j.metabol.2007.06.006>.
84. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. **Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss.** *The American journal of cardiology.* 1999; 83(8):1242-7. [https://10.1016/s0002-9149\(99\)00066-1](https://10.1016/s0002-9149(99)00066-1).
85. Hopper JW, Spinazzola J, Simpson WB, van der Kolk BA. **Preliminary evidence of parasympathetic influence on basal heart rate in posttraumatic stress disorder.** *J Psychosom Res.* 2006; 60(1):83-90. <https://10.1016/j.jpsychores.2005.06.002>.
86. Lips MA, de Groot GH, De Kam M, Berends FJ, Wiezer R, Van Wagenveld BA, et al. **Autonomic nervous system activity in diabetic and healthy obese female subjects and the effect of distinct weight loss strategies.** *European journal of endocrinology.* 2013; 169(4):383-90. <https://10.1530/EJE-13-0506>.
87. Pontiroli AE, Merlotti C, Veronelli A, Lombardi F. **Effect of weight loss on sympatho-vagal balance in subjects with grade-3 obesity: restrictive surgery versus hypocaloric diet.** *Acta diabetologica.* 2013; 50(6):843-50. <https://10.1007/s00592-013-0454-1>.
88. Pernice R, Javorka M, Krohova J, Czippelova B, Turianikova Z, Busacca A, et al. **Reliability of Short-Term Heart Rate Variability Indexes Assessed through Photoplethysmography.** *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 2018:5610-513. <https://10.1109/EMBC.2018.8513634>.
89. Linder JR, Stauss HM, Gindes H, Pierce GL, Von Bergen NH, Haynes WG, et al. **Finger volume pulse waveforms facilitate reliable assessment of heart rate variability, but not blood pressure variability or baroreflex function.** *BMC cardiovascular disorders.* 2014; 14:180. <https://10.1186/1471-2261-14-180>.
90. Melik Z, Princi T, Grill V, Cankar K. **The effect of caffeine on cutaneous postocclusive reactive hyperaemia.** *PloS one.* 2019; 14(4):e0214919. <https://10.1371/journal.pone.0214919>.
91. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. **Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans.** *J Appl Physiol (1985).* 2006; 101(2):545-8. <https://10.1152/jappphysiol.01285.2005>.
92. Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP. **Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000.** *Journal of visualized experiments : JoVE.* 2010; (44). <https://10.3791/2167>.
93. Sade LE. **Vascular Function Tests in Women With no Obstructive CAD: A Few Pieces of the Puzzle.** *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(4):418-20. <https://10.1016/j.jcmg.2016.02.015>.
94. Kang J, Kim HL, Seo JB, Lee JY, Moon MK, Chung WY. **Endothelial function estimated by digital reactive hyperemia in patients with**

- atherosclerotic risk factors or coronary artery disease.** Heart and vessels. 2018; 33(7):706-12. <https://10.1007/s00380-018-1118-4>.
95. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. **Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery.** Circ Res. 2016; 118(11):1844-55. <https://10.1161/CIRCRESAHA.116.307591>.
96. Fruh SM. **Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management.** J Am Assoc Nurse Pract. 2017; 29(S1):S3-S14. <https://10.1002/2327-6924.12510>.
97. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. **Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond.** J Am Coll Cardiol. 2018; 71(6):670-87. <https://10.1016/j.jacc.2017.12.014>.
98. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C. **Arterial stiffness in chronic kidney disease: the usefulness of a marker of vascular damage.** Int J Nephrol. 2011; 2011:734832. <https://10.4061/2011/734832>.
99. Czipelova B, Turianikova Z, Krohova J, Wiszt R, Lazarova Z, Pozorciakova K, et al. **Arterial Stiffness and Endothelial Function in Young Obese Patients - Vascular Resistance Matters.** J Atheroscler Thromb. 2019; 26(11):1015-25. <https://10.5551/jat.47530>.
100. Li Y, Yang Y, Wang W, Miao H, Zhang L, Cai G, et al. **Peripheral arterial stiffness is correlated with intrarenal arteriolosclerosis according to biopsies from patients with kidney disease.** Nephrology (Carlton). 2020; 25(5):371-78. <https://10.1111/nep.13665>.
101. Petersen KS, Clifton PM, Lister N, Keogh JB. **Effect of weight loss induced by energy restriction on measures of arterial compliance: A systematic review and meta-analysis.** Atherosclerosis. 2016; 247:7-20. <https://10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.042>.
102. Alrefaie Z. **Brief assessment of supine heart rate variability in normal weight, overweight, and obese females.** Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014; 19(3):241-6. <https://10.1111/anec.12120>.
103. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. **Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD.** Diabetes Metab Syndr Obes. 2017; 10:57-64. <https://10.2147/DMSO.S123935>.
104. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. **The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors.** International journal of cardiology. 2010; 141(2):122-31. <https://10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
105. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. **Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities.** Circulation. 2000; 102(11):1239-44. <https://10.1161/01.cir.102.11.1239>.
106. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'Oro R, Corrao G, et al. **Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State.** Hypertension. 2019; 74(2):349-58. <https://10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885>.
107. Curry TB, Somaraju M, Hines CN, Groenewald CB, Miles JM, Joyner MJ, et al. **Sympathetic support of energy expenditure and sympathetic nervous**

- system activity after gastric bypass surgery.** *Obesity* (Silver Spring, Md). 2013; 21(3):480-5. <https://10.1002/oby.20106>.
108. Dervis S, Coombs GB, Chaseling GK, Filingeri D, Smoljanic J, Jay O. **A comparison of thermoregulatory responses to exercise between mass-matched groups with large differences in body fat.** *J Appl Physiol* (1985). 2016; 120(6):615-23. <https://10.1152/jappphysiol.00906.2015>.
109. Zahorska-Markiewicz B. **Thermal and metabolic responses to heat exposure in obesity.** *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1982; 48(3):379-85. <https://10.1007/BF00430228>.
110. Taylor NA. **Eccrine sweat glands. Adaptations to physical training and heat acclimation.** *Sports Med.* 1986; 3(6):387-97. <https://10.2165/00007256-198603060-00001>.
111. Berger MJ, Kimpinski K. **Test-retest reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing.** *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society.* 2013; 30(3):308-12. <https://10.1097/WNP.0b013e3182873254>.
112. Russo V, Nigro G, de Chiara A, Rago A, Calabro R. **The impact of selection criteria of obese patients on evaluation of heart rate variability following bariatric surgery weight loss.** *Obesity surgery.* 2009; 19(3):397-8; author reply 99. <https://10.1007/s11695-008-9784-4>.

## Appendix

---

Tabelle 20 Konkordanzanalyse zwischen EndoPAT und EKG bezüglich der Parameter des Frequenzbereichs der HRV

	ProbandInnen (n=5)		
	EKG	EndoPAT	p-Wert
$\Delta$ LF (ms <sup>2</sup> )	112,00 (-188,00; 339,00)	46,92 (39,57; 83,34)	1,00
$\Delta$ lnLF	0,20 (-0,60; 0,50)	0,25 (0,22; 0,34)	0,80
$\Delta$ HF (ms <sup>2</sup> )	17,00 (-198,00; 61,00)	15,65 (6,34; 40,31)	0,62
$\Delta$ lnHF (ms <sup>2</sup> )	0,10 (-1,40; 0,50)	0,23 (0,08; 0,54)	1,00
$\Delta$ LF/HF	1,16 (-0,40; 1,80)	0,37 (-0,67; 0,66)	0,62

Daten: Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)

LF: low frequency power, HF: high frequency power, lnLF/ lnHF: jeweils natürlicher Logarithmus von LF und HF

p-Wert: Kendall Tau b

Differenzen ( $\Delta$ ) wurden jeweils aus den Werten vor OP minus nach OP gebildet

---

## I. Abkürzungsverzeichnis

---

ACh	Acetylcholin
AI	Augmentation Index
AI @75bpm	Augmentation Index berechnet auf Basis einer Herzfrequenz von 75/min
ANS	Autonomes Nervensystem
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
HF	High frequency domain (Hochfrequenz-Spektrum der Herzfrequenzvariabilität)
HFV	Herzfrequenzvariabilität
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IQA	Interquartilenabstand
LF	low frequency domain (Niedrigfrequenz-Spektrum der Herzfrequenzvariabilität)
LF/HF	Quotient aus high frequency domain und low frequency domain
lnHF	Natürlicher Logarithmus der high frequency domain
lnLF	Natürlicher Logarithmus der low frequency domain
lnLF/lnHF	Quotient aus den natürlichen Logarithmen von low und high frequency domain
lnRHI	Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämieindex
ln total power	Natürlicher Logarithmus der total power (Gesamtleistung)
MSNA	muskuläre sympathische Nervenaktivität
NN	normal-to-normal interval (Mittelwert aus den einzelnen RR-Intervalllängen)
NN50	number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms
pNN50	proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals
QSART	Quantitativer sudomotorischer Axonreflextest
RMSSD	square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals. (Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen)
RYGB	Roux-en-Y-Magenbypass
SDNN	Standard deviation of all normal-to-normal intervals (Standardabweichung der NN-Intervalle)
SG	Sleeve Gastrektomie

SNS  
WHO

Sympathisches Nervensystem  
World Health Organisation

## II. Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1	Entwicklung des Anteils der Personen mit BMI >40kg/m <sup>2</sup> in der deutschen Bevölkerung 1999 – 2013 (Daten des statistischen Bundesamtes, welche auf Anfrage zugesendet wurden) .....	3
Abbildung 2	Verfahren der Sleeve Gastrektomie (mySurgery   Adipositas; aufgerufen am 21.09.2021; mit freundlicher Abdruckgenehmigung von Dr. med. A. Wierlemann) (18).....	8
Abbildung 3	Verfahren des Roux-en-Y Magen-Bypass (mySurgery   Adipositas; aufgerufen am 21.09.2021; mit freundlicher Abdruckgenehmigung von Dr. med. A. Wierlemann) (21).....	10
Abbildung 7	Imbalance des ANS beim metabolischen Syndrom, Hypothese nach Kreier et al. (46); Dominanz des parasympathischen Input im viszeralem Kompartiment und der sympathischen Aktivität im Bewegungs- und thorakalen Kompartiment (Abdruckgenehmigung durch American Diabetes Association, Lizenznummer 5602370520160, Lizenzdatum 05.08.2023).....	22
Abbildung 8	Ablauf der EndoPAT-Untersuchung (Quelle: eigene Erhebung) .....	33

Abbildung 9	Spektralbereiche der HFV (Abdruckgenehmigung durch Wolters Kluwer Health, Inc., Lizenznummer 5390130371260, Lizenzdatum 15.09.2022) (66) .....	35
Abbildung 10	Streupunktdiagramme für die Frequenzbereichparameter der HRV zum Vergleich EndoPAT vs EKG (Quelle: eigene Erhebung) .....	53
Abbildung 11	Physiologie und Antwort der QSART-Untersuchung; Links: vereinfachte Darstellung der Innervation der Schweißdrüsen durch sympathische Nervenfasern mit Umschaltung auf das postganglionäre Neuron, Pfeil zeigt antidrome Weiterleitung der Stimulation durch ACh; Rechts: beispielhafte Aufzeichnung der Schweißantwort im Verlauf einer QSART-Untersuchung (Abdruckgenehmigung durch Verlag Elsevier, Lizenznummer 5387590578180, Lizenzdatum 14.09.2022) (31).....	82
Abbildung 12	Normwerte (in $\mu$ l) für das Gesamtschweißvolumen der QSART-Untersuchung nach Alter und Geschlecht (ermittelt durch Low et al. anhand 357 Personen) (Abdruckgenehmigung durch Verlag Elsevier, Lizenznummer 5387590578180, Lizenzdatum 14.09.2022) (31) .....	85

### III. Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1	Einteilung der Gewichtsgruppen .....	2
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie .....	28
Tabelle 3	Indikation und Kontraindikationen bariatrischer Operationen .....	29
Tabelle 4	Definition und Beschreibung der Parameter der HRV (nach S. Sammito und I. Böckelmann) (30).....	36
Tabelle 5	Beschreibung der ProbandInnen.....	42
Tabelle 6	Vergleich der adipösen ProbandInnen vor - nach bariatrischer Operation .....	42
Tabelle 7	Anzahl zu verwertender Messungen je Untersuchung .....	43
Tabelle 8	Vitalparameter EndoPAT-Untersuchung .....	44
Tabelle 9	Analyse des Zeitbereichs der HRV für das EndoPAT .....	45
Tabelle 10	Analyse des Frequenzbereichs der HRV .....	46
Tabelle 11	Endotheliale Funktion und arterielle Steifigkeit vor und nach bariatrischer Operation.....	47
Tabelle 12	Interpretation des Augmentation Index (AI) und Verteilung auf die Stichprobe .....	48
Tabelle 13	Allgemeine Beschreibung der EKG-Aufzeichnungen .....	49
Tabelle 14	Analyse des Zeitbereichs des EKG.....	50
Tabelle 15	Analyse des Frequenzbereichs für die EKG-Untersuchung .....	52
Tabelle 16	Analyse der QSART-Untersuchung für die Parameter Schweißvolumen gesamt, Latenzzeit und Schweißvolumen-Basisrate .....	55
Tabelle 17	ProbandInnen mit Gesamt-Schweißvolumina < 5. oder > 95. Perzentile .....	58
Tabelle 18	Dynamik der Anzahl an Messstellen < 5. Perzentile vor und nach bariatrischer Operation .....	59
Tabelle 19	Vergleich der HRV zwischen adipösen und normalgewichtigen ProbandInnen.....	61
Tabelle 20	Konkordanzanalyse zwischen EndoPAT und EKG bezüglich der Parameter des Frequenzbereichs der HRV .....	99

## IV. Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die meine Promotion begleiteten und deren Vollendung ermöglichten:

Danke an Univ.-Prof. Dr. Fassnacht für die Möglichkeit als studentische Hilfskraft in seiner Klinik arbeiten zu dürfen sowie für die Möglichkeit meine Promotion dort durchführen zu können. Auch für die aktive Unterstützung bezüglich der Finanzierung der Studie, bei organisatorischen und fachlichen Fragen und nicht zuletzt bei der Rekrutierung von ProbandInnen gilt Ihnen mein aufrichtiger Dank.

Herzlichen Dank an PD Dr. Dirk Weismann und Dr. Ann-Cathrin Koschker für die gute Betreuung über den ganzen Zeitraum, für die Unterstützung bei Fragen, für hochwertigen fachlichen Input und Ideengebung, für die Zeit, welche ihr in die Betreuung der Arbeit investiert habt, für eure Erfahrungswerte und für die gute Atmosphäre in unserer Arbeitsgruppe.

Danke an Andrea Zech für die gute und kollegiale Zusammenarbeit.

Auch möchte ich mich bei PD Dr. Doppler bedanken für die Einführung und weitere Betreuung bei den QSART-Untersuchungen und die Möglichkeit, die Messungen in den Räumlichkeiten der Neurologie durchführen zu können.

Ein weiterer Dank gilt Yvonne Memmel für die aktive Mithilfe in unserer Studie, für Ideen bei Planung, Organisation und Umsetzung sowie ständige Ansprechbarkeit bei Ablaufproblemen.

Danke auch an die Mitarbeiterinnen der Adipositasambulanz sowie der Diabetes- und Stoffwechselambulanz für das Bereitstellen der Räumlichkeiten und die Unterstützung unserer Studie.

Ebenfalls ein Dank geht an die MitarbeiterInnen des Forschungslabors und des Hormonlabors der Endokrinologie für die Unterstützung und Ansprechbarkeit bei Fragen. Insbesondere möchte ich mich hier bei Martina Zink bedanken, für die Unterstützung bei Laboranalysen und das Lösen mancher Probleme.

Danke an die Mitarbeiterinnen des Chefarztsekretariats der Endokrinologie für die Ansprechbarkeit bei organisatorischen Fragen wie auch an die MitarbeiterInnen des DZHI für die Möglichkeit, den EndoPAT-Raum regelmäßig zu reservieren.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Team der Endokrinologie für die zahlreiche, aktive Unterstützung und Mitwirkung in der Etablierungsphase und der Erhebungsphase der Studie.

Danke an Margarita Bala für die Betreuung während der Etablierungsphase.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen FreundInnen für die langjährige v.a. emotionale Unterstützung und teils auch aktive Teilnahme an der Studie; insbesondere meinen Eltern, für deren Geduld und die Ermöglichung des Medizinstudiums, und meinem Partner David für dessen Input und Unterstützung in sämtlichen Belangen.