

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Therapeutischer Effekt des multimodalen Konzeptes bei morbidem
adipösen Patienten auf den präfrontalen Kortex innerhalb des ersten
Studienjahres der Würzburger Adipositas Studie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Fabian Kröncke

geboren in Aachen

Würzburg, April 2017

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann, Dipl. Psych.

Korreferent: Prof. Dr. Martin Fassnacht

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.04.2018

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas – Definition und Klassifikation	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Adipositas als Krankheit	2
1.1.3	Ursachen von Adipositas	2
1.1.4	Folgeerscheinungen der Adipositas	3
1.1.5	Komplikationen und Komorbiditäten	3
1.1.6	Psychosoziale Aspekte	4
1.1.7	Mortalität und Lebenserwartung	5
1.1.8	Prävention	6
1.2	Therapie	6
1.3	Würzburger Adipositas Studie (WAS)	8
1.4	Exekutives System und kognitive Leistung	12
1.4.1	Präfrontaler Cortex	13
1.4.2	Defizite	15
1.5	VFT und fNIRS	18
1.6	Fragestellung	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Würzburger Adipositas Studie (WAS)	23
2.2	Versuchsablauf und Untersuchungssituation	24
2.3	Stichproben	27
2.4	Methode der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)	28
2.5	Verbal-Fluency-Test (VFT)	33
2.6	Fragebogen SF-36	35
2.7	Fragebogen PHQ-9	36
2.8	Fragebogen BDI	36
2.9	Biologische Parameter	37
2.10	Statistische Auswertungsmethoden	37
2.10.1	Verhaltensdaten und biologische Parameter	37
2.10.2	fNIRS-Daten	38
3	Ergebnisse	40
3.1	Verhaltensdaten und biologische Parameter	40
3.2	NIRS-Daten	41
3.2.1	ANOVA für phonematische Bedingung	41
3.2.2	Post-hoc-Analyse des Interaktionseffektes	44

3.2.3	ANOVA für semantische Bedingung.....	45
3.3	Korrelationen der fNIRS-Daten mit Therapievariablen.....	46
4	Diskussion.....	51
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	51
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	52
4.2.1	fNIRS-Daten	52
4.2.2	Verhaltensdaten.....	54
4.2.3	Biologische Parameter.....	56
4.3	Korrelation der fNIRS-Daten mit Therapievariablen.....	56
4.4	Diskussion der Methoden	57
4.5	Ausblick.....	60
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis.....	64
7	Anhang	72
7.1	Abkürzungsverzeichnis	72
7.2	Abbildungsverzeichnis	74
7.3	Tabellenverzeichnis.....	75
8	Danksagung	76
9	Lebenslauf.....	77

1 Einleitung

1.1 Adipositas – Definition und Klassifikation

Adipositas wird als eine Vermehrung des Körperfetts definiert, die über das Normalmaß hinausgeht. Die WHO bezeichnet diese als chronische, multifaktorielle und gesundheitsgefährdende Erkrankung [1].

Adipositas ist ein zunehmendes Problem der westlichen Gesellschaft mit erheblichem Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Von Adipositas spricht man, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Frauen 30% und bei Männern 20% übersteigt [2]. Der Body Mass Index [BMI = Körpergewicht(Kg)/Körpergröße(m)²] ist eine international anerkannte Maßeinheit und schätzt indirekt die Fettmasse ab. Übergewicht (Präadipositas) ist definiert als BMI = 25,0 – 29,9; Adipositas Grad I: BMI = 30,0 – 34,9; Grad II: BMI = 35,0 – 39,9; und Grad III: BMI = 40 oder mehr [1, 3]. Studien belegen, dass der BMI eine qualifizierte Messmethode zur Gesamt-Körper-Fett-Masse und damit ein guter Vergleichsparameter für Ausmaß und Prävalenz der Adipositas ist [4, 5].

Das Fettverteilungsmuster bestimmt das Gesundheitsrisiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen. Insbesondere die viszerale Fettmasse korreliert besonders eng mit diesen Gesundheitsrisiken und Komplikationen [6]. Eine abdominale Adipositas liegt bei einem Taillenumfang bei Frauen von ≥ 88 cm bzw. bei Männern von ≥ 102 cm vor [1].

1.1.1 Epidemiologie

Die WHO erklärt die Adipositas zu einer globalen Epidemie mit weltweit aktuell größtem Gesundheitsproblem [1]. Die Prävalenz ist in den westlichen Industrieländern altersabhängig zunehmend. In Europa sind bereits 25% der Schulkinder und 50% der Erwachsenen übergewichtig, 30% der Erwachsenen gelten als adipös. Deutschland ist in der EU auf Platz 1 [2]. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland kann mittels Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes beurteilt werden [7], der zeigt, dass der Anteil Normalgewichtiger (BMI 18,5-24,9 kg/m²) abgenommen, Übergewichtiger (BMI 25-29,9 kg/m²)

gleich geblieben und Adipöser ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) zugenommen hat [8]. Dramatischerweise ist ebenfalls die Prävalenz adipöser Kinder und Jugendlicher in Deutschland angestiegen [9, 10].

Somit stellen Übergewicht und Adipositas erhebliche Kosten für die Gesellschaft dar. Vor allem zur Behandlung der Folgeerkrankungen werden jährliche Ausgaben von 15 Mrd. € für Deutschland geschätzt [11]. Zusätzlich zu diesen direkten Kosten, wie stationäre Krankenhausaufenthalte und Medikamente [12], kommen dadurch indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Krankheit hinzu. Die indirekten Kosten für das Gesundheitssystem sind doppelt so hoch einzuschätzen wie die direkten [1]. Ein Zusammenhang von Adipositas und Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Krankheit kann durch Studien belegt werden [13].

1.1.2 Adipositas als Krankheit

Folgende unterschiedliche Aspekte müssen zu erkennen sein, um aus medizinischer Sicht die Adipositas als Krankheit zu definieren [14].

Die Ätiologie der Adipositas ist das Ungleichgewicht von Energieaufnahme und Energieverbrauch bedingt durch Fehlernährung, körperliche Inaktivität, Pharmaka und genetische Determinierung [8].

Als Pathologie wird die Vermehrung von subkutanem und viszeralem Depottfett und ektopem Fett v. a. in Leber, Muskulatur und Pankreas verstanden [8].

Die Pathophysiologie der Adipositas ist dementsprechend komplex und multifaktoriell, da biochemische Stoffwechselstörungen, Verhaltensweisen, psychosoziale- und Umwelteinflüsse zusammenwirken [15, 16].

Somit ordnet die Adipositas-Leitlinienkommission, in Übereinstimmung mit der American Medical Association und der Association of Clinical Endocrinologists, die Adipositas aus medizinischer Sicht als Krankheit ein [8].

1.1.3 Ursachen von Adipositas

Wie oben beschrieben gibt es biologische, psychosoziale und umweltbedingte Risikofaktoren, die zu Übergewicht und Adipositas führen können. Diese sind

familiäre Disposition und genetische Ursachen, Lebensstil (z. B. Bewegungsmangel, Fehlernährung), ständige Verfügbarkeit von Nahrung, Schlafmangel, depressive Erkrankung, niedriger sozialer Status, Essstörungen (z. B. Binge-Eating-Disorder, Night-Eating-Disorder), endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom), Medikamente (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Phasenprophylaktika, Antiepileptika, Antidiabetika, Glukokortikoide, einige Kontrazeptiva, Betablocker), sowie andere Ursachen (z. B. Immobilisierung, Schwangerschaft, Nikotinverzicht) [8].

1.1.4 Folgeerscheinungen der Adipositas

Die Konsequenzen der Adipositas können gravierend sein und beschränken sich nicht nur auf rein medizinische oder körperliche Probleme, sondern beeinflussen auch durch psychosoziale Auswirkungen das gesamte Leben. Im Folgenden soll diese Problematik näher beschrieben werden.

1.1.5 Komplikationen und Komorbiditäten

Übergewicht und Adipositas stellen wichtige Risikofaktoren für chronische Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Krebserkrankungen dar [1].

Das Metabolische Syndrom beinhaltet mehrere Komponenten, die auf das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko hinweisen. Diese Faktoren sind erhöhte Nüchternblutglukose (≥ 100 mg/dL oder Antidiabetika), Bluthochdruck ($\geq 130/85$ mmHg oder Antihypertensiva), erhöhte Triglyzeridspiegel (≥ 150 mg/dl oder Lipidsenker), geringe HDL-Cholesterinspiegel (bei Männern ≤ 40 mg/dl und bei Frauen ≤ 50 mg/dl oder Medikament) und Übergewicht (Taillenumfang bei Männern > 102 cm und bei Frauen > 88 cm) [17]. Übergewicht und Adipositas gelten hier als wichtigste und vermeidbare Risikofaktoren für das Metabolische Syndrom, wobei die Pathophysiologie als multikausal angesehen wird [18]. Das Metabolische Syndrom erhöht zudem das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich [19] und, da die Prävalenz der Adipositas zunimmt, erhöht sich diese folglich auch für das metabolische Syndrom. Auch weitere Störungen können mit dem

Metabolischen Syndrom assoziiert sein, z. B. Störungen der Hämostase, chronische Inflammation, Hyperurikämie, Insulinresistenz und Mikroalbuminämie [20].

Als häufigste Begleiterkrankung der Adipositas ist die arterielle Hypertonie zu nennen, da in Studien ein direkter Zusammenhang des Anstiegs des BMI und erhöhter Hypertonieprävalenz aufgezeigt wurde [21, 22], wobei Bluthochdruck wiederum das Risiko für koronare Herzerkrankungen und Arteriosklerose erhöht. Somit steigt auch das Herzinfarkttrisiko mit zunehmendem BMI und Adipositas wird als unabhängiger Risikofaktor für Herz- und Gefäßerkrankungen betrachtet [23]. Ebenfalls steigt das Risiko an Typ2-Diabetes zu erkranken. So ist bei Frauen beispielsweise bei einem BMI über 30 das Risiko mindestens um das 30-fache erhöht [24]. Zudem beweisen Studien einen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und den Lipoproteinparametern [23]. Auch das Risiko für ischämische Schlaganfälle steht in Korrelation mit Adipositas [23]. Adipositas ist der Hauptrisikofaktor für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSA), da 2/3 aller OSA-Patienten adipös sind [23]. Eine positive Korrelation zwischen BMI und Harnsäurekonzentration im Serum, die zu Gicht führen kann, und einem Risiko für Gallensteine ist bekannt [23]. Außerdem zeigt sich auch ein Zusammenhang des Körpergewichts mit Krebserkrankungen. So ist bei adipösen Frauen vor allem das Risiko für Endometrium-, Zervix-, Ovarial-, oder postmenopausalem Brustkrebs erhöht. Bei Männern steigt das Risiko für Darm- und Prostatakrebs. Erklärt wird diese Korrelation mit hormonellen Veränderungen durch das abdominelle Fett [23]. Dass es auch zu orthopädischen Komplikationen, wie z. B. Arthrose durch die erhöhte Belastung des Körpergewichts auf Gelenke kommen kann, ist anerkannt [23].

1.1.6 Psychosoziale Aspekte

Die Nahrungsaufnahme erfüllt nicht nur Sättigung, sondern auch wichtige andere Funktionen, die als Affektregulation interpretiert werden können. Oft zeigt sich ein Zusammenhang zwischen negativen Emotionen und Nahrungsaufnahme, die letztendlich der Abfuhr von Spannung und zumindest einem Aufschub dysphorischer Gefühle dient, wodurch das qualitative und

quantitative Essverhalten und damit das Gleichgewicht zwischen Energieaufnahme und –verbrauch gestört werden [25]. Studien zeigen, dass adipöse Menschen eine höhere Prävalenz für komorbide psychische Störungen aufweisen als normalgewichtige, wobei vor allem depressive, Angst- und somatoforme Störungen die häufigsten Diagnosen darstellen [26].

In jüngster Zeit wurden die negative Stigmatisierung und Diskriminierung übergewichtiger und adipöser Personen, die in westlichen Nationen sehr weit verbreitet zu sein scheinen, beforscht. Es zeigte sich die gesellschaftliche Überzeugung, dass Adipöse durch Faulheit, Willensschwäche und Disziplinlosigkeit selbst verantwortlich für ihr Übergewicht seien [27, 28]. Somit lässt sich dies auch auf die Arbeitstätigkeit beziehen, bei der die Adipositas eine Einschränkung für den beruflichen Erfolg darstellt, da Arbeitgeber adipöse Menschen weniger belastbar und schlechter qualifiziert einschätzen [29]. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Diskriminierung Adipöser durch das Gesundheitssystem und Stigmatisierung durch Medien, die zu depressiven Störungen, zum Verlust von Selbstvertrauen und negativem Körperbild führen können und wiederum maladaptives Essverhalten und damit einen Circulus vitiosus fördern [8].

Andere Studien zeigen, dass Adipositas ein Risikofaktor für depressive Störungen und Dysthymie ist [30]. So ist bei einem BMI ≥ 30 die Prävalenz von Angststörungen und Depression doppelt so hoch wie bei normalgewichtigen Personen. Bisherig unklar ist jedoch der Zusammenhang von depressiven Störungen und Adipositas. Experten gehen jedoch davon aus, dass eine psychische Erkrankung eher Folge als Ursache der Adipositas ist [23].

1.1.7 Mortalität und Lebenserwartung

In jüngsten Studien des „National Cancer Institute Cohort Consortium“ aus den USA [31] wurde gezeigt, dass das Sterblichkeitsrisiko bei gesunden Nichtrauchern bei einem Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m²) um 15 %, bei Adipositas Grad I (BMI 30-34,9 kg/m²) um 44 %, bei Adipositas Grad II (BMI 35-39,9 kg/m²) um 97 % und bei Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) um 173 % im Vergleich zu normalgewichtigen Personen (BMI $< 25,0$ kg/m²) anstieg [23]. Außerdem zeigte sich hier, dass der Zusammenhang zwischen BMI und

Mortalität umso deutlicher ausfiel, je niedriger das Alter der Personen war. Auch andere Studien weisen auf einen ansteigenden Mortalitätsindex (Verhältnis der Mortalität Übergewichtiger zur allgemeinen Mortalität) mit wachsendem BMI hin [32].

1.1.8 Prävention

Besondere Bedeutung hat die Prävention der Adipositas, da diese bereits im Kindes- und frühen Jugendalter auftritt und über Ernährungsgewohnheiten des Elternhauses gesteuert wird [23]. Primäres Ziel soll hierbei Gewichtsstabilisierung auf Bevölkerungsebene sein.

In der primären Prävention geht es deshalb darum, sich bedarfsgerecht und ausgewogen zu ernähren und sich regelmäßig körperlich zu bewegen [33].

Die sekundäre Prävention zielt auf ein frühzeitiges Erkennen übergewichtiger Kinder und gezielte Beratung und Unterstützung bei Verhaltensänderungen ab, bei der Schulen und Sozialeinrichtungen miteinbezogen werden sollen [23].

Als Tertiärprävention wird schließlich die Gewichtsreduzierung bei Vorliegen von Adipositas verstanden, um Folgeerkrankungen zu verhindern [23]. Die hier zugrundeliegende Therapie soll im Folgenden besprochen werden.

1.2 Therapie

Indikationen für die Behandlung übergewichtiger und adipöser Patienten sind ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder ein BMI zwischen 25 und $< 30 \text{ kg/m}^2$ mit gleichzeitigem Vorliegen von Gesundheitsstörungen, abdominaler Adipositas, Erkrankungen, die durch Übergewicht verschlimmert werden oder psychosozialer Leidensdruck [8]. Ziel hierbei sollen die langfristige Senkung des Körpergewichts, Verbesserung der Risikofaktoren, Reduzierung von assoziierten Erkrankungen, Verminderung der Mortalität, der Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung sowie Steigerung der Lebensqualität sein [8].

Das Basisprogramm beinhaltet eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie, das zu einer langfristigen Stabilisierung des Gewichts führen soll [34, 35].

Die Ernährungstherapie basiert auf einer individualisierten Empfehlung, die an Therapieziele und Risikoprofil angepasst werden und das private und berufliche Umfeld der Patienten miteinbezieht [8]. Hierbei zeigen vor allem Gruppenprogramme gute Ergebnisse bei der Gewichtsreduktion [36]. Die Bewegungstherapie gründet auf der Negativierung der Energiebilanz und positiven Effekten bezüglich der Adipositas-assoziierten Erkrankungen und der Lebensqualität [34]. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen sollen systematisch das Verhalten ändern, das zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Adipositas führt, zu denen beispielsweise Selbstkontrolle und Zielvereinbarungen gehören [8].

Therapeutische Möglichkeiten sind dementsprechend bislang limitiert. Neben der nur mäßig wirksamen medikamentösen bzw. Lebensstil-Intervention [37], die durchschnittlich zu 5-10% der Gewichtsabnahme führt, etabliert sich seit den letzten Jahren die sog. bariatrische Chirurgie und liefert relativ zuverlässige Erfolge mit bis zu einer 70-80%igen Reduktion des Übergewichtes über 3 Jahre. Unterschiedliche Operationsformen werden beschrieben (Gastric Banding, Roux-en Y Gastric Bypass (Bypass)) mit bestem klinischen Erfolg für den Bypass [38] [39] [40]. Es sind zwei nicht-randomisierte Studien erschienen, die einen Überlebensvorteil für operative Behandlungsverfahren zeigen [38, 39]. Eine chirurgische Therapie sollte bei Patienten mit extremer Adipositas, bei denen die konservative Therapie nicht erfolgreich verlief, erwogen werden. Diese ist dann indiziert, wenn die multimodale konservative Therapie innerhalb von kumulativ sechs Monaten in den letzten zwei Jahren das Therapieziel nicht erreicht hat. Hierbei wird ein Gewichtsverlust bei Patienten mit einem BMI von 35-39,9 kg/m² von > 10 % und mit einem BMI von über 40 kg/m² von > 20 % eingefordert [8].

Unter der multimodalen Therapie, die insbesondere Teil dieser Arbeit ist, wird folgendes verstanden:

Die multimodale Therapie beinhaltet Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltensmaßnahmen. Ernährungsmaßnahmen beinhalten bspw. energiereduzierte Mischkost und weitere Maßnahmen, wie z. B. Formula-Diät. Bewegungsmaßnahmen schreiben Ausdauer- und/oder Kraftausdauersport mindestens zwei Stunden pro Woche vor. Die Teilnahme an ambulanter oder

stationärer Psychotherapie ist für Verhaltensmaßnahmen von Nutzen, falls Essstörungen oder beispielsweise Depressionen vorliegen. Diese Behandlungen zum Lebensstil sollen in einer Gruppe durch Leitung von Fachpersonal stattfinden [8].

Es wird zudem angenommen, dass das Konzept der multimodalen Therapie auch zur langfristigen Gewichtsstabilisierung von Nutzen ist [8].

1.3 Würzburger Adipositas Studie (WAS)

Die Würzburger Adipositas Studie des Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), das seinen Sitz am Universitätsklinikum Würzburg hat, ist eine interdisziplinäre Studie und vergleicht den Nutzen und Erfolg bariatrischer Chirurgie versus Life-Style-Intervention bei morbidem Adipositas. Beginn der Studie war im Jahre 2011. Die Studie wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg bewilligt.

Ziel der Würzburger Adipositas Studie ist, den Einfluss einer Lebensstil- bzw. chirurgischen Intervention auf die kardiovaskuläre Funktion (Ergospirometrie) und die Lebensqualität zu messen. Es handelt sich um eine monozentrische, offene, randomisierte, zweiarmige Studie. Die Studienphase dauert für den einzelnen Patienten 24 bis 36 Monate. Alle Untersuchungen werden nach standardisierten Ablaufprotokollen durchlaufen. Eine konservative 12-monatige Therapiephase ist für alle Patienten vor der Studie vorgesehen, um sicherzustellen, dass alle etablierten Therapiemaßnahmen ausgeschöpft wurden. Unter diesem multimodalen Konzept wird folgende konservative Therapie verstanden:

Die Vorlaufphase dauert bis zu 12 Monate an, in der über die interdisziplinäre Adipositas-Ambulanz des Universitätsklinikums ein tägliches Kaloriendefizit von 600 kcal vom errechneten Bedarf, eine Anpassung der Energiezufuhr alle 6 Monate, der Fettanteil der Nahrung < 30 %, eine Meidung von Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index und ein Bewegungstraining (täglich mindestens zusätzlich 2000 Schritte) angestrebt werden. Während der Studie werden alle Patienten leitliniengerecht behandelt. Initial erfolgen zudem eine individuelle Ernährungsberatung durch Auswertung eines Ernährungstagebuches über drei

Tage, die alle sechs Monate wiederholt wird, regelmäßige Gruppenberatungen zur Ernährung und Bewegung und mindestens einmal wöchentlich Protokollierung des Schrittzählers. Ab dem 6. Monat erfolgt dann die monatliche ambulante Kontrolle und nach 6-9 Monaten wird die Kostenübernahme für die bariatrische Operation bei der Krankenkasse gestellt. Danach wird in den operativen oder Lebensstil-Interventions-Arm randomisiert.

Im Lebensstil-Interventions-Arm wird die konservative Therapie fortgeführt und zusätzlich findet über 9 Monate eine psychotherapeutische Gruppensitzung statt. Diese Behandlung besteht aus Elementen der kognitiven Verhaltenstherapie nach Cooper et al. und der dialektisch behavioralen Therapie nach Linehan. Die „Sucht-Hypothese“ zur Entstehung der Adipositas versteht Nahrungsaufnahme nicht nur als Energiehomeostase, sondern auch als „Belohnung“. Daher ist es wichtig, in der Behandlung alternative Strategien für Belohnung, Stressbewältigung und Emotionsregulation zu haben. Weiterhin dient die Therapie der Psychoedukation, der Selbstwertstärkung und der Verbesserung sozialer Kompetenz.

Im chirurgischen Arm unterziehen sich die Patienten einer bariatrischen Bypass-Operation und werden wie bisher standardisiert mit Ernährungsberatung und psychologischer Unterstützung nachbehandelt.

Nach 12 Monaten nach Randomisierung können auch die Patienten im konservativen Therapiearm einer bariatrischen Bypass-Operation zugeführt werden. Die Abschlussvisite findet 18 Monate nach Visit 2 (Randomisierung) statt.

In Visit 1 erfolgt als Basisvisite zum Studienbeginn eine Spiroergometrie im Rahmen einer Screening-Untersuchung. Ein adipositasspezifischer Datensatz (u. a. Gewicht, Taillenumfang, Mahlzeitenverhalten) wird erhoben. Ein 6-Minuten-Gehtest wird auf dem Laufband durchgeführt. Lebensqualitäts- und Depressionsfragebögen (u. a. SF-36, PHQ, BDI) werden ausgefüllt. Es werden Laborparameter (Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte, Fette, Leberwerte, Glucosestoffwechsel incl. HBA1c und oGTT, Vit B12 und Vit D, Hormone/Adipositasstoffwechsel (NT-proBNP, Insulin, RAAS, Leptin, Ghrelin)) gemessen. Ein Routine 12-Kanal EKG wird geschrieben. Eine Echokardiographie und ein Kardio-MRT werden durchgeführt. Die NIRS-

Messung untersucht die Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Außerdem erfolgt ein Screening auf das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) und eine 24-Stunden-Blutdruckmessung. Es erfolgt eine konservative Therapie zur langfristigen Änderung des Lebensstils der Patienten.

Visit 2 findet zur Randomisierung nach Erhalt der Kostenzusage nach ca. 12 Monaten statt. Nachdem die Patienten per Losverfahren in zwei Gruppen eingeteilt wurden, wird ein adipositasspezifischer Datensatz mit, wie oben beschrieben, körperlichen, labormedizinischen und psychologischen Untersuchungen erhoben.

Visit 3 erfolgt 6 Monate nach Randomisierung und beinhaltet einen adipositasspezifischen Datensatz mit körperlicher, labormedizinischer und psychologischer Untersuchung.

12 Monate nach Randomisierung erfolgt dann Visit 4 mit erneuter Kontrolluntersuchung.

Abschließend findet 24 Monate nach Randomisierung Visit 5 mit oben beschriebener Kontrolluntersuchung statt. Für alle Patienten endet die Studie mit einer Abschlussuntersuchung nach 36 Monaten.

Der Studienfluss der WAS stellt sich wie folgt dar.

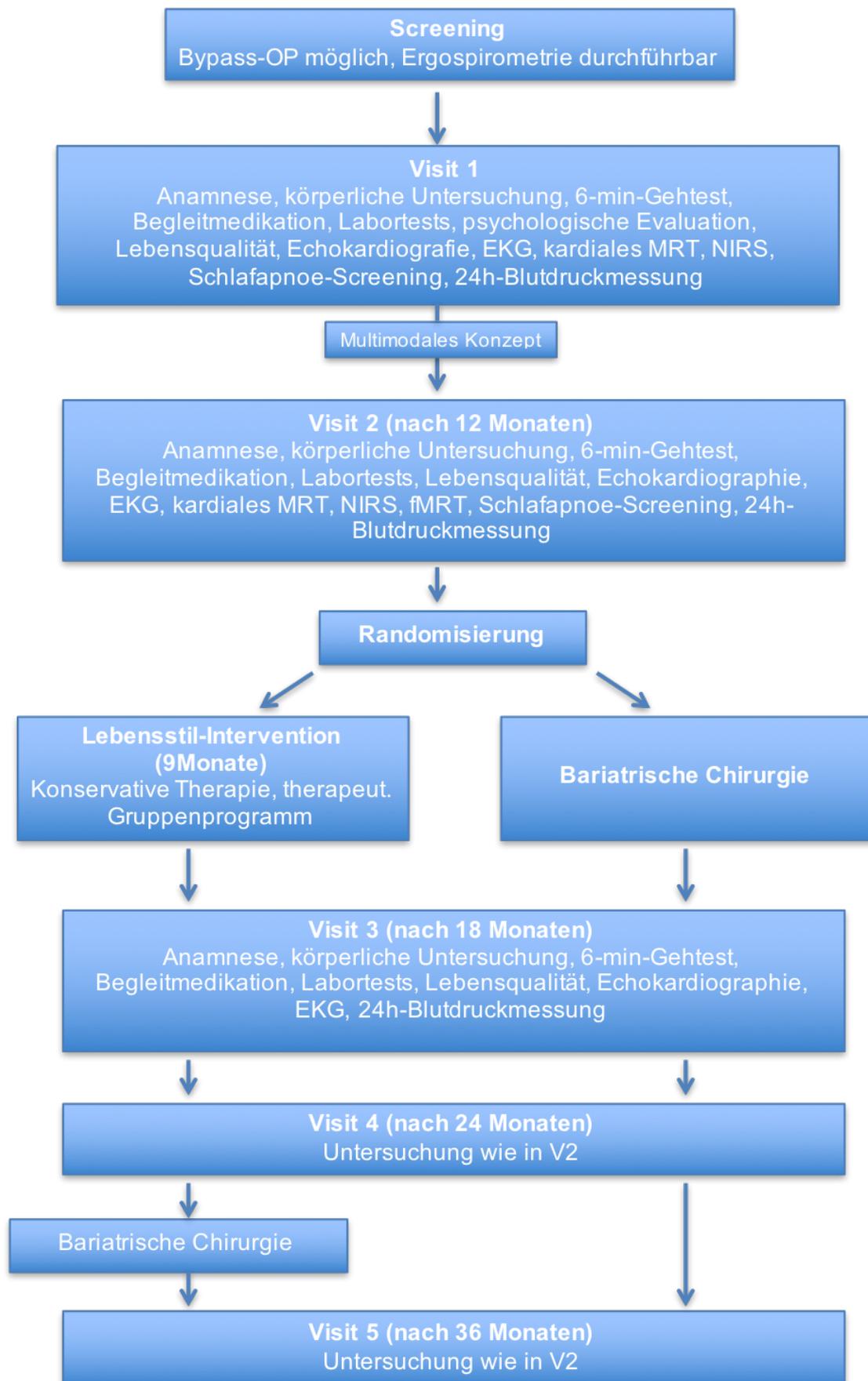


Abbildung 1 Studienfluss WAS
Quelle: Eigene Darstellung

1.4 Exekutives System und kognitive Leistung

Wie bereits beschrieben kann Adipositas durch ein multimodales Entstehungskonzept erklärt werden. Als prädisponierte Faktoren dürfen hierbei potentielle Dispositionen im Gehirn hinsichtlich der Kontrollfunktion bei der Erforschung der Adipositas nicht vernachlässigt werden. Die Handlungskontrolle ist Teil des exekutiven Systems und liegt im präfrontalen Kortex. Exekutive Dysfunktionen können mit einem erhöhten BMI assoziiert sein, da Adipöse in diesem Bereich Defizite aufweisen [41, 42]

Als exekutives System wird die Fähigkeit beschrieben höhere kognitive Leistungen auszuführen. Dies beinhaltet Kontrollfunktionen wie zielgerichtetes Verhalten, Selbstregulation und Selbstreflexion und gewährleistet ein adäquates Verhalten in neuen und komplexen Situationen. Hier werden Entscheidungen getroffen, diese bewertet und gegebenenfalls der Situation entsprechend geändert. Somit wird deutlich, dass aus mehreren Komponenten ein konkreter Handlungsplan entworfen wird und dieser ein wesentlicher Teil unserer Persönlichkeit ist [43].

Mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisses werden Informationen und Erlerntes kurzzeitig gespeichert und auf dieses zurückgegriffen.

Um automatisierte Verhaltensantworten und Impulse unterdrücken zu können und somit inadäquate Handlungen zu verhindern, stellt die Inhibition eine wichtige Funktion dar. Dadurch können auch unerwartete Störungen und Reize herausgefiltert werden.

Kognitive Flexibilität beschreibt die Fähigkeit seine Aufmerksamkeit selektiv zu steuern und in der entsprechenden Situation zu ändern. All dies sind Komponenten des exekutiven Systems. Hierzu gehört auch die Vorstellungskraft die Perspektive zu ändern und Situationen und Probleme aus einem neuen Blickwinkel zu betrachten [44].

1.4.1 Präfrontaler Cortex

Der präfrontale Cortex (PFC), das Untersuchungsgebiet dieser Arbeit, bezeichnet den vorderen Rindenanteil des Frontallappens und beinhaltet Strukturen zwischen Motorischem Cortex und Frontalpol. Hier laufen die beschriebenen exekutiven Funktionen, wie z. B. Sozialverhalten, Motivation, Emotionskontrolle, Kurzzeitgedächtnis, planerisches Denken usw. ab [45]. Diese höheren kognitiven Funktionen setzen eine gute Vernetzung und Integration vieler Strukturen des Gehirns voraus. Er verbindet visuelle, auditorische, emotionale und somatosensorische Informationen und steuert diese adäquat innerhalb einer jeweiligen Handlungssituation [46]. Außerdem ist er Ziel des dopaminergen Belohnungssystems, was für das Verständnis der Adipositas wichtig zu sein scheint [47]. Es kann aus unterschiedlichen Informationen und Stimuli ein konkretes Gedanken- und Handlungskonstrukt entworfen werden. Der PFC ist mit fast allen corticalen und subcorticalen Strukturen vernetzt und ist dadurch in der Lage viele Vorgänge zu koordinieren [48]. Eingeteilt wird er in einen orbitalen (OPFC), medialen und lateralen Teil, wobei der laterale Teil weiter in dorsolaterale (DLPFC) und ventrolaterale (VLPFC) Anteile untergliedert wird.

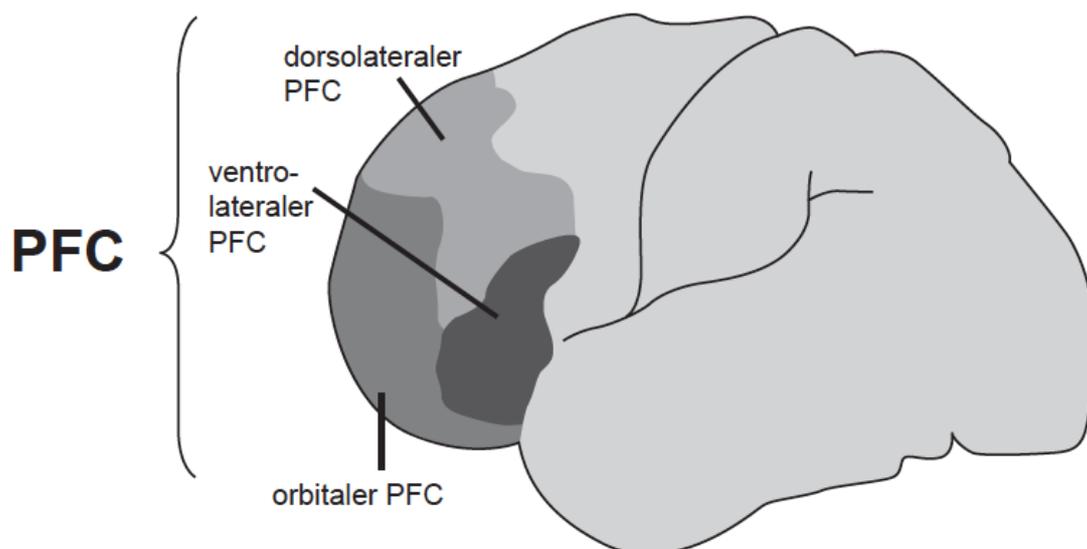


Abbildung 2 Präfrontaler Kortex
Quelle: Eigene Darstellung (modifiziert nach Sachs und Volz [49])

Der orbitofrontale Cortex (OFC) bewertet Motivation und emotionale Aspekte von Handlungen und zudem die Aufmerksamkeit auf ein Ziel. Außerdem koordiniert er gustatorische und olfaktorische Informationen mit visuellen Einflüssen und führt diese miteinander zusammen. Der dorsomediale Cortex steuert Motivation und die Einleitung von Handlungen.

Während der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) für die Aufrechterhaltung von Informationen wichtig ist, verarbeitet der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) diese Informationen. Er spielt eine wichtige Rolle für die Strukturierung von erfassten räumlichen Sinneswahrnehmungen und der sinngemäßen Einschätzung von Situationen. Der DLPFC erfasst also die aktuelle Situation, bewertet diese mit Hilfe von bereits Bekanntem und schon Erlebtem und entwirft daraufhin ein konkretes Ziel mit darauffolgender Handlungsvorstellung. Somit werden im übertragenen Sinne Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft miteinander verknüpft.

Studien haben gezeigt, dass übergewichtige Kinder auf Nahrungs-Stimuli mit einer erhöhten Aktivierung des DLPFC reagieren, was mit einer erhöhten inhibitorischen Kontrolle assoziiert sein kann [50]. Der DLPFC spielt eine wichtige Rolle für die Inhibition, die vor allem in Bezug auf Defizite in dieser Struktur mit daraus folgender reduzierter Kontrollfunktion und Adipositas interessant ist [51, 52]. Des Weiteren ist der DLPFC für Regulation von Hunger und Sättigung über limbische Strukturen und den Hypothalamus von Bedeutung.

Der Frontotemporale Cortex (FTC) ist für die Verarbeitung von akustischen, visuellen, und sprachassoziierten Informationen zuständig [48]. Für den Verbal-Fluency-Test ist hierbei das Broca-Sprachzentrum wichtig, da dieser die Wortbildung und -flüssigkeit und damit sowohl exekutive als auch verbale Fähigkeiten untersucht [53].

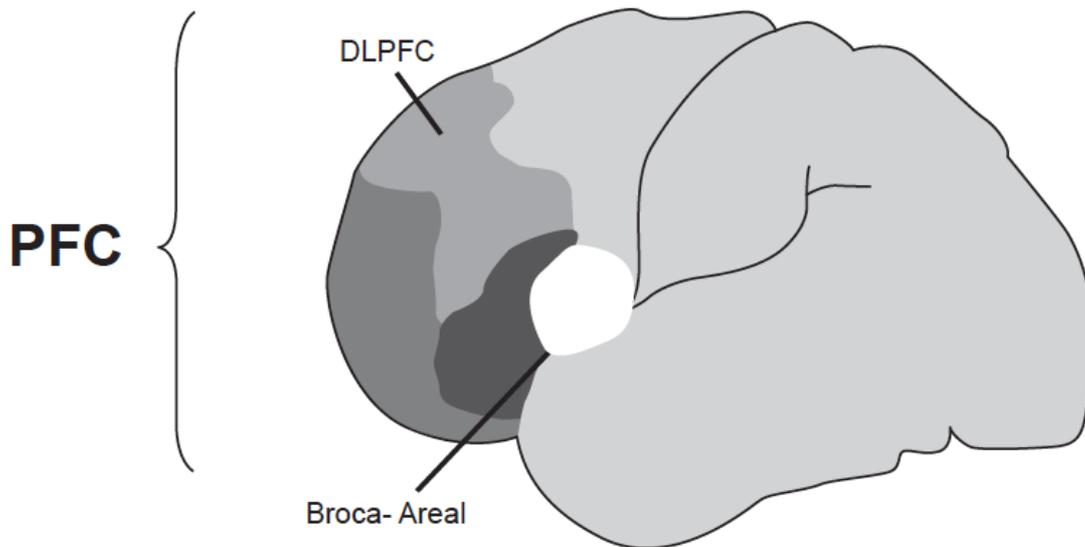


Abbildung 3 Broca-Areal
 Quelle: Eigene Darstellung (modifiziert nach Sachs und Volz [49])

Aufgrund der Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit Hilfe des Verbal-Fluency-Tests konzentrieren sich die relevanten Strukturen auf dorsolaterale (DLPFC) und temporale Bereiche des PFC [54, 55].

1.4.2 Defizite

Studien zeigen, dass es zu Defiziten in Struktur und Funktion exekutiver Funktionen bei psychiatrischen Erkrankungen wie ADHS, Schizophrenie und Borderline-Persönlichkeitsstörungen kommt [56-58].

Auch adipöse Patienten, verglichen mit normalgewichtigen, weisen Defizite in diesen Gehirnregionen auf, was in Studien bereits beschrieben ist.

Beutel und Kollegen untersuchten adipöse Patienten und eine gesunde Kontrollgruppe mit Hilfe von Aufmerksamkeitsnetzwerktests und Adult Temperament Questionnaire und kamen zu dem Schluss, dass Adipöse eine geringere Aufmerksamkeit und willentliche Kontrolle besitzen [59]. Diese herabgesetzte Inhibition konnte bei übergewichtigen und adipösen Kindern beobachtet werden. Blanco-Gomez und Kollegen verglichen adipöse mit gleichaltrigen normalgewichtigen Kindern und stellten eine geringere kognitive Leistung, um unfreiwillige reflexartige Antworten oder Handlungen zu

unterdrücken, bei adipösen Kindern fest. Diese Verminderung der Inhibition kann negative Folgen für deren Essverhalten haben [60].

Untersuchungen mittels fMRT von Batterink und Kollegen zeigten bei weiblichen übergewichtigen Probanden eine herabgesetzte neuronale Reaktion im PFC auf eine essensbezogene go/No-go Aufgabe. Daher wird ein negativer Zusammenhang des BMI mit der Funktionsfähigkeit der inhibitorischen Komponente des exekutiven Systems gesehen [61]. Volkow und Kollegen verwendeten eine PET zur Untersuchung des Glukosemetabolismus in bestimmten Gehirnregionen im Ruhezustand und beim Lösen von mathematischen Aufgaben. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen BMI und Ruhemetabolismus. Bei kognitiver Stimulation weisen adipöse Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen jedoch keine Unterschiede auf [62]. Weitere PET-Untersuchungen wurden von Le und Kollegen durchgeführt und bestätigen den Verdacht der präfrontalen Dysfunktion bei Adipösen. Analysen des postprandialen Blutflusses bei adipösen Männern zeigten, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, eine signifikante Verminderung der Aktivität des linken DLPFC [63]. Der DLPFC steht im Verdacht inhibitorische Funktionen im Bezug auf Essverhalten zu haben und für das Sättigungsgefühl eine Rolle zu spielen. Daher wird vermutet, dass es bei unzureichender Aktivierung dieser Struktur zu exzessivem Essverhalten und vermindertem Sättigungsgefühl kommen kann. Le und Kollegen bestätigten ihre vorherige Studie, indem sie den postprandialen Blutfluss übergewichtiger Frauen untersuchten. Hierbei zeigten sich bei normalgewichtigen und auch bei ehemals adipösen Probandinnen, verglichen mit übergewichtigen Frauen, im linken DLPFC deutliche Unterschiede [64].

Goldmann und Kollegen untersuchten die neuronale Aktivität mittels fMRT im Verlauf von Adipositas und exekutiver Funktion nach erfolgter Therapie mit Z. n. bariatrischer Operation. Den Probanden wurden hierbei Bilder mit nahrungsbezogenen oder neutralen Motiven vorgelegt und sie wurden aufgefordert sich danach zu „sehnen“ oder zu „widerstehen“. Die Aufforderung „sehnen“ führte hierbei zu einer signifikanten Aktivität des dorsomedialen PFC. „Widerstehen“, was mit Inhibition gleichzusetzen ist, zeigte dagegen signifikante Aktivität im dorsolateralen PFC (DLPFC). Außerdem konnte bei der Aufforderung „widerstehen“ bei Patienten, die einen hohen Gewichtsverlust (>

50 %) erzielten, signifikant mehr Aktivität im DLPFC gemessen werden, als bei Patienten, die weniger an Gewicht abgenommen oder wieder zugenommen haben. Daraus wird geschlossen, dass diese neuronalen Kreisläufe der exekutiven Kontrolle wichtige Komponenten für den Therapieerfolg nach bariatrischer Operation sein können [65].

Somit wird deutlich, dass Adipositas in einem Zusammenhang mit einer verminderten Durchblutungsleistung des linken DLPFC steht und kann dadurch als unzureichend kontrolliertes und unzureichend inhibiertes Essverhalten verstanden werden.

Eine andere Erklärung für die verringerte kognitive Leistung adipöser Patienten, die in der Literatur beschrieben ist, ist die Atrophie des Gehirngewebes. Willette und Kollegen zeigten in ihrer Arbeit, dass die graue Substanz des PFC bei adipösen Patienten jeden Alters atroph ist. In parietalen und temporalen Regionen lässt sich diese Atrophie jedoch nur bei Älteren finden. Ein Zusammenhang zwischen der Menge an weißer Substanz und Adipositas konnte nicht festgestellt werden [66].

Kesse-Guyot und Kollegen setzten sich mit den Lifestyle-Faktoren und speziellen Ernährungsgewohnheiten in Bezug auf Adipositas und reduzierter exekutiver Funktion auseinander. Hierbei untersuchten sie die Ernährungsgewohnheiten von Erwachsenen mittleren Alters als mögliche Mitursache der Adipositas. Die Ergebnisse neuropsychologischer Tests setzten sie in Verbindung mit dem BMI der Probanden, der einige Jahre zuvor gemessen wurde. Die adipösen Probanden lieferten dabei geringere exekutive Leistungen. Diese Ergebnisse können auch durch die Ernährungsgewohnheiten erklärt und in weiteren Studien als wichtige Faktoren angesehen werden [67].

Es ist zu erwähnen, dass die meisten dieser Studien mit fMRT oder PET als Diagnostik durchgeführt wurden. Leider sind diese Methoden, trotz ihrer hohen Auflösung und Funktionalität, bei der Untersuchung adipöser Patienten in ihrer Praktikabilität begrenzt. So ist ein ruhiges Liegen, um Bewegungsartefakte zu verhindern, in der ohnehin schon engen Röhre für die adipösen Patienten oftmals schwierig. Das hohe Körpergewicht allein kann diese Untersuchung technisch unmöglich machen. Auch mit klaustrophobischen Anfällen muss hierbei gerechnet werden.

Eine attraktive Alternative für ein bildgebendes Verfahren der Großhirnrindenmessung stellt daher die funktionelle Nah-Infrarotspektroskopie (fNIRS) dar. Bewegungsartefakte sind hierbei weniger problematisch und moderne Geräte können sogar mobil zur „bedside“-Untersuchung genutzt werden.

Der Zusammenhang zwischen Adipositas und frontaler Gehirnaktivität insbesondere mittels fNIRS-Messung ist bislang nur im Rahmen der Würzburger Adipositas Studie untersucht worden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Adipöse schlechtere kognitive Leistungen erzielten als Normalgewichtige [68]. Dieser Zusammenhang soll deshalb in dieser Arbeit weiter erfasst und hinsichtlich des multimodalen Konzeptes untersucht werden.

1.5 VFT und fNIRS

Der Verbal-Fluency-Test (VFT) ist ein fest etabliertes Testverfahren zur Überprüfung neuropsychologischer Leistung. Die funktionelle Nah-Infrarotspektroskopie ist eine nichtinvasive optische Messmethode zur Darstellung neuronaler Aktivität. Im Methodenteil dieser Arbeit werden der VFT und die fNIRS ausführlich erläutert.

In der Literatur lassen sich bereits zahlreiche Studien finden, die die Kombination aus VFT und fNIRS als erfolgreiche und verlässliche Methoden zur Messung von Hirnaktivität und zur Darstellung von aktivierten Hirnregionen bestätigen [69-71].

Im Jahre 2008 untersuchten Schecklmann und Kollegen die Reliabilität dieser Methode. Dabei bearbeiteten Probanden eine Teilaufgabe (phonologische Bedingung) des VFT zu drei Zeitpunkten. Es wurde gezeigt, dass fNIRS eine verlässliche Methode für die Messung von kurz- und langzeitigen Messwiederholungen ist, um Leistungsparameter auf Gruppenebene beurteilen zu können. Für einzelne Personen und einzelne Messkanäle ist dies nicht immer der Fall [72].

In früheren Studien wurde mit Hilfe des VFT die Aktivierung in den frontalen und temporalen Hirnregionen genauer untersucht. Dabei ergab sich, dass bei gesunden Probanden durch beide Bedingungen des VFT (phonematisch und

semantisch) lokal unterschiedliche Aktivierungsmuster auftreten. In Untersuchungen von Tupak und Kollegen wurde deutlich, dass der FTC von beiden Bedingungen gleichermaßen, Regionen des PFC jedoch nur während phonematischer Bedingung vermehrt aktiviert werden. Außerdem wurde beobachtet, dass die linke Hemisphäre, im Vergleich zur rechten, stärker aktiv war [73]. Diese sog. Links-Lateralisierung trat hierbei in der semantischen Bedingung vermehrt auf. In früheren Studien wurde jedoch auch eine vermehrte Links-Lateralisierung für die phonematische Bedingung beschrieben [72, 74].

Andere Studien kamen ebenfalls zu ähnlichen Verteilungen der Aktivierung während des VFT, die jedoch unter anderen technischen Voraussetzungen durchgeführt wurden. So fanden auch Kubota und Kollegen eine vermehrte Aktivierung des PFC bei phonematischer Bedingung. Jedoch wurde hier mit einem fNIRS-Probe-Set gemessen, das nur zwei Kanäle besaß und deshalb nicht beide Hemisphären abdeckte [75]. Ehlis und Kollegen stellten ebenfalls eine verstärkte Aktivierung im PFC fest. Allerdings wurde hier nur die linke Hemisphäre untersucht [76].

Untersuchungen von Herrmann und Kollegen mit Hilfe des VFT in Kombination mit fNIRS von gesunden Probanden im Bezug auf Alter und Geschlecht zeigten eine deutliche Aktivierung des linken und rechten DLPFC bei phonematischer Bedingung auf. Auch hier war die linke Seite bei den jüngeren Erwachsenen stärker aktiv. Bei den älteren Probanden war eine generell verminderte Aktivierung und nicht der Effekt der Links-Lateralisierung zu finden. Zahlreiche Studien zeigten bereits eine Verminderung der präfrontalen Aktivität bei kognitiven Aufgaben im Alter [70, 77-79]. Weitere Studien bestätigten ebenfalls die geringere Ausprägung der Links-Lateralisierung bei älteren Patienten, verglichen mit den Ergebnissen von jüngeren. Das sog. HAROLD-Modell (Hemispheric asymmetry reduction in older adults) beschreibt die Entwicklung der Links-Lateralisierung im Alter zu einer bilateralen Aktivierung des PFC, bei gleichbleibender kognitiver Leistung. Hierbei kommt es zu einem Kompensationsmechanismus der weniger starken Links-Lateralisierung durch Mitaktivierung der entsprechenden Regionen der rechten Hemisphäre. Dadurch können gleiche kognitive Fähigkeiten durch ein breiteres Aktivierungsfeld beibehalten werden [80].

Kubota und Kollegen untersuchten psychiatrische Patienten, die an einer Schizophrenie leiden und fanden bei diesen ebenfalls Unterschiede in der Aktivierung. Hierbei zeigte sich eine allgemein geringere frontale Aktivierung und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein entgegengesetztes Aktivierungsmuster. Bei der semantischen Bedingung wurde eine Mehraktivierung des PFC festgestellt [75].

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Kinou und Kollegen. Auch hier zeigte sich eine geringere präfrontale Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie und Depression, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden. Auch die genauere Lokalisierung dieser Hypofrontalität wurde untersucht. Bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich diese im frontotemporalen Bereich des PFC und bei Patienten mit Depression in den dorsolateralen und ventrolateralen Bereichen des PFC [81]. Für die Depression ist die Kombination aus VFT und fNIRS eine nützliche Methode zur Diagnostik und Untersuchung, da sich eine Dysfunktion des PFC in Studien zeigte und hiermit auch zwischen Unterformen und Schweregraden anhand von Aktivierungsmustern unterschieden werden kann [82, 83].

Im Bezug auf Adipositas ist die Kombination aus VFT und fNIRS für die Messung exekutiver Funktionen kaum untersucht. Aktuelle Ergebnisse der WAS zeigen jedoch auch bei adipösen Patienten, verglichen mit gesunder Kontrollgruppe, eher eine symmetrische Aktivierung über beide Hemisphären und keine Links-Lateralisierung [68]. Bei genauerer Betrachtung stellte man fest, dass sowohl bei adipösen Patienten als auch bei der gesunden Kontrollgruppe der FTC stärker aktiv war als der DLPFC. Daher lässt sich vermuten, dass die präfrontale Dysfunktion bei Ursachen und Therapie eine Rolle spielt. Es bleibt nun zu klären, ob diese Effekte nach erfolgreicher und langfristiger Therapie bestehen bleiben, oder eine Entwicklung hin zur gesunden Kontrollgruppe zu beobachten ist.

Sogenannte Optoden (optische Dioden) werden auf dem Kopf angebracht und dienen als Messfühler und senden (Emitter) oder empfangen Licht (Detektoren). Das Licht verläuft vom Emitter zum Detektor bananenförmig durch die Haut, Schädelknochen, Zerebrospinalflüssigkeit und Gehirn.

Eine Modifikation des Lambert-Beer-Gesetzes stellt einen Zusammenhang zwischen Intensitätsschwächung (A), Konzentration (c), Extinktionskoeffizient (ϵ), Abstände der Dioden (d) und differentiellen Pfadlängenfaktor (DPF) bei einer bestimmten Wellenlänge (λ) her und ermöglicht die Messung der Konzentrationsveränderungen eines Chromophors [72]. Für diese Berechnung wird die Streuung im Gewebe und des DPF als konstant angenommen.

Für jedes Emitter-Detektor-Paar ergibt sich ein Messkanal. Multi-Kanal-Systeme haben den Vorteil, dass größere Hirnareale gemessen werden können. Die Optoden sind auf einem Plastikteil (sog. Probesets) angebracht, die mit elastischen Gummibändern am Kopf befestigt werden.

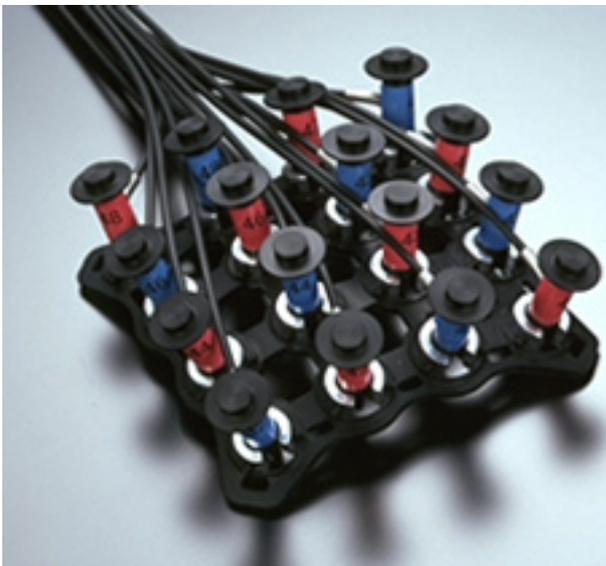


Abbildung 4 Probeset
Quelle: Hitachi Medical Co., Japan [84]

Die Probesets orientieren sich anhand des internationalen 10-20 Systems, das bei der Elektroenzephalographie [85] gebräuchlich ist [86]. Anhand dieser Elektrodenpositionen kann ohne vorhandene neuroanatomische Aufnahmen eine Zuordnung zum gemessenen Hirnareal erfolgen [87].

1.6 Fragestellung

Obwohl der Zusammenhang zwischen Adipositas und einer stark erhöhten Morbidität und Mortalität durchaus gut erforscht ist, ist ein Zusammenhang zwischen Adipositas und neuronalen Prozessen bislang kaum untersucht und stellt eine neue Methode dar. Ziel dieser Arbeit ist deshalb die Untersuchung

des Therapieerfolges des multimodalen Konzeptes bei morbidem Adipositas, das in der S3-Leitlinie zur Therapie der Adipositas verankert ist, im Bezug auf neuronale Prozesse. Das neuropsychologische Testverfahren ist hierbei insbesondere der Verbal-Fluency-Test und das bildgebende Verfahren die funktionelle Nah-Infrarotspektroskopie, welche die neuronalen Prozesse während der Aufgaben aufzeichnet. Diese Kombination der Messverfahren ist bereits bewährt.

Aus früheren Studien ist bereits bekannt, dass bei Adipösen eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit zu erwarten ist als bei Normalgewichtigen [59, 63]. Dies lässt die Hypothese zu, dass sich bei effektiver Behandlung der Adipositas die Leistung in den neuropsychologischen Tests verbessert und die Bildgebung mit Hilfe der fNIRS-Daten eine höhere Aktivität des PFC zeigt.

Von Visit 1 zu Visit 2 der Würzburger Adipositas Studie (WAS) durchlaufen die Patienten das multimodale Konzept innerhalb eines halben Jahres. Hier wird die Fragestellung erhoben, ob ein möglicherweise guter therapeutischer Effekt des multimodalen Konzeptes im Vergleich von Visit 1 zu Visit 2 zu einer Verbesserung des präfrontalen Kortex führt. Die Messung des Therapieeffektes erfolgt anhand der Gewichtsabnahme, kardialer Funktion, Gehstrecke, Stimmung und Lebensqualität der Patienten. Die Verbesserung des präfrontalen Kortex wird mittels Nah-Infrarotspektroskopie gemessen, die ebenfalls die Ergebnisse von Visit 1 und Visit 2 erfasst.

In vorigen Studien mit älteren Personen wurde gezeigt, dass es Kompensationsmechanismen gibt, die die geringere Stärke der Aktivierung und die nicht vorhandene Lateralisierung mit einem breiteren Aktivierungsfeld ausgleichen [74, 80]. Außerdem ist bekannt, dass eine Links-Lateralisierung bei Adipösen, im Gegensatz zu Normalgewichtigen, nicht gezeigt werden konnte [68]. Ob dieses Phänomen der nicht vorhandenen Lateralisierung bei erfolgreicher und langfristiger Therapie der Adipositas bestehen bleibt, soll weiter untersucht werden.

Auch die klinische Relevanz in Form eines dauerhaften Gewichtsverlustes steht hierbei im Vordergrund. So ermöglicht die Studie aufgrund ihrer regelmäßigen Visits möglicherweise die erhobenen Parameter der kognitiven Leistung und Lebensqualität in Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust des Patienten zu

bringen und dieses Wissen in Zukunft vielleicht auch als Prävention nutzen zu können. Die enge Betreuung der Patienten in der Studie, insbesondere beim multimodalen Konzept im ersten Studienjahr, Motivation und ein gesteigertes Selbstbewusstsein durch Änderung des Lebensstils sind als mögliche Prädiktoren für den Therapieerfolg der Adipositas vorstellbar.

Zusammenfassend soll der therapeutische Effekt des multimodalen Therapiekonzeptes bei morbid adipösen Patienten im Hinblick auf eine Verbesserung der präfrontalen Oxygenierung mittels Verbal-Fluency-Test und funktionaler Nah-Infrarotspektroskopie, der Gesundheitsfragebögen Beck-Depressions-Inventar, Patients-Health-Questionnaire, Short-Form-36 und der biologischen Parameter Body-Mass-Index, Gehstrecke, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Cholesterin, Glucose und Hämoglobin untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Würzburger Adipositas Studie (WAS)

Die Würzburger Adipositas Studie (WAS) hatte ihren Anfang im Jahre 2011 und ist eine interdisziplinäre Studie des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburgs. Hierbei hat man sich als Ziel gesetzt, die langfristige Auswirkung einer Magenbypass-Operation und die damit verbundene Gewichtsabnahme auf die Herzleistung zu untersuchen. Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und neuronalen Prozessen wurde bislang kaum untersucht [88]. Deshalb werden mittels moderner funktioneller Bildgebungsverfahren (fNIRS) die neuronalen Prozesse bei den Studienteilnehmern gemessen und der Einfluss auf die Hirnaktivität untersucht. Der Fokus soll für diese Arbeit auf einem Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb des ersten Studienjahres der Bewertung essensbezogener Reize und der Kontrollfunktion des präfrontalen Kortex liegen. Somit wird deutlich, dass man sich auf einem modernen und zukunftsweisenden Gebiet der neuronalen Bildgebung zum Verständnis und zur Erforschung der Adipositas befindet [89].

Die Studie besteht aus 5 Visits, die von den Patienten durchlaufen werden. Zwischen Visit 1 und 2 vergehen 6 Monate, in denen eine konservative

Therapie mit multimodalem Konzept erfolgt. Unter multimodaler Therapie versteht man Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltensmaßnahmen. Ernährungsmaßnahmen beinhalten bspw. energiereduzierte Mischkost. Bewegungsmaßnahmen schreiben Ausdauer- und/oder Kraftausdauersport mindestens zwei Stunden pro Woche vor. Die Teilnahme an ambulanter oder stationärer Psychotherapie ist für Verhaltensmaßnahmen von Nutzen. Diese Behandlungen zum Lebensstil sollen in einer Gruppe durch Leitung von Fachpersonal stattfinden [8].

Fokus dieser Arbeit ist der Zeitraum zwischen Visit 1 und Visit 2, in dem der Therapieerfolg des multimodalen Konzeptes geprüft wird und Rückschlüsse auf die mögliche Verbesserung des präfrontalen Kortex gezogen werden können.

2.2 Versuchsablauf und Untersuchungssituation

Die Patienten wurden über die Stoffwechselambulanz des Uniklinikums Würzburg rekrutiert und im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des UKW mit der fNIRS untersucht.

Zu den Visits 1, 2, 4, und 5 werden die Patienten zur psychologischen Untersuchung eingeladen. Hierbei finden Gespräche mit den Mitarbeitern der psychosomatischen Tagesklinik und das Ausfüllen von Lebensqualitäts- und Depressionsfragebögen statt. Außerdem wird mit Hilfe von neuropsychologischen Tests die kognitive Leistungsfähigkeit im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg untersucht. Diese Untersuchungen werden von Doktoranden durchgeführt, die sich im Rahmen ihrer Dissertation mit der Forschung von neurophysiologischen Besonderheiten bei Patienten mit morbidem Adipositas beschäftigen. Hierbei bearbeiten die Patienten bei jedem Visit fünf Tests. Mit der Nah-Infrarotspektroskopie wird eine Ruhemessung durchgeführt und diese mit zwei weiteren Tests kombiniert, bei denen es sich um den Verbal-Fluency-Test (VFT) und den Trail-Making-Test (TMT) handelt. Somit kann die Gehirnaktivität bei der Bearbeitung der Aufgaben gemessen und dokumentiert werden. Zudem werden drei analoge Tests (Mehrfach-

Wortschatz-Test (MWT-B), Zahlenspanne und Stroop-Interferenz-Test) mit Stift und Papier, bzw. verbal mit Dokumentation des Versuchsleiters durchgeführt.

Zu Beginn eines jeden Visits erklärt der Versuchsleiter in Ruhe den Ablauf und die Methoden der Untersuchung. Insgesamt beträgt die Dauer der Untersuchung ca. 90 bis 120 Minuten.

Nach ausführlicher Aufklärung über die Untersuchung und Einholung der Einverständniserklärung, werden die Patienten in eine schallgeschützte und klimatisierte Kabine begleitet. Dadurch wird gewährleistet, dass störende Nebengeräusche minimiert werden und der Patient in seiner Konzentration nicht gestört wird. In der Kabine nimmt der Patient auf einem Stuhl an einem Schreibtisch Platz und bearbeitet die Aufgaben. Für die Kommunikation zwischen Versuchsleiter und Patient sorgt eine Lautsprecheranlage. Die fNIRS-Haube wird unter Berücksichtigung der Orientierungspunkte aufgesetzt und die Ruhemessung für eine Zeit von 5 Minuten in der abgedunkelten und schallgeschützten Kabine begonnen. Hierbei werden die Patienten instruiert, die Augen geschlossen zu halten, sich möglichst zu entspannen und nicht die Zähne aufeinander zu beißen oder die Stirn zu runzeln, um Artefakte zu verhindern. Start und Ende der Ruhemessung gibt der Versuchsleiter über Lautsprecher bekannt. Ziel dieser Messung ist es, Unregelmäßigkeiten, die auf Veränderungen des Gefäßsystems hindeuten und im Zusammenhang mit Adipositas stehen können zu detektieren.

Daraufhin folgen in randomisierter Reihenfolge ein Trail-Making-Test (TMT) und ein Verbal-Fluency-Test (VFT).

Der Trail-Making-Test (TMT) ist ein sehr geschätzter und oft genutzter Test zur Erfassung und Bewertung von neuropsychologischen Leistungen wie exekutive Funktion, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit [90].

Beim TMT sollen die Patienten Zahlen- und Zahlen-Buchstaben-Kombinationen in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Der TMT-A beinhaltet die Zahlen 1-30, die in aufsteigender Reihe miteinander verbunden werden sollen. Der TMT-B enthält die Zahlen 1-15 und die Buchstaben A-O, die abwechselnd aufsteigend miteinander verbunden werden sollen, z.B. 1-A, 2-B, 3-C usw.. Diese Aufgaben werden jeweils in drei unterschiedlichen Durchgängen bearbeitet. Zusätzlich erfolgt jeweils eine identische Kontrollaufgabe (TMT-C),

in der abgebildete Kreise in vorgegebener Reihenfolge miteinander verbunden werden sollen. Insgesamt erfasst der Trail-Making-Test somit 9 Aufgabenblätter, die randomisiert in sechs verschiedenen Reihenfolgen in einem Aufgabenheft mit Trennblättern eingelegt werden. Somit wird gewährleistet, dass die Aufgabenblätter einer Teilaufgabe nicht direkt aufeinander folgen und dass der Patient bei jedem Visit eine andere Reihenfolge bearbeitet. Zur Bearbeitung pro Aufgabenteil stehen jeweils 30 Sekunden zur Verfügung und danach folgt jeweils eine 30-Sekunden-Pause. Über Lautsprecher erhalten die Patienten jeweils ein Start- und Stopp-Signal. Die Anzahl der korrekt verbundenen Zahlen bzw. Buchstaben und die Fehleranzahl ist das Bewertungskriterium für die Verhaltensdaten [91].

Der VFT ist eine Wortflüssigkeitsaufgabe, bei der die Patienten möglichst viele Wörter aus einem bestimmten semantischen und phonematischen Bereich aufzählen sollen. Dies wird im Folgenden weiter erläutert.

Zusätzlich werden die Patienten gebeten, drei analoge Tests, ohne fNIRS-Aufzeichnung zu bearbeiten, bei denen es um Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses, Intelligenz, Inhibition und Überprüfung exekutiver Funktionen geht.

Beim Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWTB) handelt es sich um die Abschätzung des kristallisierten Intelligenzniveaus. Hierbei steht die verbale Intelligenz im Fokus und der Proband soll aus mehreren Wörtern dasjenige auswählen, welches auch wirklich existent ist. Bsp.: Oher – Ohr – Ehr – Ereh – Hor. Insgesamt gibt es hierbei 37 Reihen mit steigender Schwierigkeit. Die richtig genannten Begriffe werden addiert und daraus der IQ ermittelt, indem die Ergebnisse mit einer repräsentativen Stichprobe (n=1952) verglichen werden [92].

Des Weiteren sollen die Patienten beim Zahlenspannen-Test Zahlen in bestimmter Reihenfolge vor- und rückwärts wiederholen. Der Versuchsleiter sagt eine Zahlenreihe auf, die dann vom Patienten korrekt vorwärts (S1) bzw. rückwärts (S2) wiederholt werden soll. Auch hier steigt der Schwierigkeitsgrad mit jeder Reihe. Dadurch wird das verbale Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis geprüft. Informationen müssen kurzzeitig gespeichert, wieder abgerufen und ggf. neu zugeordnet werden. Die richtig wiederholten Reihen werden addiert

und die Summe ergibt das Testergebnis. Der Test endet, wenn zwei Reihen falsch wiederholt werden [93].

Beim Stroop-Interferenztest besteht die Aufgabe darin, Farbwörter und Farben so schnell wie möglich vorzulesen und zusätzlich Farbwörter, in der falschen Farbe geschrieben (z.B. **Blau**), vorzulesen. Hierbei wird jeweils die Bearbeitungszeit gemessen. Der Test wird auch Farb-Wort-Interferenztest genannt und prüft die Fähigkeit, Informationen zu verarbeiten, die zueinander in Konflikt stehen und die Fähigkeit zur Antwortinhibition. Es gibt drei verschiedene Aufgabenteile zu Wörtern, Farben und Stroop-Interferenz mit drei Durchgängen. Die Zeit, die zur Bearbeitung der Aufgaben benötigt wird, wird gemessen, addiert und stellt das Bewertungskriterium des Tests dar [94].

Außerdem werden die Patienten gebeten, Gesundheitsfragebögen über Lebensqualität und Depressivität auszufüllen. Hierzu werden der Short-Form-36, der Beck-Depressions-Inventar und der Patient-Health-Questionnaire-9 verwendet, die im Folgenden näher erklärt werden.

Als biologische Laborparameter zur Messung des klinischen Erfolgs werden BMI, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, max. Gehstrecke, Cholesterin-, Glucose- und Hämoglobin-Werte bei jedem Visit erhoben.

Außerdem wird bei Ausschluss von Kontraindikationen und entsprechender Voraussetzung des Patienten, wie z.B. Körpergewicht, keine Tattoos, ruhiges Liegen möglich, eine funktionelle Magnetresonanztomografie durchgeführt. Dabei können im Gehirn aktive Stoffwechselforgänge dargestellt werden, während der Proband neuropsychologische Testaufgaben bearbeitet [95]. Aufgrund der hohen Auflösung des fMRT wird dieses Verfahren für die Diagnostik in Zukunft von großem Nutzen sein.

2.3 Stichproben

In dieser Arbeit werden 30 Patienten aus dem Gebiet Unterfranken untersucht, die sich in ambulanter Behandlung der Würzburger Adipositas Studie befinden. Die Gruppe setzt sich aus 3 (10%) männlichen und 27 (90%) weiblichen Personen zusammen. Das Alter der Patienten lag zu Beginn der Studie zwischen 25 und 61 Jahren und betrug durchschnittlich 38,57 Jahre. Der BMI

der Patienten liegt zum Zeitpunkt des ersten Visits (V1) bei 49,2 kg/m², womit sie als stark adipös anzusehen sind. Das Bildungsniveau ist so verteilt, dass 13 Personen (43,3%) einen Hauptschulabschluss, 14 (46,7%) einen Realschulabschluss und 3 Personen (10%) das Abitur absolviert haben. Alle Patienten sind älter als 18 Jahre und gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einverständniserklärung zur fNIRS-Untersuchung. Der BMI ist größer als 35 kg/m² mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder größer als 40 kg/m². Alle Patienten waren Rechtshänder und ein Patient beidhändig. Außerdem muss eine ergospirometrische Untersuchung möglich und die Indikation zur bariatrischen Bypass-OP gegeben sein. Schwangere und stillende Mütter sind von der Studie ausgeschlossen. Ebenso Patienten, die an konkurrierenden Studien teilnehmen und die aufgrund ihres Wohnortes nicht zu Nachkontrollen erscheinen können. Weiter ausgeschlossen sind Patienten mit Instabiler Angina Pectoris, Lebenserwartung unter 12 Monaten und endokrinen Erkrankungen als Ursache der Adipositas, sowie die dauerhafte systemische Kortikosteroid-Gabe.

2.4 Methode der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)

Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) ist ein nicht-invasives optisches Verfahren zur Messung von lokalen Oxygenierungsveränderungen im Gehirn [71] und zeigt dadurch hämodynamische Prozesse und Stoffwechselaktivität bei Belastung auf. Somit kann eine Veränderung der Hirnaktivität bestimmten Regionen des Gehirns zugeordnet werden. Ebenfalls können Läsionen und die dadurch auftretende Minderperfusion festgestellt werden [96].

Die fNIRS-Messung wird mit dem ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical C. Japan) durchgeführt. Die abhängigen Variablen zur Messung der Gehirnfunktion sind oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin. Licht im Nah-Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von 700 bis 1000 nm (sog. Optisches Fenster) kann die Schädelkalotte durchdringen und wird im Gewebe teils absorbiert und teils reflektiert. Grund dafür sind die unterschiedlichen Absorptionsspektren von Hämoglobin als vorrangiger Chromophor der absorbierenden Strahlung. Die Absorptionsspektren

unterscheiden sich hierbei in seiner oxygenierten und deoxygenierten Form. Daher lässt sich aus der Wellenlänge des reflektierten Lichtes durch Berechnung mit einer modifizierten Form des Lambert-Beer'schen Gesetzes auf die Konzentrationsveränderungen von oxyHb und HHb im Gewebe schließen. Als Einheit wird $\text{mmol} \times \text{mm}$ gewählt, die angibt, dass die Konzentrationsveränderung der Chromophoren abhängig von der zurückgelegten Wegstrecke des Lichtes im Gewebe ist.

Ein Emitter sendet Lichtstrahlen aus und ein Detektor nimmt diese, nachdem die Strahlen die oberflächliche Gehirnregion durchlaufen haben, wieder auf. Beide Optoden zusammen bilden eine Messeinheit. Die Strahlen können Haut, Knochen und obere Kortextbereiche durchdringen. Nach einem bananenförmigen Verlauf wird der nichtabsorbierte Anteil der Strahlen von der Detektor-Optode wieder aufgenommen.

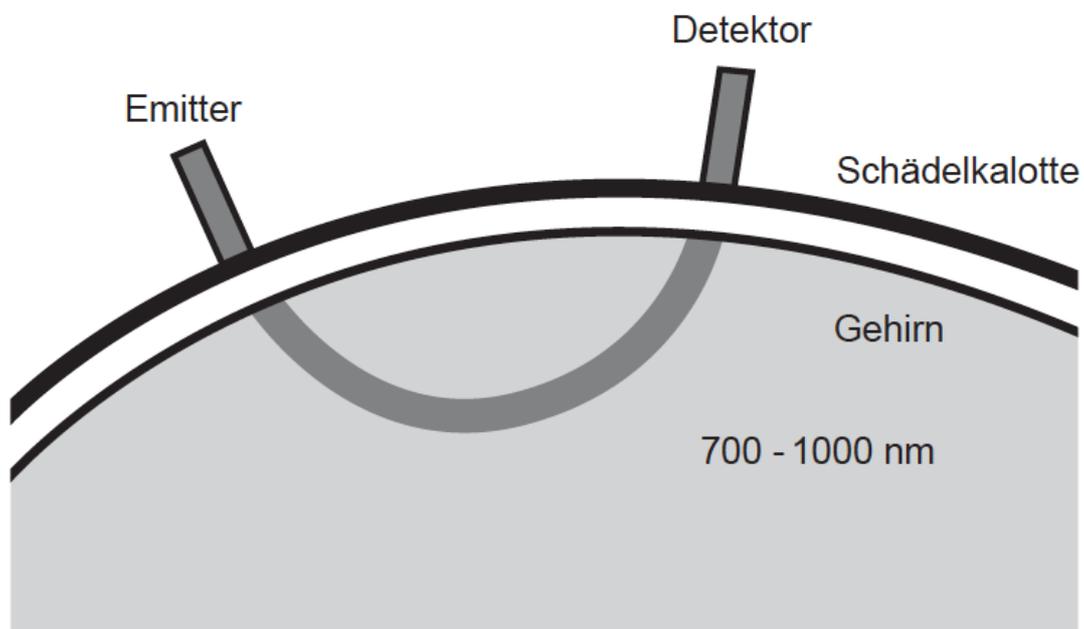


Abbildung 5 Bananenförmiger Weg des Nah-Infrarot-Lichts durch das Gewebe
Quelle: Eigene Darstellung (modifiziert nach Stanford Medicine [97])

Da die Messwerte sich immer nur auf eine relative Konzentrationsänderung von oxyHb und HHb beziehen, können mittels fNIRS keine Absolutwerte gemessen werden [98].

Die fNIRS beruht auf den Prinzipien der neurovaskulären Kopplung [85]. Die neurovaskuläre Kopplung beschreibt den zeitlichen und räumlichen Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und der Veränderung von Blutfluss und Oxygenierung [99].

Bei neuronaler Aktivität steigt der Sauerstoffbedarf im Gewebe, was einen Abfall des oxyHb und einen Anstieg des HHb zur Folge hat. Um diesen Zustand zu kompensieren folgt innerhalb weniger Sekunden eine reaktive Hyperperfusion und die beanspruchte Region wird mit ausreichend Sauerstoff versorgt. Dies bedeutet, dass oxyHb ansteigt und der Gehalt an sauerstoffarmen Blut sinkt. Diese hämodynamische Antwort benötigt wenige Sekunden und nach Erreichen des Scheitelpunktes fallen die Konzentrationen wieder auf ihre Ausgangswerte zurück [100].

Bereits im Jahre 1977 erkannte Jöbsis die Eigenschaften des Nah-Infrarotlichtes im vaskularisierten Gewebe [101]. Seitdem wurde das Verfahren stets verbessert und gehört fortbestehend zu einer etablierten wissenschaftlichen Untersuchungsmethode.

Die Vorteile der Nah-Infrarotspektroskopie liegen in der nichtinvasiven Untersuchung, durch die die Probanden kaum eingeschränkt werden und darin, dass auch mit verschiedenen Stimuli gearbeitet werden kann. So zeigte sich, dass eine hämodynamische Reaktion mit fNIRS im Bereich des akustischen Kortex gezeigt werden konnte [102]. Motorische [103] und visuelle Reize wurden über den entsprechenden Kortexarealen untersucht und lokale Oxygenierungsveränderungen dargestellt [104, 105]. Herrmann und Kollegen untersuchten den präfrontalen Kortex bei Bearbeitung von kognitiven Aufgaben und zeigten eine funktionelle Aktivitätssteigerung in dieser Region, die für kognitive Prozesse verantwortlich ist [69]. Bei kognitiven Aufgaben zeigen sich in der fNIRS Blutflussänderungen und damit Aktivität in den Bereichen des präfrontalen Kortex u. a. bei Aufgaben zur Wortflüssigkeit [72].

Die fNIRS besitzt so gut wie keine Kontraindikationen und benötigt keine ionisierende Strahlung oder Kontrastmittelgabe. Sie misst im Vergleich zur fMRT optisch die lokalen Oxygenierungsveränderungen im Gehirn und kann aufgrund der Eindringtiefe von 2 cm nur die äußere Schicht der grauen Substanz messen [106, 107]. Aufgrund des notwendigen Optodenabstandes

von einigen Zentimetern ist die räumliche Auflösung im Vergleich zur fMRT begrenzter. Im Vergleich zum EEG liegt jedoch aufgrund der optischen Messung das gemessene Signal sicher unter den Ableitorten. Außerdem besitzt fNIRS eine höhere zeitliche Aufzeichnungsrate. Die fNIRS ist sogar mit einem EEG kombinierbar, da die fNIRS mit Hilfe von Licht und das EEG mittels Ableitung von Strom messen. Somit beeinflussen sich die beiden Untersuchungsmethoden nicht gegenseitig und können gleichzeitig nebeneinander ablaufen [108]. Weitere Vorteile der fNIRS beispielsweise im Vergleich zur fMRT sind, dass die Probanden nicht zwingend ruhig liegen bleiben müssen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Bei der Untersuchung gibt es zudem keine lauten Geräusche und keine enge Röhre, was vor allem bei adipösen Patienten von Vorteil ist. Auch die Kostengünstigkeit, wodurch eine schnelle und ökonomische Untersuchung gewährleistet ist, kann hier genannt werden.

Des Weiteren kann fNIRS zur Überwachung der Hirndurchblutung während oder postoperativ insbesondere bei kardiochirurgischen Eingriffen [109] oder auch bei Neugeborenen zur Kontrolle zerebraler Funktionen [110] verwendet werden. In zahlreichen Studien wurde die Nah-Infrarotspektroskopie zur Untersuchung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson genutzt und zeigt somit auch den hohen Stellenwert in der Forschung der Neurologie und Psychiatrie [111-115]. Außerdem zeigte sich bei Patienten mit Depression eine verminderte Aktivität des frontalen Kortex [116, 117]. Bei Kindern und Jugendlichen mit milder bis moderater Depression wurde sogar ein Zusammenhang zwischen der oxyHb-Konzentration und der Ausprägung der Krankheit aufgezeigt [118]. In Untersuchungen von Patienten mit Schizophrenie, bei denen die Ergebnisse des Verbal-Fluency-Tests bei der fNIRS-Messung mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden, zeigten sich Defizite bei der frontalen Aktivierung [76].

Das Gerät ETG-4000 Optical Topography System besteht aus einem 52-Kanalsystem mit 17 Emitter und 16 Detektoren und mit einem Optodenabstand von 3 cm (3 x 11 Probe-Set), die auf einer flexiblen Kunststoffhaube angebracht sind. Das Licht kann ca. 1,5 – 2,5 cm tief in die oberen Kortextbereiche eindringen [119]. Als Wellenlänge werden Bereiche von 695 ± 20 und 830 ± 20 nm verwendet, die für die Messung der Chromophoren passend sind [120] und das

Gerät sendet dieses Licht mit einer Frequenz von 10 Hz. Die Kunststoffhaube wird ähnlich wie bei einem EEG über der zu untersuchenden Kopfregion angebracht und mit Hilfe elastischer Bänder fixiert. Die Position ist nach dem internationalem 10 – 20 EEG System festgelegt [86]. Über der Fpz-Elektroden-Position, die ein individuell festgelegter Punkt ist und zur Orientierung der richtigen Positionierung dient, sowie die individuelle Schädelgröße des Probanden berücksichtigt, wird die mittlere Optode der unteren Reihe [26] angebracht. Dabei wird die Strecke vom Nasion bis zum Inion gemessen und davon 10 % berechnet. Man markiert einen roten Punkt mit einem abwaschbaren Stift auf Höhe des zuvor berechneten Wertes vom Nasion ausgehend auf der Stirn des Probanden. Somit wird die Haube so platziert, dass die Optode #26 auf diesem Punkt liegt. Die untere Optodenreihe wird in Richtung T3 und T4 ausgerichtet. Dadurch können große Teile des frontalen Kortex, des somatosensorischen und temporalen Kortex gemessen werden [87]. Es muss darauf geachtet werden, dass die Optoden direkt auf der Kopfhaut anliegen und sich möglichst kein dichtes Haar zwischen der Schädelkalotte und der Optode befindet, da sonst die Übertragung des Lichtes nicht einwandfrei gelingen kann. Die Optoden werden über flexible Glasfaserkabel, durch die das Nah-Infrarotlicht an die Emitter übertragen bzw. von den Detektoren wieder aufgenommen wird, mit dem Gerät ETG-4000 verbunden.

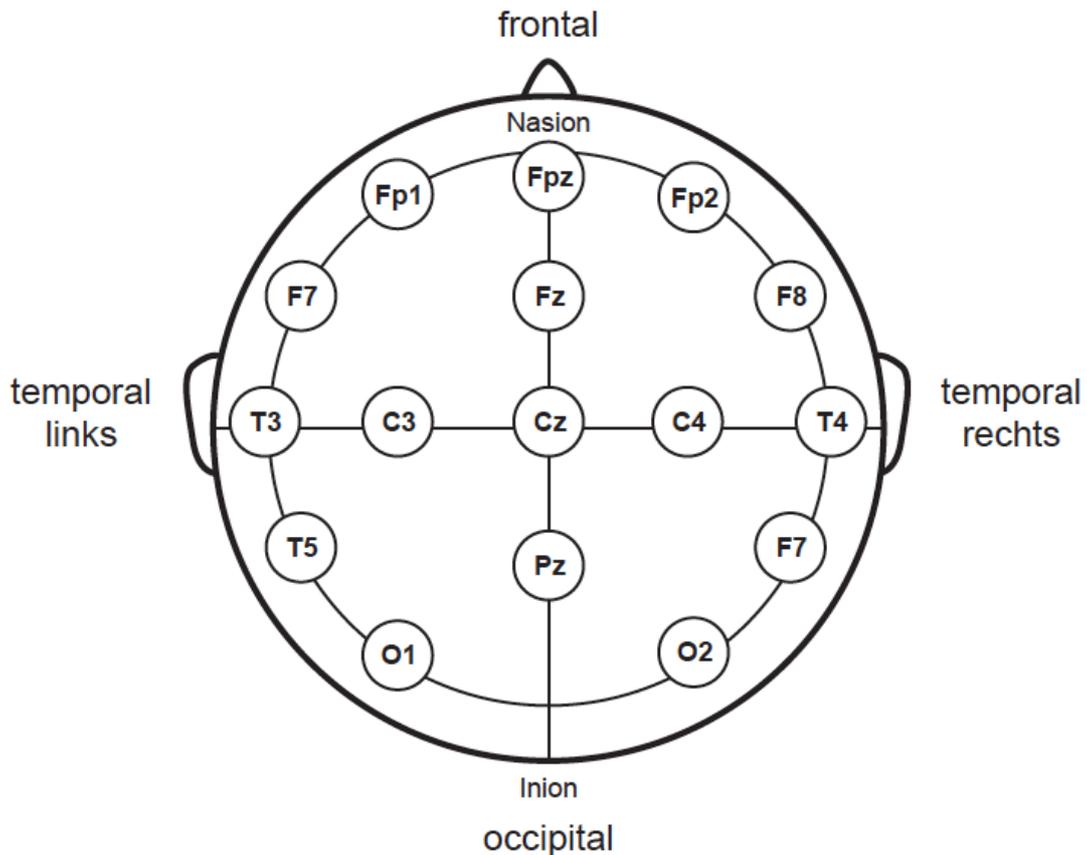


Abbildung 6 10-20-EEG-Elektrodenpositionierung nach Jaspers
 Quelle: Eigene Darstellung (modifiziert nach Rothenberger [121])

2.5 Verbal-Fluency-Test (VFT)

Der Verbal-Fluency-Test ist ein etabliertes Testverfahren für die Erfassung und Bewertung neuropsychologischer Leistungen. Hierbei wird die spontane Wortbildung geprüft und dabei vor allem präfrontale und temporale Kortextbereiche aktiviert, die mit dem Sprachzentrum die Antworten bilden [122].

Bei dem Verbal Fluency Test (VFT) wird die Versuchsperson aufgefordert, möglichst viele Wörter in einer vorgegebenen Zeit mit bestimmten phonematischen und semantischen Eigenschaften aufzuzählen. Zur phonematischen Bedingung zählen z. B. Wörter, die mit einem gleichen Anfangsbuchstaben beginnen, wie Begriffe mit „A“, „F“ und „S“. Namen und Eigenschaften wurden ausgeschlossen und nicht gewertet. Bei der semantischen Bedingung geht es um Wörter, die aus einer gemeinsamen Kategorie stammen, wie „Tiere“, „Früchte“ und „Blumen“. Dabei soll der Patient möglichst viele Begriffe aus dieser Kategorie aufzählen. Zusätzlich wird eine

Ruhe- und Kontrollaufgabe bearbeitet. Bei der Kontrollaufgabe wird der Proband gebeten langsam die Wochentage aufzuzählen.

Besonderer Vorteil des VFT ist, dass er für Bewegungsartefakte nicht anfällig ist und sich somit besonders gut für bildgebende Verfahren, wie der fNIRS eignet.

Während des Tests sitzt der Proband in einer schallgeschützten, abgedunkelten und klimatisierten Kabine und wird instruiert, die Augen geschlossen zu halten, nicht die Zähne aufeinander zu beißen oder die Stirn zu runzeln. Die Anweisungen werden über eine Sprechanlage gegeben. Der VFT wird in einem Blockdesign durchgeführt, d. h. jeder der drei Aufgabenblöcke besteht aus drei Durchgängen von jeweils 30 Sekunden Länge, die abwechselnd nacheinander durchgeführt werden. Zwischen den Aufgaben erfolgt jeweils eine 30 Sekunden Pause, in der der Patient entspannen soll. Zuerst wird die phonematische, dann die semantische und schließlich die Kontrollaufgabe bearbeitet. Der Ablauf wird in Abb. 7 schematisch dargestellt. Vor Beginn des ersten Blocks erfolgt eine Messung der Baseline-Aktivität für 5 Sekunden, sodass der VFT insgesamt 9 Minuten in Anspruch nimmt.

Im ersten Durchgang werden für die phonematische Bedingung Substantive mit dem Anfangsbuchstaben „A“ abgefragt. Im zweiten und dritten Durchgang jeweils Substantive mit „F“ und „S“.

Bei der semantischen Bedingung werden jeweils die Kategorien „Tiere“, „Früchte“ und „Blumen“ in drei Durchgängen abgefragt und die Wortflüssigkeit hierbei getestet. Eigennamen, Wiederholungen oder zusammengesetzte Substantive mit denselben Vorsilben werden nicht gewertet.

Der dritte Aufgabenteil besteht aus einer Ruhe- und Kontrollaufgabe, bei der der Patient die Wochentage nacheinander von Montag bis Sonntag langsam aufzählen soll, bis der Untersucher das Beenden des Aufgabenteils erbittet.

Die Anzahl der genannten Wochentage soll in etwa mit der Anzahl der beiden Begriffe übereinstimmen und der Versuchsleiter soll gegebenenfalls den Patienten auffordern schneller bzw. langsamer die Wochentage aufzuzählen.

Zur Beurteilung der Verhaltensdaten des VFT wird die Anzahl der korrekt genannten Begriffe pro Aufgabenteil und Durchgang gezählt und addiert.

Nachdem der Patient ausführlich instruiert, die Aufgabenteile erläutert und das fNIRS Probe-Set korrekt angelegt wurde, kann die Untersuchung beginnen.

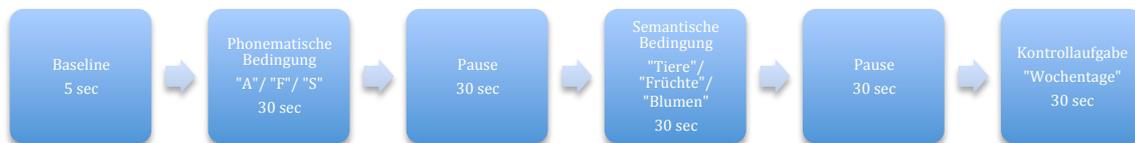


Abbildung 7 Versuchsablauf des VFT
Quelle: Eigene Darstellung

Studien, die mit fNIRS durchgeführt wurden, zeigen eine gesteigerte Aktivierung des frontalen und temporalen Kortex bei phonematischen und semantischen VFT [123]. Im Vergleich zeigt sich eine generell schwächere O₂Hb-Veränderung bei dem semantischen VFT bei gesunden Kontrollpersonen [76]. Des Weiteren wurden erhöhte linkseitige O₂Hb-Werte während des phonematischen VFT dargestellt [72, 74].

Bei Ausführung des VFT werden Gehirnregionen wie Broca-Areal und der dorsolaterale präfrontale Kortex aktiviert [54, 55, 124]. Der dorsolaterale präfrontale Kortex ist für exekutive Funktionen verantwortlich und eignet sich daher als Untersuchungsgebiet.

2.6 Fragebogen SF-36

Der Short-Form-36 ist ein Gesundheitsfragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er erfasst 8 Dimensionen, die sich in die Bereiche „körperliche-“ und „psychische-Gesundheit“ einordnen lassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden [125].

Mit der Dimension „körperliche Funktionsfähigkeit“ wird die körperliche Aktivität im Alltag gemessen. „Körperliche Rollenfunktion“ erfasst den Grad der Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben, z.B. weniger schaffen als normal. „Körperlicher Schmerz“ bezieht sich sowohl auf normale Arbeit im Haus als

auch außerhalb von zuhause. Die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ misst die persönlich aktuell empfundene Gesundheit, diesbezüglich zukünftige Erwartungen und die empfundene Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen. Die Dimension „Vitalität“ erfasst, ob sich die Person voller Energie oder eher erschöpft fühlt. Die „soziale Funktionsfähigkeit“ bewertet inwieweit sich körperliche und emotionale Probleme auf normale soziale Aktivitäten auswirken. Mit der Dimension „emotionale Rollenfunktion“ wird das Ausmaß emotionaler Probleme auf Arbeit und andere tägliche Aktivitäten erfasst, wie z.B. nicht so effizient wie üblich arbeiten zu können. Unter „psychisches Wohlbefinden“ versteht man die allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle und allgemeine positive Gestimmtheit. Mit dem zusätzlichen Punkt „Veränderung der Gesundheit“ gelingt die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr.

2.7 Fragebogen PHQ-9

Der Gesundheitsfragebogen PHQ-9 umfasst neun Fragen zur Bestimmung der Depressivität und kann vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Als Screeninginstrument erfasst er mit jeder Frage eines der neun DSM-IV-Kriterien für die Diagnose der „Major Depression“. Neben der Nutzung als Diagnoseinstrument, eignet er sich zudem auch gut zur Bestimmung des Schweregrads der Depressivität im Verlauf und somit auch zur Bestimmung des Therapieerfolges. Durch diese Charakteristik und seine schnelle und einfache Handhabung ist er ein nützliches Instrument für klinische und wissenschaftliche Arbeit [126].

2.8 Fragebogen BDI

Auch der Beck-Depressions-Inventar ist ein Fragebogen zur Bestimmung des Schweregrads der Depressivität und besteht aus 21 Fragen. Im Vergleich zum PHQ-9 kategorisiert der BDI in einer Studie ein größeres Verhältnis der Versuchsteilnehmer mit der Schwere der Depressivität [127]. Beide zeigen adäquate Reliabilität, konvergente Validität und ähnliche Empfindlichkeiten auf

Änderungen. Allerdings kann die Kürze des PHQ-9 als Vorteil angesehen werden.

2.9 Biologische Parameter

Um den klinischen Erfolg und damit Rückschlüsse auf neurologische Leistungen und deren Korrelation zueinander zu erfassen, wurden für diese Arbeit klinische Therapievariablen erfasst. Diese beinhalten Laborwerte, wie Hb, Glucose, Cholesterin und zusätzlich BMI, Messung der max. Gehstrecke und linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Diese Daten wurden zusätzlich erhoben und lassen eine Interpretation der körperlichen Verbesserung mit neurologischen Verbesserungen zu.

2.10 Statistische Auswertungsmethoden

Für die Datenverarbeitung, Auswertung sowie grafische Darstellung wurden die Programme Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., Deutschland) und IBM SPSS Statistics (SPSS Inc., USA) verwendet.

2.10.1 Verhaltensdaten und biologische Parameter

Bei der Auswertung des VFT auf Verhaltensebene wurden pro Gruppe die aufgezählten Begriffe aus jedem Aufgabenteil (Buchstabe, Kategorie, Wochentage) gezählt und addiert. Von der Anzahl der richtig genannten Begriffe pro Bedingung und Visit wurde der Mittelwert berechnet und mit Hilfe von t-Tests verglichen.

Zur Auswertung der psychologischen Fragebögen (BDI, PHQ und SF-36) wurde jeweils der Mittelwert der erreichten Punktzahl pro Visit berechnet und durch t-Tests verglichen.

Auch für die biologischen Parameter (BMI, Gehstrecke, LVEF, Cholesterin, Glucose, Hb) wurden Mittelwerte gebildet und diese über den Zeitraum der beiden Visits miteinander verglichen.

2.10.2 fNIRS-Daten

Zur Auswertung der gemessenen fNIRS-Daten wurden diese zuerst von dem NIRS-Gerät exportiert und mit entsprechenden Filtereinstellungen bearbeitet, um die Konzentrationsänderungen der beiden Parameter (oxyHb und HHb) analysieren zu können. Hierfür wurden ein Moving-Average-Filter (5-sec-Zeitfenster) und ein Low-Pass-Filter (0,5 Hz) verwendet, um hochfrequente Anteile des Signals herauszufiltern. Ein Cosinus-Filter wurde zur slow-drift Korrektur genutzt.

Der Versuchsleiter sagte die Aufgabenstellung über Lautsprecheranlage stets jeweils 5 Sekunden vor Aufgabenbeginn an, woraus sich eine erste Baseline von -5 – 0, auf einer Dauer von 5 Sekunden ergab. Eine zweite Baseline wurde für die 5 Sekunden nach der Aufgabe festgesetzt. Für jede Baseline wurde daraufhin die mittlere Aktivierung berechnet. Während der Aufgaben von 0 – 30 Sekunden wurde für jeden Kanal die mittlere Aktivierung berechnet. Daraufhin wurde die Differenz der aktiven Phase zu den Baselines berechnet, um Baseline-korrigierte Werte zu erhalten. Diese stellen somit die Aktivierung, die bei kognitiver Bearbeitung der Aufgaben verursacht wurde, ohne die konstante Baseline-Aktivität dar. Die Baseline-korrigierten Werte der VFT-Bedingungen wurden zudem durch t-Tests verglichen.

Um signifikante Effekte in den Konzentrationsänderungen der erhobenen Parameter (oxyHb und HHb) ausfindig zu machen, wurden Varianzanalysen (ANOVA mit Messwiederholung) durchgeführt. Hierbei untersuchte man die Haupteffekte Seite, Roi, Zeit und die Interaktionseffekte Seite*Zeit, Roi*Zeit, Seite*Roi, Seite*Roi*Zeit für jede Bedingung (phonematisch, semantisch). Die „Seite“ bezeichnet hierbei die rechte, bzw. linke Hemisphäre. „Zeit“ beschreibt den jeweiligen Visit im Studienverlauf des ersten Studienjahres und „Roi“ die Region of Interest. Da erfahrungsgemäß eine Aktivierung im Bereich des Präfrontalen Kortex (PFC) und des Frontotemporalen Kortex (FTC) erwartet wurde, wurden diese beiden Regionen als Regions of Interest (Roi) festgelegt.

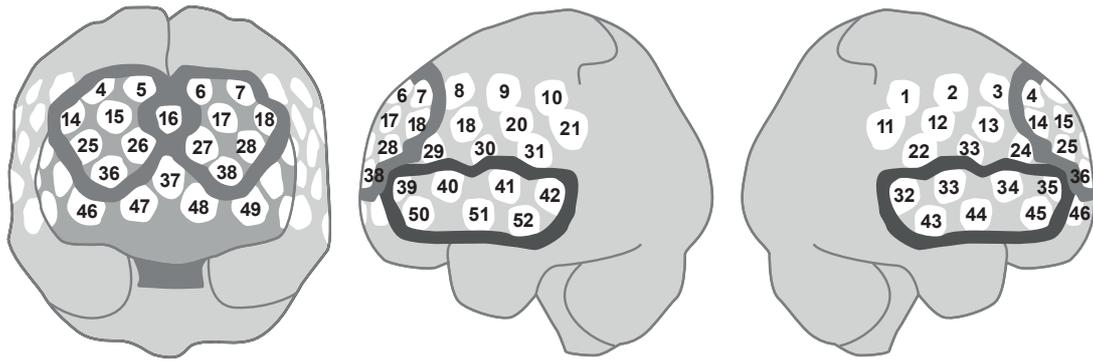


Abbildung 8 Darstellung der Roi's
 grau-umrandet: PFC; schwarz-umrandet: FTC
 Quelle: Eigene Darstellung

Kanäle PFC rechts: 4, 5, 14, 15, 25, 26, 36 links: 6, 7, 17, 18, 27, 28, 38

Kanäle FTC rechts: 32, 33, 34, 35, 43, 44, 45 links: 39, 40, 41, 42, 50, 51, 52

Eine weitere detaillierte Analyse erfolgte über Post-hoc-Tests, die die signifikanten Ergebnisse der Varianzanalyse näher betrachtete. Damit wurden die Interaktionseffekte Seite*Zeit näher untersucht, um mögliche Unterschiede in der Verteilung und Stärke der Aktivierung in den Hemisphären im Verlauf der beiden Visits festzustellen. Auch der Interaktionseffekt Roi*Visit wurde untersucht, um unterschiedliche Aktivierung der Roi's (DLPFC und FTC, über beiden Seiten) zwischen den beiden Visits zu analysieren.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt, als tendenziell signifikante Werte wurden Werte ab 0,09= unter 10 % festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten und biologische Parameter

Die Verhaltensdaten und biologischen Parameter liefern Ergebnisse über den Verlauf der Entwicklung der Adipositaspatienten unter dem multimodalen Konzept innerhalb des ersten Studienjahres.

Tabelle 1 Ergebnisse Verhaltensdaten und biologische Parameter

		Visit 1		Visit 2		T	df	P (2-seitig)
		M	sd	M	sd			
	Phonematisch	17,2	5,7	18,9	6,5	-1,8	29	0,09
VFT	Semantisch	33,6	8,4	32,8	6,7	0,7	29	0,49
	Kontrollaufgabe	59,4	25,1	59,4	17,7	0	29	1
	BDI	15,2	7,7	11,4	8,1	3,1	29	0,004*
	PHQ	8,1	4,6	6,9	3,3	1,5	29	0,15
	SF-36	52,5	23,2	46,8	21,1	2	29	0,05
	BMI	49,2	6,3	50,2	6,2	-2	29	0,06
	Gehstrecke	396,4	72,4	402,1	96,1	-0,4	27	0,7
	LVEF	60,4	4,9	60,3	5,1	0,1	29	0,94
	Cholesterin	200,7	35,7	194,8	36,1	1,6	29	0,12
	Glucose	104,8	24,0	103,3	16,7	0,5	29	0,64
	Hb	13,5	1,0	13,3	1,1	1,7	29	0,1

M=Mittelwert, sd=Standardabweichung, *p<0,05=signifikant

Der Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass sich ein signifikanter Effekt im Verlauf des Beck-Depressions-Inventars (p=0,004) von Visit 1 zu Visit 2 zeigte. Eine Abnahme im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2 bedeutet in diesem Fall, dass die Patienten weniger depressiv innerhalb des ersten Studienjahres wurden. Für die anderen Variablen ergaben sich keine signifikanten Effekte.

3.2 NIRS-Daten

3.2.1 ANOVA für phonematische Bedingung

Die Auswertung der fNIRS-Daten erfolgte anhand signifikanter Konzentrationsänderungen der erhobenen Parameter (Anstieg oxyHb, Abfall HHb) für die verschiedenen Haupt- und Interaktionseffekte, wobei die beiden aktiven Bedingungen (phonematisch, semantisch) zunächst voneinander getrennt betrachtet wurden.

Tabelle 2 Ergebnisse phonematische Bedingung

	oxyHb		HHb		
	F	P	F	P	
Zeit	1,6	0,22	Zeit	0,2	0,67
Roi	35,5	0,000002	Roi	25,3	0,000023
Seite	0,3	0,58	Seite	0,4	0,53
Zeit * Roi	0	0,92	Zeit * Roi	0,1	0,77
Zeit * Seite	3,4	0,075	Zeit * Seite	1,6	0,21
Roi * Seite	0	1	Roi * Seite	0,3	0,59
Zeit * Roi * Seite	1,2	0,28	Zeit * Roi * Seite	0,6	0,43

Tabelle 2 zeigte einen signifikanten Haupteffekt Roi sowohl bei oxyHb ($F(1,29)=35,5$, $p=0,000002$) als auch bei HHb ($F(1,29)=25,3$, $p=0,000023$) bei phonematischer Bedingung.

Für den Interaktionseffekt Zeit*Seite wurde eine tendenzielle signifikante Veränderung bei oxyHb ($F(1,29)=3,4$, $p=0,075$) in der phonematischen Bedingung festgestellt.

Alle weiteren Haupt- und Interaktionseffekte zeigten keine signifikanten Veränderungen (alle $p>0,20$).

Tabelle 3 Vergleich Roi für phonematische Bedingung

oxyHb			HHb		
Roi	Mittelwert	se	Roi	Mittelwert	se
DLPFC	0,034	0,009	DLPFC	-0,003	0,003
FTC	0,149	0,020	FTC	-0,065	0,012

Im genaueren Vergleich der Roi's zeigte sich in Tabelle 3, dass der frontotemporale Kortex sowohl bei oxyHb als auch bei HHb stärker aktiv (gemittelt über beide Zeitpunkte) war.

Tabelle 4 Vergleich Zeit*Seite für phonematische Bedingung

oxyHb			
Zeit	Seite	Mittelwert	se
1	rechts	0,108	0,019
	links	0,095	0,019
2	rechts	0,067	0,012
	links	0,095	0,017

Tabelle 4 wird im Folgenden zur besseren Erläuterung zusätzlich grafisch dargestellt.

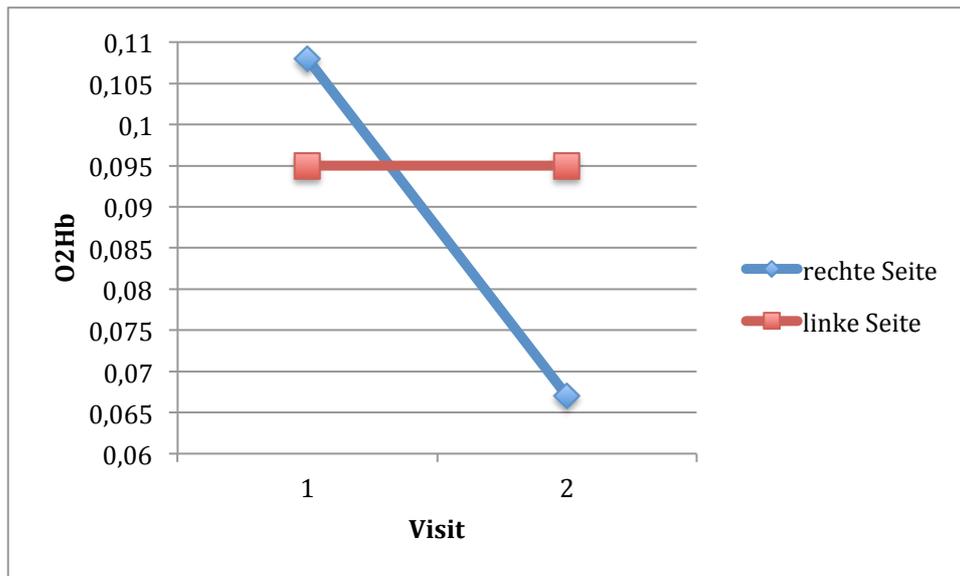


Abbildung 9 Zeit*Seite phonematische Bedingung oxyHb

Im genaueren Vergleich (Abbildung 9 und Tabelle 4) von Zeit*Seite zeigte sich tendenziell signifikant ($p=0,075$) bei phonematischer Bedingung für oxyHb, dass zu Visit 1 beide Seiten nahezu gleich aktiv waren (Mittelwert rechte Seite=0,108 und linke Seite=0,095) und im Verlauf zu Visit 2 die Aktivität rechts abnahm und links unverändert war.

Eine genauere Betrachtung dieser Daten erfolgt im Folgenden in der Post-hoc-Analyse des Interaktionseffektes.

3.2.2 Post-hoc-Analyse des Interaktionseffektes

In der Post-hoc Analyse des Interaktionseffektes Seite*Zeit wurde die Differenz zwischen der linken und rechten Seite berechnet (Lateralitätsindex, LI) und die Veränderung über die Zeit verglichen. Hierbei zeigte sich, dass der LI tendenziell signifikant zunahm.

Tabelle 5 Ergebnisse post-hoc-Analyse

	Visit 1		Visit 2		T	df	P
	M	sd	M	sd			
LI Phonematische Bedingung, Seite, oxyHb V1-V2	-0,026	0,189	0,055	0,183	-1,9	29	0,075

M=Mittelwert, sd=Standardabweichung, V1=Visit1, V2=Visit2, LI=Lateralisierungsindex

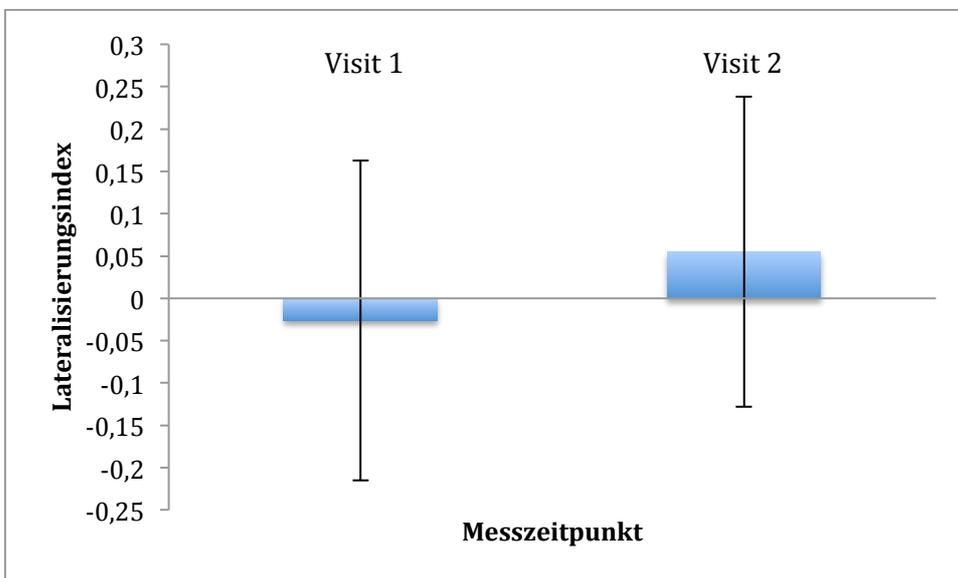


Abbildung 10 Post-hoc-Analyse Seite*Zeit: LI (Lateralisierungsindex) = Links-Rechts für phonematische Bedingung für oxyHb

3.2.3 ANOVA für semantische Bedingung

Die Varianzanalyse für semantische Bedingung zeigte folgende signifikante Veränderungen:

Tabelle 6 Ergebnisse semantische Bedingung

	oxyHb		HHb		
	F	Sig.	F	Sig.	
Zeit	0,6	0,46	Zeit	1,4	0,25
Roi	10,5	0,003	Roi	8,7	0,006
Seite	0,8	0,37	Seite	0,1	0,81
Zeit * Roi	0,2	0,71	Zeit * Roi	2,8	0,11
Zeit * Seite	2,1	0,16	Zeit * Seite	2,7	0,11
Roi * Seite	0,01	0,91	Roi * Seite	1,8	0,19
Zeit * Roi * Seite	1,3	0,26	Zeit * Roi * Seite	0,4	0,52

Der Tabelle 6 ist zu entnehmen, dass für den Haupteffekt Roi eine signifikante Veränderung sowohl bei oxyHb ($F(1,29)=10,5$, $p=0,003$) als auch bei HHb ($F(1,29)=8,7$, $p=0,006$) in der semantischen Bedingung festgestellt wurde.

Tabelle 7 Vergleich Roi für semantische Bedingung

	oxyHb		HHb		
Roi	Mittelwert	se	Roi	Mittelwert	se
DLPFC	0,005	0,008	DLPFC	-0,01	0,003
FTC	0,053	0,015	FTC	-0,035	0,008

Im genaueren Vergleich der Roi's (Tabelle 7) zeigte sich auch hier, dass der frontotemporale Kortex stärker aktiv über beide Zeitpunkte war.

3.3 Korrelationen der fNIRS-Daten mit Therapievariablen

Um den Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Veränderungen in der Hirnaktivität zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der fNIRS-Daten mit den Therapievariablen korreliert.

Es zeigten sich folgende signifikante Werte:

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt, dass die Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars zunächst unter Einbezug aller Patientendaten signifikant mit den fNIRS-Verlaufsergebnissen bei semantischen Bedingungen für HHb korrelierten. Eine Abnahme des BDI-Wertes von Visit 1 zu Visit 2 ist hierbei mit einem positiven Effekt gleichzusetzen, d.h. die Depressivität nahm ab.

Tabelle 8 Korrelationen

		BDI V2-V1	LVEF V2-V1
Semantische Bedingung, LI, oxyHb V2-V1	Korrelation (Pearson)		0,4*
	P (2-seitig)		0,03
Semantische Bedingung, LI, deoxyHb V2-V1	Korrelation (Pearson)	-0,39*	
	P (2-seitig)	0,032	
Semantische Bedingung, Roi, oxyHb V2-V1	Korrelation (Pearson)	0,44*	
	P (2-seitig)	0,015	
Phonematische Bedingung, Roi, oxyHb V2-V1	Korrelation (Pearson)	0,47**	
	P (2-seitig)	0,009	

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) hoch signifikant.

Die übrigen Therapievariablen korrelierten nicht signifikant mit den Ergebnissen der fNIRS-Daten.

Aus der Abbildung 11 lässt sich entnehmen, dass je stärker der BDI abnahm, desto größer war die Zunahme der Links-Lateralisierung von Visit 1 zu Visit 2 bei semantischer Bedingung für HHb.

In der Abbildung 11 fallen jedoch Ausreißer auf. Hierbei ließ sich vermuten, dass die Korrelation durch diese Ausreißer getragen wurde und die Regressionsgerade von diesen Ausreißerpunkten beeinflusst wird. Nach Ausschluss betrug die Korrelation nach Pearson $-0,32$; $p=0,1$.

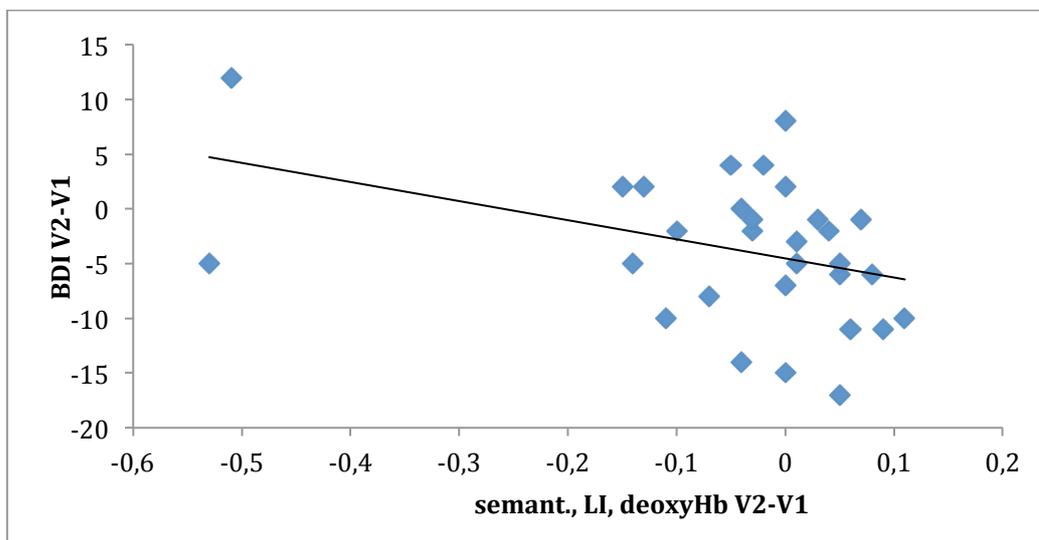


Abbildung 11 Korrelation: BDI V2-V1 mit semant. Bedingung, Lateralisierungsindex, deoxyHb V2-V1

In Abbildung 12 zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem BDI-Verlauf und dem Verlauf der semantischen Bedingungen bei oxyHb zwischen frontotemporalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex. Dem Graphen kann entnommen werden, dass je stärker der BDI-Wert im Verlauf abnahm, d.h. je geringer die Depressivität der Patienten wurde, desto höher war die Aktivität im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2 für semantische Bedingungen bei oxyHb im frontotemporalen Kortex.

Auch hier fällt ein Ausreißer auf, der die Regressionsgerade beeinflusst. Nach Ausschluss betrug die Korrelation nach Pearson 0,18; $p=0,34$.

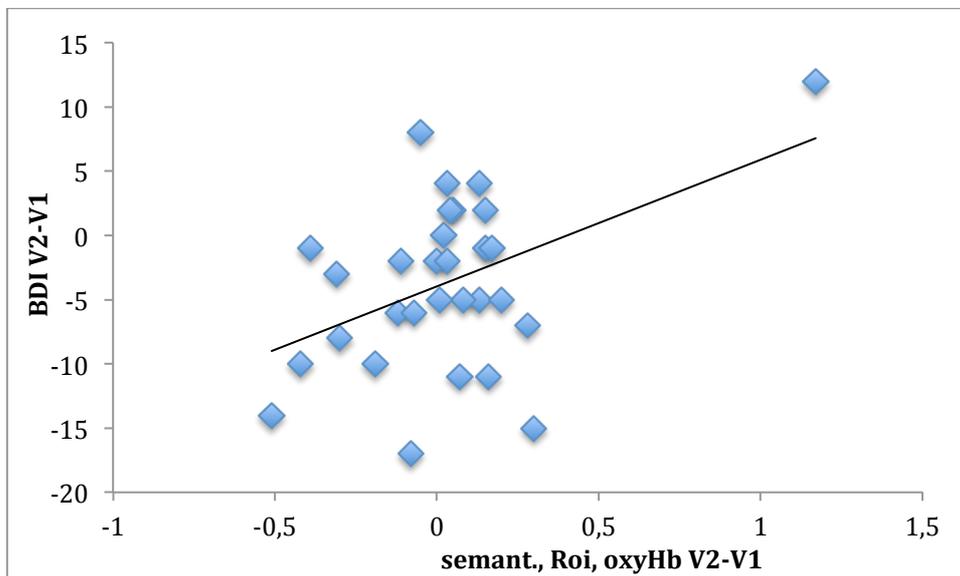


Abbildung 12 Korrelation: BDI V2-V1 mit semant. Bedingung, Roi, oxyHb V2-V1

Weitere signifikante Korrelationen wurden zwischen BDI-Verlauf und fNIRS-Daten-Verlauf für phonematische Bedingungen für oxyHb zwischen frontotemporalem und dorsolateralem Kortex festgestellt. Der Abbildung 13 ist zu entnehmen, dass je stärker der BDI im Verlauf abnahm, d. h. ein positiver Therapieerfolg erkannt wurde, desto höher war die Aktivität von Visit 1 zu Visit 2 für phonematische Bedingungen für oxyHb im frontotemporalen Kortex.

Auffällig ist hier, dass die Regressionsgerade von Ausreißerpunkten beeinflusst wird. Nach Ausschluss betrug die Korrelation nach Pearson 0,28; $p=0,14$.

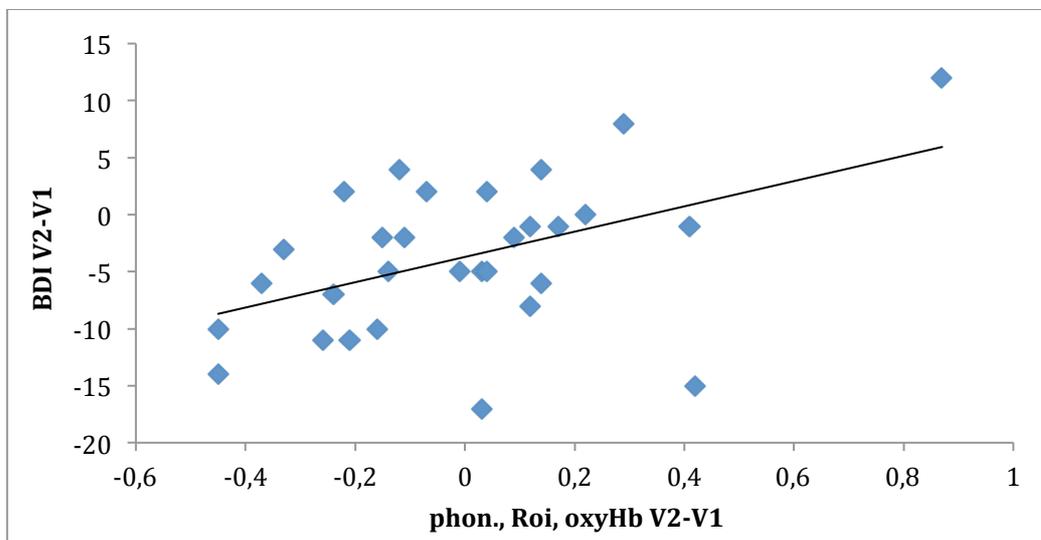


Abbildung 13 Korrelation: BDI V2-V1 mit phon. Bed., Roi, oxyHb V2-V1

Die Veränderungen der Messwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion korrelierten mit den fNIRS-Daten für semantische Ergebnisse für oxyHb zwischen linker und rechter Seite im zeitlichen Verlauf. Hierbei wurde in Abbildung 14 festgestellt, dass je höher die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, d. h. je physiologischer die Auswurfleistung des linken Ventrikels war, desto höher war die Linkslateralisierung von Visit 1 zu Visit 2 bei semantischer Bedingung für oxyHb.

Die Regressionsgerade wird hierbei von Ausreißerpunkten beeinflusst. Nach Ausschluss betrug die Korrelation nach Pearson 0,41; $p=0,03$.

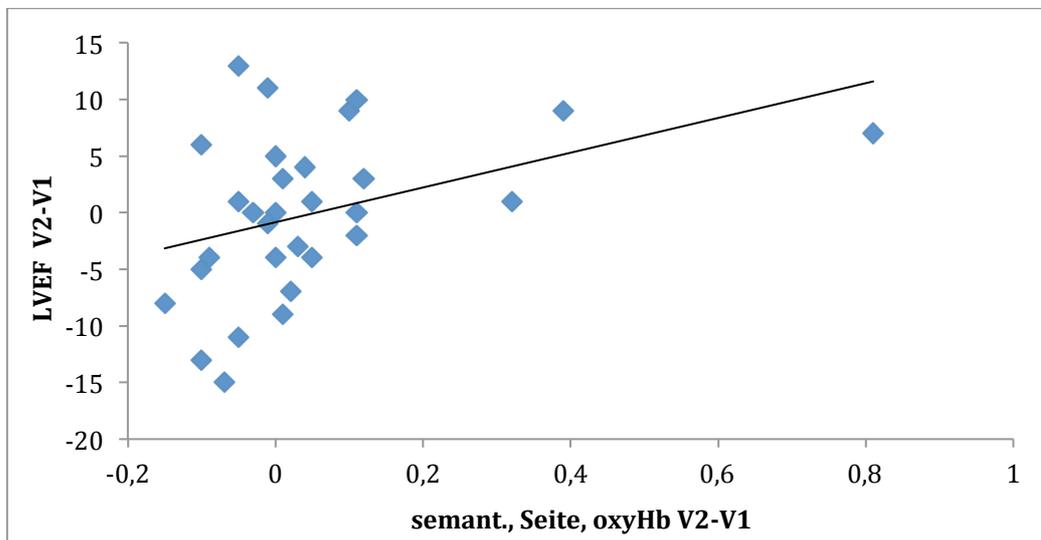


Abbildung 14 Korrelation: LVEF V2-V1 mit semant. Bed., Seite, oxyHb V2-V1

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Arbeit wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von Adipositaspatienten gemessen und diese innerhalb des ersten Jahres der Würzburger Adipositas Studie unter Behandlung des multimodalen Konzeptes miteinander verglichen. Ziel war es hierbei die Entwicklung der Patienten unter dem multimodalen Behandlungskonzept hinsichtlich biologischer Parameter, Lebensqualität und kognitiver Leistung zu untersuchen. Die Stichprobe besteht aus jeweils 30 Adipositaspatienten zu Visit 1 und 2. Die verwendeten Methoden bestehen aus einem Verbal-Fluency-Test verbunden mit einer funktionellen Nahinfrarotspektroskopie zur Erfassung der präfrontalen Oxygenierung. Die Kombination dieser beiden Untersuchungsmethoden bei adipösen Patienten ist in der Literatur bislang nur im Rahmen der WAS beschrieben. Zusätzlich wurden biologische Parameter, wie BMI, Gehstrecke, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Cholesterin, Glukose, Hämoglobin und Gesundheitsfragebögen, wie Beck-Depressions-Inventar, Patient-Health-Questionnaire und Short-Form-36 erhoben.

Es zeigte sich im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2 ein positiver Effekt hinsichtlich des Beck-Depressions-Inventars. Die Adipositaspatienten wurden dementsprechend unter Behandlung mit dem multimodalen Konzept weniger depressiv. Ansonsten zeigten sich keine therapeutischen Effekte und die Patienten erzielten keine Gewichtsreduzierung.

Hinsichtlich der biologischen Parameter zeigten sich jedoch keine signifikanten Verbesserungen und blieben nahezu unverändert.

Die Ergebnisse der fNIRS-Untersuchung bestätigten eine stärkere Aktivierung des frontotemporalen Kortex im Vergleich zum dorsolateralen präfrontalen Kortex über beide Zeitpunkte beim VFT, die bereits aus vorigen Studien zu vermuten war. Außerdem wies im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2 die Aktivität der rechten Hemisphäre tendenziell eine geringere Aktivität als zu Beginn auf, wohingegen die Aktivität der linken Hemisphäre unverändert blieb. Hierauf wird in der folgenden Diskussion der fNIRS-Daten genauer eingegangen.

Die Ergebnisse beim VFT zeigten keine signifikanten Unterschiede und es konnte keine Verbesserung im Verlauf festgestellt werden.

Der Vergleich der neuronalen Aktivität mit den Therapievariablen zeigte tendenzielle Korrelationen, die jedoch aufgrund des speziellen Patientenkollektives von Ausreißern beeinflusst sein können. Vor allem zeigten sich dabei mögliche Zusammenhänge in der Verbesserung der Lebensqualität und der neuronalen Aktivierung. Die Ergebnisse werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 fNIRS-Daten

Die Untersuchung der neuronalen Reaktion mittels VFT zeigte, dass bei beiden Bedingungen (phonematisch und semantisch) im genauen Vergleich der frontotemporale Kortex über beide Zeitpunkte stärker aktiv, als der dorsolaterale präfrontale Kortex war. Diese Ergebnisse decken sich mit Erkenntnissen aus vorigen Studien, die zeigten, dass bei Adipösen weniger Aktivierung, vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex zu beobachten war [61, 63, 64].

Tendenziell signifikant führte die durch den VFT verursachte neuronale Reaktion bei phonematischer Bedingung zu einer Veränderung der Aktivität im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2. Bei Visit 1 waren beide Seiten nahezu gleich aktiv. Bei Visit 2 war die Aktivität der rechten Hemisphäre geringer als zuvor und die Aktivität der linken Hemisphäre blieb unverändert. Eine ähnliche neuronale Reaktion konnte bei semantischer Bedingung jedoch nicht gefunden werden. Ergebnisse aus anderen Studien zeigten einen Effekt der sogenannten Links-Lateralisierung. Hierbei handelt es sich um eine stärkere Aktivität der linken Hemisphäre [72-74]. Im Vergleich zeigten Gesunde eine höhere Aktivität der linken Hemisphäre als Adipöse, das heißt bei Adipositaspatienten konnte eine Lateralisierung hinsichtlich einer Hemisphäre nicht beobachtet werden [68]. Jedoch ist zu erwähnen, dass Untersuchungen von Kahlaoui und Kollegen weder eine Lateralisierung bei gesunden jungen Erwachsenen, noch bei älteren Erwachsenen, sondern vielmehr eine bilaterale Aktivierung fanden [79].

Die Entwicklung einer Links-Lateralisierung in Bezug auf eine Gewichtsreduzierung bleibt also weiter zu untersuchen und kann hier nicht eindeutig geklärt werden, da in dieser Arbeit keine Reduzierung des Körpergewichtes unter dem multimodalen Therapiekonzept beobachtet werden konnte. Ob sich ein positiver Lateralisierungsindex der dominanten linken Hemisphäre nach erfolgreicher Therapie der Adipositas einstellt, sollen zukünftige Daten der WAS zeigen. Somit wird deutlich, dass bislang vergleichbare Daten, um die oben beschriebenen Ergebnisse einordnen und analysieren zu können, fehlen.

Bereits in der Literatur von Cabeza beschrieben, ist das sogenannte HAROLD-Modell (Hemispheric asymmetry reduction in older adults) [80]. Dieses erklärt die Aktivierungsform bei Älteren so, dass sich die Links-Lateralisierung im Alter zu einem bilateralen frontalen Aktivierungsmuster über beide Hemisphären mit dadurch gleichbleibenden kognitiven Fähigkeiten entwickelt. Dies kann also als eine Art Kompensationsmechanismus verstanden werden, indem nicht nur die linke, sondern auch entsprechende Regionen der rechten Hemisphäre genutzt werden. Dieses Modell wurde auch im Hinblick auf Adipositas diskutiert, da bei adipösen Patienten wie bei älteren Patienten keine Lateralisierung festgestellt wurde [68]. Ob und inwiefern sich diese bilaterale frontale Aktivierung nach erfolgreicher Therapie der Adipositas hin zu einer altersentsprechenden Links-Lateralisierung möglicherweise zurückbildet, kann im Rahmen dieser Arbeit noch nicht beantwortet werden, da die Patienten keine adäquate Gewichtsreduktion erzielten.

Das CRUNCH-Modell (Compensation related utilization of neural circuits hypothesis) besagt, dass bei zunehmend stärkerer Belastung durch Aufgaben generell mehr kortikale Strukturen beansprucht werden. Es wird daher vermutet, dass bei Älteren schneller eine Art Überaktivierung bei leichten Aufgaben erfolgt, um diese korrekt bearbeiten zu können. Somit wird deutlich, dass das Gehirn bei Älteren mehr leisten muss, um die gleichen Leistungen zu erzielen. Auch dies wird als eine Form der Kompensation sowohl bei Älteren, als auch bei adipösen Patienten diskutiert [68, 128]. Auch dieser Kompensationsmechanismus kann in dieser Arbeit, aufgrund der nicht erfolgten Gewichtsreduktion, noch nicht überprüft werden. Er kann jedoch im weiteren Verlauf der WAS mit möglichen Vergleichsdaten analysiert werden.

Die Korrelationen der fNIRS-Daten mit den Therapievariablen werden im Folgenden genauer diskutiert.

4.2.2 Verhaltensdaten

Um die Ergebnisse des VFT zu bewerten, wurde die Anzahl genannter Begriffe pro Aufgabenteil bestimmt. Es zeigte sich, dass für die semantische Bedingung in beiden Visits mehr Begriffe genannt wurden, als für die phonematische. Dass generell bessere Ergebnisse für die Anzahl der genannten Begriffe in semantischer Bedingung erzielt werden, ist aus vorigen Studien von Tupak und Kollegen bekannt [73]. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nicht und auch die erzielten Ergebnisse verbesserten sich im Verlauf nicht. Sowohl bei phonematischer, als auch bei semantischer Bedingung und auch bei der Kontrollaufgabe blieb die Anzahl der genannten Begriffe bei Visit 1 und Visit 2 nahezu gleich. Dies zeigt einerseits, dass die Patienten unter dem multimodalen Therapiekonzept keine kognitive Verbesserung erlangten und andererseits, dass der VFT eine sinnvolle Messmethode ist, da hiermit deutlich wird, dass er nicht erlernt wurde und nur deshalb bessere Ergebnisse erzielt wurden. Ebenfalls positiv lässt sich erwähnen, dass mit Hilfe des multimodalen Therapiekonzeptes gewährleistet ist, dass alle Patienten auf einem ähnlichen Ausgangsniveau sind und dadurch der weitere Verlauf der Würzburger-Adipositas-Studie objektiv analysiert werden kann. Die konservativen Therapiemöglichkeiten sind demnach bei den Patienten ausgeschöpft. Da sich in der Kontrollaufgabe keine Veränderungen des Ergebnisses im Verlauf zeigte, lässt sich schlussfolgern, dass die Patienten gut instruiert wurden, die Wochentage langsam aufzuzählen und, dass hierdurch ein guter Vergleichswert gezogen werden konnte.

Bei der Untersuchung der Lebensqualität der Patienten innerhalb des ersten Studienjahres der WAS zeigte sich beim Beck-Depressions-Inventar, dass die Patienten weniger depressiv wurden. Aus Studien von Kivimaki und Kollegen geht bereits hervor, dass Depression in einem engen Zusammenhang mit Adipositas steht. Es wurde gezeigt, dass mentale Erkrankungen ein signifikanter Risikofaktor für eine Adipositas ist und somit Depression zu Übergewicht führen kann [129].

Dass die Patienten von Visit 1 zu Visit 2 einen positiven Therapieerfolg in Bezug auf depressive Stimmung erzielten, kann dadurch erklärt werden, dass sie sich im Therapiekonzept wohl gefühlt haben und die Teilnahme an der WAS ihnen neue Hoffnung gemacht hat. Auch die enge und konsequente Betreuung kann hier einen positiven Effekt gehabt haben. Zusätzlich dazu kann der Zeitfaktor eine Rolle spielen, da sich das multimodale Konzept über ein Jahr erstreckt und somit einen adäquaten Therapiezeitraum ausschöpft.

Krause und Kollegen gingen in ihren Studien der Frage nach, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Adipositas und gesundheitsbezogener Lebensqualität im Jugendalter besteht und inwiefern dieser Zusammenhang vom Sozialstatus und von der Schulbildung abhängt. Insgesamt konnte in ihren Ergebnissen gezeigt werden, dass adipöse Jugendliche in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigt sind und diese weitgehend unabhängig vom Sozialstatus und der Schulbildung ist [130].

Die Untersuchung des multimodalen Therapiekonzeptes hinsichtlich Depressivität ergibt interessante und in der Literatur noch nicht beschriebene neue Erkenntnisse über die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Dies ist ein wichtiger Schritt für eine effektive Behandlung und die weitere Therapieführung. Barnow und Kollegen zeigten in ihrer multimodalen Interventionsstudie, dass adipöse Kinder und Jugendliche nach einem Jahr Schulung ein höheres Selbstbewusstsein aufwiesen und von ihren Eltern als mit weniger emotionalen und Verhaltensproblemen belastet bewertet wurden [131].

Obwohl der Fragebogen PHQ-9 ebenfalls zur Bestimmung der Depressivität gut geeignet ist, kann hierbei kein signifikanter Effekt gefunden werden. Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Analyse des SF-36 gesehen. Warum trotz adäquater Eignung der PHQ-9 keine signifikanten Ergebnisse lieferte, kann damit erklärt werden, dass er weniger Fragen als der BDI abdeckt und dadurch ein nicht so großes Verhältnis der Versuchsteilnehmer mit der Schwere der Depression kategorisiert.

4.2.3 Biologische Parameter

Die Werte der biologischen Parameter blieben im ersten Studienjahr der Würzburger-Adipositas-Studie nahezu unverändert und es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Der BMI nahm von 49, 2 auf 50,2 leicht zu. Diese Ergebnisse deckten sich mit anderen Studien, die nur einen mäßigen Therapieerfolg bei morbid adipösen Patienten aufzeigten [132]. Weitere Studien legten nahe, dass wir uns im Rahmen der WAS mit einem Patientenkollektiv beschäftigen bei dem die Therapie hinsichtlich des multimodalen Konzeptes ausgeschöpft zu sein scheint und dies in dieser Arbeit weiter bestätigt wurde. So weist die Literatur bei weniger adipösen Patienten durchaus positive Therapieerfolge auf [133, 134].

Die Gehstrecke blieb nahezu gleich, genauso wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Die Cholesterinwerte zeigten keine Veränderungen und auch die Glukose- und Hämoglobinwerte wiesen keine signifikanten Effekte auf. Es ist bei der Untersuchung der biologischen Parameter darauf zu achten, dass diese nur innerhalb des ersten Studienjahres der WAS betrachtet wurden. Ziel war es hierbei alle konservativen Therapiemöglichkeiten auszuschöpfen und die Patienten auf ein bestmöglich vergleichbares Ausgangsniveau zu bringen, um diese dann unter weiteren Therapiekonzepten zu untersuchen. Ein hoher Therapieerfolg in Bezug auf Laborparameter war daher nicht zu erwarten und soll im weiteren Verlauf der WAS untersucht werden.

4.3 Korrelation der fNIRS-Daten mit Therapievariablen

Bei der Auswertung der Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen neuronaler Oxygenierung und den Therapievariablen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass je stärker der BDI abnahm, desto größer war die Zunahme der Links-Lateralisierung von Visit 1 zu Visit 2 bei semantischer Bedingung für HHb. Anzumerken ist, dass die Korrelation vermutlich von Ausreißern getragen wird. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass ein Ausschluss dieser möglichen Ausreißer bei einer relativ kleinen Untersuchungsgruppe nicht sinnvoll ist und diese dadurch nur weiter verringert wird. Außerdem ist zu beachten, dass es sich bei den Patienten um sehr spezielle Patientenfälle handelt, für die es bislang keine passenden Vergleichswerte gibt.

Je stärker der BDI-Wert im Verlauf abnahm desto höher war die Aktivität im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2 für semantische Aufgaben bei oxyHb im frontotemporalen Kortex. Auch hierbei kann ein Ausreißer bemerkt werden, der jedoch ebenfalls aus den bereits genannten Gründen miteinbezogen bleiben kann. Außerdem decken sich diese Ergebnisse mit den folgenden. Es zeigte sich, dass je stärker der BDI im Verlauf abnahm, desto höher war die Aktivität von Visit 1 zu Visit 2 für phonematische Bedingungen für oxyHb im frontotemporalen Cortex. Somit ist auch hierbei ein tendenziell positiver Effekt zu erkennen, der im Verlauf der weiteren Würzburger Adipositas Studie betrachtet werden kann.

Je höher die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war, desto höher war die Links-Lateralisierung im Verlauf von Visit 1 zu Visit 2 bei semantischer Bedingung für oxyHb. Hierbei fielen ebenfalls mögliche Ausreißer auf, die ebenfalls nicht ausgeschlossen werden sollten, um diese im weiteren Verlauf der Würzburger Adipositas Studie überprüfen zu können.

4.4 Diskussion der Methoden

In der Würzburger Adipositas Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die an schweren körperlichen oder psychischen Erkrankungen leiden und bei deren Erkrankungen eine hohe Medikation indiziert ist. Die Stichprobe besteht aus 30 Patienten für Visit 1 und Visit 2. Hierbei wurde bestmöglich versucht, vergleichbare Patienten zu untersuchen, um Fehlerquellen zu minimieren, die bei der Untersuchung menschlicher Probanden entstehen können.

Bei den Patienten überwiegt allerdings deutlich der Anteil weiblicher Versuchsteilnehmer. Es wurden 27 weibliche und lediglich 3 männliche Patienten untersucht. Der Hauptteil der WAS-Teilnehmer ist weiblich, was sich auch in dieser Stichprobe wiederfinden lässt, obwohl die Geschlechterverteilung bei Adipositas generell ausgeglichen ist. Studien von Mensink und Kollegen zeigten sogar ein leicht erhöhtes Vorkommen der Adipositas bei Männern [135]. Anzumerken ist hierbei, dass nur Patienten mit einer Adipositas Grad II mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder Grad III oder mehr in die Studie eingeschlossen werden. Eine mögliche Erklärung, warum mehr Frauen als Männer an der WAS teilnehmen, kann sein, dass

Frauen durch Kinder und Familie oft zeitlich vergleichsweise flexibler sind, als berufstätige Männer und dadurch besser die zahlreichen Termine der Studie wahrnehmen können. Außerdem kann bei Männern ein geringeres Krankheitsbewusstsein oder zu großer Stolz eine seltenere Teilnahme an einer umfangreichen Studie erklären.

Studien von Torres und Kollegen zeigten bereits, dass die kognitive Leistung bezüglich des Geschlechtes Unterschiede aufweist. Hierbei wurde festgestellt, dass Frauen verbale und feinmotorische Aufgaben besser lösen können als männliche Probanden. Männer wiederum erzielten bei Aufgaben zur Messung visueller und räumlicher Leistungen bessere Ergebnisse. Unterschiede in den Fähigkeiten von Arbeitsgedächtnisleistungen zeigten sich in Bezug auf die Geschlechterverteilung nicht [136].

Generell schneiden Frauen offensichtlich beim VFT überwiegend besser ab, was sich in zahlreichen Studien zeigte [137, 138]. Außerdem fand man bei Frauen eine bilaterale Aktivierung mit effizienterer Performance [139]. Von einer Unterscheidung zwischen den Geschlechtern wurde bei dieser Arbeit abgesehen. Der Fokus soll in den Unterschieden der kognitiven Leistung und hinsichtlich des Therapieerfolges des multimodalen Konzeptes im Verlauf der WAS liegen.

Bei den Patienten überwiegt der Anteil derer, die kein Abitur absolvierten. Lediglich drei Patienten hatten Abitur, die übrigen machten einen Haupt- bzw. Realschulabschluss. Aus Studien ist bereits bekannt, dass das Bildungsniveau in Zusammenhang mit Adipositas stehen kann. So zeigten Kuntz und Kollegen, dass Menschen aus niedrigeren Einkommensgruppen eine erhöhte Chance haben, von Adipositas betroffen zu sein [140]. Da an der WAS hauptsächlich Patienten teilnehmen, die keinen höheren Schulabschluss erlangten, spiegeln sich diese Ergebnisse auch in unserer Studie wider.

Als einziges Paradigma wurde der Verbal-Fluency-Test für die fNIRS-Daten gewählt. Der Test basiert auf einer phonematischen und einer semantischen Bedingung, die eventuell verschiedene Großhirnrindenstrukturen aktivieren und auf einer Kontrollaufgabe. Studien zeigten, dass die semantische Wortgenerierung in temporalen Bereichen und phonematische Wortbildung in frontalen Teilen zu finden ist [73, 75]. In der vorliegenden Arbeit wurden

dementsprechend frontale und temporale Roi's verwendet, um die erwartete Aktivierung durch den VFT zu untersuchen. Ziel war es hierbei mögliche Unterschiede im Aktivierungsmuster im Verlauf der WAS von Visit 1 zu Visit 2 zu finden und Rückschlüsse auf Therapievariablen schließen zu können.

Die funktionelle Nah-Infrarotspektroskopie ist eine angesehene und häufig verwendete Methode zur Messung neuronaler Aktivität [141]. Besonderer Vorteil dieser Methode ist, dass sie für den Patienten sehr schonend ist und somit bei einer Vielzahl von Erkrankungen Anwendung finden kann. Die Anlegung des Probe-Sets erfolgt auf dem Kopf, um die Aktivierung der entsprechenden präfrontalen Regionen zu messen. Ziel hierbei ist es exekutive Leistungen mittels Aufgaben zu untersuchen. Bei der fNIRS lassen sich präzise Ergebnisse erzielen und durch die gute zeitliche Auflösung dynamische Prozesse lokal zuordnen. Wenn das Probe-Set nicht exakt entsprechend dem 10 – 20 EEG-System positioniert ist, können jedoch Fehler und Ungenauigkeiten bei der Messung entstehen. Teilweise eingeschränkt wird die fNIRS jedoch durch ihre geringe Eindringtiefe [119]. Da die Methode auf Infrarotlicht basiert, werden die Strahlen beim Durchdringen von Gewebe absorbiert und gestreut, was zu einer Abschwächung des Lichtes führt. Dadurch können tiefergelegene Strukturen jenseits des Kortex nur schwer bzw. nicht mehr erreicht werden. Dafür eignen sich dreidimensionale Untersuchungsmethoden wie die fMRT oder PET deutlich besser, da sie eine höhere räumliche Auflösung besitzen. Bei der WAS werden deshalb zusätzlich zur fNIRS Patienten bei entsprechender Eignung mittels fMRT untersucht, um auch tiefer gelegene Strukturen des Gehirns in Bezug auf Adipositas erforschen zu können. Eine fMRT-Studie untersuchte bereits das Inhibitionsverhalten von adipösen Probanden. Hierbei wurden sowohl adipösen als auch normalgewichtigen Probanden Bilder von Lebensmitteln gezeigt und diese aufgefordert, ihr Essverlangen zu unterdrücken, die Bilder passiv zu bewerten oder sich vorzustellen das Abgebildete zu essen. Es wurde überraschenderweise eine weitgehend intakte frontale Inhibition bei den adipösen Probanden gefunden. Jedoch zeigten sich weniger Aktivierung in tiefer gelegenen Bereichen wie den Basalganglien, Veränderungen des Belohnungssystems und homöostatischer Vorgänge [142].

Bewegungsartefakte sind bei allen Bildgebungen zu beachten und können die Ergebnisse verfälschen. Die fNIRS ist für diese jedoch weniger anfällig, als die fMRT und die Auswirkungen sind geringer.

Es können zudem leichte Störungen durch extrakranielle Signale wie z. B. Herzschlag oder hoher Blutdruck entstehen. Auch können durch subkutane Gefäße in Stirn- und Schläfenbereich die Lichtstrahlen absorbiert und gestreut werden und somit die Messgenauigkeit der präfrontalen Aktivität beeinflusst werden. Um diese Faktoren zu minimieren, haben Haeussinger und Kollegen Filtermethoden angewandt, um die durch Aufgaben evozierte präfrontale Aktivität genauer messen zu können. Diese Filter sollen die Signale der Hautdurchblutung während der fNIRS korrigieren. Es zeigte sich, dass diese Faktoren durch die Filteranwendung deutlich reduziert wurden und die korrigierten fNIRS-Daten den simultan aufgezeichneten fMRT-Daten deutlich besser entsprachen [143].

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Datenanalyse auf diese Filtermethoden von Haeussinger und Kollegen verzichtet, da diese bisher nur bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (n-back Task) untersucht wurden. Ob diese Filtermethoden für die generelle Messung präfrontaler Aktivität mittels fNIRS geeignet sind, soll durch weitere Studien untersucht werden.

Verglichen mit der Elektroenzephalographie [85], die ebenfalls sehr schonend für den Probanden ist und häufig Anwendung findet, bietet die fNIRS in Bezug auf die Auflösung ähnlich gute Ergebnisse und hat hinsichtlich dynamischer Veränderungen als hämodynamische Methode eventuell leichte Vorteile.

4.5 Ausblick

Die Untersuchung der Effektivität des multimodalen Therapiekonzeptes hinsichtlich Adipositas gibt wichtige Einblicke in die Komplexität der Erkrankung und die damit verbundene Schwierigkeit in der Behandlung. Nach erfolgreichem Durchlaufen des multimodalen Konzeptes ist der weitere Verlauf der Würzburger Adipositas Studie in Visit 2 bis 5 notwendig, um eine optimale Therapieform finden zu können. In dieser Arbeit können nur Tendenzen über die Effektivität des multimodalen Therapiekonzeptes gefunden werden. Die

Ergebnisse über die Auswirkung des multimodalen Therapiekonzeptes hinsichtlich Depressivität geben interessante, in der Literatur noch nicht beschriebene Erkenntnisse und werden im folgenden Verlauf der Würzburger Adipositas Studie weiter untersucht.

Welche Therapieform insgesamt, Lifestyle-Intervention vs. Bariatrische Chirurgie, am erfolgreichsten ist und welche kognitiven Verbesserungen durch eine adäquate Gewichtsreduktion erzielt werden können, werden die zukünftigen Daten der Würzburger Adipositas Studie aufzeigen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Messung kognitiver Leistungsfähigkeit von Adipositaspatienten, die in der Würzburger Adipositas Studie innerhalb des ersten Studienjahres mit dem multimodalen Konzept behandelt wurden und analysiert den Therapieerfolg der Behandlung in dieser Zeit. Die Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte mittels neuropsychologischer Testaufgaben, wie dem Verbal-Fluency-Test. Als bildgebendes Verfahren diente die funktionelle Nah- Infrarotspektroskopie, die Konzentrationsänderungen der Parameter oxyHb und HHb analysiert. Hierfür wurde als Hirnstruktur der präfrontale Kortex betrachtet, der für exekutive Funktionen eine wichtige Rolle spielt. Zusätzlich zu dieser bildgebenden Untersuchung wurden Daten für den Therapieerfolg mit Hilfe von biologischen Parametern, wie BMI, Gehstrecke, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Cholesterin, Glukose, Hämoglobin und Gesundheitsfragebögen, wie Beck-Depressions-Inventar, Patient-Health-Questionnaire und Short-Form-36 erhoben. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung des Therapieerfolges hinsichtlich des multimodalen Konzeptes, das aus Ernährungs- Bewegungs- und Verhaltenstherapie besteht und im ersten Jahr der Würzburger Adipositas Studie Anwendung findet. Es wird die Frage gestellt, ob Patienten nach dem ersten Studienjahr bessere kognitive Leistungen erzielen und hinsichtlich der biologischen Parameter besser abschneiden als zuvor.

Die Methodik der fNIRS zur Erfassung präfrontaler Aktivität bei adipösen Patienten ist bislang kaum untersucht worden und soll daher neue Erkenntnisse

liefern. Die Überprüfung der Effektivität des multimodalen Konzeptes hinsichtlich verbesserter Hirnaktivität und Verbesserung der Lebensqualität sind in der Literatur kaum beschrieben und stellen zu untersuchende Punkte dar. Die Patienten wurden in der Würzburger Adipositas Studie mit dem multimodalen Therapiekonzept im ersten Studienjahr behandelt und zu jedem Visit untersucht. Es wurden die Daten von jeweils 30 Patienten zu Visit 1 und 2 gemessen.

Für die Ergebnisse auf Verhaltensebene wurde der Verbal-Fluency-Test ausgewertet. Hierbei zeigte sich unter der Therapie mit dem multimodalen Konzept keine signifikante Verbesserung in Bezug auf die kognitive Leistung der Patienten. Die Untersuchung der Lebensqualität im Verlauf des ersten Studienjahres ergab, dass die Patienten weniger depressiv wurden. Dies spiegeln die Daten des Beck-Depressions-Inventars wider. Die Überprüfung des Therapieerfolges des multimodalen Konzeptes hinsichtlich Depressivität liefert neue Erkenntnisse und bestätigt einen positiven Effekt. Somit können Tendenzen für einen guten Anlauf der Therapie mit Hilfe des multimodalen Konzeptes gegeben werden, die im weiteren Verlauf der Studie untersucht werden. Die Ergebnisse der biologischen Parameter blieben im ersten Studienjahr nahezu unverändert und eine Gewichtsreduktion konnte nicht festgestellt werden. Für die Korrelation der fNIRS-Daten mit den Therapievariablen können lediglich Tendenzen geäußert werden, die im weiteren Verlauf der Studie überprüft werden können. Hierbei zeigte sich tendenziell, dass die Patienten im Verlauf weniger depressiv, gemessen am BDI, wurden und eine Links-Lateralisierung bei semantischer Bedingung für HHb gefunden wurde. Ebenfalls kann eine positive Tendenz für die frontotemporale Kortexaktivität für die semantische Bedingung bei oxyHb im Hinblick auf Verbesserung der Depressivität geäußert werden. Auch die Aktivität im frontotemporalen Kortex bei phonematischer Bedingung für oxyHb nahm bei Verbesserung der Lebensqualität tendenziell zu. Die Verbesserung der linksventrikulären Ejektion hatte einen tendenziell positiven Effekt auf die Links-Lateralisierung bei semantischer Bedingung für oxyHb.

Die Ergebnisse spiegeln somit die Komplexität der Erkrankung wider und die damit verbundene Schwierigkeit in der Behandlung der Adipositas. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich bei Therapie mit dem

multimodalen Konzept keine signifikante Verbesserung in Bezug auf die kognitive Leistung der Patienten zeigte und die biologischen Parameter keinen Therapieerfolg erkennen lassen. Eine positive Tendenz kann jedoch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten gefunden werden und diese kann im weiteren Verlauf der Würzburger Adipositas Studie untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
2. Herold, G., *Innere Medizin.* 2012.
3. Nieto-Garcia, F.J., T.L. Bush, and P.M. Keyl, *Body mass definitions of obesity: sensitivity and specificity using self-reported weight and height.* Epidemiology, 1990. **1**(2): p. 146-52.
4. Micozzi, M.S., et al., *Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and women in NHANES I and II.* Am J Clin Nutr, 1986. **44**(6): p. 725-31.
5. Spyckerelle, Y., et al., *Adiposity indices and clinical opinion.* Ann Hum Biol, 1988. **15**(1): p. 45-54.
6. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients.* BMJ, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
7. Statistisches Bundesamt, *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpergröße der Bevölkerung.* 2009.
8. Berg A., B.S., Colombo-Benkmann M., Ellrott T., Hauner H., Heintze C., Kanthak U., Kunze D., Stefan N., Teufel M., Wabitsch M., Wirth A., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“.* 2. Auflage (1. Aktualisierung, 2011-2014): Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V., 2014.
9. Kurth, B.M. and A. Schaffrath Rosario, *[The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)].* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 736-43.
10. Brandt, S., et al., *[School-based obesity prevention. How can it be realized?].* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2010. **53**(2): p. 207-20.
11. Knoll, K., *Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland.* 2010.
12. von Lengerke, T., P. Reitmeir, and J. John, *[Direct medical costs of (severe) obesity: a bottom-up assessment of over- vs. normal-weight adults in the KORA-study region (Augsburg, Germany)].* Gesundheitswesen, 2006. **68**(2): p. 110-5.
13. van Duijvenbode, D.C., et al., *The relationship between overweight and obesity, and sick leave: a systematic review.* Int J Obes (Lond), 2009. **33**(8): p. 807-16.
14. Bray, G.A., *Obesity: the disease.* J Med Chem, 2006. **49**(14): p. 4001-7.
15. Tounian, P., *[Childhood obesity: a new vision].* Bull Acad Natl Med, 2009. **193**(6): p. 1243-54; discussion 1254-7.
16. Levin, B.E., *Why some of us get fat and what we can do about it.* J Physiol, 2007. **583**(Pt 2): p. 425-30.
17. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International*

- Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009. 120(16): p. 1640-5.*
18. Kahn, R., et al., *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2005. 28(9): p. 2289-304.*
 19. Paulweber, B., et al., *A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Horm Metab Res, 2010. 42 Suppl 1: p. S3-36.*
 20. Liberopoulos, E.N., D.P. Mikhailidis, and M.S. Elisaf, *Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. Obes Rev, 2005. 6(4): p. 283-96.*
 21. Assmann, G., H. Schulte, and P. Cullen, *New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). Eur J Med Res, 1997. 2(6): p. 237-42.*
 22. Kuczmarski, R.J., et al., *Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. Jama, 1994. 272(3): p. 205-11.*
 23. Benecke, A. and H. Vogel, *Themenheft 16 "Übergewicht und Adipositas" - Überarbeitete Auflage 2005. 2003, Robert Koch-Institut.*
 24. Colditz, G.A., et al., *Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol, 1990. 132(3): p. 501-13.*
 25. Herpertz, S., *[Obesity is more than an eating disorder--the multidimensional perspective of a pandemic]. Z Psychosom Med Psychother, 2008. 54(1): p. 4-31.*
 26. Baumeister, H. and M. Harter, *Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. Int J Obes (Lond), 2007. 31(7): p. 1155-64.*
 27. Hilbert, A., W. Rief, and E. Braehler, *Stigmatizing attitudes toward obesity in a representative population-based sample. Obesity (Silver Spring), 2008. 16(7): p. 1529-34.*
 28. Sikorski, C., et al., *The stigma of obesity in the general public and its implications for public health - a systematic review. BMC Public Health, 2011. 11: p. 661.*
 29. Giel, K.E., et al., *Weight bias in work settings - a qualitative review. Obes Facts, 2010. 3(1): p. 33-40.*
 30. McElroy, S.L., et al., *Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. J Clin Psychiatry, 2004. 65(5): p. 634-51, quiz 730.*
 31. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med, 2010. 363(23): p. 2211-9.*
 32. Bender, R., et al., *Effect of age on excess mortality in obesity. Jama, 1999. 281(16): p. 1498-504.*
 33. Saris, W.H., et al., *How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. Obes Rev, 2003. 4(2): p. 101-14.*
 34. Sodlerlund, A., A. Fischer, and T. Johansson, *Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review. Perspect Public Health, 2009. 129(3): p. 132-42.*
 35. Wu, T., et al., *Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. Obes Rev, 2009. 10(3): p. 313-23.*

36. Jolly, K., et al., *Comparison of range of commercial or primary care led weight reduction programmes with minimal intervention control for weight loss in obesity: lighten Up randomised controlled trial*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d6500.
37. Van Gaal, L.F., et al., *Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study*. *Lancet*, 2005. **365**(9468): p. 1389-97.
38. Adams, T.D., et al., *Long-term mortality after gastric bypass surgery*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(8): p. 753-61.
39. Sjostrom, L., et al., *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(8): p. 741-52.
40. O'Brien, P.E., W.A. Brown, and J.B. Dixon, *Obesity, weight loss and bariatric surgery*. *Med J Aust*, 2005. **183**(6): p. 310-4.
41. Gunstad, J., et al., *Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults*. *Compr Psychiatry*, 2007. **48**(1): p. 57-61.
42. Benito-Leon, J., et al., *Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES)*. *Eur J Neurol*, 2013. **20**(6): p. 899-906, e76-7.
43. Kubesch, S., *Exekutive Funktionen und Selbstregulation: Neurowissenschaftliche Grundlagen und Transfer in die pädagogische Praxis*. 2014: Huber Hans.
44. Diamond, A., *Executive functions*. *Annu Rev Psychol*, 2013. **64**: p. 135-68.
45. Ulfig, N., *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. 2008: Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
46. Fuster, J.M., *The prefrontal cortex--an update: time is of the essence*. *Neuron*, 2001. **30**(2): p. 319-33.
47. Volkow, N.D., et al., *Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors*. *Neuroimage*, 2008. **42**(4): p. 1537-43.
48. Goldenberg, G., *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*. 2007: Urban & Fischer, Elsevier GmbH, München, Jena.
49. Sachs, G.V., H.P., *Neurokognition und Affektregulierung bei schizophrenen Psychosen*. 2013: Schattauer.
50. Davids, S., et al., *Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli*. *Int J Obes (Lond)*, 2010. **34**(1): p. 94-104.
51. Guerrieri, R., C. Nederkoorn, and A. Jansen, *The interaction between impulsivity and a varied food environment: its influence on food intake and overweight*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(4): p. 708-14.
52. Loftus, A.M., et al., *The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults*. *Brain Behav*, 2015. **5**(5): p. e00332.
53. Shao, Z., et al., *What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults*. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 772.
54. Dickins, D.W., et al., *An fMRI study of stimulus equivalence*. *Neuroreport*, 2001. **12**(2): p. 405-11.
55. Gaillard, W.D., et al., *Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults*. *Neurology*, 2000. **54**(1): p. 180-5.
56. Posner, M.I., et al., *An approach to the psychobiology of personality disorders*. *Dev Psychopathol*, 2003. **15**(4): p. 1093-106.

57. Keefe, R.S., et al., *A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis*. Schizophr Res, 2006. **88**(1-3): p. 26-35.
58. Hampel, P.P., F.; Desman C., *Exekutive Funktionen bei Jungen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*. Hogrefe Verlag Göttingen, 2009.
59. Beutel, M.E., et al., *[Attention and executive functions in patients with severe obesity. A controlled study using the Attention Network Test]*. Nervenarzt, 2006. **77**(11): p. 1323-4, 1326-31.
60. Blanco-Gomez, A., et al., *Being overweight or obese is associated with inhibition control in children from six to ten years of age*. Acta Paediatr, 2015. **104**(6): p. 619-25.
61. Batterink, L., S. Yokum, and E. Stice, *Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study*. Neuroimage, 2010. **52**(4): p. 1696-703.
62. Volkow, N.D., et al., *Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(1): p. 60-5.
63. Le, D.S., et al., *Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(4): p. 725-31.
64. Le, D.S., et al., *Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 573-9.
65. Goldman, R.L., et al., *Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(11): p. 2189-96.
66. Willette, A.A. and D. Kapogiannis, *Does the brain shrink as the waist expands?* Ageing Res Rev, 2015. **20**: p. 86-97.
67. Kesse-Guyot, E., et al., *Overall and abdominal adiposity in midlife and subsequent cognitive function*. J Nutr Health Aging, 2015. **19**(2): p. 183-9.
68. Schuler, F., *Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen Gesunden und Adipositaspatienten anhand des Verbal-Fluency-Tests*. 2015, Universität Würzburg: Deutsche Nationalbibliothek.
69. Herrmann, M.J., A.C. Ehlis, and A.J. Fallgatter, *Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy*. Brain Res Bull, 2003. **61**(1): p. 51-6.
70. Kameyama, M., et al., *Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study*. Neuroimage, 2004. **22**(4): p. 1715-21.
71. Fallgatter, A.J., et al., *[Near-infrared spectroscopy in psychiatry]*. Nervenarzt, 2004. **75**(9): p. 911-6.
72. Schecklmann, M., et al., *Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency*. Neuroimage, 2008. **43**(1): p. 147-55.
73. Tupak, S.V., et al., *Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency*. Neuropsychologia, 2012. **50**(7): p. 1565-9.
74. Herrmann, M.J., et al., *Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender*. Neurobiol Aging, 2006. **27**(6): p. 888-94.

75. Kubota, Y., et al., *Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study*. Schizophr Res, 2005. **77**(1): p. 65-73.
76. Ehlis, A.C., et al., *Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy*. Psychiatry Res, 2007. **156**(1): p. 1-13.
77. Hock, C., et al., *Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study*. J Cereb Blood Flow Metab, 1995. **15**(6): p. 1103-8.
78. Schroeter, M.L., et al., *Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy*. Neuroimage, 2003. **19**(3): p. 555-64.
79. Kahlaoui, K., et al., *Contribution of NIRS to the study of prefrontal cortex for verbal fluency in aging*. Brain Lang, 2012. **121**(2): p. 164-73.
80. Cabeza, R., *Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model*. Psychol Aging, 2002. **17**(1): p. 85-100.
81. Kinou, M., et al., *Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression*. Schizophr Res, 2013. **150**(2-3): p. 459-67.
82. Mikawa, W., et al., *Left temporal activation associated with depression severity during a verbal fluency task in patients with bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study*. J Affect Disord, 2015. **173**: p. 193-200.
83. Nishimura, Y., et al., *Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2015. **17**(2): p. 172-83.
84. Hitachi Medical System Europe 1994, 2017. Available from: <http://www.hitachi-medical-systems.eu/products-and-services/optical-topography/etg-4000.html>.
85. Heeger, D.J. and D. Ress, *What does fMRI tell us about neuronal activity?* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(2): p. 142-51.
86. Klem, G.H., et al., *The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999. **52**: p. 3-6.
87. Okamoto, M., et al., *Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping*. Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 99-111.
88. Rothmund, Y., et al., *Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals*. Neuroimage, 2007. **37**(2): p. 410-21.
89. Carnell, S., et al., *Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions*. Obes Rev, 2012. **13**(1): p. 43-56.
90. Shibuya-Tayoshi, S., et al., *Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy*. Psychiatry Clin Neurosci, 2007. **61**(6): p. 616-21.
91. Muller, L.D., et al., *Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: a functional near-infrared spectroscopy study*. Neuropsychologia, 2014. **56**: p. 271-9.

92. Lehrl, S., *Intelligenztest MWT-B*. 1977: PeriMed Verlag Dr. med. Straube Erlangen.
93. von Cramon, D.Z., J., *Neuropsychologische Rehabilitation: Grundlagen - Diagnostik - Behandlungsverfahren*. 1988: Springer-Verlag Berlin - Heidelberg.
94. Bäuml, G., *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop*. 1985: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen Toronto Zürich.
95. Goyen, M., *Echte Ganzkörper-MRT: Voraussetzung, Indikation, Perspektiven*. 2006: ABW Wissenschaftsverlag Berlin.
96. Perrey, S., *Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise*. *Methods*, 2008. **45**(4): p. 289-99.
97. *Stanford Medicine*. 2017; Available from: http://cibsr.stanford.edu/NIRS_Lab.html.
98. Obrig, H. and A. Villringer, *Beyond the visible--imaging the human brain with light*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003. **23**(1): p. 1-18.
99. Logothetis, N.K. and B.A. Wandell, *Interpreting the BOLD signal*. *Annu Rev Physiol*, 2004. **66**: p. 735-69.
100. Buxton, R.B., et al., *Modeling the hemodynamic response to brain activation*. *Neuroimage*, 2004. **23 Suppl 1**: p. S220-33.
101. Jobsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. *Science*, 1977. **198**(4323): p. 1264-7.
102. Minagawa-Kawai, Y., et al., *Assessing cerebral representations of short and long vowel categories by NIRS*. *Neuroreport*, 2002. **13**(5): p. 581-4.
103. Maki, A., et al., *Visualizing human motor activity by using non-invasive optical topography*. *Front Med Biol Eng*, 1996. **7**(4): p. 285-97.
104. Kato, T., et al., *Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993. **13**(3): p. 516-20.
105. Jaszewski, G., et al., *Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy*. *Neuroimage*, 2003. **20**(1): p. 479-88.
106. Ferrari, M., L. Mottola, and V. Quaresima, *Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy*. *Can J Appl Physiol*, 2004. **29**(4): p. 463-87.
107. Huppert, T.J., et al., *A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans*. *Neuroimage*, 2006. **29**(2): p. 368-82.
108. Kennan, R.P., et al., *Simultaneous recording of event-related auditory oddball response using transcranial near infrared optical topography and surface EEG*. *Neuroimage*, 2002. **16**(3 Pt 1): p. 587-92.
109. Scheeren, T.W., P. Schober, and L.A. Schwarte, *Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications*. *J Clin Monit Comput*, 2012. **26**(4): p. 279-87.
110. Jahn, A., *Zerebrale Nahinfrarotspektroskopie bei Neugeborenen : Eine Untersuchung mit dem "CRITIKON 2020 Cerebral RedOx Monitor"* *Nearinfrared spectroscopy in newborn infants: A study with the "CRITIKON 2020 Cerebral RedOx Monitor"*. 2003.

111. Fallgatter, A.J., et al., *Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy*. Brain Res Cogn Brain Res, 1997. **6**(1): p. 67-72.
112. Herrmann, M.J., et al., *Reduced prefrontal oxygenation in Alzheimer disease during verbal fluency tasks*. Am J Geriatr Psychiatry, 2008. **16**(2): p. 125-35.
113. Albert, M.S., et al., *Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests*. J Int Neuropsychol Soc, 2001. **7**(5): p. 631-9.
114. Maidan, I., et al., *Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures*. J Neurol, 2015. **262**(4): p. 899-908.
115. Murata, Y., et al., *Changes in cerebral blood oxygenation induced by deep brain stimulation: study by near-infrared spectroscopy (NIRS)*. Keio J Med, 2000. **49 Suppl 1**: p. A61-3.
116. Matsuo, K., et al., *Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000. **12**(4): p. 465-71.
117. Noda, T., et al., *Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study*. J Psychiatr Res, 2012. **46**(7): p. 905-12.
118. Usami, M., et al., *Near infrared spectroscopy study of the frontopolar hemodynamic response and depressive mood in children with major depressive disorder: a pilot study*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86290.
119. Hoshi, Y., *Functional near-infrared spectroscopy: potential and limitations in neuroimaging studies*. Int Rev Neurobiol, 2005. **66**: p. 237-66.
120. Boas, D.A., A.M. Dale, and M.A. Franceschini, *Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S275-88.
121. Rothenberger, A., *EEg und evozierte Potentiale im Kindes- und Jugendalter*. 1987: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
122. Troyer, A.K., et al., *Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions*. Neuropsychologia, 1998. **36**(6): p. 499-504.
123. Schecklmann, M., et al., *Influence of muscle activity on brain oxygenation during verbal fluency assessed with functional near-infrared spectroscopy*. Neuroscience, 2010. **171**(2): p. 434-42.
124. Cuenod, C.A., et al., *Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment*. Neurology, 1995. **45**(10): p. 1821-7.
125. Bullinger, M., *German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project*. International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med, 1995. **41**(10): p. 1359-66.
126. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. J Gen Intern Med, 2001. **16**(9): p. 606-13.
127. Titov, N., et al., *Psychometric comparison of the PHQ-9 and BDI-II for measuring response during treatment of depression*. Cogn Behav Ther, 2011. **40**(2): p. 126-36.
128. Reuter-Lorenz, P.A.C., A., *Neurocognitive aging and the compensation hypothesis*. Current Directions in Psychological Science, 2008.

129. Kivimaki, M., et al., *Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study*. *Bmj*, 2009. **339**: p. b3765.
130. Krause, L., et al., *[Health-related quality of life of overweight and obese adolescents: what differences can be seen by socio-economic status and education?]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. **57**(4): p. 445-54.
131. Barnow, S., et al., *[Obesity in childhood and adolescence--first results of a multimodal intervention study in Mecklenburg-Vorpommern]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2003. **53**(1): p. 7-14.
132. Runkel, N., *Adipositas - Therapie im Umbruch*. Lege Artis, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2014.
133. Kassner, U.D., J.; Giannokidou-Jordan, E.; Riedl, A.; Klapp, B.; Steinhagen, E., *Ergebnisse eines multimodalen Programms der Integrierten Versorgung zur Behandlung von Adipositas*. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie - Georg Thieme Verlag Stuttgart*, 2011.
134. Bischoff, S.C., *Ernährungstherapie bei Adipositas und Typ-2-Diabetes*. *Der Diabetologe Springer Link*, 2015.
135. Mensink, G.B., et al., *[Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 786-94.
136. Torres, A., et al., *[Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones]*. *Actas Esp Psiquiatr*, 2006. **34**(6): p. 408-15.
137. Weiss, E.M., et al., *Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2006. **12**(4): p. 502-9.
138. Andreano, J.M. and L. Cahill, *Sex influences on the neurobiology of learning and memory*. *Learn Mem*, 2009. **16**(4): p. 248-66.
139. Heinzl, S., et al., *Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study*. *Neurobiol Aging*, 2013. **34**(2): p. 439-50.
140. Kuntz, B. and T. Lampert, *Socioeconomic factors and obesity*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(30): p. 517-22.
141. Ehlis, A.C., et al., *Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry*. *Neuroimage*, 2014. **85 Pt 1**: p. 478-88.
142. Tuulari, J.J., et al., *Neural circuits for cognitive appetite control in healthy and obese individuals: an fMRI study*. *PLoS One*, 2015. **10**(2): p. e0116640.
143. Haeussinger, F.B., et al., *Reconstructing functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals impaired by extra-cranial confounds: an easy-to-use filter method*. *Neuroimage*, 2014. **95**: p. 69-79.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ANOVA	Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BDI	Beck-Depressions-Inventar
PHQ-9	Patient-Health-Questionnaire-9
SF-36	Short-Form-36
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie
FTC	Frontotemporaler Kortex
HAROLD	Hemispheric asymmetry reduction in older adults
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
Hz	Frequenz in Hertz
IQ	Intelligenzquotient
LI	Lateralisierungs-Index
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
OPFC	Orbitaler präfrontaler Kortex
oxyHb	oxygeniertes Hämoglobin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
Roi(s)	Region(s) of interest
TMT	Trail-Making-Test

UKW	Universitätsklinikum Würzburg
VFT	Verbal-Fluency-Test
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
WAS	Würzburger-Adipositas-Studie
WHO	World Health Organisation

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Studienfluss WAS	11
Abbildung 2	Präfrontaler Kortex.....	13
Abbildung 3	Broca-Areal	15
Abbildung 4	Probeset	21
Abbildung 5	Bananenförmiger Weg des Nah-Infrarot-Lichts	29
Abbildung 6	10-20-EEG-Elektrodenpositionierung nach Jaspers.....	33
Abbildung 7	Versuchsablauf des VFT	35
Abbildung 8	Darstellung der Roi's	39
Abbildung 9	Zeit*Seite phonematische Bedingung oxyHb	43
Abbildung 10	Post-hoc-Analyse Seite*Zeit: LI (Lateralisierungsindex).....	44
Abbildung 11	Korrelation: BDI V2-V1 mit semant. Bedingung,.....	47
Abbildung 12	Korrelation: BDI V2-V1 mit semant. Bedingung,.....	48
Abbildung 13	Korrelation: BDI V2-V1 mit phon. Bed.,	49
Abbildung 14	Korrelation: LVEF V2-V1 mit semant. Bed.,	50

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ergebnisse Verhaltensdaten und biologische Parameter	40
Tabelle 2	Ergebnisse phonematische Bedingung	41
Tabelle 3	Vergleich Roi für phonematische Bedingung.....	42
Tabelle 4	Vergleich Zeit*Seite für phonematische Bedingung.....	42
Tabelle 5	Ergebnisse post-hoc-Analyse	44
Tabelle 6	Ergebnisse semantische Bedingung.....	45
Tabelle 7	Vergleich Roi für semantische Bedingung	45
Tabelle 8	Korrelationen.....	46

8 Danksagung

Ich bedanke mich zuerst herzlichst bei Prof. Dr. Herrmann, der mir die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg gegeben hat und Erstgutachter der vorliegenden Arbeit ist. Vielen Dank für die zuverlässige und geduldige Ansprechbarkeit und die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Bei Prof. Dr. Fassnacht bedanke ich mich recht herzlich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Bodo Warrings, der mir als Betreuer dieser Arbeit mit seiner freundlichen und hilfsbereiten Art immer zuverlässig bei jeder Frage zur Seite stand und mich stets motivierte. Vielen Dank für die fachliche Anleitung bei der klinischen Untersuchung im Labor und die zahlreichen Hilfestellungen.

Herzlichen Dank an Inge Gröbner, die für alle organisatorischen und technischen Fragen immer eine tolle Ansprechpartnerin war und stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Bei meiner Familie und Freunden möchte ich mich für die moralische Unterstützung und Motivation auf meinem Lebensweg bedanken.