

Aus dem Institut für Anatomie I  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Wird der Effekt von Übergewicht bei Älteren auf die  
Kognition über eine Veränderung der strukturellen  
Konnektivität des Gehirns mediiert?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Till Frentzel

2024

## **Angabe der Gutachter\*innen**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutacher: Univ.- Prof. Dr. med. Michael Roden

## Widmung

“It's the possibility of having a dream come true  
that makes life interesting.”

*-Paulo Coelho*

An meine Familie

## **Auflistung eigener Publikationen**

Es wurden keine Teile dieser Arbeit veröffentlicht.

## Zusammenfassung

Übergewicht wird mit strukturellen und kognitiven Veränderungen des Gehirns in Verbindung gebracht, wobei überschüssiges Körperfett mit einer globalen Integritätsverringering der weißen Substanz und einer geringeren kognitiven Funktion einhergeht. Es ist unklar, welche Übergewichtparameter diese Auswirkungen auf die strukturelle Konnektivität am besten veranschaulichen und ob die Assoziation zwischen dem Übergewicht und der strukturellen Konnektivität die Auswirkungen des Übergewichts auf die Kognition erklärt. Wir untersuchten eine populationsbasierte Kohorte von 558 Teilnehmer\*innen der 1000BRAINS-Studie (45 % Frauen, 56-86 Jahre) anhand von T1- und diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen. Wir verwendeten *tract-based spatial statistics* (FSL, TBSS) in einer faserbahn- und einer voxelbasierten Analyse der Hauptfaserzüge der weißen Substanz, um Zusammenhänge zwischen *Body-Mass-Index* (BMI), *Waist-to-Hip Ratio* (WHR) und *A Body-Shape-Index* (ABSI) mit fraktioneller Anisotropie (FA) und den Parametern *orientation dispersion index* (ODI) und *intra-cellular volume fraction* (ICVF) zu analysieren. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit einer umfassenden kognitiven Testbatterie bewertet und mittels Hauptkomponentenanalyse auf drei Hauptbereiche reduziert. Wir führten Regressionsanalysen durch, um zu untersuchen, ob Übergewicht, mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz und kognitive Leistungen miteinander assoziiert sind. Die Analysen wurden um Alter, Bildungsniveau, arterielle Hypertonie und tägliche körperliche Betätigung bereinigt und nach Geschlecht stratifiziert. Inwiefern mikrostrukturelle Unterschiede der weißen Substanz die Beziehung zwischen Übergewicht und Kognition vermitteln, wurde schließlich mit einer Mediationsanalyse analysiert. Die Ergebnisse zeigten geschlechtsspezifische signifikante Assoziationen ( $p < 0,05$ , Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg): Bei Frauen wurden keine Unterschiede in der Mikrostruktur der weißen Substanz in Bezug auf sämtliche Übergewichtparameter festgestellt, während beim männlichen Probandenkollektiv eine höhere WHR mit einem erniedrigten ODI und ICVF in mehreren Faserbahnen der weißen Substanz korrelierte, die in der faserbahn- und der voxelbasierten Analyse kongruent waren. Beim männlichen Probandenkollektiv ergaben die Mediationsanalysen in den voxelbasierten Analysen keine signifikanten Assoziationen, was gegen einen vermittelnden Effekt spricht. Dies deutet darauf hin, dass insbesondere überschüssiges viszerale Fettgewebe (höhere WHR) der wichtigste Faktor für den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Gehirnstruktur sein könnte, da es mit einer schlechteren Integrität der Faserbahnen, mit geringerer Neuritendichte (niedrigere ICVF) und weniger kohärent organisierten Axonen (niedrigerer ODI) verbunden ist. Diese Auswirkung des Übergewichts auf die strukturelle Konnektivität vermittelt jedoch nicht den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Kognition.

## **Abstract**

Obesity is associated with structural and cognitive changes in the brain, with excess body fat associated with a reduction in global white matter integrity and lower cognitive function. It is unclear which obesity parameters best exemplify these effects on structural connectivity and whether this explains the effects of obesity on cognition. We examined a representative cohort of 558 participants from the 1000BRAINS study (45% women, 56-86 years) using T1- and diffusion-weighted MRI. We used tract-based spatial statistics (FSL, TBSS) in a fiber tract-based and a voxel-based white matter whole skeleton analysis to analyze associations between body-mass-index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and A body-shape-index (ABSI) with fractional anisotropy (FA) and NODDI parameters. NODDI allows a more specific interpretation of structural white matter differences as it is supposed to reflect the biological structure more accurately. Among these, we used orientation dispersion index (ODI) and intra-cellular volume fraction (ICVF). Cognitive abilities were assessed with a comprehensive cognitive test battery and reduced to three main domains using principal component analysis. We performed partial correlations to examine whether obesity, white matter microstructural changes and cognitive performance were associated with each other. Analyses were adjusted for age, education, hypertension, and daily physical activity and stratified by sex. Finally, the extent to which microstructural white matter differences mediate the relationship between obesity and cognition was analyzed with a mediation analysis. Results showed gender significant effects ( $p < 0.05$ , corrected for false discovery rate by the method of Benjamini-Hochberg): In females, no differences in white matter microstructure were found with respect to all adiposity parameters, whereas in males, higher WHR correlated with lower ODI and ICVF in several white matter tracts that were congruent in both fiber tract and voxel-based skeletal analyses. In men, mediation analyses did not reveal significant associations in the voxel-based analyses, arguing against a mediating effect. This suggests that particularly excess visceral fat (as measured by higher WHR) may be a relevant factor in the association between obesity and brain structure because it is associated with poorer fiber tract integrity with lower neurite density (lower ICVF) and less coherently organized axons (lower ODI). However, this effect of obesity on the structural connectivity does not mediate the association between obesity and cognition.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	m	Meter
ABSI	<i>A Body-Shape-Index</i>	M	Mittelwert
APM	<i>Anisotropic power maps</i>	MET	Metabolische Äquivalent
ANT	<i>Advanced normalization tools</i>	mm	Millimeter
		mmHg	Millimeter
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>		Quecksilbersäule
CAT	<i>Computational anatomy toolbox</i>	µm	Mikrometer
		MNI	<i>Montreal neurological institute</i>
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1	MP-RAGE	<i>Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>		
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung	MRT	Magnetresonanztomographie
EPI	<i>Echo planar imaging</i>	ms	Millisekunden
EPIC	<i>European prospective investigation into cancer and nutrition</i>	n	Proband*innenanzahl
		NHANES	<i>The national health and nutrition examination study</i>
f	Freiheitsgrad		
FA	Fraktionelle Anisotropie	NODDI	<i>Neurite orientation dispersion and density imaging</i>
FMRIB	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain</i>	ODI	<i>Orientation dispersion index</i>
FOV	Sichtfeld		
HNR	Heinz - Nixdorf - RECALL	p	P-Wert, Signifikanzwert
ICVF	<i>Intra-cellular volume fraction</i>	PCA	<i>Principal component analysis</i>
ISCED	<i>International standard classification of education</i>	r	Effektstärke nach Cohen
		SD	Standardabweichung
		S	Sekunden
JHU	<i>John Hopkins University</i>	SPM	<i>Statistical parametric mapping</i>
kg	Kilogramm		
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin Kriterium	SPSS	<i>Statistical package for the social science</i>

t	T-Wert, die Testgröße des t-Tests	TR	Wiederholungszeit
		u. a.	unter anderem
TBSS	<i>Tract-based spatial statistics</i>	v. a.	vor allem
		Voxel	<i>volume-element</i>
TE	Echozeit	WHO	<i>World Health Organisation</i>
TPM	Gewebewahrscheinlich- keitskarten	WHR	<i>Waist-to-hip Ratio</i>
		z.B.	zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Relevanz	1
1.2	Hintergrund	2
1.2.1	Übergewicht	2
1.2.2	Strukturelle Konnektivität	3
1.2.3	Kognition	4
1.2.4	Kovariaten	5
1.2.4.1	Geschlecht	5
1.2.4.2	Alter	6
1.2.4.3	Bildungsniveau	7
1.2.4.4	Tägliche körperliche Betätigung	7
1.2.4.5	Arterielle Hypertonie	8
1.3	Zielsetzung und Hypothese der Arbeit	8
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>9</b>
2.1	Studienteilnehmer*innen	9
2.1.1	Die 1000BRAINS-Studie	9
2.1.2	Studienkollektiv	9
2.1.3	Ausschlusskriterien	10
2.1.4	Umgang mit fehlenden Daten	10
2.1.5	Stratifizierung	10
2.2	Anthropometrische Variablen	10
2.2.1	<i>Body-Mass-Index</i>	10
2.2.2	<i>Waist-to-Hip Ratio</i>	11
2.2.3	<i>A Body-Shape-Index</i>	12
2.3	Auswertung der diffusionsgewichteten Signale	12
2.3.1	Datenerfassung	13
2.3.2	<i>Pre-Processing</i>	14
2.3.3	Korrektur der Verzerrung	14
2.3.4	<i>Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)</i>	15
2.3.5	Das „ <i>Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging</i> “-Modell	15
2.3.6	<i>John Hopkins University-Atlas</i> und <i>whole-skeleton</i> Analyse	16
2.4	Kognitive Performanz	17
2.4.1	Die kognitive Testbatterie	19
2.4.2	Datenreduzierende Hauptkomponentenanalyse	19
2.5	Kovariaten	19
2.6	Statistische Methoden	20
2.6.1	Assoziationsanalysen	20
2.6.1.1	Statistik der faserbahnbasierten Analyse	21
2.6.1.2	Statistik der voxelbasierten Analyse	21
2.6.1.3	Statistik der Analyse der kognitiven Daten	21
2.6.2	Mediationsanalyse	22
2.6.3	Darstellung geschlechtsbedingter Unterschiede	24
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
3.1	Deskriptive Statistik der inkludierten Proband*innen	25

3.1.1	Basisdaten des Studienkollektivs	25
3.1.2	Flussdiagramm des Studienkollektivs	26
3.1.3	Kovariaten des Studienkollektivs	26
<b>3.2</b>	<b>Deskriptive Statistik der Hauptvariablen</b>	<b>27</b>
<b>3.3</b>	<b>Assoziationsanalysen</b>	<b>31</b>
<b>3.4</b>	<b>Geschlechtsspezifische Unterschiede</b>	<b>39</b>
<b>3.5</b>	<b>Einfluss der Kovariaten</b>	<b>40</b>
<b>3.6</b>	<b>Mediationsanalyse</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>44</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Methodik und Limitationen der Studie</b>	<b>45</b>
4.2.1	Populationsbasiertes Studienkollektiv	45
4.2.2	Methodendiskussion	45
<b>4.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>47</b>
4.3.1	Diskussion der Einzelkomponenten	47
4.3.2	Interaktionen zwischen dem Übergewicht, der strukturellen Konnektivität und der Kognition	48
4.3.2.1	Assoziation von Übergewicht und Kognition	48
4.3.2.2	Assoziation von Übergewicht und struktureller Konnektivität	49
4.3.2.3	Assoziation von struktureller Konnektivität und Kognition	51
4.3.3	Interpretation der Mediationsanalyse	52
4.3.3.1	Funktionelle Kompensation	53
4.3.3.2	Kovariaten und multivariate Assoziationen	53
4.3.3.3	Effektstärke und weitere Einflüsse	54
<b>4.4</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>54</b>
<b>4.5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	

# 1 Einleitung

## 1.1 Relevanz

Studien haben bislang darauf hingedeutet, dass Übergewicht nicht nur ein bekannter Risikofaktor für chronische Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung sowie maligne Tumore sind (Endalifer & Diress, 2020), sondern auch mit einer früher einsetzenden kognitiven Leistungsminderung im Alter einhergeht (Farruggia & Small, 2019; Meng & Gorniak, 2020; Morys et al., 2021; Yang et al., 2020). Diese Assoziation ist jedoch nicht in allen Altersgruppen gleich vertreten. Es wurde gezeigt, dass Übergewicht in der Lebensmitte positiv mit einer kognitiven Leistungsminderung korreliert. Im Gegensatz dazu scheinen ältere übergewichtige Personen ein niedrigeres Risiko für kognitive Leistungsminderungen zu haben (Bohn et al., 2020; Ganguli et al., 2020; Qu et al., 2020). Dieses genannte „*obesity paradox*“ könnte auf die Anwendung unterschiedlicher anthropometrischer Messparameter zurückzuführen sein (Gardener et al., 2020) oder durch die fehlende Kausalität aufgrund beginnender Gewichtsverluste im prodromalen Frühstadium einer Alzheimerdemenz erklärt werden (R. Peters et al., 2020). Ob und inwiefern Übergewicht sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren Personen auswirkt, ist bislang somit noch nicht vollends geklärt, stellt jedoch im *public health* Aspekt der Gesamtgesellschaft eine wichtige Stellenschraube dar (Veldsman et al., 2020). Übergewicht wird des Weiteren auch mit anatomischen Veränderungen der weißen Substanz des Gehirns in Verbindung gebracht. Hierbei wird u.a. einer Reduktion der Integrität, d.h. eine Reduktion der Unversehrtheit der zugrundeliegenden Strukturen, und eine Verminderung der Konnektivität, d.h. eine Verminderung der Vernetzung dieser Strukturen, beschrieben (Leigh & Morris, 2020; Noughani et al., 2021; Shott et al., 2015). Schädigend für die weiße Substanz könnten physiologische Konsequenzen des Übergewichtes, darunter eine periphere Insulinresistenz, eine Dysbalance des Mikrobioms oder auch eine chronisch latente Entzündung als systemische Grundlage für die Folgeerkrankungen sein (García-García et al., 2022; Gómez-Apo et al., 2021). Hierdurch könnte es zu einem Anstieg an inflammatorischen Zytokinen und freien Radikalen kommen, die den oxidativen Stress ubiquitär erhöhen (Ekblad et al., 2017; Meldrum et al., 2017; Tanaka et al., 2020). Diese negative Korrelation von Übergewicht und Integrität der weißen Substanz, häufig gemessen in fraktioneller Anisotropie (FA), ist gut belegt (Alfaro et al., 2018; Kullmann et al., 2016; Papageorgiou et al., 2017), obwohl auch aktuelle Studien mit konträren Ergebnissen zu finden sind (Birdsill et al., 2017). Inwiefern Übergewicht einen Einfluss auf die Kognition hat, ist derzeitiger Gegenstand der Forschung. Eine Verringerung der FA ist ebenfalls mit einer reduzierten kognitiven

Leistungsfähigkeit assoziiert (Marino Dávolos et al., 2020; Meijer et al., 2020; Raghavan et al., 2021; Zeng et al., 2020). Diese Assoziationen finden sich jedoch in unterschiedlichen Faserbahnen sowie unterschiedlichen Teilaspekten der Kognition (Albanese et al., 2017; Sánchez-SanSegundo et al., 2021), obwohl es auch hierzu gegenteilige Studien gibt (Takeuchi & Kawashima, 2022). Es ist somit weiterhin unklar, ob bestimmte Faserbahnen innerhalb der weißen Substanz stärker durch Übergewicht beeinflusst werden und inwiefern diese erdenklichen Integritätsverluste zur Verringerung bestimmter kognitiver Teilaspekte beitragen. Da die Aufrechterhaltung der individuellen Gesundheit und kognitiven Teilhabe an der Gesellschaft einen immer größer werdenden Aspekt des Gesundheitswesens einnimmt, ist die Identifizierung potenziell veränderbarer Risikofaktoren auf die kognitive Gesundheit, wie z.B. Übergewicht, ein grundlegender Bestandteil, um die Entwicklung von Strategien und Maßnahmen zu ermöglichen (Buracchio et al., 2011; Meng & Gorniak, 2020). In den folgenden Kapiteln werden das Übergewicht, die strukturelle Konnektivität und die Kognition sowie die Kovariaten separat näher betrachtet.

## **1.2 Hintergrund**

### **1.2.1 Übergewicht**

Übergewicht wird nach der *World Health Organisation* (WHO) sowie der *National Institutes of Health* als exzessive Akkumulation von Fettgewebe definiert, wobei zwischen Übergewicht und schwerem Übergewicht bzw. Adipositas unterschieden wird (Mehrzad, 2020; Organization, 2000; Purnell, 2000). Grundlegend für beide Krankheiten ist eine positive Energiebilanz, indem die Energiezufuhr den Energiebedarf langfristig übersteigt (Blüher, 2019). Übergewicht betrifft weltweit derzeit knapp ein Drittel der Weltbevölkerung (Chooi et al., 2019). Die globale Anzahl an übergewichtigen Menschen hat sich in den letzten 30 Jahren auf über zwei Milliarden Menschen verdoppelt, während die Anzahl der adipösen Menschen sich sogar auf über 600 Millionen Menschen vervierfacht hat (Cardel et al., 2020). Falls sich der derzeitige Trend fortsetzen sollte, sei mit einem Wachstum der Prävalenz von Übergewicht auf über 50% bis zum Jahr 2050 zu rechnen (Agha & Agha, 2017). Nicht nur global, sondern auch national steigt die Prävalenz. In Deutschland sind 35% der Bevölkerung übergewichtig und 18% adipös, wobei Männer in Deutschland weitaus häufiger betroffen sind als Frauen (Schienkiewitz et al., 2017). Hierdurch wird nicht nur die durchschnittliche erwartete Lebenszeit verkürzt, sondern auch die Lebensqualität gemindert (Meldrum et al., 2017). Zu beachten ist hierbei die Differenzierung zwischen dem metabolisch aktiveren viszeralen bzw. abdominellen Fettgewebe und dem metabolisch inerten peripheren bzw. subkutanen Fettgewebe. V.a. exzessives abdominelles Fettgewebe ist mit Folgeerkrankungen assoziiert, während hingegen

peripheres Fettgewebe sogar protektiv ist, da toxische fettlösliche Stoffe gebunden werden können (Ahima & Lazar, 2013; Thorand et al., 2006). Das metabolisch aktivere abdominale Fettgewebe ist nicht nur aufgrund der unterschiedlichen Fettverteilungsmuster bei Männern stärker ausgeprägt, sondern scheint auch durch unterschiedliche Inflammationsmarker endogen aktiv zu sein. Dementsprechend ist es fundamental, die regionale Distribution des Fettgewebes und die Körperform genau zu beschreiben. Als Indikatoren werden hierbei neben dem *Body-Mass-Index* (BMI) als globaler Parameter der Körpermaße auch spezifische Parameter verwendet, die es ermöglichen, das abdominale Bauchfett genauer zu erfassen. Hierzu gehören z.B. die in unserer Studie gewählten Messparameter *Waist-to-Hip Ratio* (WHR) und *A Body-Shape-Index* (ABSI) (Chen et al., 2019). Folglich ist es aufgrund der stark ansteigenden Prävalenz an Übergewichtigen bedeutsam, die negativen Auswirkungen von Übergewicht mithilfe von spezifischen anthropometrischen Messparametern auf die weiße Substanz sowie die kognitive Leistungsfähigkeit herauszustellen.

### 1.2.2 Strukturelle Konnektivität

Die kognitive Leistungsfähigkeit des Gehirns setzt sich aus unterschiedlichen Grundstrukturen, die miteinander im Einklang arbeiten, zusammen. Die makroskopische Einteilung des menschlichen Gehirns umfasst die graue Substanz, die weiße Substanz und die Cerebrospinalflüssigkeit (Splittgerber, 2019). In meiner Dissertation wird das Augenmerk auf die weiße Substanz gelenkt. Um jedoch einen ganzheitlichen Blick auf die zu untersuchenden Strukturen zu erhalten, werden im Folgenden kurz alle drei Gewebsarten erläutert. Auf mikroskopischer Ebene ist das Neuron die funktionelle Einheit des Gehirns. Die Zellkörper (Somata) und deren afferente Dendriten befinden sich v.a. in dem äußeren Kortex und den subkortikalen Kerngebieten der grauen Substanz, während sich die efferenten Axone als kurz- oder langstreckige Verbindungsbahnen im Inneren des Gehirns befinden und zusammen verlaufende Faserbahnen bilden. Diese Konzentration der Axone bildet die Grundlage der weißen Substanz, die aufgrund der zirkulären Fettschicht (Myelin) um die Axone weiß gefärbt erscheint (Osborn et al., 2018). Die Cerebrospinalflüssigkeit ist das Transportmedium des Gehirns und ist u.a. am Metabolismus, an der Reinigung und an dem Abtransport von Stoffen des Gehirns beteiligt (Vanderah et al., 2016). Anatomische Verbindungen innerhalb der weißen Substanz zwischen räumlich getrennten, mit Zellkörpern gefüllten Arealen bilden die Grundlage der Interaktionen und Kommunikation innerhalb des Gehirns (Huang & Ding, 2016; Suárez et al., 2020). Diese elementaren Strukturen aus der weißen Substanz, die für einen Informationsfluss innerhalb des Gehirns essentiell sind, werden als strukturelle Konnektivität zusammengefasst und bilden eine Basis für die kognitive Leistung (Filley & Fields, 2016; Schneider & Fink, 2013). Gemessen wird die strukturelle

Konnektivität *in vivo* mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT). Das MRT ermöglicht im Allgemeinen mittels eines alternierenden Magnetfeldes und den daraus resultierenden elektrischen Impulsen der Protonen, strukturelle und funktionelle Aspekte des menschlichen Körpers einzuordnen. Unterschiedliche Pulsfrequenzen werden für spezifische Fragestellungen angewandt. In meiner Dissertation werden Diffusionssignale, Informationshinweise auf die Richtung der diffundierenden Protonen, hauptsächlich der Wassermoleküle, ausgewertet. Die Diffusion der Wassermoleküle wird durch das umgebende Gewebe beschränkt, sodass die Diffusion innerhalb der weißen Substanz besonders stark der Richtung der Axone folgt und somit die Richtung der Faserbahnen abgeleitet werden kann. Diese Diffusionssignale können direkt als fraktionale Anisotropie (FA), die besonders sensitiv für Integritätsveränderungen der weißen Substanz ist, dargestellt werden. Die FA spiegelt die Gerichtetheit der Diffusionssignale wider und zeigt somit sehr gut eine Divergenz der Diffusion, liefert jedoch geringe weitere Hinweise auf mögliche Ursachen. Spezifischer können Diffusionssignale durch Modellparameter des „*Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging*“ (NODDI) dargestellt werden. In diesem Modell werden unterschiedliche Kompartimente differenziert, um Ursachen einer Diffusionsänderung genauer feststellen zu können (Timmers et al., 2016). Beispielsweise ist es mittels des *orientation dispersion index* (ODI) möglich, die Auffächerung der Neuriten genauer zu bestimmen, um mögliche kreuzende Faserzüge innerhalb der *volume-element* (Voxel) zu identifizieren und gegebenenfalls von beispielsweise entmyelinisierten Axonen oder Inflammationen besser zu unterscheiden (Caranova et al., 2023). Man muss jedoch beachten, dass die Beziehungen zwischen den Parametern des NODDI-Modells und möglichen Pathologien, beispielsweise Verlust von Axonen oder Demyelinisierung, nicht vollends kohärent sind. Oftmals treten verschiedene Pathologien gemeinsam auf, als dass sie isoliert zu betrachten sind (Kamiya et al., 2020). Die strukturelle Konnektivität, bestehend aus den grundlegenden anatomischen Verbindungen, ist somit essentiell für den Erhalt der Kognition (Ohlhauser et al., 2019) und scheint negativ mit Übergewicht assoziiert zu sein. Inwiefern sensitive und spezifische Parameter diese Assoziationen erfassen könnten, ist jedoch noch nicht vollends aufbereitet.

### 1.2.3 Kognition

Kognition ist ein globaler Sammelbegriff für alle physiologischen Strukturen und Prozesse, die an der Verarbeitung externer und interner Informationen beteiligt sind. Unterteilt wird die Kognition in Einzelbereiche, die sich jedoch teilweise ergänzen wie z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache und Exekutivfunktion, die Fähigkeit sein Verhalten selbst zu regulieren und kontrollieren (Hänsel et al., 2016). Alle Teilbereiche sind integrale Bestandteile für einen konstanten Informationsaustausch, wodurch eine Interaktion des Menschen mit seiner Umwelt

ermöglicht wird. Bestimmte kognitive Funktionen werden im Besonderen bestimmten zerebralen Kortexarealen der grauen Substanz, subkortikalen Arealen wie z.B. das Putamen (Shen et al., 2020) und dem Kleinhirn (Schmahmann, 2019) zugeschrieben (Eysenck & Brysbaert, 2018); aber auch subkortikale Faserbahnen, die diese räumlich getrennten Areale verbinden, sind essenziell für diese kognitiven Prozesse (Dick & Tremblay, 2012). Die Kognition verändert sich über die Lebensspanne eines Menschen hinweg, wobei Männer stärker betroffen sind als Frauen (Li et al., 2017). Diese Entwicklung, fachsprachlich *cognitive aging* genannt, ist jedoch nicht in allen Teilbereichen gleich stark vertreten. Das Vokabular sowie sprachliche Fähigkeiten zeigen sich stärker resilient für den Alterungsprozess. Besonders betroffen erscheinen das Gedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit, d.h. die Fähigkeit, Informationen aufzunehmen, zu verarbeiten und zu reagieren (Harada et al., 2013). Veränderungen in bestimmten Faserbahnen korrelieren mit diesen kognitiven Veränderungen. In einem *Review* von über 300 Studien wurden über 25 Faserbahnen identifiziert, die für die funktionelle Organisation der Kognition unerlässlich sind und zu Beeinträchtigungen führen, wenn sie unterbrochen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass Faserbahnen nicht nur in einem, sondern in multiplen kognitiven Teilbereichen involviert sind (Forkel et al., 2022). Beispielsweise korreliert die Integrität der weißen Substanz gemessen in FA des Corpus callosum, die größte interhemisphärische Faserbahn, invers mit der allgemeinen kognitiven Abnahme (Raghavan et al., 2021). Die strukturelle Konnektivität, bestehend aus Faserbahnen innerhalb der weißen Substanz, bildet somit einen elementaren Grundbaustein der Kognition und kann durch Läsionen zu übereinstimmenden kognitiven Ausfällen führen (Grieve et al., 2007). Beispielhafte Erkrankungen reichen von der häufigeren Multiplen Sklerose, einer autoimmun vermittelten Demyelinisierung der Nervenfasern, über die seltenere heterogene Gruppe der Leukenzephalopathien bis hin zu dem ubiquitären *cognitive aging* im Rahmen des normalen Alterungsprozesses.

## 1.2.4 Kovariaten

### 1.2.4.1 Geschlecht

In der wissenschaftlichen Literatur wird das biologische und das soziale Geschlecht oftmals synonym genutzt, obwohl es unterschiedliche Bedeutungen aufweist (Sullivan et al., 2017). Das biologische Geschlecht wird verwendet, um das innere genitale Geschlecht und die assoziierten Hormone zu beschreiben (*Sex*). Das soziale Geschlecht bezieht sich auf das psychische Geschlecht (*Gender*) (Kommunikation und Bildung, 2016). In dieser Arbeit beziehen wir uns auf das biologische Geschlecht. Im Allgemeinen sind geschlechtsspezifische Unterschiede in den anthropometrischen Messparametern zu finden (Stevens et al., 2010). Nicht nur die unterschiedlichen Proportionen von Taillen- oder Hüftumfang, sondern auch die Körperkomposition

sind zwischen den Geschlechtern fundamental unterschiedlich (Camhi et al., 2011). Außerdem zeigen Frauen im Gegensatz zu Männern eher eine periphere Fetteinlagerung, während Männer v.a. viszerales Bauchfett aufweisen (Pillmann et al., 2009). Im Gegensatz dazu ist Forschungsstand bislang unklar, inwiefern geschlechtsspezifische anatomische Differenzen in der weißen Substanz vorzufinden sind. Es wurde allerdings beispielsweise gezeigt, dass interhemisphärische Faserbahnen bei Frauen stärker ausgeprägt sein könnten als bei Männern (DeLacoste-Utamsing & Holloway, 1982; Ritchie et al., 2018). Weiterhin wird diskutiert, dass der Einfluss von Übergewicht abhängig vom Geschlecht unterschiedliche Auswirkungen auf die strukturelle Konnektivität haben könnte (Rahmani et al., 2022). Beispielsweise wurde gezeigt, dass das *cognitive aging* in Abhängigkeit von Übergewicht bei Männern früher eintreten könnte als bei Frauen (Toschi et al., 2020). Andere Studien verdeutlichen jedoch, dass diese Korrelation nicht signifikant ist (Bishop & Wahlsten, 1997). Ebenso gibt es Hinweise auf kognitive Unterschiede zwischen den Geschlechtern, diese sind jedoch vermutlich vom Alter der getesteten Proband\*innen abhängig und nur für spezifische Teilaspekte der Kognition wie der Exekutivfunktion beobachtet worden (Grissom & Reyes, 2019). In männlichen Probandenkollektiven wird oftmals eine höhere Performanz in mathematischen, in weiblichen Probandinnenkollektiv in verbalen Aufgaben nachgewiesen. Diese Unterschiede sind signifikant, jedoch stark durch externe Faktoren wie Kultur und Bildung beeinflusst (Jäncke, 2018) und damit nicht eindeutig auf das biologische Geschlecht rückführbar.

#### 1.2.4.2 Alter

Im Alterungsprozess verändert sich die Körperzusammensetzung. Es kommt zu einer Zunahme des Fettgewebes und einer Abnahme der Muskelmasse (Baumgartner, 2000). Hierbei tritt ein Verlust der Skelettmuskulaturmasse in Kombination mit einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes (sarkopenisches Übergewicht) auf, welcher mit einer stark erhöhten Mortalität einhergeht (Zamboni et al., 2008). Obwohl dies in einigen spezifischeren anthropometrischen Messparametern, wie WHR, detektierbar ist, könnten globale Messparameter, wie BMI, von dieser Veränderung unbeeinflusst sein (Wannamethee & Atkins, 2015). Das Alter stellt zusätzlich eine signifikante Einflussgröße für die Kognition dar, infolgedessen es zur Abnahme der Leistungsfähigkeit kommen könnte. *Cognitive aging* prägt als Begriff die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter (Grieve et al., 2007). Nicht alle kognitiven Teilbereiche sind jedoch gleichermaßen von dieser Veränderung betroffen. Im Gegensatz zum Gedächtnis und der Verarbeitungsgeschwindigkeit, gibt es im Bereich des Sprachverständnisses kaum Funktionseinbußen (Harada et al., 2013). Vor allem die fluide Intelligenz (Problemlösung, Lernen) nimmt im Alter ab, während die kristalline Intelligenz (Generelle Informationen, Vokabelwissen) konstant bleibt oder aufgrund akkumulierender Erfahrungen sogar zunimmt (Gullett

et al., 2020; Murman, 2015). *Cognitive aging* weitet sich auch auf die intrazerebralen strukturellen Veränderungen aus. Der normale Alterungsprozess geht mit einem Verlust der grauen Substanz, einer Volumenerhöhung der Corticospinalflüssigkeit sowie einem Integritätsverlust der weißen Substanz, z.B. in Form einer Abnahme der FA, einher (Grieve et al., 2007). Diese Veränderungen der weißen Substanz treten global auf, sind jedoch besonders regional im Präfrontal- und Frontalkortex zu finden (Billiet et al., 2015). Das Ausmaß der Veränderung der weißen Substanz im Rahmen des *cognitive aging* ist ebenfalls geschlechtsabhängig und ist bei Männern durch eine höhere Anisotropie, die regional im frontalen Gehirn anzusiedeln ist, gekennzeichnet (Lawrence et al., 2021; Toschi et al., 2020). Als grundlegend hierfür werden neuroprotektive Effekte des Östrogens beschrieben (Isaac Tseng et al., 2021). Diese Veränderungen könnten partiell kognitive Einbußen erklären, da bestimmte regionale Integritätsverluste innerhalb der Faserbahnen mit bestimmten kognitiven Defiziten einhergehen (Damoiseaux, 2017; Forkel et al., 2022; Motovylyak et al., 2022; Ramanoël et al., 2019).

#### 1.2.4.3 Bildungsniveau

Zusätzlich korreliert das Bildungsniveau, in vielen Meta-Analysen gemessen in Schuljahren, signifikant mit der Kognition. Obwohl sprachliche Teilaspekte wie Wortschatz stärker mit dem Bildungsniveau zusammenhängen, gibt es auch Assoziationen zu abstrakten Kognitionsbereichen wie der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Lövdén et al., 2020). In der westlichen Welt wurden inverse Korrelationen zwischen dem Bildungsniveau und Übergewicht, gemessen in BMI, gezeigt (Endalifer & Diress, 2020). Diese Korrelationen sind jedoch von weiteren Faktoren stark abhängig, wie beispielsweise dem sozioökonomischen Status, dem Arbeitsstress und dem Zugang zu gesunden Lebensmitteln (Benson et al., 2018).

#### 1.2.4.4 Tägliche körperliche Betätigung

In welchem Ausmaß tägliche körperliche Betätigung mit Übergewicht assoziiert ist, ist bislang weiterhin unklar. Es wurde jedoch gezeigt, dass es eine inverse Korrelation zwischen den Stunden wöchentlicher Bewegung und dem Übergewicht gibt (Coombes et al., 2010; Sun et al., 2021). Diese Korrelation zeigt sich besonders bei sehr starker sportlicher Intensität (Hemmingsson & Ekelund, 2007). Außerdem gibt es möglicherweise eine inverse Korrelation zwischen täglicher körperlicher Betätigung und *cognitive aging* (DiPietro, 2001). In einer Meta-Analyse wurde jedem Level an körperlicher Aktivität eine protektive Funktion gegen das *cognitive aging* zugesprochen. Tägliche körperliche Betätigung ist ebenfalls mit einer höheren Integrität der weißen Substanz assoziiert und könnte als Erklärungsansatz für die Resilienzerhöhung gegen den kognitiven Leistungsabbau im Alter dienen (Kim et al., 2020). Es ist beschrieben, dass v.a. aerobe sportliche Aktivität kognitive Teilaspekte und zusätzlich die FA in

spezifischen Regionen erhöht (Callow et al., 2022; Zhu et al., 2021). Ausschlaggebend könnte nicht nur eine Verminderung der neuronalen Inflammation sein, sondern auch eine verstärkte Vaskularisation des Gehirns und eine somit verringerte Hypoxämie im Alter (Doherty & Forés Miravalles, 2019).

#### 1.2.4.5 Arterielle Hypertonie

Viszerales Fettgewebe ist ein Risikofaktor für arterielle Hypertonie (Goswami et al., 2020). Grundlage für diese Assoziation sind zwei Aspekte. Zum einen ist das viszerale, im Gegensatz zum peripheren, Fettgewebe weitaus stärker durchblutet und zum anderen trägt die latente Inflammation zu einer Veränderung des Gefäßsystems bei (Coffin et al., 2022; Pillmann et al., o. J.). Hierbei ist ein *dose-response* Verhältnis nachweisbar (L. Hu et al., 2020). Arterielle Hypertonie ist mit Läsionen und Hyperintensitäten in der weißen Substanz assoziiert (de Leeuw et al., 2002; Dickie et al., 2016; Veldsman et al., 2020). Diese Läsionen spiegeln sich in einer Verringerung der FA in der globalen weißen Substanz sowie in spezifischen Faserbahnen wider (Santiago et al., 2015; Wartolowska & Webb, 2021). Es scheint also einen inversen linearen Zusammenhang zwischen der arteriellen Hypertonie und der FA zu geben. Neben den Auswirkungen auf die strukturelle Konnektivität gibt es auch Assoziationen zwischen der arteriellen Hypertonie und kognitiver Leistungsminderung im Alter (Coffin et al., 2022; Gottesman et al., 2014; Jenkins et al., 2021). Es wurde außerdem gezeigt, dass eine medikamentöse Therapie diese Korrelation nur geringfügig beeinflusst, da auch die prähypertensive Zeitspanne vor Einsetzen der Medikamente zu Läsionen führen könnte (Dickie et al., 2016; Suzuki et al., 2017).

### **1.3 Zielsetzung und Hypothese der Arbeit**

Ziel meiner Dissertation ist es, zu untersuchen, inwiefern Übergewicht mit einer Verringerung der kognitiven Leistung assoziiert ist und ob diese Assoziation über eine Veränderung der strukturellen Konnektivität erklärbar ist. Zudem soll auch Gegenstand meiner Dissertation sein, zu erörtern, ob Übergewicht mit den mikrostrukturellen Messparametern der weißen Substanz korreliert und welche Messparameter des Übergewichtes und der weißen Substanz diese Korrelation bestmöglich darstellen. Ausgehend vom derzeitigen Forschungsstand ist zu erwarten, dass eine signifikante inverse Korrelation von Übergewicht mit der Kognition darstellbar ist. Außerdem ist anzunehmen, dass diese Korrelation durch eine Mediation der strukturellen Konnektivität partiell erklärt werden kann, was durch eine Mediationsanalyse überprüft werden soll. Dies bedeutet in unserer Studie konkret, dass das Übergewicht bis zu einem bestimmten Grad über eine Veränderung der strukturellen Konnektivität mit der Kognition korreliert. Aufgrund der diversen Unterschiede zwischen den Geschlechtern wird es vermutlich nicht nur unterschiedlich starke Korrelationen geben, sondern auch unterschiedliche kognitive Teilaspekte,

die durch Übergewicht betroffen werden. Bezüglich der Assoziation von Übergewicht und der strukturellen Konnektivität ist zu erwarten, dass es unterschiedlich signifikante Korrelationen innerhalb der jeweiligen Messparameter gibt. Spezifischere Übergewichtsmessparameter wie WHR sowie ABSI scheinen diese Korrelationen im Gegensatz zu dem BMI sensibler darzustellen und werden voraussichtlich stärkere Korrelationen darstellen. Ob und in welcher Hinsicht sich spezifische und globale Übergewichtparameter innerhalb der Mediation unterscheiden oder in welchem Ausmaß die Mediationsanalyse die Korrelation erklären kann, ist nicht vorherzusagen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienteilnehmer\*innen**

#### **2.1.1 Die 1000BRAINS-Studie**

Die Grundgesamtheit dieser Studie basierte auf der bevölkerungsbezogenen 1000BRAINS-Studie des Forschungszentrums Jülich (Caspers et al., 2014). Die 1000BRAINS-Studie hat das Ziel, die interindividuelle Variabilität von Gehirnstruktur und -funktion im Lebensalter in Abhängigkeit von genetischen Einflüssen sowie Umwelteinflüssen zu untersuchen. Hierzu wurden neben neuropsychologischen Daten zahlreiche Fragebögen, Laborwerte sowie MRT-Aufnahmen erhoben. Die Proband\*innen der 1000BRAINS-Studie wurden wiederum aus der *10-year follow-up*-Kohorte der Heinz-Nixdorf-RECALL-Studie (HNR - *Risk factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle*-Studie) (Kämereit, 2021) rekrutiert, deren Ziel das Ermitteln kardiovaskulärer Risikofaktoren ist. Die Studienteilnehmer\*innen wurden randomisiert zwischen 2000 und 2003 aus den Bürgerregistern der Städte Essen, Bochum und Mülheim a. d. Ruhr ausgewählt (Schmermund et al., 2002).

#### **2.1.2 Studienkollektiv**

Ausgehend von einer Gesamtstichprobe von 1314 Proband\*innen der 1000BRAINS-Studie, die im Forschungszentrum Jülich insgesamt untersucht wurden, wurden im Rahmen dieser Studie diffusionsbasierte MRT-Aufnahmen, Daten zu Alter, Geschlecht und Gewicht sowie die neuropsychologischen Leistungen untersucht. Aufgrund des populationsbasierten Ansatzes der 1000BRAINS-Studie gibt es keine Exklusionskriterien, sofern die Eignung zur MRT-Aufnahme besteht (Caspers et al., 2020) wie z.B. Cochleaimplantate oder Insulinpumpen. Die Datenerhebung war nicht Gegenstand dieser Promotionsarbeit. Alle Studienteilnehmer\*innen wurden entsprechend der Deklaration von Helsinki über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über ihre Rechte und die Wahrung der Vertraulichkeit der Unterlagen aufgeklärt und ihr

schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen genehmigt (Aktenzeichen 11-4678).

### 2.1.3 Ausschlusskriterien

In der hier vorliegenden Arbeit wurden von der Gesamtstichprobe alle Proband\*innen unter dem 55. Lebensalter ausgeschlossen ( $n = 340$ ). Von den 970 Proband\*innen zwischen 55 – 87 Lebensjahren wurden 409 aufgrund der folgenden Exklusionskriterien ausgeschlossen: Proband\*innen mit fehlenden, nicht ersetzbaren Daten in Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und in der arteriellen Hypertonie sowie den anthropometrischen Grundmessungen mit Gewicht, Größe, Taillen- und Hüftumfang ( $n = 269$ ). Des Weiteren wurden Proband\*innen exkludiert, deren MRT-Aufnahmen aufgrund inadäquater Qualität durch Bildartefakte wie Bewegungs- und chemische Verschiebungsartefakte zur Erstellung von NODDI Parametern nicht geeignet waren ( $n = 53$ ). Die chemischen Verschiebungsartefakte basieren auf den unterschiedlichen Frequenzen der Spins zwischen Protonen in Fett und Protonen im Wasser (Hernando et al., 2011). Um eine Verfälschung der kognitiven Ergebnisse zu vermeiden, wurden Ausreißer von über oder unter drei Standardabweichungen (SD) um den Mittelwert (M) in den jeweiligen 16 kognitiven Testen ausgeschlossen ( $n = 17$ ).

### 2.1.4 Umgang mit fehlenden Daten

Unvollständige kognitive Untersuchungsdatensätze, detaillierter erklärt in Abschnitt 2.4.1, mit mehr als zwei fehlenden Variablen wurden exkludiert ( $n = 17$ ). Ein ( $n = 43$ ) oder zwei ( $n = 11$ ) fehlende kognitive Testdaten pro Proband\*innen wurden mit dem Median der Untergruppe nach Geschlecht und Altersgruppe in fünf Jahresabschnitten ersetzt.

### 2.1.5 Stratifizierung

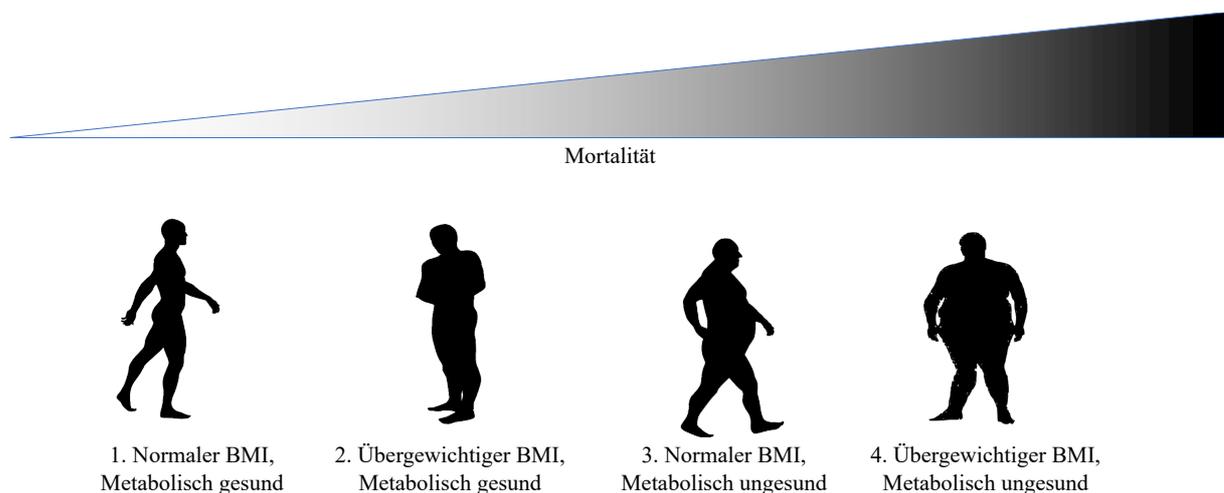
Die Stichprobe aus 558 Proband\*innen wurde zum einen aufgrund möglicher biologischer Unterschiede zwischen den Geschlechtern stratifiziert, um eine Konfundierung durch diese Divergenzen auszuschließen. Zum anderen war es mithilfe einer Stratifizierung der Gesamtstichprobe möglich, potentielle Geschlechtsunterschiede (Jäncke, 2018) in der Mediationsanalyse zu ermitteln.

## 2.2 Anthropometrische Variablen

### 2.2.1 Body-Mass-Index

Der BMI wurde aus dem Quotienten von Gewicht in Kilogramm (kg) und der quadrierten Größe in Meter (m) berechnet ( $kg/m^2$ ). Der BMI ist der älteste und am häufigsten verwendete Messparameter sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag, da er schnell zu

ermitteln ist und einen globalen Eindruck verschafft (Meeuwssen et al., 2010). Laut WHO können vier Kategorien unterschieden werden: untergewichtig ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normalgewichtig (normalgewichtig  $18,5$  bis  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ), prä-adipös ( $25$  bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ) sowie adipös ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Weir & Jan, 2021). Diese Einteilung wurde ebenfalls in dieser Studie benutzt. Limitiert ist der Einsatz des BMIs aufgrund der fehlenden Differenzierung von Muskel- und Fettgewebe (Farruggia et al., 2020), der unterschiedlichen Grenzwerte je nach ethnischer Gruppe und der fehlenden Sensitivität für abdominelles Übergewicht (Gažarová et al., 2019). Es hat sich gezeigt, dass der BMI mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang steht (Pischon et al., 2008). Dieser Zusammenhang lässt sich jedoch durch die Anwendung anderer anthropometrischer Messparameter detaillierter darstellen (Coutinho et al., 2013). Da der BMI nicht adäquat überschüssiges viszerales Fettgewebe quantifizieren kann, das mit metabolischen Folgen wie Insulinresistenz, Inflammation und Krebsrisiko assoziiert ist, ist es nicht sicher möglich, Personen, die metabolisch gesund, jedoch übergewichtig sind von normalgewichtigen, metabolisch ungesunden, zu unterscheiden (Ghesmaty Sangachin et al., 2018).



**Abb. 1: Mortalitätsanstieg bei Personen mit unterschiedlichen *Body-Mass-Indices*.** Der *Body-Mass-Index* (BMI) als globaler Körperfettgewebemesser unterscheidet nur unzureichend Personen, deren Fettgewebe sich besonders im intraabdominellen Gewebe befindet und somit metabolisch gefährdeter sind, von Personen, die aufgrund großer Muskelmassen oder ubiquitärer Fetteinlagerung metabolisch gesünder sind. Die Graphik wurde re-modifiziert nach (Ahima & Lazar, 2013).

### 2.2.2 *Waist-to-Hip Ratio*

Die WHR wurde aus der Differenz von dem Taillen- zu Hüftumfang kalkuliert (dimensionslos) (Lee et al., 2018). Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen der letzten tastbaren Rippe und dem oberen Beckenkamm, der Hüftumfang an der breitesten Gesäßstelle gemessen. Die WHO hat geschlechterspezifische Grenzwerte zur Detektion von abdominellem Übergewicht von  $> 0,85$  (weiblich) und  $> 0,9$  (männlich) festgelegt, welche in dieser Studie ebenfalls angewandt wurden. Insgesamt ist die WHR vielschichtiger zu interpretieren, da ein Informationsverlust durch die Kombination beider Messwerte auftreten kann. Eine Gewichtszunahme, die

sowohl die Hüft- und auch die Taillenweite proportional erhöht, erzeugt keine Veränderung der WHR (World Health Organization, 2011).

### 2.2.3 A Body-Shape-Index

Der ABSI-Score ist der neueste der drei Messparameter, definiert aus Taillenumfang/ $(\text{BMI}^{2/3} \times \text{Größe}^{1/2})$ , und wurde zur Vergleichbarkeit geschlechterspezifisch z-transformiert (Krakauer & Krakauer, 2012). Der ABSI stellt spezifischer die abdominale Fettansammlung dar (Bertoli et al., 2017). Limitierend für die Nutzung des ABSIs ist der bislang fehlende Zusammenhang zu kognitiven Leistungen. Studien haben bisher Korrelationen zur Mortalität (Christakoudi et al., 2020) und zu kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen können. Dies ist nach unserem Kenntnisstand die erste Arbeit, die einen Zusammenhang des ABSIs mit der Kognition sowie mit der strukturellen Konnektivität des Gehirns untersucht.

## 2.3 Auswertung der diffusionsgewichteten Signale

Früher wurde die weiße Substanz postmortal dargestellt. Heutzutage ist es durch die Einführung des nicht-invasiven Schnittbildverfahrens MRT, das den *Spin* der Wasserstoffatomkerne zur Bildgebung nutzt, möglich, Untersuchungen an lebenden Menschen durchzuführen. Die Darstellung einzelner Axone ist aufgrund der fehlenden Auflösung technisch nicht möglich. Die Größe eines Voxels, des kleinsten dreidimensionalen Datenpunktes im MRT, nach der Vorverarbeitung beträgt beispielsweise in unserer Studie  $1,25 \text{ Millimeter}^3$  (mm) und kann somit nicht die durchschnittliche Größe eines Axons von  $0,5 - 10 \text{ Mikrometer} (\mu\text{m})$  (Debanne et al., 2011) darstellen. Aus diesem Grund werden Faserbahnen auf der makroskopischen Ebene beschrieben (Schneider & Fink, 2013). Eine spezielle MRT-Sequenz ist die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), in der die Diffusion der Wassermoleküle entlang der Faserbahnen als Faktor gemessen wird (Baliyan et al., 2016). Ausschlaggebend sind die unterschiedlichen Diffusionseigenschaften innerhalb des Gehirns (Dick & Tremblay, 2012). In den Axonen und Dendriten, zusammengefasst als Neuriten, ist die Diffusion bevorzugt entlang der Längsachse. Um aus diesen Diffusionsdatensätzen der DWI mathematisch nutzbare Parameter für die weiße Substanz zu erstellen, wird die verminderte freie Diffusion innerhalb der Axone in einem Modell genutzt. In der *Diffusions-Tensor-Imaging* (DTI), einer speziellen Form der DWI, wird ein dreidimensionales Modell erstellt, um die Faserbahnen darzustellen (Soares et al., 2013). Ein Standardparameter der DTI ist die FA. Diese quantifiziert die Mikrostruktur der weißen Substanz in einem Voxel. Hierbei wird die Gerichtetheit der Diffusion der Wassermoleküle gemessen, d.h. je stärker die Diffusion der Protonen in eine Hauptrichtung im Verhältnis zu den übrigen Nebenrichtungen gerichtet ist, desto höher ist die FA (Filley & Fields, 2016). Dieser Parameter ist dementsprechend hoch sensitiv, jedoch wenig spezifisch. Es gibt eine Vielzahl

physiologischer und pathologischer Faktoren, die mit einer FA-Veränderung einhergehen (Timmers et al., 2016; Xue et al., 2022). Beispielsweise könnte eine Verminderung der FA durch eine Abnahme der Myelinisierung, einem pathologischen Prozess, erklärt werden, aber ebenso durch sich kreuzende, für den Informationsfluss des Gehirns essentielle Faserbahnen (*crossing fibers*) (Dick & Tremblay, 2012). Ein möglicher Lösungsansatz, um dieses Problem zu umgehen, ist die Ergänzung des Diffusionssignals mit einem spezifischen Modell (Fu et al., 2020; Novikov et al., 2018). In dem NODDI-Modell wird die FA durch zwei Parameter ersetzt, die stärker mit der Histologie übereinstimmen (Huang et al., 2022; Slattery et al., 2017; Wang et al., 2019). Zum einen ermöglicht der „*orientation dispersion index*“ (ODI) die Auffächerung oder Krümmung der Neuriten, der Ausläufer des Zellkörpers, zu bestimmen, um mögliche *crossing fibers* innerhalb von Voxeln zu identifizieren. Zum anderen gibt die „*intra-cellular volume fraction*“ (ICVF) die axonale Dichte in einem Voxel an, die auf einen Untergang von Axonen mit einer potenziell daraus resultierenden Demyelierung hinweisen kann (Wassenaar et al., 2019; H. Zhang et al., 2012). Das NODDI-Modell wird in einem folgenden Abschnitt näher erläutert. Die Analyse der Diffusionsparameter FA, ICVF und ODI erfolgte in dieser Arbeit in drei Schritten. Zuerst wurden vorher hypothesengetrieben selektierte Faserbahnen analysiert, die aufgrund vorheriger Studien Hinweise zur Sensitivität auf Übergewicht und Assoziation mit der Kognition aufwiesen. Daraufhin erfolgte die Auswertung aller Faserbahnen, die im *John Hopkins University* (JHU)-Atlas enthalten sind. Zuletzt wurden eine voxelbasierte Analyse angewandt, um die Verzerrung durch Mittelung der Messparameter innerhalb einer Faserbahn zu minimieren.

### 2.3.1 Datenerfassung

Alle MRT-Daten wurden mit einem Magnetresonanztomograph unter Verwendung einer 32-Kanal-*Phased-Array*-Kopfspule (Magnetom TIM Trio, Siemens *Medical Solutions*, Erlangen) mit einer Feldstärke von 3 Tesla erhoben. Für jede\*n Teilnehmer\*in wurden anatomische Bilder mit einer T1-gewichteten dreidimensionalen „*Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*“ (MP-RAGE) Magnetresonanzsequenz aufgenommen (Wiederholungszeit (TR) = 2,25 Sekunden (s); Echozeit (TE) = 3,03 Millisekunden (ms), Inversionszeit = 900 ms; *Flipwinkel* = 9°; Sichtfeld (FOV) = 256 mm × 256 mm; 176 sagittale Schichten und Voxelauflösung = 1 mm × 1 mm × 1 mm). Die Generierung der DTI-Datensätze wurde mit einer zweifach refokussierten diffusionsgewichteten „*Echo Planar Imaging*“ (EPI) – Sequenz durchgeführt (TR 6,3 ms, TE = 81 ms). Die Messparameter beinhalteten 60 Richtungen ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  und sieben  $b = 0$  Volumina) und 120 Richtungen ( $b = 2700 \text{ s/mm}^2$  und 13  $b = 0$  Volumina),

wobei 55 transversale Schnitte pro Messwiederholung mit einer isotropen Voxelauflösung von 2,4 mm x 2,4 mm x 2,4 mm generiert wurden.

### 2.3.2 Pre-Processing

Vor der Erzeugung der finalen Parameter mussten die Rohdaten vorverarbeitet werden. Suboptimale Datensätze wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Hierfür wurden die DWI-Daten aller Proband\*innen für Artefakte wie Bewegungsartefakte, *Eddy-Currents* und Kopfbewegungen korrigiert (Andersson et al., 2016). Zur Vermeidung von Flussartefakten durch Blut oder Corticospinalflüssigkeit (Englisch: *Ghosting*), stark verrauschte DWI-Daten und Signalanfälligkeiten wurde eine visuelle Qualitätskontrolle durchgeführt. Mit Hilfe der Erweiterung *Computational Anatomy Toolbox* (CAT12-Toolbox) (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) in *Statistical parametric mapping* (SPM)12 (Ashburner, 2009) wurden Gewebewahrscheinlichkeitskarten (*Tissue Probability Maps*, TPM) generiert. Diese TPMs wurden spezifisch für die graue Substanz, weiße Substanz und Corticospinalflüssigkeit angefertigt. Indem alle drei TPMs addiert wurden, wurden mit einem Schwellenwert von 0,5 spezifisch für Proband\*innen *brain masks* erstellt. Diese *brain masks* wurden zur Extraktion des Gehirns aus den T1-gewichteten Datensätzen verwendet. Das extrahierte Gehirn wurde an das *Montreal neurological institute* (MNI)152-Standardgehirn angepasst und auf eine isotrope Voxelgröße von 1,25mm x 1,25mm x 1,25mm reskaliert. Aus den Datensätzen  $b = 1000\text{s/mm}^2$  und  $b = 2700\text{ s/mm}^2$  wurden jeweils die ersten  $b_0$ -Bilder an den T1-gewichteten Datensatz angepasst, um die gemeinsamen Informationen zu maximieren (Wells et al., 1996). Separat für beide transformierten  $b$ -Werte, entsprechend der neu ausgerichteten  $b = 0$ -Volumina, wurden alle MRT-Daten übertragen. Diese Daten wurden auf 1,25 mm neu reskaliert und die  $b$ -Vektoren nach der Transformation rotiert.

### 2.3.3 Korrektur der Verzerrung

Alle folgenden Transformationsschritte wurden mit den *Advanced normalization tools* (ANT) berechnet (Avants et al., 2014). *Anisotropic power maps* (APM) (Dell'Acqua et al., 2013) sind Karten, deren Kontraste den T1-gewichteten Bildern stark ähneln. Aus diesem Grund wurden aus dem  $b = 2700\text{ s/mm}^2$  Datensatz in 1,25 mm Voxelgröße die APMs berechnet und zur Berechnung der nicht-linearen Transformation von Diffusionsdaten in anatomische Daten genutzt. Hierbei wurde die durch EPI-Sequenzen bedingte Verzerrung der Bilder berücksichtigt. Weil keine *field-maps* oder  $b_0$ -Volumina mit gegenläufiger EPI-Ausrichtung vorhanden waren, wurden diese nichtlinearen Transformationen verwendet, um TPMs in den Diffusionsraum zur Erstellung der *brain masks* aus den MRT-Datensätzen zu transformieren. Die Datensätzen mit  $b = 1000\text{s/mm}^2$  und mit  $b = 2700\text{ s/mm}^2$  wurden für unterschiedliche Echozeiten korrigiert und in einer Datei zusammengeführt. Die Korrektur der Echozeiten wurde durch die voxelbasierte

Multiplikation der  $b = 2700 \text{ s/mm}^2$  Datensätze mit dem Quotienten der nicht-diffusionsgewichteten Daten beider Datensätze generiert.

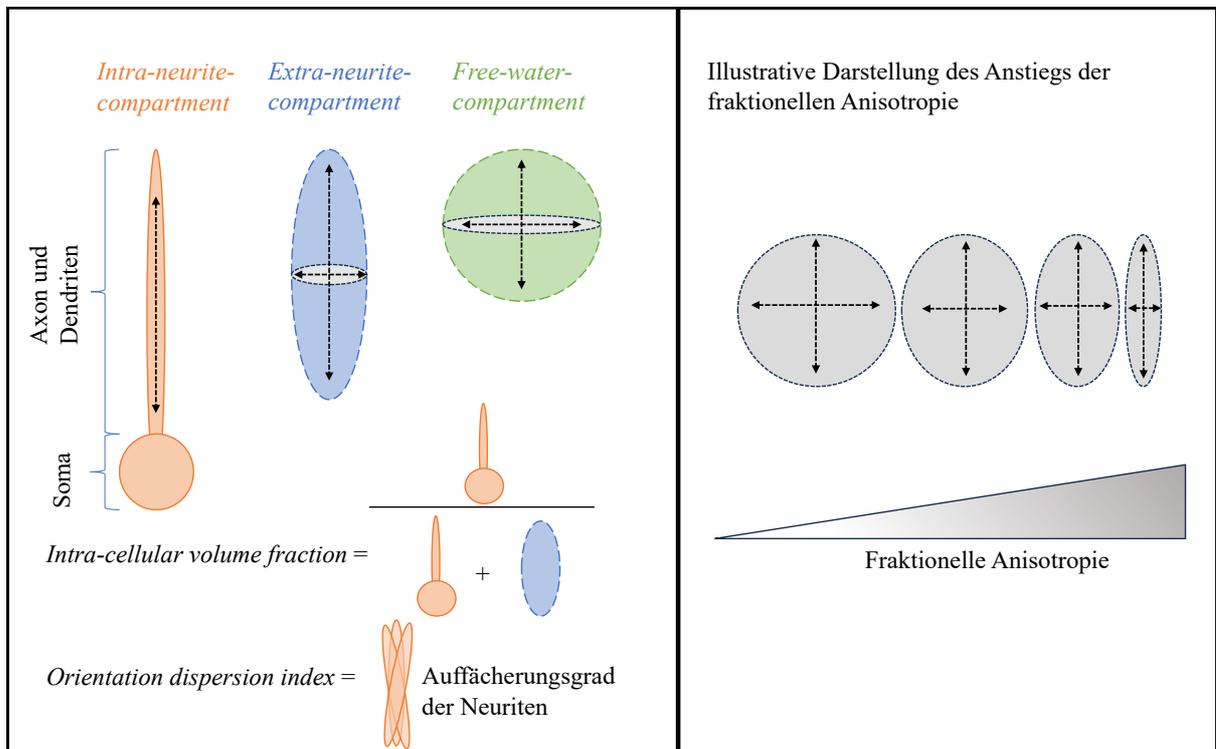
### 2.3.4 *Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)*

Das TBSS-Verfahren wurde zur voxelbasierten Analyse der DWI-Datensätze genutzt (Smith et al., 2006). Hierbei wird ein Faserbahnskelett generiert, welches als Grundlage für die darauf projizierten Diffusionsparameter dient. Die Diffusionsparameter werden schlussendlich in den folgenden statistischen Schritten verwendet. Vor der Anwendung der TBSS ist es notwendig, das Gehirngewebe von Nichtgehirngewebe zu trennen. Dies wurde mit dem oben beschriebenen TPMs in Kombination mit den *brain masks* ermöglicht. Das Zusammenspiel beider ermöglichte es, das Gehirn zu separieren, indem anliegende Strukturen wie z.B. der Schädel und das Gesicht durch eine binäre Maske (Gehirn = 1, Rest = 0) entfernt wurden. Danach wurde ein FA-Schwellenwert von 0,2 eingestellt, d.h. alle Voxel mit einem geringen FA-Wert wurden aus dem Bild entfernt, um partielle Voxelanteile der grauen Substanz zu entfernen und die Wahrscheinlichkeit sinnvoller Verbindungen der weißen Substanz zu erhöhen. Um die nun generierten FA-Volumina vergleichbar zu machen, wurde ein standardisiertes *template* angewandt, welches sowohl für jüngere als auch ältere Proband\*innen generiert wurde (Brown et al., 2017). Die skelettierten FA-Volumina der Proband\*innen wurden dementsprechend auf die *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (fMRI)-FA-template-registrierte brain mask* projiziert. Eine Distanzkarte, die von jedem Voxel die Entfernung zum nächsten Voxel angibt, und eine Berechnung des FA-Maximums erhöhten hierbei die Genauigkeit der Karte. Diese skelettierten FA-Volumina wurden nun in einer vierdimensionalen Datei gespeichert (die vierte Achse ist die Proband\*innenummer). Diese skelettierte FA-Maske war für die anderen Diffusionsparameter dieser Studie ebenfalls nutzbar. Im Anschluss wurden Regressionsanalysen mit einem bidirektionalen F-Test durchgeführt, welche im Abschnitt 2.6 detaillierter beschrieben werden.

### 2.3.5 Das „*Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging*“-Modell

Das NODDI-Modell (H. Zhang et al., 2012) basiert auf der Unterscheidung von drei unterschiedlichen Kompartimenten in der weißen Substanz, die jeweils spezifische Diffusionseigenschaften aufweisen. Das *free-water-compartment* mit isotroper Diffusion bestehend aus Corticospinalflüssigkeit, das *intra-neurite-compartment* mit stark eingeschränkter Diffusion bestehend aus Dendriten und Axonen sowie das *extra-neurite-compartment* mit erschwerter Diffusion bestehend aus den weiteren Bestandteilen des Gehirns wie z.B. Astrozyten und Oligozyten. Als erweiterte Diffusionsparameter wurden in unserer Studie der *orientation dispersion index* (ODI) und die *intra-cellular volume fraction* (ICVF) erstellt. ODI spiegelt die

Dispersion der Neuriten wider und reicht von 0 (keine Dispersion) bis 1 (vollständige Dispersion). ICVF gibt den Volumenanteil der Neuriten, deren Durchmesser im NODDI Model vernachlässigt wird, im gesamten Voxel von 0 (keine Neuriten) bis 1 (nur Neuriten) wider (Kamiya et al., 2020). Hierdurch lassen sich Liquorräume klarer von der weißen Substanz trennen. In der Abb. 2 werden die unterschiedlichen Parameter der strukturellen Konnektivität graphisch dargestellt.



**Abb. 2: Graphische Darstellung der Parameter der strukturellen Konnektivität.** In dem Kasten auf der linken Seite finden sich die drei unterschiedlichen grundlegenden Kompartimente des „Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging“-Modells. Daraus entstehend werden die beiden Parameter „intra-cellular volume fraction“ sowie „orientation dispersion index“ extrahiert. In dem Kasten auf der rechten Seite wird der Anstieg der fraktionellen Anisotropie dargestellt. Die Graphik wurde remodifiziert nach (Caranova et al., 2023; Kamiya et al., 2020; Lindström, 2006).

### 2.3.6 John Hopkins University-Atlas und whole-skeleton Analyse

In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche Arten von Analysen sequenziell angewandt, um die weiße Substanz einzuteilen und zu untersuchen. Zum einen wurde die weiße Substanz anhand des JHU-Atlas (Mori et al., 2008) in unterschiedliche, vorher differenzierte Faserbahnen eingeteilt und die Messparameter der weißen Substanz über diese Volumina gemittelt zusammengefasst. D.h. für jeden Parameter wurden jeweils innerhalb einer bestimmten Faserbahn alle Voxelwerte addiert und durch die Voxelanzahl dividiert. Diese Art der Analyse bot den Vorteil einer einfachen Handhabung, jedoch auf Kosten einer Verzerrung der rohen Voxeldaten durch die Mittelung aller Parameter über bestimmte Regionen. Dieser als ein Standard in der Einteilung der weißen Substanz geltender Atlas beinhaltet neben den tiefer liegenden

Faserbahnen des Hirnstammes auch Assoziations-, Projektions- und Kommissurfaserbahnen. Initial wurden hypothesengetriebenen Faserbahnen selektiert und analysiert. Hierfür wurden Faserbahnen in der weißen Substanz nach drei Faktoren ermittelt. Zum einen sollten die Faserbahnen durch vorherige Studien mit Übergewicht assoziiert sein. Des Weiteren sollte das Übergewicht eine Assoziation mit der FA darstellen. Zum anderen sollten die Faserbahnen eine spezifische Auswirkung auf einen Teilaspekt der Kognition aufweisen. Diese Faserbahnen wurden initial untersucht: Das Cingulum (Bubb et al., 2018; Wen et al., 2019) sowie das Corpus callosum. Beide Faserbahnen sind mit multiplen kognitiven Funktionen assoziiert (Forkel et al., 2022). Das Corpus callosum kann in unterschiedliche Teilbereiche unterteilt werden, wobei besonders die Integrität des Knies (Latein: Genu) mit Übergewicht assoziiert ist (Daoust et al., 2021; Xu et al., 2013). Zusätzlich wurden der Fasciculus uncinatus, eine kurzstreckige Assoziationsbahn vom Frontal- zum Temporallappen, sowie der Fasciculus longitudinalis superior und - inferior, welche als langstreckige Faserbahnen für komplexe kognitive Funktionen wie Entscheidungsfindung und Verarbeitung sensorischer Eindrücke entscheidend sind (Kullmann et al., 2016; Nakajima et al., 2020), für die initiale Analyse selektiert. Darauffolgend wurden alle im JHU-Atlas enthaltenden Faserbahnen analysiert, um einen möglichen *confirmation bias*, d.h. die Neigung, Informationen zu extrahieren, die die eigenen Erwartungen erfüllen, zu umgehen (U. Peters, 2022). Zuletzt wurde eine voxelbasierte *whole-skeleton* Analyse angewandt. Hierbei wurden nicht die nach dem JHU-Atlas vordefinierten Faserbahnbündel, sondern die Gewebsinformationen, sprich FA, ODI und ICVF jedes einzelnen Voxels der weißen Substanz mit den Übergewichtsparametern in Verbindung gebracht. Diese Art der Methodik erlaubte es, eine Verzerrung der rohen Voxeldaten durch eine Mittelung der Messparameter der weißen Substanz innerhalb der Faserbahnen zu umgehen.

## **2.4 Kognitive Performanz**

Alle Proband\*innen unterzogen sich neuropsychologischen Untersuchungen. Diese Untersuchungen ermöglichten es, nicht nur inter- sondern auch intraindividuelle Kompetenzunterschiede zu vergleichen. Die kognitiven Funktionen wurden großflächig abgedeckt, darunter gab es u.a. spezifische Funktionstests zur Bewertung der Exekutivfunktion, zum verbalen und nicht-verbalen Gedächtnis sowie zu der Sprachflüssigkeit (Caspers et al., 2014). Die kognitiven Teilbereiche wurden durch Tests, die in Testbatterien zusammengefasst werden, untersucht (Hennig-Fast & Brunner, 2016). Da die Informationsaufnahme, -verarbeitung und -weitergabe die gemeinsame Koordination verschiedener Kognitionsbereiche gleichzeitig benötigte, konnten viele Tests nicht immer einen singulären Teilaspekt der Kognition quantifizieren. Somit war es notwendig, viele verschiedene Tests durchzuführen, um einen detaillierteren

Überblick über die Funktionsbereiche zu erhalten (Nuechterlein et al., 2008). Diese kognitiven Tests wurden durch die Studienmitarbeitenden im Forschungszentrum Jülich geleitet.

Test	Funktion	Beschreibung	Variable
<b>Alterskonzentrationstest</b>	Aufmerksamkeit	Eine Zifferfigur aus ähnlichen Figuren entfernen	Bearbeitungszeit in s
<b>Leistungsprüfungssystem 50+</b>	Problemlösungskompetenz	Erkennen von Regelmäßigkeiten in einer Reihe von geometrischen Figuren	Korrekte Lösungen
<b>Farb-Word-Interferenz-Test</b>	Visuelle Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Informationsverarbeitung, Exekutivfunktion	1. Lesen von Farbwörtern 2. Benennen von Farben 3. Benennen der Farbe, in der eine Wortfarbe gedruckt ist	Interferenzscore aus der Differenz von Teil 3 – Teil 1
<b>Fünf-Punkte-Test</b>	Figurale Flüssigkeit, non-verbale Flüssigkeit	Zeichnen verschiedener Designs durch Verbinden von fünf Punkten mit Linien	Korrekte Lösungen
<b>Trail Making-Test</b>	A: Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit B: Exekutivfunktion	A: Mit Linien zufällig angeordneten Ziffern in aufsteigender Reihenfolge verbinden B: Abwechselndes Verbinden von Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge	Teil A sowie Teil B Bearbeitungszeit in s, Differenz von Teil B-Teil A
<b>Büchelfelder kategoriale Wortliste</b>	Verbales episodisches Gedächtnis	Lernen einer Liste von 15 Wörtern aus Wortpaaren in 5 Versuchen, mit freier, direkter und verzögerter Abfrage	Relativer Anteil der reproduzierten Lösungen an der Gesamtleistung
<b>Benton-Test</b>	Visuelles und figurales Gedächtnis	Wiedergabe von 20 Abbildungen geometrischer Figuren	Anzahl richtiger Lösungen
<b>Corsi Block Tapping-Test</b>	Visuelles und figurales Arbeitsgedächtnis	Wiederholung einer Folge von Blöcken auf einem Brett mit maximal 9 Blöcken in gleicher und umgekehrter Reihenfolge	Anzahl richtiger Lösungen vorwärts, Anzahl richtiger Lösungen rückwärts
<b>Visual Patterns-Test</b>	Visuelles Arbeitsgedächtnis	Einprägen einer Matrix aus schwarzen und weißen Quadraten in Gittern mit zunehmender Komplexität	Anzahl richtiger Lösungen
<b>Zahlennachsprechen-Test</b>	Verbales Arbeitsgedächtnis	Wiederholung einer Folge von maximal 9 gesprochenen Zahlen in gleicher und umgekehrter Reihenfolge, wobei die Zahlanzahl sich jede Folge erhöht	Anzahl richtiger Lösungen vorwärts, Anzahl richtiger Lösungen rückwärts
<b>Regensburger Wortflüssigkeitstest</b>	Semantische und phonemische verbale Flüssigkeit	Phonemisch: 1. Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben bilden. 2. Abwechselnd Wörter produzieren, die abwechselnd mit zwei verschiedenen Anfangsbuchstaben beginnen Semantisch: 1. so viele Wörter wie möglich in Bezug auf eine bestimmte Kategorie produzieren. 2. Wörter bilden alternierend zwischen zwei Kategorien	Anzahl richtiger Lösungen in Teil 2 semantisch, Anzahl richtiger Lösungen in Teil 2 phonemisch
<b>Wortschatztest</b>	Wortschatz	Erkennen von echten Wörtern innerhalb einer Reihe von 5 Pseudowörtern	Anzahl richtiger Lösungen

**Tabelle 1: Erklärung der ausgewerteten neuropsychologischen Tests in der 1000BRAINS-Studie.** Der Testname, die kognitive Funktion, die im Test erfasst wird, eine kurze Beschreibung des Testablaufes sowie die definierte Variable sind in dieser Tabelle aufzufinden.

### 2.4.1 Die kognitive Testbatterie

In dieser Arbeit wurden 16 kognitive Untersuchungen, deren grundlegende Tests in der Tabelle 1 beschrieben werden, aus der Testbatterie ausgewertet, die die globale kognitive Eigenschaften möglichst ausführlich beschreiben (Caspers et al., 2014). Nicht mit einbezogen in die Studie wurden der Boston-*Naming*-Test (Mack et al., 1992) und der DemTect (Kalbe et al., 2004), da beide Tests zum Alzheimer- und allgemeinen Demenzscreening sowie zur Aphasiediagnostik genutzt werden. Dementsprechend werden beide Tests nicht zur detaillierteren Kognitionseinteilung in unserer Studie herangezogen.

### 2.4.2 Datenreduzierende Hauptkomponentenanalyse

Eine statistische Analyse der einzelnen 16 kognitiven Parameter wäre aufgrund der hohen Korrelation untereinander und der damit einhergehenden Redundanz komplex und nicht zielführend gewesen (Vaher et al., 2022). Aus diesem Grund wurde eine exploratorische Hauptkomponentenanalyse (PCA) durchgeführt. Das Ziel hierbei war, gemeinsame kognitive Informationen aus den verschiedenen ursprünglichen Testen zu extrahieren und in metrische Variablen effektiv zu bündeln (Leyer & Wesche, 2008). Hierzu wurden die ursprünglichen kognitiven Parameter z-standardisiert und die erstellten Variablen zur besseren Deutung der jeweiligen Faktorenladung orthogonal mit Varimax rotiert. Um den inhaltlichen Beitrag der Variablen zur Komponentenlösung zu verifizieren, wurde der Sphärizitätstest nach Bartlett genutzt. Das Kaiser-Meyer-Olkin Kriterium (KMO) wurde angewandt, um die Eignung des Datensatzes mit Hilfe von Korrelationen zwischen den ursprünglichen Variablen für die PCA zu prüfen (Mayer, 2018). Zur Bestimmung der relevanten Komponenten wurde neben dem Kaiser-Gutmann-Kriterium, das besagt, dass die zu extrahierenden Komponenten einen Eigenwert  $> 1$  besitzen sollten (Kaiser, 1960), auch der *Scree*-Test nach Cattell angewandt, der graphisch die jeweiligen Eigenwerte darstellt und es somit ermöglicht, ein abruptes Abknicken des Kurvenverlaufes visuell zu erkennen (Cattell, 1966). Außerdem sollte jede zu extrahierte Komponente eine erklärende rotierte Gesamtvarianz von  $> 10\%$  aufweisen (Urdan, 2010). Es wurde angenommen, dass alle Variablen, die diese Kriterien nicht erfüllen, nur geringfügig die Gesamtvarianz darstellen und somit irrelevant für die weitere Analyse sind. Die mit den Kriterien übereinstimmenden Komponenten wurden als Regressionsvariablen gespeichert.

## 2.5 Kovariaten

In unsere Studie wurden für das Alter, das Bildungsniveau, die tägliche körperliche Betätigung sowie die arterielle Hypertonie korrigiert. Das Alter wurde in Lebensjahren gemessen. Zusätzlich wurde für das Bildungsniveau über die *International Standard Classification of Education*

(ISCED) klassifiziert (UNESCO Institute for Statistics, 2006). Die tägliche körperliche Betätigung im Alltag wurde in unserer Studie über das metabolische Äquivalent (MET) gemessen (Ainsworth et al., 2011; Shephard, 2012). Das MET ermöglichte es, unterschiedliche körperliche Aktivitäten hinsichtlich ihres Energieverbrauchs zu vergleichen (Mendes et al., 2018). Zur weiteren statistischen Anwendung wurde dieses logarithmiert. Die arterielle Hypertonie wurde in dieser Arbeit als chronischer systolischer Blutdruck über 140 oder diastolischer Blutdruck über 90 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) definiert (Unger et al., 2020).

## **2.6 Statistische Methoden**

Für die folgende statistische Untersuchung wurden alle Variablen und Daten auf Vollständigkeit sowie Proband\*innenzugehörigkeit geprüft. Initial wurde das Studienkollektiv aufbereitet und die Proband\*innen nach Geschlecht stratifiziert.

### **2.6.1 Assoziationsanalysen**

Aus den vorhergehenden Schritten wurde eine vierdimensionale FA-Maske generiert, bei der zusätzlich zu den drei Richtungsdimensionen die vierte Dimension durch die 558 Proband\*innen gebildet wird. Daraufhin wurde mithilfe des *randomise*-Algorithmus eine Regressionsanalyse mitsamt einer Kontrolle für die Kovariaten gerechnet. Zusätzlich wurde dieser Algorithmus mit der Option *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE) verwendet. Der *randomise*-Befehl mit TFCE adressierte einen weiteren Punkt in der neuroanatomischen Bildgebungsanalyse. Aufgrund der hohen Anzahl an Voxel war die Wahrscheinlichkeit, falsch-positive Ergebnisse zu generieren, stark erhöht. Der Algorithmus ist ein Befehl in der *FSL-Tool-Box*, der mithilfe von 5000 Permutationen falsch-positive Ergebnisse minimiert. Der Grundsatz der TFCE-Option besteht darin, keinen fixen Schwellenwert zu bestimmen, sondern *cluster*, Ansammlungen, von Voxeln zu erkennen und den Schwellenwert dementsprechend anzupassen (Winkler et al., 2014). Ein weiterer Vorteil des *randomise*-Befehls war die zweiseitige Analyse. Es konnte sowohl auf positive als auch auf negative Korrelationen getestet werden. In der vorliegenden Studie wurde genau dies angewandt, d.h. es wurde nicht nur getestet, ob die verschiedenen Übergewichtparameter positiv mit den Parametern der strukturellen Konnektivität korrelieren, sondern auch ob es einen potenziellen inversen Zusammenhang gibt. Auf die Parametermesswerte pro Voxel wurde ein *threshold* von 0,95 implementiert, der einer Signifikanzschwelle von  $\alpha = 0,05$  entspricht, um die signifikanten Korrelationen zu extrahieren und statistisch auszuwerten. Unter Zuhilfenahme dieser Methodiken war es möglich, eine präzise Analyse der strukturellen Konnektivität zu gewährleisten. In dieser Arbeit waren die unabhängigen Variablen in den statistischen Verfahren die anthropometrischen Messparameter, bestehend aus

BMI, WHR und ABSI. Hierbei wurde jeweils für jeden anthropometrischen Messparameter eine lineare Regression gerechnet.

#### 2.6.1.1 Statistik der faserbahnbasierten Analyse

Die abhängigen Variablen in dieser Studie waren in der faserbahnbasierten Analyse die FA-, ODI-, ICVF-Werte. Um signifikante Haupteffekte zwischen anthropometrischen und Parametern der strukturellen Konnektivität zu extrahieren, wurden multiple lineare Regressionsanalysen angewandt (Tabachnick & Fidell, 2014). Eine Regressionsanalyse ermöglicht es, statistisch signifikante Korrelationen zwischen unabhängigen metrisch skalierten und abhängigen metrisch skalierten Variablen zu detektieren, während gleichzeitig für die zuvor genannten Kovariaten adjustiert wird (Eckey et al., 2002). Durch diese Kontrolle wurden Störeinflüsse der Kovariaten ausgeschaltet und ggf. Scheineinflüsse bzw. falsche Schlussfolgerungen aufgedeckt (Bortz & Schuster, 2010). Für jeden anthropometrischen Messparameter wurden dementsprechend drei Regressionsanalysen für jeden Messparameter der strukturellen Konnektivität gerechnet. Abschließend wurde eine Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg durchgeführt (Benjamini & Hochberg, 1995; Thissen et al., 2002).

#### 2.6.1.2 Statistik der voxelbasierten Analyse

Die abhängigen Variablen waren in der nachfolgenden voxelbasierten Analyse die einzelnen Voxelwerte in FA, ODI und ICVF. Hierbei wurde ebenfalls eine wie zuvor beschriebene Regressionsanalyse angewandt und für die Kovariaten adjustiert. Es wurden ebenfalls pro anthropometrischem Messparameter drei Regressionsanalysen für jeden Messparameter der strukturellen Konnektivität gerechnet. Abschließend wurde eine Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg durchgeführt (Benjamini & Hochberg, 1995; Thissen et al., 2002).

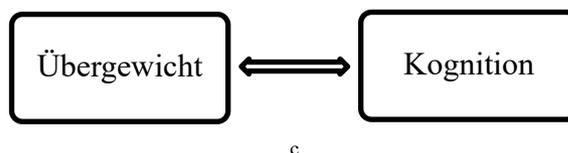
#### 2.6.1.3 Statistik der Analyse der kognitiven Daten

Zur statischen Analyse der kognitiven Daten wurde das Programm *Statistical package for the social science* (SPSS) 26 für Macintosh (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2019) mit zeitbezogener Lizenz genutzt. In unserer Studie wurde für die jeweiligen drei Komponenten der kognitiven PCA eine partielle Korrelation mit den anthropometrischen Messparametern und Parametern der strukturellen Konnektivität mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt. Es wurden dementsprechend pro kognitiver Hauptkomponente sechs partielle Korrelationen gerechnet. Die partielle Korrelation ist eine bivariate Korrelation, die für Drittvariablen kontrolliert wird, und ermöglicht eine Ermittlung der Stärke sowie der Richtung der Korrelation (Bortz & Schuster, 2010). Der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Cohen wurde genutzt, um signifikante Effektstärken zu

quantifizieren. Die Einteilung nach Cohen (Cohen, 1992) wurde auch in meiner Dissertation genutzt mit  $r = 0,1$  als schwacher,  $r = 0,3$  als mittlerer und  $r = 0,5$  als starker Effekt. Um die Einflüsse der Kovariaten auf die unabhängigen und abhängigen Faktoren zu ermitteln, wurde ebenfalls eine partielle Korrelation angewandt. Hierbei wurden die Kovariaten einzeln mit den anthropometrischen und kognitiven Faktoren korreliert, während für die anderen Kovariaten korrigiert wurde. Abschließend wurde eine Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg durchgeführt (Benjamini & Hochberg, 1995; Thissen et al., 2002).

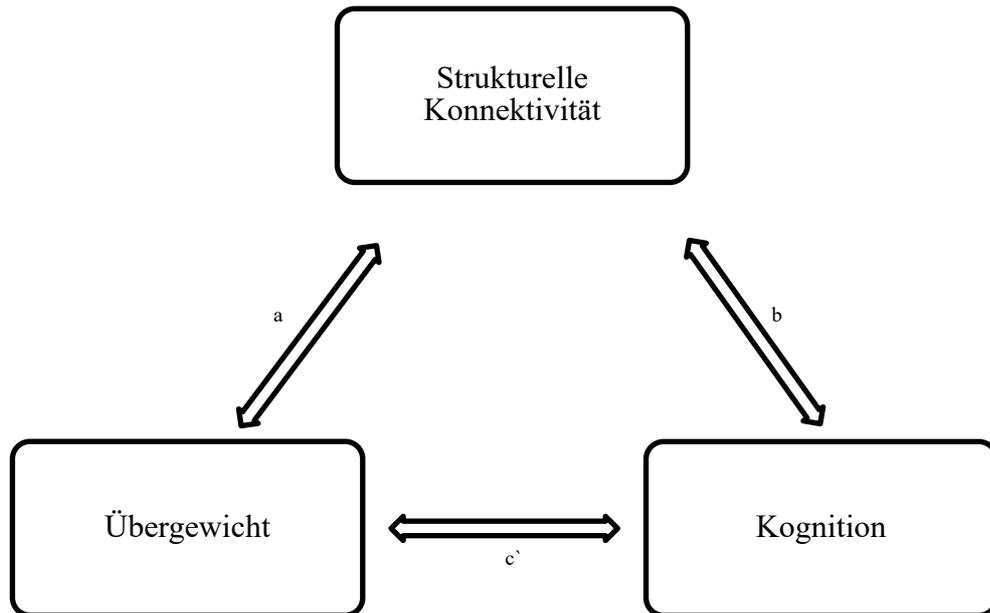
## 2.6.2 Mediationsanalyse

Um zu untersuchen, ob eine signifikante Korrelation zwischen den unabhängigen und abhängigen Variablen durch einen direkten oder indirekten Weg bedingt ist, wurde eine Mediationsanalyse angewandt. Die zentrale Idee der Mediationsanalyse ist es, aufzudecken, wie und inwiefern eine Korrelation zwischen zwei unabhängigen Variablen vermittelt wird. Hierdurch sollte ein tieferes Verständnis für den Zusammenhang von Übergewicht, der strukturellen Konnektivität und Kognition gebildet werden (Baltes-Götz, 2020). Der direkte Weg, dargestellt in Abb. 3, zwischen Übergewicht und Kognition ohne Betrachtung von Mediatoren wurde mit Hilfe von einfachen Regressionsanalysen oder partiellen Korrelationen errechnet (Agler & De Boeck, 2017).



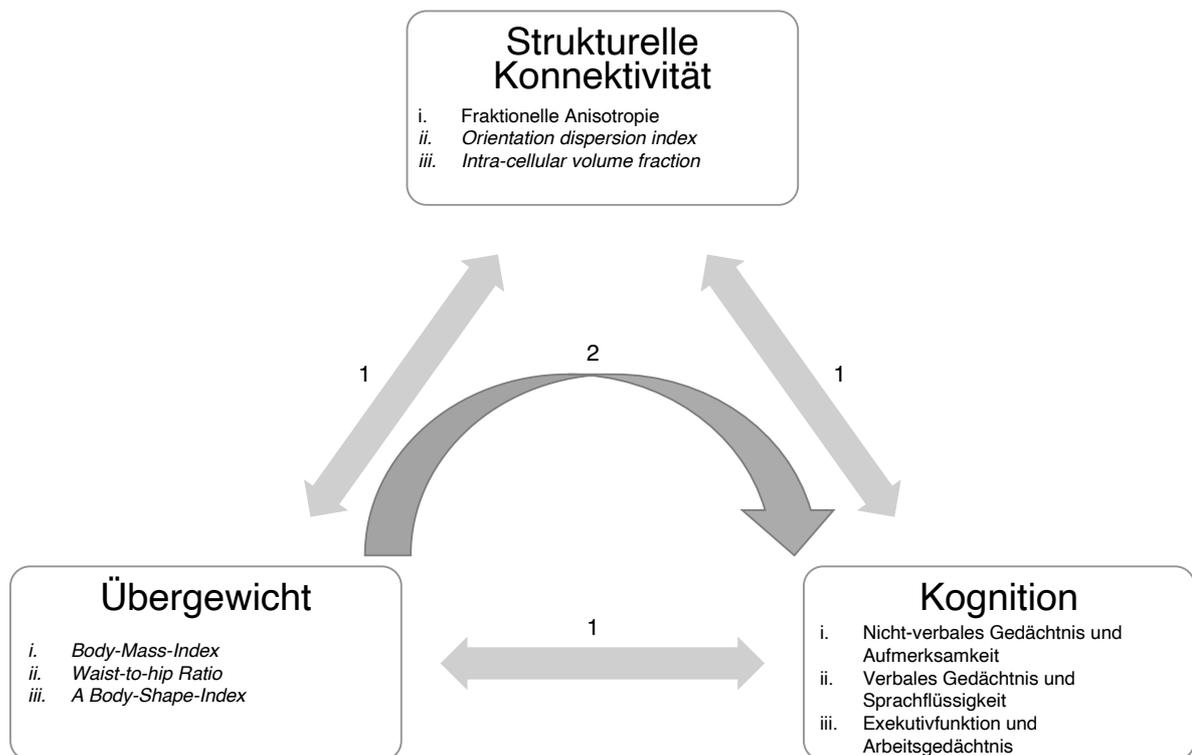
**Abb. 3: Bivariate Assoziationsgraphik von Übergewicht und Kognition.** C quantifiziert den direkten Effekt von Übergewicht auf die Kognitionsparameter.

Durch das Einbringen einer zusätzlichen Variable, grundschematisch in Abb. 4 graphisch dargestellt, ist es möglich, neben der direkten Korrelation auch indirekte Korrelationen darzustellen. Die signifikante Korrelation des direkten Pfades, in dieser Arbeit zwischen Übergewicht und Kognition, könnte somit vollständig oder partiell erklärt werden (Baron & Kenny, 1986). Hayes (Hayes, 2017) sieht eine signifikante direkte Korrelation nicht als notwendige Voraussetzung für eine Mediationsanalyse, da entgegengesetzte Korrelationsrichtungen sich im totalen Effekt nihilieren können. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie auch nicht signifikante Korrelationspfade zwischen Übergewicht und Kognition untersucht.



**Abb. 4: Einfaches Mediationsmodell zwischen Übergewicht, struktureller Konnektivität und Kognition.** Der direkte Weg  $c'$  wird durch die beiden indirekten Pfadparameter  $a$  und  $b$  ergänzt.

Für die Mediationsanalyse wurde die Makro-Erweiterung „*PROCESS v3.3 by Andrew F. Hayes*“ für SPSS genutzt (Hayes, 2017). In dieser Programmiererweiterung wurde mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse der totale, indirekte und direkte Effekt getrennt ermittelt. Ein *Bootstrapping* mit 10000 Iterationen wurde genutzt, um die Signifikanz der indirekten Effekte zu kontrollieren (Alfons et al., 2022; MacKinnon et al., 2004) und die Heteroskedastizität wurde nach Davidson-McKinnon getestet (Davidson & MacKinnon, 2010). In dieser Studie wurde für jeweils alle drei anthropometrischen-, strukturellen Konnektivitäts- und kognitiven Parameter eine Mediationsanalyse gerechnet. Dementsprechend wurde beispielsweise für den anthropometrischen Messparameter BMI über jeweils alle drei Parameter der strukturellen Konnektivität eine vermittelnde Wirkung auf erneut alle drei kognitiven Parameter getestet. Es wurden insgesamt pro anthropometrischen Parameter neun Mediationsanalysen gerechnet. In der folgenden Abb. 5 ist spezifisch das Grundprinzip der Mediationsanalyse in unserer Studie dargestellt.



**Abb. 5: Das Mediationsanalyseschema in unserer Studie.** Korrelationen zwischen dem Übergewicht, der strukturellen Konnektivität und der Kognition (bidirektionale Pfeile<sup>1</sup>). Eine Mediation der Wirkung von Übergewicht auf die Kognition könnte über die strukturelle Konnektivität vermittelt werden (unidirektionaler Pfeil<sup>2</sup>).

### 2.6.3 Darstellung geschlechtsbedingter Unterschiede

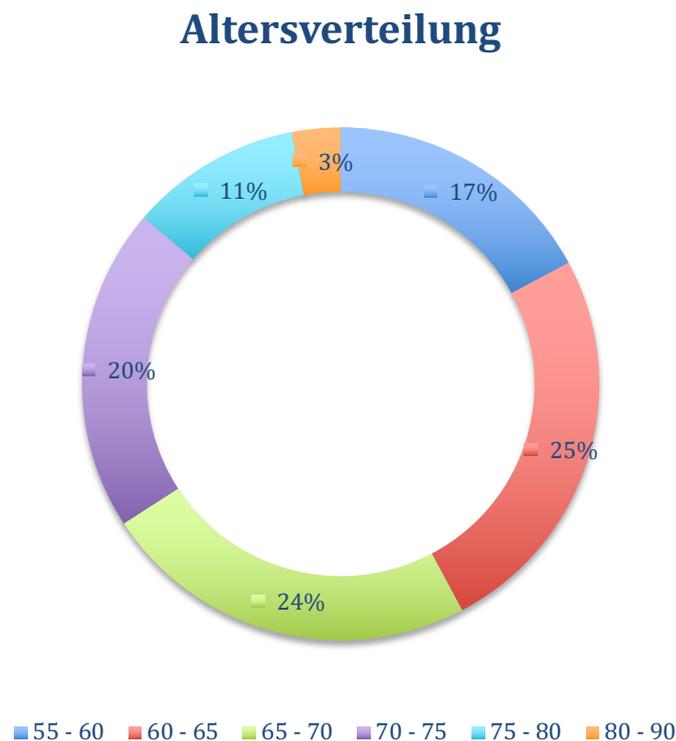
Zur Darstellung geschlechtsspezifischer Unterschiede zwischen den 302 männlichen und 256 weiblichen Proband\*innen innerhalb des Studienkollektivs wurden für die anthropometrischen Parameter und die kognitiven Hauptkomponenten lineare Regressionsanalysen angewandt. Mit Hilfe derer war es möglich, Mittelwerte der anthropometrischen Messparameter, der kognitiven Hauptkomponenten sowie der Kovariaten zwischen den beiden Geschlechtern zu vergleichen (Urdan, 2010). Zusätzlich wurden mit Hilfe von Interaktionsanalysen geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den Variablen ermittelt. Interaktionsanalysen ermöglichen es, den Zusammenhang zwischen einer unabhängigen Variable, den anthropometrischen und kognitiven Parametern, und einer abhängigen Variable, den Parametern der strukturellen Konnektivität, von einer dritten Variable, dem Geschlecht, aufzudecken. Diese Interaktionsanalysen verliefen zweigeteilt für die anthropometrischen Messparameter und kognitiven Hauptkomponenten. Für die Interaktion der kognitiven Hauptkomponenten und der anthropometrischen Messparameter mit dem Geschlecht wurde das SPSS *Plug-in PROCESS* von Haynes genutzt. Es wurden für die Kovariaten Alter, Bildungsniveau, arterielle Hypertonie und tägliche körperliche Betätigung korrigiert und signifikante Ergebnisse mit  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik der inkludierten Proband\*innen

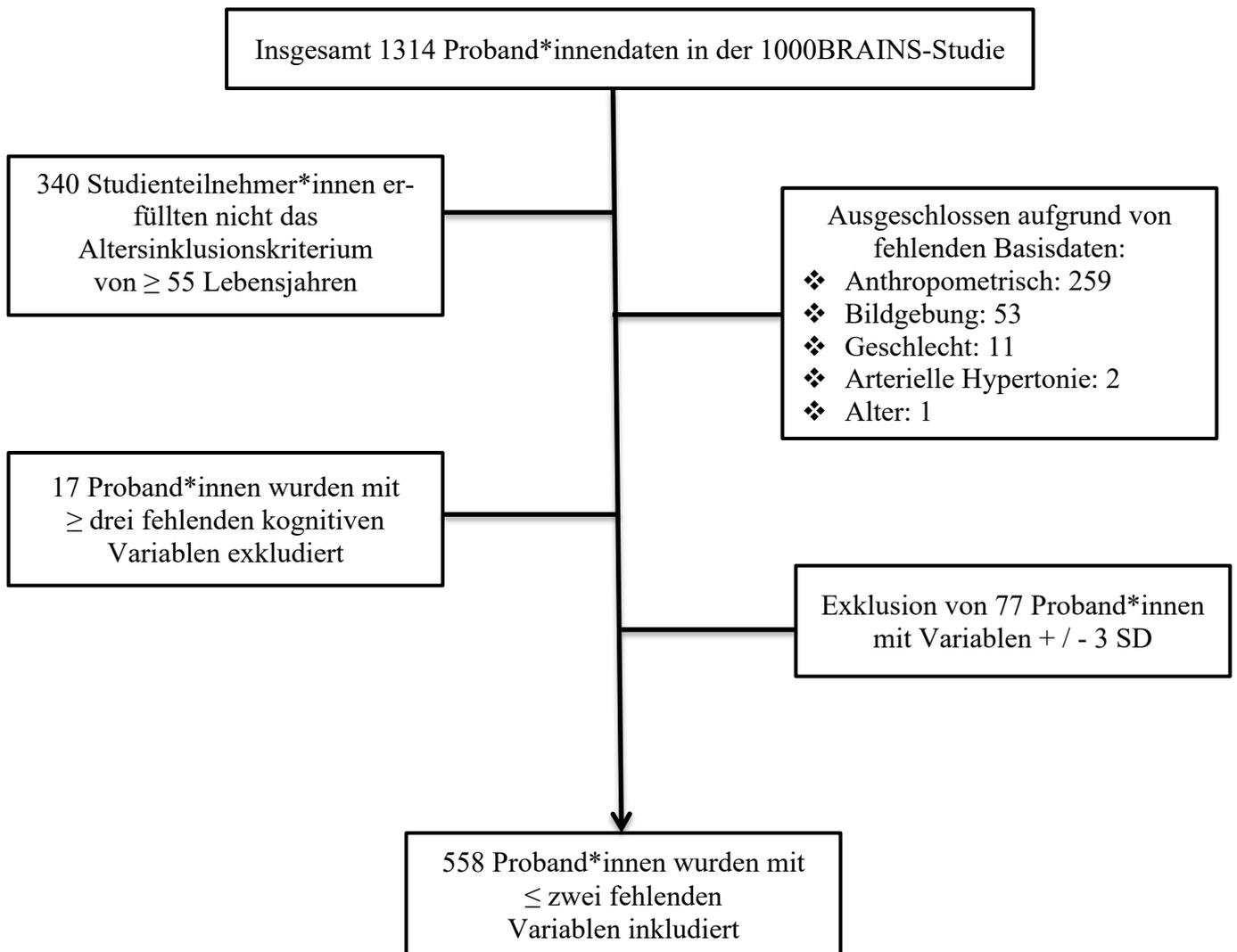
#### 3.1.1 Basisdaten des Studienkollektivs

Die Grundgesamtheit von 558 Proband\*innen umfasste 302 Männer (54,1%) und 256 Frauen (45,9%). Im Flussdiagramm auf Abb. 7 ist eine chronologische Abfolge der Bereinigung des Studienkollektivs zu finden. Die Altersspanne reichte geschlechterübergreifend von 56 bis 85 Lebensjahren (M; Median  $\pm$  SD = 67,08; 66,90  $\pm$  6,48 Jahre). Wie man dem Kreisdiagramm der Altersverteilung entnehmen kann, waren 48,7% der Proband\*innen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, wohingegen nur 17 Proband\*innen (3%) über 80 Jahre alt waren. Die restliche Altersverteilung des Proband\*innenkollektivs waren 17% zwischen dem 55. und 60., 20% zwischen dem 70. und 75. und 11% zwischen dem 75. und 80. Lebensjahr.



**Abb. 6: Altersverteilung des Studienkollektivs.** Eine Übersichtsdarstellung der Altersgruppen in Fünfjahresschritten. Aufgrund der geringen Anzahl an Proband\*innen über dem 80. Lebensjahr wurde nur eine Gruppe in dieser Altersgruppe erstellt. Blau = 50. - 60. Lebensjahr, rot = 60. - 65. Lebensjahr, grün = 65. - 70- Lebensjahr, violett = 70.- 75. Lebensjahr, türkis = 75. - 80. Lebensjahr, gelb = 80. - 90. Lebensjahr. Auf- und abgerundet auf volle Prozentzahlen.

### 3.1.2 Flussdiagramm des Studienkollektivs



**Abb. 7: Flussdiagramm.** Eine graphische Darstellung der chronologischen Abfolge der Auswahlkriterien. SD = Standardabweichung.

### 3.1.3 Kovariaten des Studienkollektivs

Mit Hilfe eines t-Tests wurden signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern dargestellt ( $t(556) = 5,979$ ,  $p = 0,001$ ). Dies wurde jedoch im weiteren statistischen Verfahren durch die Stratifizierung korrigiert. In der Selbstbefragung gaben 76 Proband\*innen (13,6%, davon 42 Männer und 34 Frauen) an, an arteriellem Hypertonus erkrankt zu sein. Die tägliche körperliche Betätigung war über die Geschlechter gleich verteilt (1,4 MET). Weitere Daten zu den Kovariaten der Gesamtstichprobe sind in den folgenden Tabellen 2 und Tabelle 3 zu entnehmen.

Proband*innen (M ± SD)	männlich	weiblich
Alter [Jahre]	67,4 ± 6,5	66,7 ± 6,5
ISCED	6,8 ± 1,9	5,8 ± 1,8
Blutdruck [mmHg]	132,8 ± 17,5 / 78,5 ± 10	124,7 ± 17,7 / 74,5 ± 9
Tägliche körperliche Betätigung [MET]	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5

**Tabelle 2: Die Basisdaten der Kovariaten des Proband\*innenkollektivs.** M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ISCED = *International Standard Classification of Education*, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MET = Metabolisches Äquivalent. Auf- und abgerundet auf die erste Dezimalzahl.

Bildungsniveau	Gesamt	Mann	Frau
Kein Schulabschluss	-	-	-
Schulbesuch einer allgemeinbildenden Schule	-	-	-
Hauptschulabschluss	21 (3,8%)	5 (1,7%)	16 (6,3%)
Realschulabschluss	8 (1,4%)	2 (0,7%)	6 (2,3%)
Abschluss einer Lehrausbildung	290 (51,9%)	132 (43,7%)	157 (61,3%)
Fach-/Hochschulreife	10 (1,8%)	5 (1,7%)	5 (2,0%)
Fach-/Hochschulreife mit Lehrausbildungsabschluss	20 (3,6%)	16 (5,3%)	4 (1,6%)
Meister-/Technikerabschluss	82 (14,7%)	57 (18,9%)	25 (9,8%)
Universitätsabschluss	110 (19,7%)	70 (23,2%)	40 (15,6%)
Promotion	18 (3,2%)	15 (5,0%)	3 (1,2%)

**Tabelle 3: Die *International Standard Classification of Education (ISCED)* - Klassifikation des Bildungsniveaus.** Anzahl der Proband\*innen und Angabe in % entsprechend dem jeweiligen ISCED Level sowohl getrennt für die Geschlechter als auch geschlechterübergreifend.

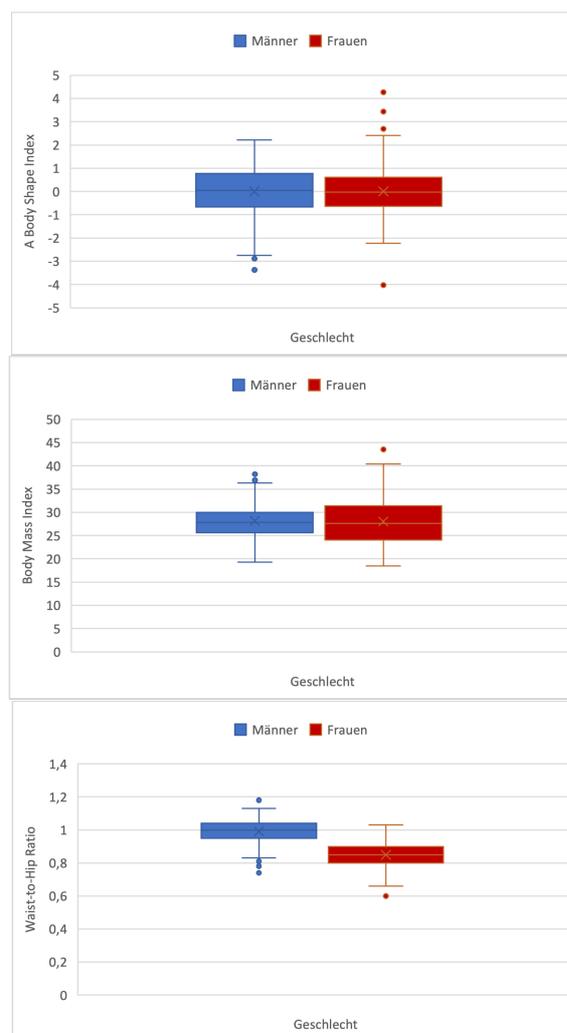
### 3.2 Deskriptive Statistik der Hauptvariablen

In dieser Arbeit wurden drei anthropometrische Messverfahren angewandt, die jeweils unterschiedliche Aspekte des Übergewichts umfassten.

Proband*innen (M±SD)	Gesamt (n=558)	Männlich (n=302)	Weiblich (n=256)
BMI [ $kg/m^2$ ]	28,11 ± 4,27	28,17 ± 3,53	28,03 ± 5,01
WHR	0,93 ± 0,1	0,99 ± 0,07	0,85 ± 0,07
ABSI [ $m^{11/6}kg^{-2/3}$ ]	0,08 ± 0,006	0,082 ± 0,004	0,076 ± 0,006

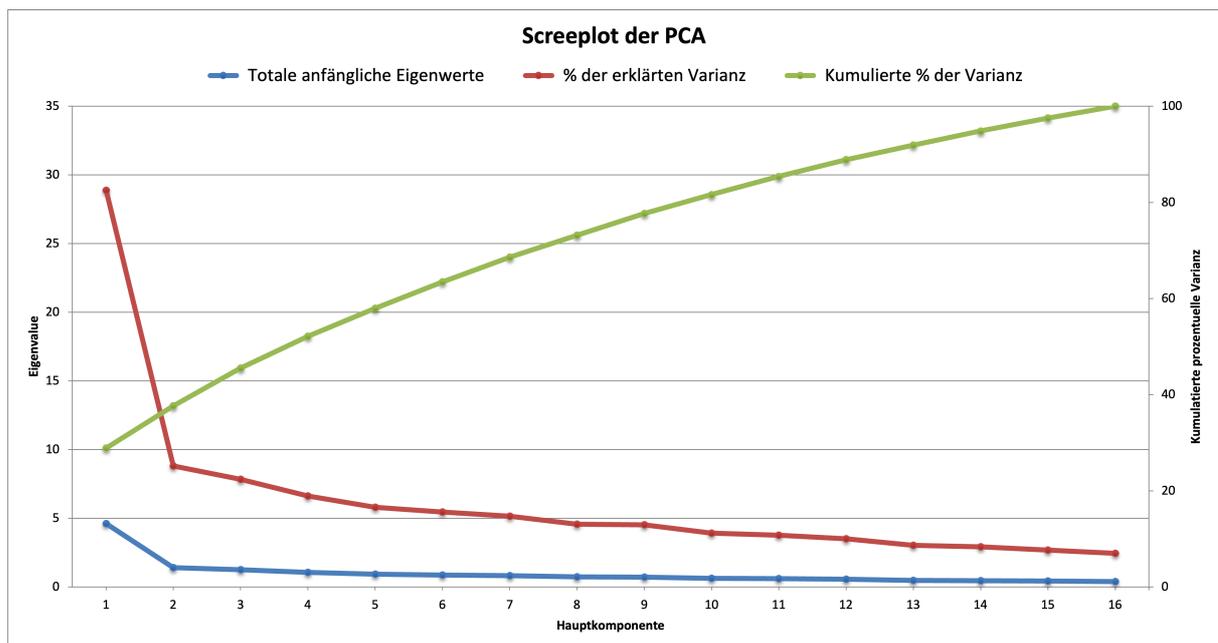
**Tabelle 4: Die anthropometrischen Basisdaten des gesamten Studienkollektivs sowie aufgeteilt nach Geschlechtern.** M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Gesamtzahl, kg = Kilogramm, m = Meter, BMI = *Body-Mass-Index*, WHR = *Waist-to-Hip Ratio*, ABSI = *A Body-Shape-Index*. Auf- und abgerundet auf die zweite Dezimalzahl.

Nach dem Klassifikationssystem der Deutschen Gesellschaft für Ernährung war unser Proband\*innenkollektiv sowohl geschlechterübergreifend und geschlechterspezifisch über dem BMI - Richtwert von 25 kg/m<sup>2</sup> und somit im präadipösen Stadium anzusiedeln, wie man aus den anthropometrischen Basisdaten der Tabelle 4 entnehmen kann (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1992). Ebenfalls über den ethnisch- und geschlechterspezifischen WHO Schwellenwerten (männlich > 0,9 und weiblich > 0,8) befand sich das inkludierte Proband\*innenkollektiv und war definitionsgemäß übergewichtig (World Health Organization, 2011). Der ABSI enthielt per se keinen Schwellenwert zur Abgrenzung von Übergewicht. Unsere absoluten ABSI-Werte (M = 0,08) waren geschlechtsübergreifend vergleichbar mit denen aus den schon durchgeführten großen epidemiologischen *The national health and nutrition examination study* (NHANES) - und *European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC)-Studien (Christakoudi et al., 2020; Krakauer & Krakauer, 2012). In unserer Studie z-standardisierten wir die absoluten ABSI-Werte geschlechtsspezifisch, um die Stichprobe vergleichbarer zu gestalten.



**Abb. 8: Geschlechtsspezifische Boxplots der A Body-Shape-Index, Body-Mass-Index und Waist-to-Hip Ratio.** Die Box reicht von Q1 (erstes Quartil) bis Q3 (drittes Quartil) der Verteilung. Der Median wird durch die Linie quer durch die Box angezeigt. Die Whisker in Boxdiagrammen stellen jeweils den 1,5-fachen Abstand Interquartilabstand dar. Die Kreise zeigen Ausreißer an.

In Abb. 8 lassen sich geschlechtsspezifische Boxplots finden, um graphisch Unterschiede zwischen dem männlichen sowie weiblichen Proband\*innenkollektiv festzustellen. In der explorativen PCA wurde aus den ursprünglichen 16 kognitiven Parametern die zusammenhängenden, testübergreifenden Informationen extrahiert und Variablen gebildet. Die Analyse ergab, dass eine Dreikomponentenlösung die Zusammenfassung der Einzeltests am sinnvollsten darstellt. Das Maß der Stichprobeneignung nach Kaiser-Meyer-Ohlkin betrug in dieser Studie 0,86 und lag somit über dem empfohlenen Schwellenwert von 0,5 (Cleff, 2015). Der Sphäritätstest nach Bartlett war mit  $< 0,05$  signifikant und bestätigte somit die Korrelationen zwischen den Parametern. Alle Anti-Image-Korrelationen waren ebenfalls über dem empfohlenen Wert von 0,5. Die PCA ließ mit der Varimax-Rotation auf eine Dreikomponentenlösung für die 16 kognitiven Parameter schließen (Tabachnick et al., 2019). Sowohl das Kaiser-Guttman-Kriterium, das besagt, dass eine Hauptkomponente einen Eigenwert  $> 1$  besitzen sollte, als auch die visuelle Darstellung im *Screeplot*, sichtbar in Abb. 9, deuteten auf eine Dreikomponentenlösung hin (Yeomans & Golder, 1982). Die jeweilige erklärte Varianz der einzelnen Hauptkomponenten an der kumulierten Gesamtvarianz aller Tests in dieser Studie betrug über 10% und kumulierte zu 45,548%.



**Abb. 9: Der Screeplot der anfänglichen Eigenvalues der explorativen Hauptkomponentenanalyse (PCA) dieser Arbeit.** Diese Abbildung verdeutlicht die Eigenwerte und die erklärte Varianz der Hauptkomponenten. Die blaue Linie kennzeichnet die gesamten anfänglichen Eigenwerte, die rote Linie den jeweiligen Prozentsatz der erklärten Varianz und die grüne Linie den kumulierten Prozentsatz der erklärten Varianz.

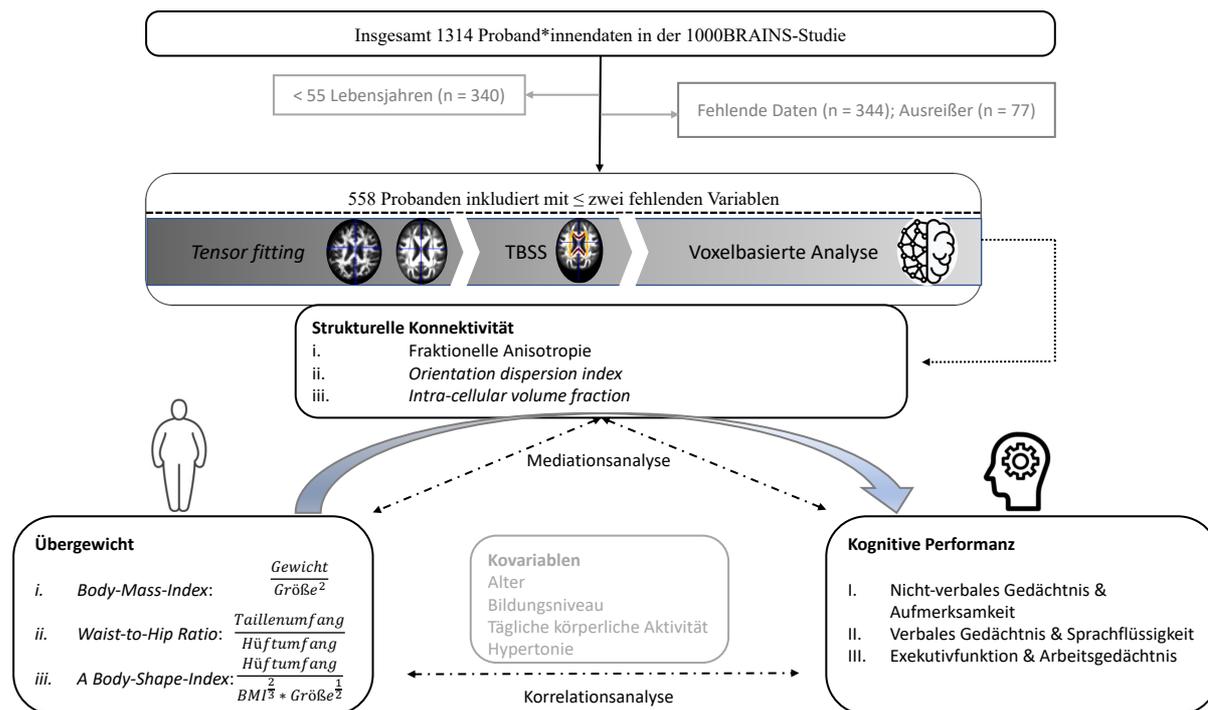
In der folgenden Tabelle 5 sind die Ladungen der 16 kognitiven Tests auf die drei extrahierten Hauptkomponenten numerisch aufgelistet. Ladungen über 0,3 sind als bedeutsam zu betrachten. Neben der Hauptladung, die in der Varimax-Rotation eine Ladung von über 0,3 aufwies, in fett gedruckt, luden alle Parameter ebenfalls auf beide weiteren Komponenten, jedoch in

geringerem Ausmaß. Nichtsdestotrotz trugen diese kleinen Einflüsse auch zur Zusammensetzung der Komponenten bei und waren somit essenziell und sind dementsprechend aufgeführt. In dem Rahmen der explorativen PCA wurden drei Hauptkomponenten extrahiert. Die Kombination der Hauptladungen der kognitiven Parameter ließ darauf schließen, dass die erste Komponente das nicht-verbale Gedächtnis und die Aufmerksamkeit zu beschreiben schien. Methodisch bedingt enthielt diese Komponente die erklärende Varianz mit 18,485%. In den folgenden Abschnitten wird diese Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“ genannt. Diese Zusammenstellung an Hauptladungen für die zweite Komponente schien das verbale Gedächtnis und die Sprachflüssigkeit zu beschreiben. In den folgenden Abschnitten dieser Arbeit wird diese Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ genannt und umfasst eine erklärende Varianz von 16,025%. Die Kombination der Hauptladungen der dritten Komponente schien vor allem die Exekutivfunktion und das Arbeitsgedächtnis zu repräsentieren und erklärte mit 11,038% den kleinsten Anteil der Gesamtvarianz. Im Folgenden wird diese Hauptkomponente „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“ genannt.

	Hauptkomponente		
	1	2	3
Visual-Patterns-Test	<b>,661</b>	,124	,196
Block-Tapping-Test vorwärts	<b>,602</b>	-,056	,097
Benton-Test	<b>,601</b>	,331	,288
Block-Tapping-Test rückwärts	<b>,599</b>	-,039	,096
Trail-Making-Test Teil A	<b>,595</b>	,399	-,393
Leistungsprüfungssystem 50+	<b>,534</b>	,331	,375
Alterskonzentrationstest	<b>,488</b>	,352	-,039
Farb-Wort-Interferenz-Test	<b>,440</b>	,194	,248
Regensburger Wortflüssigkeitstest semantische Flüssigkeit	,068	<b>,765</b>	,003
Regensburger Wortflüssigkeitstest phonemische Flüssigkeit	-,043	<b>,728</b>	,164
Wortschatztest	,091	<b>,586</b>	,426
Fünf-Punkte-Test	,399	<b>,536</b>	,072
Verbaler Gedächtnistest	,241	<b>,461</b>	,225
Trail-Making-Test Teil B - Teil A	-,001	,081	<b>,733</b>
Zahlennachsprechen vorwärts	,210	,113	<b>,485</b>
Zahlennachsprechen rückwärts	,304	,161	<b>,481</b>

**Tabelle 5: Die Ladungen der Einzeltests auf die erstellten Hauptkomponenten.** Die Hauptladungen der jeweiligen kognitiven Tests auf die Hauptkomponenten erscheinen fett gedruckt.

### 3.3 Assoziationsanalysen



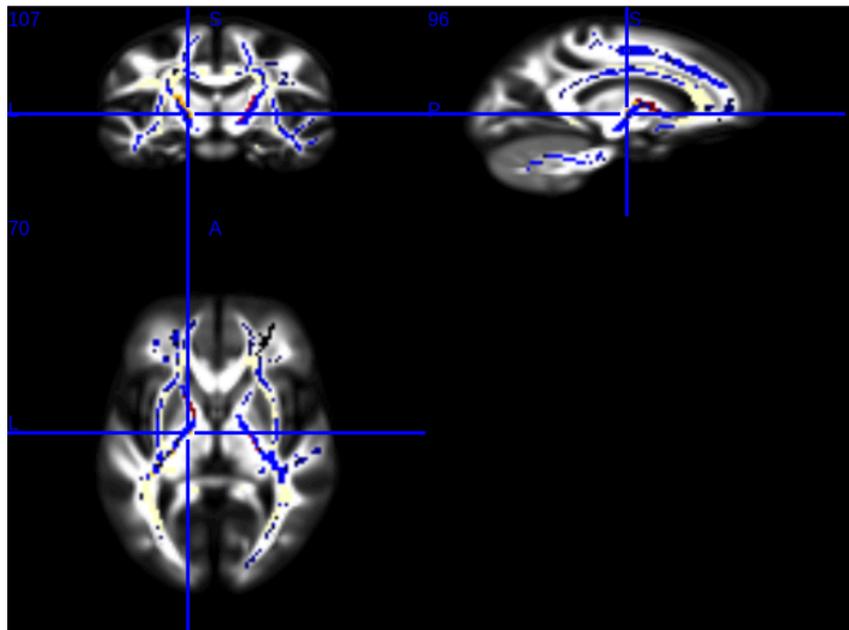
**Abb. 10: Übersichtsflowchart der Studie.** Aus 1314 Proband\*innen wurden 558 Proband\*innen zur Korrelationsanalyse verwendet. N = Proband\*innenanzahl.

Die Abb. 10 ermöglicht einen umfassenden Blick auf die präanalytischen und darauffolgenden analytischen Schritte. In dem darauffolgenden Schritt wurden Assoziationsanalysen angewandt, um signifikante Haupteffekte zwischen den anthropometrischen Messparametern, kognitiven Hauptkomponenten und den Faktoren der strukturellen Konnektivität darzustellen. Die Messparameter des Übergewichtes und der strukturellen Konnektivität wiesen signifikante Korrelationen unterschiedlich für die Geschlechter auf. In dem männlichen Studienkollektiv konnten sowohl in der faserbahnspezifischen, -basierten als auch in der voxelbasierten Analyse signifikante Korrelationen nach der Korrektur der Falscherkennungsrate festgestellt werden. In der initialen hypothesengetriebenen, faserbahnspezifischen Analyse konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Körper des Corpus Callosum in ODI und dem BMI ( $r = -0,179$ ;  $p < 0,05$ ) ermittelt werden. In der folgenden umfassenden faserbahnbasiereten Analyse zeigte sich lediglich eine signifikante ebenfalls negative Korrelation zwischen dem BMI und dem inferioren Kleinhirnstiel in FA ( $r = -0,202$ ;  $p < 0,01$ ). Auffallend in dieser Analyse waren die zahlreichen initial vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg signifikanten negativen Korrelationen zwischen WHR und den Faserbahnen in ODI und ICVF. In der folgenden Abb. 11 lassen sich diese Korrelationen sowohl vor als auch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate graphisch überblicken.

/ Tract	BMI			WHR			ABSI		
	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI
⊙									
Capsula externa, links					⊙	⊙			⊙
Capsula externa, rechts					⊙	⊙			
Capsula interna, crus anterior links						⊙			
Capsula interna, crus anterior rechts						⊙			
Capsula interna, crus posterior links						⊙			
Capsula interna, crus posterior rechts					⊙	⊙			
Capsula interna, pars retrolenticularis links						⊙			
Capsula interna, pars retrolenticularis rechts					⊙				
Corona radiata, links anterior									
Corona radiata, rechts anterior									
Corona radiata, links superior						⊙			
Corona radiata, rechts superior					⊙	⊙			
Corona radiata, links posterior						⊙			
Corona radiata, rechts posterior						⊙			
Corpus callosum, corpus			⊙						
Corpus callosum, genu			⊙						
Corpus callosum, splenium									
Corticospinaltrakt, links		⊙			⊙				
Corticospinaltrakt, rechts		⊙			⊙				
Fasciculus frontooccipitalis, links superior					⊙				
Fasciculus frontooccipitalis, rechts superior	⊙			⊙	⊙				
Fasciculus longitudinalis, links superior	⊙								
Fasciculus longitudinalis, rechts superior									
Fasciculus uncinatus, links									
Fasciculus uncinatus, rechts									
Fornix, column und corpus						⊙			
Fornix, crus und stria terminalis, links					⊙				
Fornix, crus und stria terminalis, rechts		⊙			⊙				
Gyrus cingulus, cingulum links			⊙						
Gyrus cingulus, cingulum rechts					⊙				
Hippocampus, cingulum links				⊙		⊙	⊙		
Hippocampus, cingulum rechts					⊙	⊙	⊙		
Lemniscus medialis, links		⊙			⊙				
Lemniscus medialis, rechts	⊙	⊙			⊙				
Pedunculus cerebri, links					⊙				
Pedunculus cerebri, rechts		⊙			⊙				
Pedunculus cerebellaris, links inferior	⊙	⊙		⊙	⊙				
Pedunculus cerebellaris, rechts inferior	⊙	⊙			⊙				
Pedunculus cerebellaris, links superior	⊙				⊙				
Pedunculus cerebellaris, rechts superior	⊙				⊙				
Pontine Kreuzungsbahn	⊙	⊙							
Radiatio thalami, links posterior									
Radiatio thalami, rechts posterior			⊙		⊙				
Stratum sagittalis, links					⊙				
Stratum sagittalis, rechts					⊙				
Tapetum, links					⊙	⊙		⊙	
Tapetum, rechts					⊙				

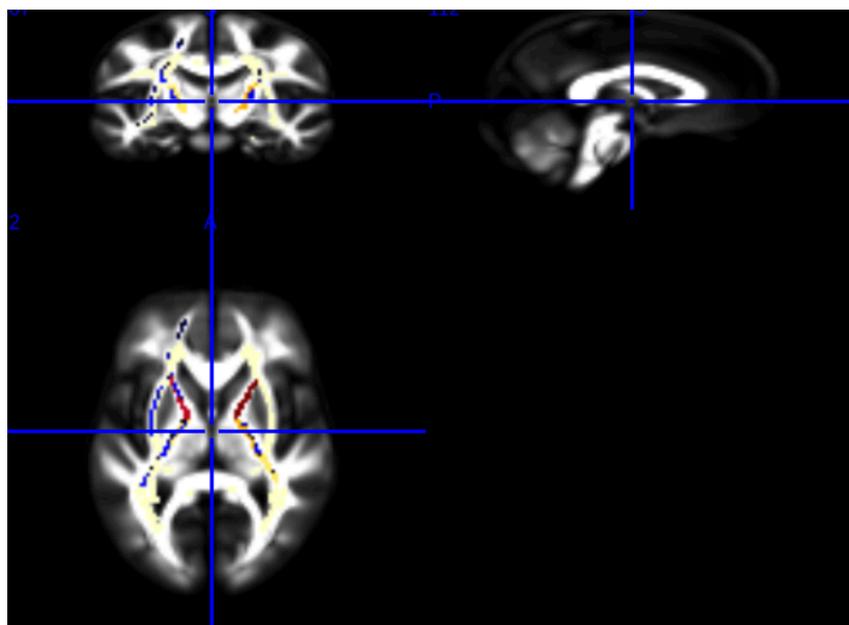
**Abb. 11: Korrelationen der anthropometrischen Messparameter mit den unterschiedlichen Faserbahnparametern im männlichen Probandenkollektiv korrigiert für das Alter, das Bildungsniveau, die arterielle Hypertonie und die tägliche körperliche Betätigung.** Punkte stellen eine signifikante Korrelation der jeweiligen Parameter vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg dar. Punkte mit farblich hervorgehobenen Kästchen stellen Korrelationen dar, die noch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate signifikant sind. BMI = *Body-Mass-Index*, WHR = *Waist-to-Hip Ratio*, ABSI = *A Body-Shape-Index*, FA = fraktionelle Anisotropie, ICVF = *intra-cellular volume fraction*, ODI = *orientation dispersion index*

Die folgende ubiquitäre, voxelbasierte *whole-skeleton* Analyse zeigte signifikante inverse Assoziationen sowohl zwischen WHR und ICVF als auch zwischen WHR und ODI. Wie Abb. 12 erkennen lässt, war der Zusammenhang von WHR auf die ICVF nicht limitiert auf einzelne Faserbahnen, sondern erstreckte sich als globale Assoziation auf die weiße Substanz. Beispielsweise wiesen der Tractus corticospinalis und die Pedunculi cerebellares in beiden Hemisphären fast über den ganzen Verlauf signifikante Korrelationen auf.



**Abb. 12: Korrelationen der höheren Waist-to-Hip Ratio und der verminderten *intra-cellular volume fraction*-Werten innerhalb der Voxel der weißen Substanz gemessen in dem männlichen Probandenkollektiv.** In dieser Darstellung sind signifikante Voxel in blau markiert auf ein Bild der gemittelten Werte der fraktionellen Anisotropie. Im Hintergrund ist *John-Hopkins-University*-Atlas in gelb hinterlegt. Neurologische Konvention.

Der Zusammenhang von WHR auf die ODI zeigte sich nicht ebenso deutlich globalisiert, wie in Abb. 13 erkennbar, war jedoch symmetrisch bezüglich beider Hemisphären und besonders im frontalen Bereich angesiedelt. Hierbei schienen besonders die Projektionsfaserbahnen betroffen zu sein, wie beispielsweise die Corona radiata und die Capsula interna.



**Abb. 13: Korrelationen der höheren Waist-to-Hip Ratio und der verminderten *orientation dispersion index*-Werten innerhalb der Voxel Morphologie der weißen Substanz gemessen in dem männlichen Probandenkollektiv.** In dieser Darstellung sind signifikante Voxel in blau markiert auf ein Bild der gemittelten Werte der fraktionellen Anisotropie. Im Hintergrund ist *John-Hopkins-University*-Atlas in gelb hinterlegt. Neurologische Konvention.

In dem weiblichen Probandinnenkollektiv zeigte sich keine signifikante Assoziation. Obwohl in der faserbahnspezifischen und -basierten Analyse signifikante Korrelationen beobachtet werden konnten, hielten diese keiner Korrektur der Falscherkennungsrate stand.

/ Tract	BMI			WHR			ABSI		
	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI
⊙									
Capsula externa, links									
Capsula externa, rechts									
Capsula interna, crus anterior links									
Capsula interna, crus anterior rechts									
Capsula interna, crus posterior links			⊙						
Capsula interna, crus posterior rechts									
Capsula interna, pars retrolenticularis links									
Capsula interna, pars retrolenticularis rechts									
Corona radiata, links anterior									
Corona radiata, rechts anterior									
Corona radiata, links superior									
Corona radiata, rechts superior									
Corona radiata, links posterior									
Corona radiata, rechts posterior									
Corpus callosum, corpus									
Corpus callosum, genu									
Corpus callosum, splenium									
Corticospinaltrakt, links		⊙							
Corticospinaltrakt, rechts									
Fasciculus frontooccipitalis, links superior									
Fasciculus frontooccipitalis, rechts superior									
Fasciculus longitudinalis, links superior									
Fasciculus longitudinalis, rechts superior									
Fasciculus uncinatus, links									
Fasciculus uncinatus, rechts									
Fornix, column und corpus						⊙			⊙
Fornix, crus und stria terminalis, links									
Fornix, crus und stria terminalis, rechts	⊙								
Gyrus cingulus, cingulum links									
Gyrus cingulus, cingulum rechts									
Hippocampus, cingulum links	⊙								
Hippocampus, cingulum rechts	⊙								
Lemniscus medialis, links	⊙								
Lemniscus medialis, rechts	⊙								
Pedunculus cerebri, links									
Pedunculus cerebri, rechts									
Pedunculus cerebellaris, links inferior									
Pedunculus cerebellaris, rechts inferior									
Pedunculus cerebellaris, links superior	⊙								
Pedunculus cerebellaris, rechts superior									
Pontine Kreuzungsbahn									
Radiatio thalami, links posterior									
Radiatio thalami, rechts posterior									
Stratum sagittalis, links									
Stratum sagittalis, rechts									
Tapetum, links									
Tapetum, rechts									

**Abb. 14: Korrelationen der anthropometrischen Messparameter mit den unterschiedlichen Faserbahnenparametern im weiblichen Probandinnenkollektiv korrigiert für das Alter, das Bildungsniveau, die arterielle Hypertonie und die tägliche körperliche Betätigung.** Punkte stellen eine signifikante Korrelation der jeweiligen Parameter vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg dar. Punkte mit farblich hervorgehobenen Kästchen stellen Korrelationen dar, die noch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate signifikant sind. BMI = *Body-Mass-Index*, WHR = *Waist-to-Hip Ratio*, ABSI = *A Body-Shape-Index*, FA = fraktionale Anisotropie, ICVF = *intra-cellular volume fraction*, ODI = *orientation dispersion index*

In der darauffolgenden voxelbasierten Analyse konnten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden. Abschließend lässt sich festhalten, dass im männlichen Probandenkollektiv die WHR sowohl mit den Messparametern ODI als auch ICVF eine negative Korrelation aufwies, die sowohl in der faserbahnspezifischen, -basierten als auch in der

voxelbasierten Analyse signifikant war. Im weiblichen Probandinnenkollektiv konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Messparametern des Übergewichtes und der strukturellen Konnektivität sowohl in der faserbahnspezifischen, -basierten als auch in der voxelbasierten Analyse dargestellt werden. Im nächsten Schritt konnten mithilfe des vorher beschriebenen Verfahrens aus einer Regressionsanalyse und einer folgenden partiellen Korrelation adjustiert nach Alter, Bildungsniveau, arterieller Hypertonie und täglicher körperlicher Betätigung, geschlechterspezifische signifikante Korrelationen zwischen den Messparametern des Übergewichtes und der Kognition nachgewiesen werden. In dem männlichen Probandenkollektiv ließ sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der WHR und der Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“ ( $r = -0,123$ ;  $p = 0,02$ ) hervorheben. Diese initiale signifikante Korrelation war jedoch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate nicht signifikant, wie man in Abb. 15 erkennen kann.

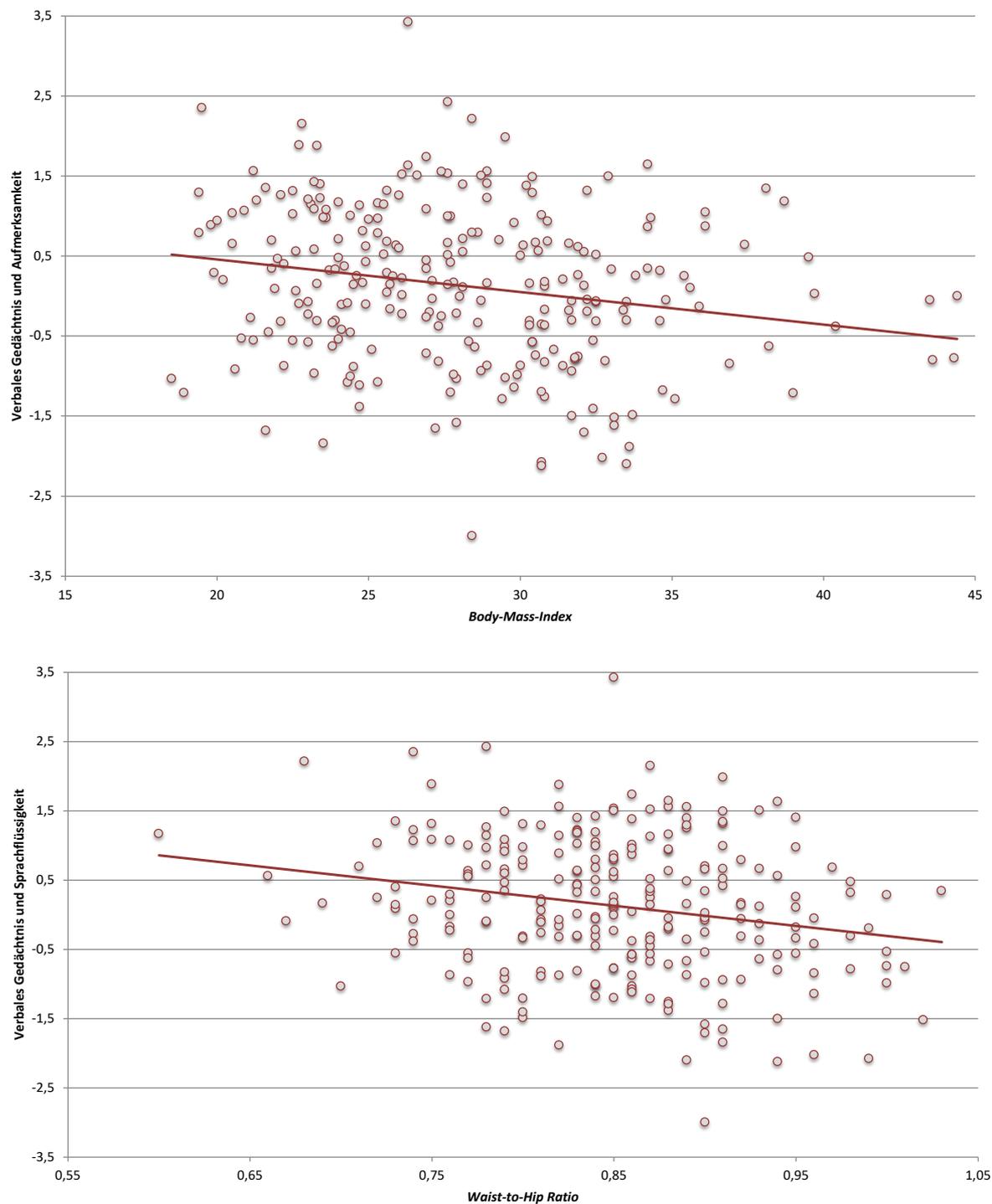
/	BMI	WHR	ABSI
●			
Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit		●	
Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit			
Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis			

**Abb. 15: Korrelationen der anthropometrischen Messparameter mit den kognitiven Hauptkomponenten im männlichen Probandenkollektiv korrigiert für das Alter, das Bildungsniveau, die arterielle Hypertonie und die tägliche körperliche Betätigung.** Punkte stellen eine signifikante Korrelation der jeweiligen Parameter vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg dar. Punkte mit farblich hervorgehobenen Kästchen stellen Korrelationen dar, die noch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate signifikant sind. BMI = *Body-Mass-Index*, WHR = *Waist-to-Hip Ratio*, ABSI = *A Body-Shape-Index*

In dem weiblichen Probandinnenkollektiv ließen sich signifikante negative Korrelationen sowohl zwischen der WHR und der Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ ( $r = -0,175$ ;  $p < 0,005$ ) und auch zwischen BMI und der Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ ( $r = -0,187$ ;  $p < 0,003$ ) herausstellen. In Abb. 16 lassen sich die signifikanten Korrelationen erkennen, in Abb. 17 sind diese im Punktdiagramm graphisch dargestellt.

/	BMI	WHR	ABSI
●			
Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit			
Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit	●	●	
Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis			

**Abb. 16: Korrelationen der anthropometrischen Messparameter mit den kognitiven Hauptkomponenten im weiblichen Probandinnenkollektiv korrigiert für das Alter, das Bildungsniveau, die arterielle Hypertonie und die tägliche körperliche Betätigung.** Punkte stellen eine signifikante Korrelation der jeweiligen Parameter vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg dar. Punkte mit farblich hervorgehobenen Kästchen stellen Korrelationen dar, die noch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate signifikant sind. BMI = *Body-Mass-Index*, WHR = *Waist-to-Hip Ratio*, ABSI = *A Body-Shape-Index*



**Abb. 17:** Punktdiagramme der Korrelation zwischen *Waist-to-Hip Ratio* und der kognitiven Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ oben und der Korrelation zwischen *Body-Mass-Index (BMI)* und der kognitiven Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ unten im weiblichen Probandinnenkollektiv. Rote Linie = Korrelationslinie. Diese graphische Darstellung ist nicht für Kovariaten bereinigt.

Die Korrelationsanalyse zwischen der strukturellen Konnektivität und der Kognition wurde faserbahnspezifisch und -basiert adjustiert nach den Kovariaten und mit Korrektur der Falscherkennungsrate durchgeführt. Es konnten geschlechtsspezifische, signifikante Korrelationen nachgewiesen werden. Im männlichen Probandenkollektiv, sichtbar in Abb. 18, zeigten sich in der initialen hypothesengetriebenen, faserbahnspezifischen Analyse signifikante Korrelationen

zwischen dem Fasciculus longitudinalis superior in FA und der Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ bilateral in beiden Hemisphären (links:  $r = 0,189$ ;  $p < 0,001$ ; rechts:  $r = 0,176$ ,  $p = 0,002$ ). In der darauffolgenden umfassenden faserbahnbasierten Analyse kristallisierten sich mehrere signifikante Korrelationen heraus, von denen sich jedoch ausschließlich der linke Fasciculus longitudinalis superior nach der Korrektur der Falscherkennungsrate weiterhin signifikant darstellte.

/	Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit			Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit			Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis		
	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI
Tract	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI
●									
Capsula externa, links		●	●						
Capsula externa, rechts									
Capsula interna, crus anterior links				●					
Capsula interna, crus anterior rechts				●					
Capsula interna, crus posterior links									
Capsula interna, crus posterior rechts									
Capsula interna, pars retrolenticularis links									
Capsula interna, pars retrolenticularis rechts									
Corona radiata, links anterior									
Corona radiata, rechts anterior									
Corona radiata, links superior							●		●
Corona radiata, rechts superior							●		
Corona radiata, links posterior									
Corona radiata, rechts posterior							●		
Corpus callosum, corpus									
Corpus callosum, genu									
Corpus callosum, splenium									
Corticospinaltrakt, links									
Corticospinaltrakt, rechts									
Fasciculus frontooccipitalis, links superior				●					
Fasciculus frontooccipitalis, rechts superior				●					
Fasciculus longitudinalis, links superior				●					
Fasciculus longitudinalis, rechts superior				●					
Fasciculus uncinatus, links									
Fasciculus uncinatus, rechts									
Fornix, column und corpus			●						
Fornix, crus und stria terminalis, links	●								
Fornix, crus und stria terminalis, rechts									
Gyrus cingulus, cingulum links									
Gyrus cingulus, cingulum rechts									
Hippocampus, cingulum links									
Hippocampus, cingulum rechts	●								
Lemniscus medialis, links	●								
Lemniscus medialis, rechts									
Pedunculus cerebri, links									
Pedunculus cerebri, rechts									
Pedunculus cerebellaris, links inferior									
Pedunculus cerebellaris, rechts inferior									
Pedunculus cerebellaris, links superior		●							
Pedunculus cerebellaris, rechts superior		●	●				●		
Pontine Kreuzungsbahn									
Radiatio thalami, links posterior				●					
Radiatio thalami, rechts posterior									
Stratum sagittalis, links									
Stratum sagittalis, rechts									
Tapetum, links						●			
Tapetum, rechts									●

**Abb. 18: Korrelationen der anthropometrischen Messparameter mit den unterschiedlichen Faserbahnparametern im männlichen Probandenkollektiv korrigiert für das Alter, das Bildungsniveau, die arterielle Hypertonie und die tägliche körperliche Betätigung.** Punkte stellen eine signifikante Korrelation der jeweiligen Parameter vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg dar. Punkte mit farblich hervorgehobenen Kästchen stellen Korrelationen dar, die noch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate signifikant sind. FA = fraktionelle Anisotropie, ICVF = *intra-cellular volume fraction*, ODI = *orientation dispersion index*

Im weiblichen Probandinnenkollektiv wiederum konnte eine unterschiedliche Konstellation, graphisch in Abb. 19 erkennbar, extrahiert werden.

/	Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit			Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit			Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis		
	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI	FA	ICVF	ODI
Tract									
⊙									
Capsula externa, links								○	○
Capsula externa, rechts				⊙				○	○
Capsula interna, crus anterius links								○	○
Capsula interna, crus anterius rechts	⊙							○	○
Capsula interna, crus posterius links								○	○
Capsula interna, crus posterius rechts								○	○
Capsula interna, pars retrolenticularis links								○	○
Capsula interna, pars retrolenticularis rechts								○	○
Corona radiata, links anterior								○	○
Corona radiata, rechts anterior								○	○
Corona radiata, links superior								○	○
Corona radiata, rechts superior								○	○
Corona radiata, links posterior								○	○
Corona radiata, rechts posterior								○	○
Corpus callosum, corpus								○	○
Corpus callosum, genu									○
Corpus callosum, splenium								○	
Corticospinaltrakt, links								○	
Corticospinaltrakt, rechts								○	
Fasciculus frontooccipitalis, links superior								○	○
Fasciculus frontooccipitalis, rechts superior								○	○
Fasciculus longitudinalis, links superior								○	○
Fasciculus longitudinalis, rechts superior								○	○
Fasciculus uncinatus, links								○	○
Fasciculus uncinatus, rechts	⊙								○
Fornix, column und corpus								○	○
Fornix, crus und stria terminalis, links								○	○
Fornix, crus und stria terminalis, rechts								○	○
Gyrus cingulus, cingulum links								○	○
Gyrus cingulus, cingulum rechts								○	○
Hippocampus, cingulum links								○	○
Hippocampus, cingulum rechts								○	○
Lemniscus medialis, links								○	○
Lemniscus medialis, rechts								○	
Pedunculus cerebri, links								○	
Pedunculus cerebri, rechts								○	
Pedunculus cerebellaris, links inferior				⊙				○	○
Pedunculus cerebellaris, rechts inferior								○	○
Pedunculus cerebellaris, links superior				⊙		⊙		○	
Pedunculus cerebellaris, rechts superior				⊙		⊙		○	
Pontine Kreuzungsbahn								○	○
Radiatio thalami, links posterior	⊙							○	○
Radiatio thalami, rechts posterior	⊙							○	○
Stratum sagittalis, links								○	○
Stratum sagittalis, rechts								○	○
Tapetum, links								○	
Tapetum, rechts	⊙							○	

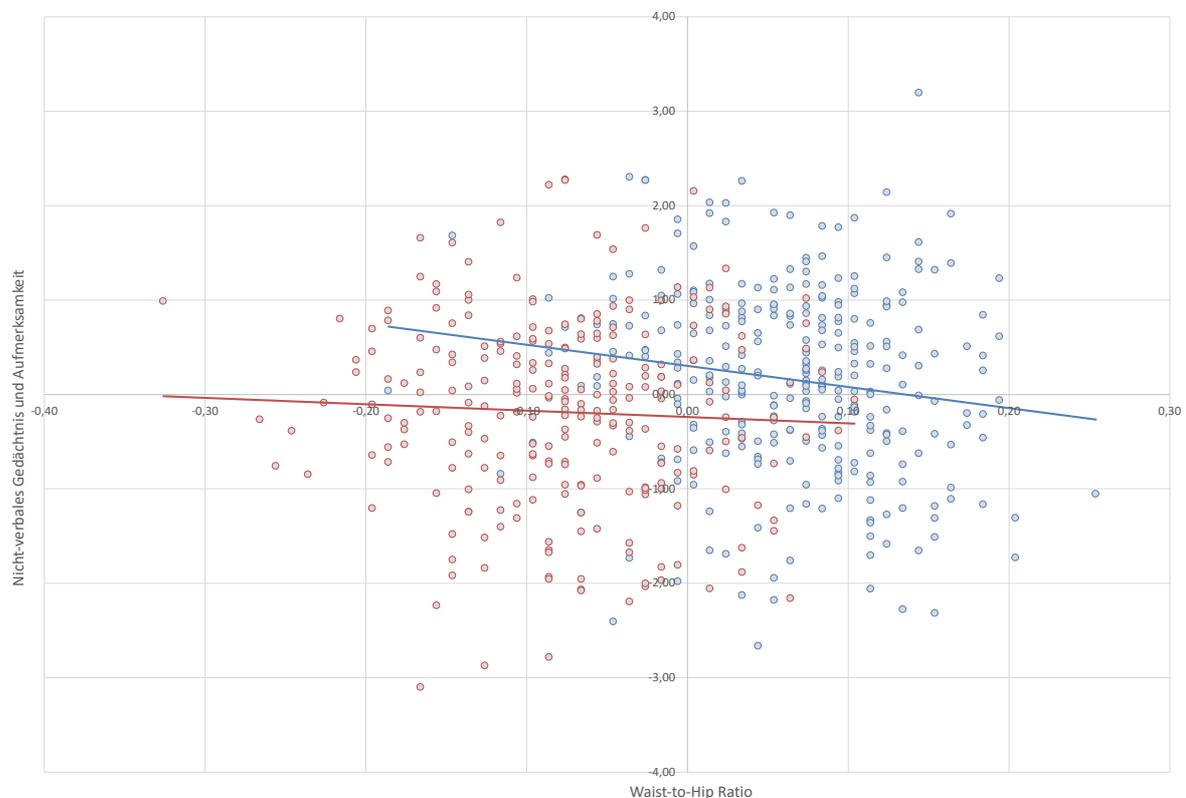
**Abb. 19: Korrelationen der anthropometrischen Messparameter mit den unterschiedlichen Faserbahnenparametern im weiblichen Probandenkollektiv korrigiert für das Alter, das Bildungsniveau, die arterielle Hypertonie und die tägliche körperliche Betätigung.** Punkte stellen eine signifikante Korrelation der jeweiligen Parameter vor der Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg dar. Punkte mit farblich hervorgehobenen Kästchen stellen Korrelationen dar, die noch nach der Korrektur der Falscherkennungsrate signifikant sind. FA = fraktionelle Anisotropie, ICVF = *intra-cellular volume fraction*, ODI = *orientation dispersion index*

In der initialen hypothesengetriebenen faserbahnspezifischen Analyse zeigte sich eine beinahe ubiquitäre Korrelation zwischen den Faserbahnen gemessen in ICVF und ODI und der kognitiven Hauptkomponente „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“. Diese Korrelationen konnten in der folgenden umfassenden faserbahnbasierten Analyse bestätigt werden. In ICVF zeigten Faserbahnen eine beinahe vollständige (43 von 46 Faserbahnen) positive Korrelation mit

der Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis (M:  $r = 0,01$ ; Minimum:  $r = 0,001$ ; Maximum:  $r = 0,041$ ). In ODI zeigten Faserbahnen weniger häufige Korrelationen (32 von 46 Faserbahnen), die sich nicht auf ein bestimmtes Faserbahnmuster reduzieren ließen (M:  $r = 0,02$ ; Minimum:  $r = 0,002$ ; Maximum:  $r = 0,044$ ). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei dem männlichen Probandenkollektiv der Fasciculus longitudinalis superior links in FA mit der kognitiven Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ korrelierte. Im weiblichen Probandinnenkollektiv zeigte sich eine beinahe ubiquitäre Korrelation der Faserbahnen gemessen in ICVF und ODI mit der Hauptkomponente „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“.

### 3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

In dem folgenden Abschnitt werden geschlechtsspezifische Interaktionen dargestellt. Eine Interaktion liegt vor, wenn die Beziehung zwischen einer Variablen und einer anderen von der Höhe einer dritten Variablen, in dieser Studie von dem Geschlecht, abhängt. Diese geschlechtsbedingten Unterschiede wurden in Interaktionsanalysen mittels der Kurvenverläufe dargestellt. In unserer Studie wurden die anthropometrischen Messparameter BMI, WHR und ABSI mit den kognitiven Hauptkomponenten auf eine Interaktion überprüft. In unserer Studie zeigte sich nur zwischen der WHR und der Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“ eine signifikante Interaktion ( $p = 0,04$ ).



**Abb. 20:** Interaktionsmodell zwischen der *Waist-to-Hip Ratio* und der Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“. Die blau gefärbten Punkte spiegeln die männlichen, die rot gefärbten Punkte spiegeln die weiblichen Proband\*innen wider. In der zugehörigen Farbe ist jeweils ebenfalls eine Regressionsgerade sichtbar. Diese graphische Darstellung ist nicht für Kovariaten bereinigt.

In der Abb. 20 erkennt man, dass die Beziehung zwischen der WHR und der Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“ von dem Geschlecht abhängig war. Visuell ließ sich eine unterschiedliche Steigung der geschlechtsspezifischen Regressionsgeraden erkennen. In den weiteren Interaktionsanalysen zwischen anthropometrischen Messparametern und kognitiven Hauptkomponenten konnten keine weiteren signifikanten Ergebnisse ermittelt werden. In der TBSS-basierten Interaktionsanalyse, zur Darstellung von Interaktionen zwischen den anthropometrischen Messparametern und Parametern der strukturellen Konnektivität, konnten geschlechtsabhängige Korrelationen gezeigt werden. Zum einen konnten zwischen der FA und dem ABSI sowie der FA und dem BMI signifikante geschlechtsspezifische Interaktionseffekte extrahiert werden. Zum anderen zeigte sich dieser Effekt auch zwischen der ICVF und dem ABSI. In allen Korrelationen stellte das männliche Geschlecht eine positive Interaktion dar. Hierbei ist zu beachten, dass es sich ausschließlich um einen Interaktionseffekt. Es wurde dementsprechend lediglich gezeigt, dass die Beziehung dieser Variablen durch das Geschlecht beeinflusst wurde.

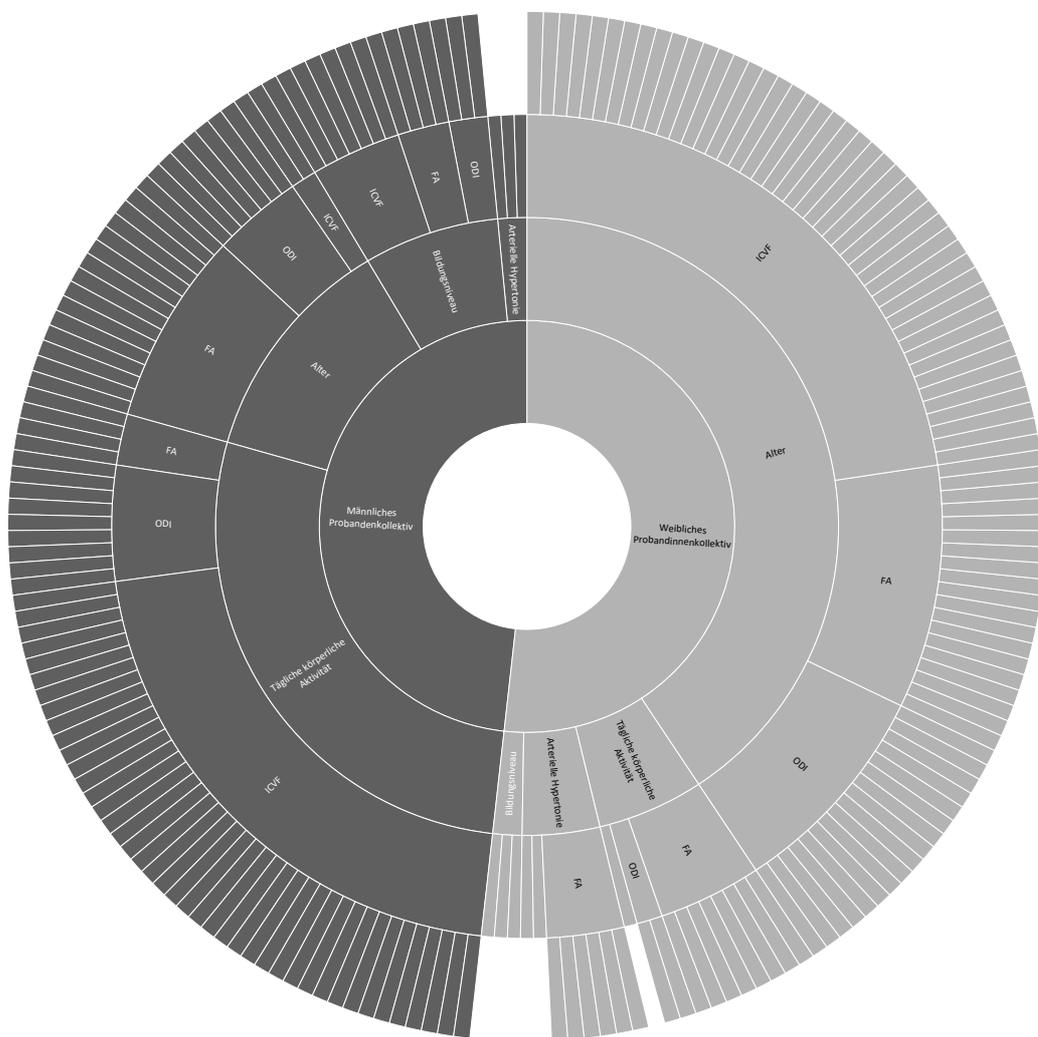
### 3.5 Einfluss der Kovariaten

Um einen Überblick über die Einflüsse der Kovariaten zu ermöglichen, sind in der folgenden Tabelle 6 die Korrelationen der vier Kovariaten mit den Hauptkomponenten und anthropometrischen Messparametern zu finden.

	ABSI		BMI		WHR		Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit		Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit		Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis	
	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau
Alter	<b>,23</b>	<b>,25</b>	-,02	-,02	,08	<b>,21</b>	<b>-,41</b>	<b>-,40</b>	<b>-,24</b>	<b>-,19</b>	-,05	-,05
Bildungsniveau	-,05	-,00	,04	-,09	-,01	-,02	,11	,08	<b>,29</b>	<b>,36</b>	<b>,20</b>	<b>,35</b>
arterielle Hypertonie	-,04	-,11	,1	<b>,14</b>	,01	-,12	-,04	,09	,05	,06	,04	-,07
Tägliche körperliche Betätigung	<b>-,15</b>	,01	<b>-,2</b>	<b>-,16</b>	<b>-,19</b>	-,04	-,04	<b>,17</b>	,05	,11	,05	-,06

**Tabelle 6: Einflüsse der Kovariaten auf die kognitiven und anthropometrischen Parameter.** Fett gedruckt sind signifikante Korrelationen mit  $\alpha < 0,05$ . ABSI = *A Body-Shape-Index*, BMI = *Body-Mass-Index*, WHR = *Waist-to-Hip Ratio*, MET = *Metabolisches Äquivalent*, ISCED = *International Standard Classification of Education*.

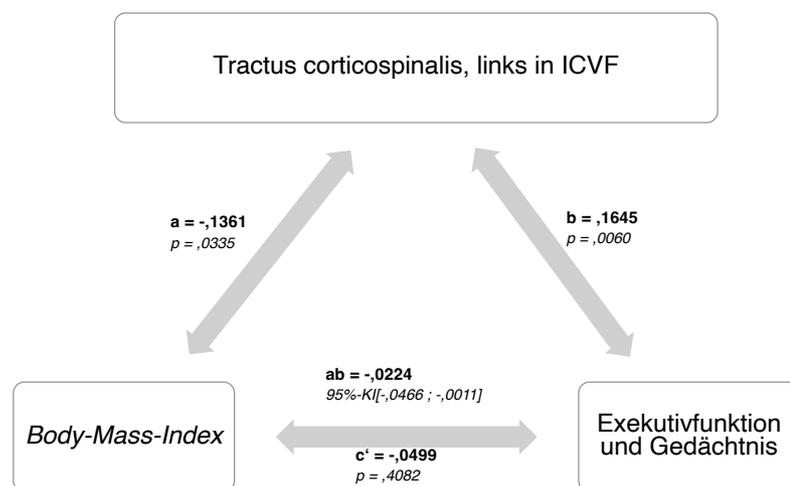
Vor allem das Alter zeigte über alle Messparameter der strukturellen Konnektivität hinweg negative Korrelationen (M: männliche Probandenkollektiv  $r \approx -0,2$ ; weibliche Probandinnenkollektiv  $r \approx -0,25$ ). Gegenteilig wurden mehrere signifikante, positive Korrelationen für die tägliche körperliche Betätigung gefunden (M: männliche Probandenkollektiv  $r \approx 0,15$ ; weibliche Probandinnenkollektiv  $r \approx 0,14$ ). Das Bildungsniveau, gemessen mittels des ISCED, zeigte weniger positive Korrelationen (M: männliche Probandenkollektiv  $r \approx 0,1$ ; weibliche Probandinnenkollektiv  $r \approx 0,15$ ). Die arterielle Hypertonie präsentierte nur bei dem weiblichen Probandinnenkollektiv negative Korrelationen (M: weibliche Probandinnenkollektiv  $\approx -0,1$ ). Diese zahlreichen Korrelationen sind in Abb. 21 übersichtlich dargestellt.



**Abb. 21: Korrelationen zwischen den Parametern der strukturellen Konnektivität und den Kovariaten.** Von Innen nach Außen repräsentieren die konzentrischen Kreise das Geschlecht, die Kovariaten, die Parameter der strukturellen Konnektivität und die signifikanten Faserbahnen. Das männliche Probandenkollektiv, linksseitig in dunkelgrau hinterlegt, zeigt besonders in der körperlichen Aktivität eine Vielzahl an Korrelationen. Im weiblichen Probandinnenkollektiv, rechtsseitig in hellgrau hinterlegt, zeichnet sich wiederum das Alter mit besonders vielen Korrelationen ab.

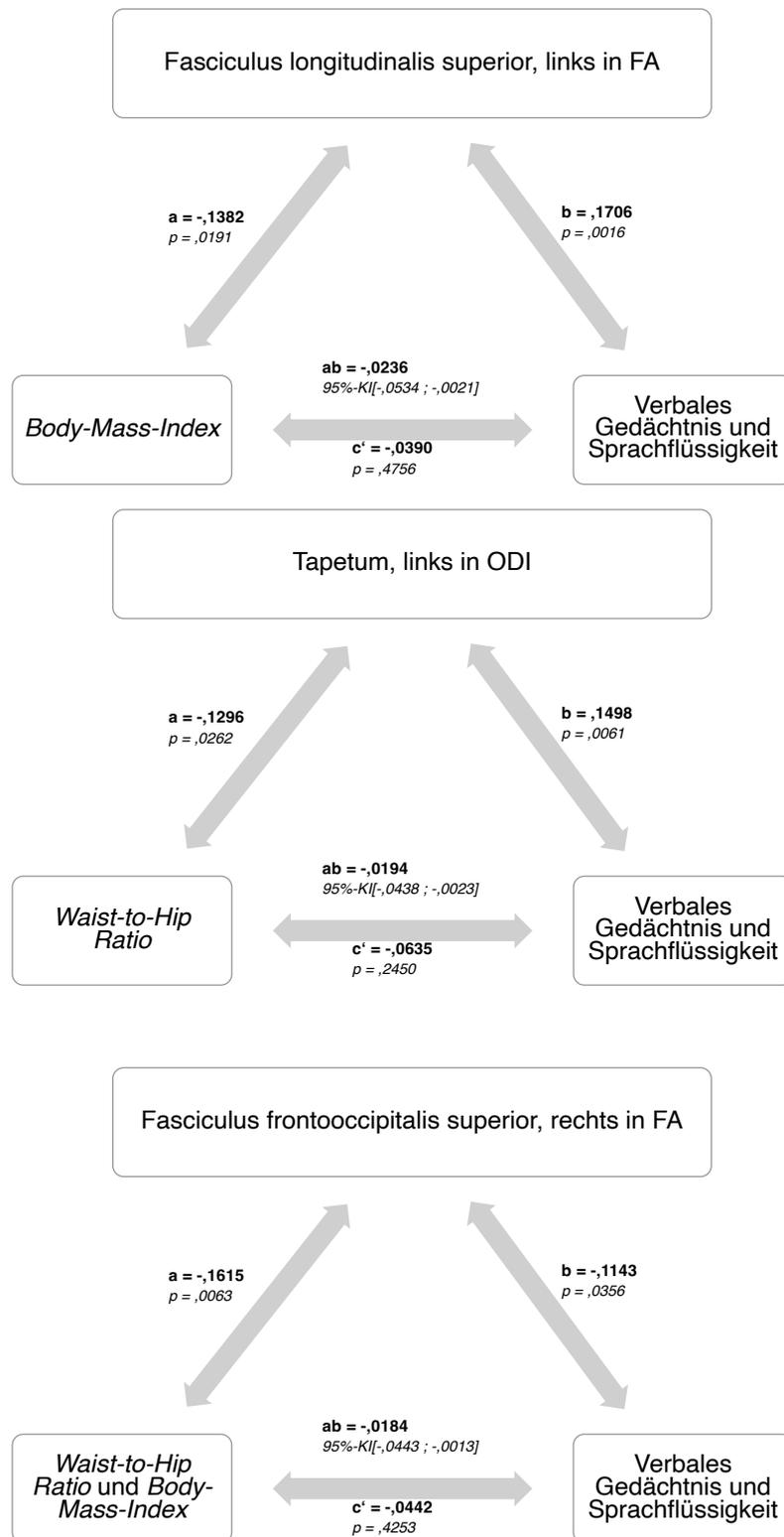
### 3.6 Mediationsanalyse

Wir führten eine Mediationsanalyse durch, um zu untersuchen, ob eine signifikante Korrelation zwischen den unabhängigen anthropometrischen Messparametern (BMI, WHR, ABSI) und abhängigen kognitiven Hauptkomponenten („Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“, „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“, „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“) durch einen direkten oder indirekten Weg, d.h. über die Messparameter der strukturellen Konnektivität (ODI, ICVF und FA), bedingt war. In der faserbahnbasierten Mediationsanalyse zeigten sich geschlechterunterschiedlich signifikante Assoziationen. Im weiblichen Probandinnenkollektiv ließ sich eine signifikante Mediation vom höheren BMI über ein niedrigeres ICVF des linken Tractus corticospinalis auf die Hauptkomponente „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“ ermitteln, graphisch dargestellt in Abb. 22.



**Abb. 22: Mediationsanalyse von dem BMI über den Tractus corticospinalis links in *intra-cellular volume fraction* (ICVF) auf die Hauptkomponente „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“ im weiblichen Probandinnenkollektiv.**

Im männlichen Probandenkollektiv wiederum zeigten sich mehrere signifikante Mediationen, dargestellt in Abb. 23.: ein höherer BMI medierte über den linken Fasciculus longitudinalis superior in FA, die WHR medierte über das linke Tapetum in ODI und sowohl der BMI sowie der WHR medierten über den rechten Fasciculus frontooccipitalis superior in FA auf die Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“. Diese Mediationen waren jedoch allesamt in der voxelbasierten Analyse nicht reproduzierbar. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass signifikante Mediationen in der faserbahnbasierten Analyse zu beobachten waren, diese jedoch nicht in der voxelbasierten Mediationsanalyse reproduziert werden konnten.



**Abb. 23: Multiple Mediationsanalysen im männlichen Probandenkollektiv.** Im oberen Drittel zeigt der Fasciculus longitudinalis superior in fraktioneller Anisotropie (FA) eine mediierende Wirkung vom *Body-Mass-Index* (BMI) auf die Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“. Im mittleren Drittel mediiert das linke Tapetum in *orientation dispersion index* (ODI) den Einfluss von *Waist-to-Hip Ratio* (WHR) auf die Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“. Im unteren Drittel wird der Effekt von sowohl dem BMI und als auch der WHR über den Fasciculus frontooccipitalis superior in FA auf die Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ mediiert.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, inwiefern Übergewicht mit einer Verringerung der kognitiven Leistung assoziierte und ob diese Assoziation über eine Veränderung der strukturellen Konnektivität erklärbar war.

### 4.1 Zusammenfassung

Wir führten Regressionsanalysen durch, um zu untersuchen, ob Übergewicht, mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz und kognitive Leistungen miteinander assoziiert waren. Die Analysen wurden um Alter, Bildungsniveau, arterielle Hypertonie und tägliche körperliche Betätigung bereinigt und nach Geschlecht stratifiziert. Inwiefern mikrostrukturelle Unterschiede der weißen Substanz die Beziehung zwischen Übergewicht und Kognition vermittelten, wurde schließlich mit einer Mediationsanalyse analysiert. Die Ergebnisse zeigten geschlechtsspezifische signifikante Effekte ( $p < 0,05$ , Korrektur der Falscherkennungsrate nach Benjamini-Hochberg): Im weiblichen Probandinnenkollektiv wurden keine Unterschiede in der Mikrostruktur der weißen Substanz in Bezug auf sämtliche Übergewichtsparameter festgestellt, während beim männlichen Probandenkollektiv eine höhere WHR mit einem erniedrigten ODI und ICVF in mehreren Faserbahnen der weißen Substanz korrelierte, die in der faserbahn- und der voxelbasierten *whole-skeleton* Analyse kongruent waren. In der ICVF erstreckten sich diese Korrelationen über die gesamte weiße Substanz und betrafen Faserbahnen in beiden Hemisphären. Beim ODI war ebenfalls eine globale Assoziation festzustellen, die jedoch besonders bei den Projektionsfasern auffiel. Dies deutete darauf hin, dass insbesondere überschüssiges viszerales Fett (gemessen an einer höheren WHR) ein wichtiger Faktor für den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Gehirnstruktur sein könnte, da es mit einer verminderten Integrität der Faserbahnen mit geringerer Neuritendichte (niedrigere ICVF) und weniger kohärent organisierten Axonen (niedrigerer ODI) verbunden war. Bei dem männlichen Probandenkollektiv ergaben die Mediationsanalysen Hinweise auf teilweise indirekte Auswirkungen des Übergewichts auf die Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ über verschiedene Messparameter der strukturellen Konnektivität in der faserbahnspezifischen und -basierten Analyse, während die Mediationsanalysen in den voxelbasierten Analysen keine signifikanten Assoziationen ergaben, was gegen einen vermittelnden Effekt sprach. Die Assoziation des Übergewichts mit der strukturellen Konnektivität scheint dementsprechend jedoch nicht den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Kognition zu vermitteln. Dies ist möglicherweise zum einen auf funktionelle Kompensationsmechanismen zurückzuführen. Zum anderen ist es ebenso möglich, dass die Degeneration der weißen Substanz noch nicht weit genug

fortgeschritten ist, um messbare kognitive Einbußen in einer populationsbasierten Studienkollektiv zu quantifizieren. Dieser Zusammenhang ist in zukünftigen Studien zu analysieren.

## **4.2 Diskussion der Methodik und Limitationen der Studie**

### **4.2.1 Populationsbasiertes Studienkollektiv**

Die in die Studie einbezogenen Proband\*innen sind aus der populationsbasierten 1000BRAINS-Studie. Verglichen mit anderen populationsbasierten epidemiologischen Studien innerhalb Deutschlands (*RKI - Bundes-Gesundheitsurvey, 1998*) und weiteren westlichen Ländern (Martin & Ogden, 2018; Ogden & Flegal, 2013) lassen sich keine Differenzen innerhalb der anthropometrischen Datensätze feststellen. Beispielweise ist nach Umfrage des Robert-Koch-Instituts der durchschnittliche BMI der westdeutschen Bevölkerung zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr wie in dieser Studie im präadipösen Bereich angesiedelt (männliches Probandenkollektiv: 28,0; weibliches Probandenkollektiv: 28,9).

### **4.2.2 Methodendiskussion**

In diesem Studienkollektiv werden aus der 1000BRAINS-Studie ausschließlich Proband\*innen über dem 55. Lebensjahr ohne oberes Alterslimit eingeschlossen, um den Fokus der Arbeit auf ältere Proband\*innen auszurichten. Die inkludierten Proband\*innen weisen einen Mittelwert und Median von 67 Lebensjahren auf. Da man von „Senioren“ ab dem 60. Lebensjahr spricht (United Nations et al., 2017), ist anzunehmen, dass der Alterungsprozess hinreichend erfasst werden konnte. Es ist zu erwägen, dass das inkludierte Studienkollektiv dem Zweck entsprechend selektiert wurde und dementsprechend ein *sampling bias* vorliegen könnte. Zum einen führt die notwendige MRT-Tauglichkeit indirekt zur Exklusion von Schwerkranken, die zu einer höheren Wahrscheinlichkeit metallische Objekte wie Schrittmacher oder Endoprothesen implantiert haben. Darüber hinaus ist ein unvollständiger kognitiver Datensatz mit über zwei fehlenden Tests ein weiteres Ausschlusskriterium in dieser Arbeit. Sowohl logistische oder technische Umstände können die fehlenden Daten erklären. Es ist aber ebenso plausibel, dass Testabbrüche bei fehlendem Verständnis der Instruktionen aufgetreten sind. Somit würden kognitiv schwächere Proband\*innen indirekt ausgeschlossen werden. Weiterhin spiegeln die kognitiven Tests einen großen Ausschnitt, jedoch kein vollständiges Abbild der Kognition wider. Eine lückenlose Erfassung der Kognition ist trotz der Vielzahl an kognitiven Testbatterien nicht möglich und aufgrund des Zeitaufwandes und der organisatorischen Überladung in einer groß angelegten Studie nicht durchzuführen. Des Weiteren erfolgt die Erfassung der anthropometrischen Daten zeitlich punktuell. Dementsprechend ist ein Übergewicht in früheren Lebensabschnitten weder auszuschließen noch anzunehmen. Aus diesem Grund ist eine Kausalität nicht

begründbar und es wäre eine longitudinale Studie mit einem Schwerpunkt auf langjährige individuelle Verläufe hierfür notwendig und in zukünftigen Studien wünschenswert. Ein Beispiel für einen umgedrehten Erklärungsansatz zeigten Gupta et al. in ihrer Studie, indem mithilfe der Faserbahnintegrität auf das Ausmaß des Übergewichtes zurückzuschließen war (Gupta et al., 2015). Ferner ist die Art und Weise, wie Konnektivitätsdaten erfasst und analysiert werden, ebenfalls zu berücksichtigen. Die *in vivo* Diffusionsdaten spiegeln einen gemittelten Wert eines Voxels wider, jedoch sind die zugrundeliegenden anatomischen Strukturen kleiner. Zugleich werden strukturelle Konnektivitätsdaten erfasst und mit Hilfe von *templates*, die über Mittelwerte innerhalb der untersuchten Gruppen gebildet werden, quantifiziert. Ebenfalls verwendet das *NODDI*-Modell diese Diffusionsdaten nicht roh, sondern quantifiziert die weiße Substanz ebenfalls über ein *template*. Hierdurch und zusätzlich durch die verschiedenen *Pre-Processing* Schritte könnten die Ergebnisse beeinflusst werden. Die Anwendung dieser *templates* limitiert jedoch das Ausmaß, mit welchem die interindividuelle Variabilität im neuroanatomischen Aufbau des Gehirns in Bezug genommen werden kann (Forkel et al., 2022). Zur Analyse von neuroanatomischen Bildgebungsverfahren werden jedoch grundsätzlich, zum aktuellen Zeitpunkt der Forschung, *templates* benutzt. Somit ist es noch nicht technisch durchführbar, diese möglichen Informationsverluste zu umgehen. Obwohl für sehr einflussreiche Kovariaten korrigiert wurde, ist eine vollständige Elimination anderer Faktoren nicht möglich. Gleichwohl für den Bildungsniveau korrigiert wurde, wurde der sozioökonomische Status, welcher positiv mit dem Übergewicht (Paeratakul et al., 2002) sowie negativ mit der Kognition (Duncan & Magnuson, 2012) assoziiert ist, im Rahmen dieser Studie nicht beurteilt. Nennenswert ist zudem, dass die Adjustierung für die Kovariaten ebenso eine Mediatorenwirkung der Kovariaten vernachlässigen könnte. Unterdessen gibt es alternative Methoden, die strukturelle Konnektivität darzustellen, wie z.B. die *automated-fiber-quantification* (AFQ), welche automatisch die Zentren der Faserbahnen identifizieren und anhand von erstellten *tract-profiles* der weißen Substanz algorithmusbasiert größere Faserbahnen sicher erkennen und Anomalien darstellen soll (Yeatman et al., 2012). Diese haben Vor- und Nachteile, beispielsweise sind Ausrichtungsfehler seltener und die großen Faserbahnen werden im Vergleich zu voxelbasierten Analyse genauer identifiziert. Jedoch ist die Analyse mit AFQ ausschließlich auf das Kerngebiet der Faserbahnen limitiert und beinhaltet nicht die ganze Länge der Faserbahnen. Die AFQ ist besonders zur Beurteilung langstreckiger Schädigungen in Faserbahnen geeignet und könnte vergleichend in zukünftigen Studien zu *NODDI* angewendet werden und somit einen anderen Blickwinkel auf die weiße Substanz ermöglichen (Huang et al., 2022).

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Diskussion der Einzelkomponenten

In dieser Arbeit werden drei unterschiedliche anthropometrische Messparameter angewandt: BMI als Indikator des globalen Übergewichtes, WHR und ABSI als spezifische Indikatoren des abdominellen Übergewichtes. Sowohl die männlichen ( $M = 28,17 \text{ kg/m}^2$ ) als auch die weiblichen ( $M = 28,03 \text{ kg/m}^2$ ) Proband\*innen weisen einen BMI auf, der innerhalb des präadipösen Stadiums anzusiedeln ist (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1992). Dies ist vergleichend mit der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (Mensink et al., 2013) in den epidemiologischen Kontext der jeweiligen Altersgruppen in Deutschland einzuordnen. WHR und ABSI sind der prospektiven populationsbasierten Kohorte der *UK-Biobank* (Christakoudi et al., 2021) ähnlich, jedoch geschlechtsübergreifend insgesamt etwas höher. Diese Differenz ist durch die unterschiedliche Altersbegrenzung der Studie der *UK-Biobank* von 45-75 Lebensjahren erklärbar. In einem globalen Vergleich mit weiteren großen epidemiologischen Studien in westlichen Ländern weist das Proband\*innenkollektiv dieser Arbeit einen weitaus geringeren Anteil an Übergewichtigen und Adipösen auf (Jäncke, 2018; Yaemsiri et al., 2011). Insgesamt ergibt sich ein sehr repräsentatives Bild des Proband\*innenkollektivs hinsichtlich des Übergewichtes. Es gilt jedoch zu beachten, dass innerhalb Deutschlands unterschiedliche Prävalenzen des abdominellen Übergewichts auftreten und die anthropometrischen Messparameter dieses Kollektivs nicht auf eine nationale Population übertragbar sein könnten (Hauner, 2008). Besonders Personen, die einen niedrigen BMI mit einer gleichzeitig hohen WHR aufweisen, sind mit einer allgemein erhöhten Mortalität aufgrund des spezifisch erhöhten Anteils an Bauchfett mit zugleich wenig benignen peripheren Fettdepots assoziiert (Wirth et al., 2013). Indem BMI mit spezifischen anthropometrischen Messparametern wie WHR und ABSI kombiniert wird, könnte es möglich sein, diese Gruppe besonders gefährdeter Menschen von den Proband\*innen mit *metabolically healthy obesity*, Übergewicht, welches sich ohne metabolische Folgen präsentiert, zu unterscheiden (Blüher, 2020). Diese vulnerable Gruppe könnte in zukünftigen Studien gesondert mit Hilfe unabhängiger Gruppenvergleiche betrachtet werden. Weiterhin werden die ursprünglichen kognitiven Tests durch eine explorative PCA komprimiert, um die gemeinsamen kognitiven Informationen in Variablen zu bündeln und eine inhaltliche Interpretation zu ermöglichen. Die Testbatterie in dieser Arbeit besteht aus 16 kognitiven Einzeltests. Die extrahierte Dreikomponentenlösung beschreibt, absteigend geordnet nach erklärender Varianz, die Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“, die Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ und die Hauptkomponente „Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“. Das männliche Probandenkollektiv

wies insgesamt in der Hauptkomponente „Nicht-verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit“ einen durchschnittlich höheren Score auf, während das weibliche Probandinnenkollektiv in der Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“ bessere Ergebnisse erzielte. In der dritten Hauptkomponente war zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied feststellbar. Die Studienlage bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede ist bislang unklar. Laut Andreano und Cahill erreichen Frauen in verbalen kognitiven Fertigkeiten höhere Scores (Andreano & Cahill, 2009). Im Gegensatz dazu sollten Männer v.a. in nicht-verbalen kognitiven Aufgaben durchschnittlich besser sein (Kimura & Harshman, 1984; Upadhayay & Guragain, 2014). Eine Meta-Analyse legt jedoch dar, dass diese Unterschiede durch nationale und kulturelle Einflüsse sowie Bildung stark beeinflusst werden könnten (Jäncke, 2018). Es wird vermutet, dass eine abnehmende Ungleichheit im Bildungssystem die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Zukunft minimieren wird (Bloomberg et al., 2021). Da in unserer Studie ausschließlich Proband\*innen über dem 55. Lebensjahr inkludiert werden und das Bildungsniveau im männlichen Probandenkollektiv signifikant höher ist, könnte diese Diskrepanz im Zugang zur Bildung diese geschlechterspezifischen Unterschiede erklären.

### 4.3.2 Interaktionen zwischen dem Übergewicht, der strukturellen Konnektivität und der Kognition

#### 4.3.2.1 Assoziation von Übergewicht und Kognition

In dieser Arbeit sind geschlechterspezifische Korrelationen zwischen dem Übergewicht und der Kognition nachweisbar. Das männliche Probandenkollektiv wies nach der Korrektur der Falscherkennungsrate keine signifikanten Korrelationen auf. Im weiblichen Probandinnenkollektiv zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen WHR und BMI und der Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“. Die Korrelation zwischen Übergewicht und Kognition ist trotz zahlreicher Studien noch nicht vollends aufgedeckt, es gibt jedoch verschiedene Erklärungsansätze, um die Assoziation von Übergewicht und der Kognition sowie die geschlechtsspezifischen Unterschiede zu begründen. Beispielsweise sind in einer zu unserer Studie ähnlich aufgebauten Studie mit älteren Proband\*innen keine Korrelationen darstellbar (Ganguli et al., 2020). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist, dass ein geringerer BMI ungefähr eine Dekade vor Einsetzen einer Demenz als Symptom auftritt. Hierdurch könnten signifikante Korrelationen in einem älteren Proband\*innenkollektiv verfälscht (Singh-Manoux et al., 2018) und das *obesity paradox*, Überlebenschancen sind epidemiologisch gesehen von Übergewichtigen bei manchen Erkrankungen im Gegensatz zu Normalgewichtigen erhöht, (Albanese et al., 2017), erklärt werden. Andererseits gibt es Studien, die zeigen, dass Übergewicht mit einer kognitiven Abnahme in jedem Lebensabschnitt korrelieren könnte (Gunstad et

al., 2007). Zum Beispiel wurde in einem *Review* von 36 Studien gezeigt, dass Übergewicht mit einer kognitiven Abnahme über das gesamte Lebensalter assoziiert ist (Farruggia & Small, 2019). Es wurde zusätzlich dargestellt, dass die alleinige Effektgröße der Assoziation von Übergewicht mit der Kognition gering ist (Livingston et al., 2017). Nicht alle Messparameter verhalten sich in diesem Zusammenhang identisch. Übergewicht, quantifiziert in BMI, könnte mit einem geringen Risiko der kognitiven Einbußen assoziiert sein. Im Vergleich könnte das viszerale Übergewicht, quantifiziert beispielsweise in WHR, mit einem höheren Risiko assoziiert sein (Gardener et al., 2020; Hou et al., 2019). Diese Auffassung kann in unserer Studie teilweise unterstützt werden, da sowohl der BMI als auch die WHR mit einer geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sind. Jedoch gibt es in unserer Studie keine Unterschiede in der Stärke der Assoziation. Unsere Studienergebnisse reihen sich hiermit in eine Vielzahl von früheren Studien ein (Chan et al., 2013; Dye et al., 2017; Z. Liu et al., 2019; Loprinzi & Frith, 2018). Da meine Dissertation zum aktuellen Stand der Wissenschaft die erste Arbeit ist, die die Assoziation von ABSI sowohl mit der weißen Substanz als auch mit der Kognition untersucht, gibt es bislang keine vergleichenden Studienergebnisse. Hypothetisch könnte der ABSI einen besonders sensitiven anthropometrischen Messparameter zur Detektion des abdominellen Fettdepots darstellen (Gažarová et al., 2019). Dieser Zusammenhang mit den daraus potenziell resultierenden Konsequenzen auf die Kognition kann in meiner Dissertation nicht bestätigt werden.

#### 4.3.2.2 Assoziation von Übergewicht und struktureller Konnektivität

Neben den Assoziationen zwischen Übergewicht und Kognition wurden in unserer Studie ebenfalls Assoziationen zwischen Übergewicht und struktureller Konnektivität dargestellt. In unserer Studie können geschlechtsspezifische Korrelationen zwischen dem Übergewicht und der strukturellen Konnektivität dargestellt werden. In dem weiblichen Probandinnenkollektiv konnte sowohl in der hypothesengetriebenen faserbahnspezifischen und ubiquitären faserbahnbasierten Analyse als auch in der voxelbasierten *whole-skeleton* Analyse keine signifikanten Korrelationen extrahiert werden. Im Gegensatz dazu zeigte das männliche Probandenkollektiv in multiplen Faserbahnen sowie kongruent in der voxelbasierten Analyse eine inverse Korrelation der WHR mit dem ODI und der ICVF. Die Korrelation mit ICVF zeigte sich global in der gesamten weißen Substanz z.B. ebenfalls in dem Tractus corticospinalis und den Pedunculi cerebellares beider Hemisphären. Die Korrelation mit dem ODI war besonders in Projektionsfaserbahnen angesiedelt wie z.B. der Corona radiata und Capsula interna. Es gibt Studien, die eine positive (Birdsill et al., 2017) und eine negative Korrelation (Karlsson et al., 2013; Kullmann et al., 2016; Ryan & Walther, 2014) zwischen Übergewicht und der strukturellen Konnektivität präsentieren. Metzler-Baddeley et al. (2018) zeigte in ihrer Studie, dass BMI und WHR mit unterschiedlichen Lokalisationen des Fettgewebes korrelieren. Hierdurch könnten

unterschiedliche Assoziationen beider Parameter auf die mikrostrukturellen Diffusionsparametern erklärt werden. Ein möglicher Erklärungsansatz für unsere Studienergebnisse könnte in der Assoziation beider anthropometrischer Parameter, sprich BMI und WHR, mit biochemischen Inflammationsmarkern liegen (Blüher, 2019). Sowohl die WHR als auch der BMI zeigen Assoziationen mit Inflammationsmarkern wie C-reaktives Protein und Interleukin-6, bereits nach Adjustierung für Grunderkrankungen (Visser et al., 1999). Darüber hinaus ist der oxidative Stress, ein Ungleichgewicht zwischen zellschädigenden freien Radikalen und Antioxidantien, mit beiden anthropometrischen Messparametern assoziiert (Endalifer & Diress, 2020; Kwaifa et al., 2020). Beide Mechanismen tragen zu ubiquitären Entzündungen und verminderter Gliazellfunktion, welche u.a. Neurone mit Nährstoffen versorgen, bei und sind somit besonders mit Integritätsverlusten der weißen Substanz assoziiert (Al-Mashhadi et al., 2014). Diese Hypothese könnte die Ergebnisse aus unserer Studie teilweise erklären. Eine prospektive, longitudinale Studie ist zur Validierung dieser Hypothese wünschenswert und notwendig. Insgesamt ist die Studienlage bezüglich unterschiedlicher Assoziationen des Übergewichtes mit der strukturellen Konnektivität zwischen den Geschlechtern nicht eindeutig (Ingalhalikar et al., 2014; Jäncke, 2018; Rahmani et al., 2021, 2022). Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Geschlechtern in unserer Studie könnte zum einen auf die unterschiedliche Fettverteilungsmuster (Quaye et al., 2019) zurückführbar sein, besonders bei Übergewichtigen mit identischem BMI weisen Männer im Vergleich zu Frauen einen höheren Anteil an viszeralem Fettgewebe auf (Tramunt et al., 2020). Zusätzlich ist der unspezifische systemische Inflammationsmarker C-reaktives Protein stärker bei Männern als bei Frauen mit den Messparametern BMI und WHR assoziiert (Mauvais-Jarvis, 2020). All diese Gründe könnten die signifikanten geschlechtsspezifischen Korrelationen zwischen den Übergewichtsparemtern und der strukturellen Konnektivität erklären. Die WHR scheint ein sensiblerer Parameter für den Zusammenhang zwischen Übergewicht und der strukturellen Konnektivität zu sein. In unserer Studie konnten wir darstellen, dass die WHR in der gesamten weißen Substanz invers mit den NODDI Parametern ICVF und ODI im männlichen Probandenkollektiv assoziiert ist. Diese globalen, in beiden Hemisphären auftretenden Korrelationen könnten die heterogenen Ergebnisse und Faserbahnassoziationen anderer Studien erklären, da oftmals in anderen Studien nur spezifische Faserbahnen selektiert oder weniger sensible anthropometrische Messparameter für das viszerale Fettgewebe verwendet worden sind (Farruggia & Small, 2019; Karlsson et al., 2013; Kullmann et al., 2016; Shott et al., 2015; Xu et al., 2013). Unsere Ergebnisse unterstützen außerdem die Annahme vorgehender Studien, dass Übergewicht negativ mit der globalen strukturellen Konnektivität korreliert (Verstynen et al., 2012). Jedoch kann in unserer Studie ebenfalls besonders hervorgehoben werden, dass spezifische Übergewichtsmessparameter wie die WHR diese Korrelation

sensibler darstellen können (Farruggia et al., 2020). Außerdem wird der oftmals gebrauchte Parameter der strukturellen Konnektivität FA als sensitiver Parameter weiterhin genauer in ICVF und ODI quantifiziert. Hierdurch ist es möglich, spezifischer nach dem NODDI-Modell Rückschlüsse auf die Faserbahnverläufe und -integrität, wie z.B. Neuritendichte und Auffächerungsgrade, zu schließen. Beispielsweise zeigten die Kleinhirnfaserbahnen in ICVF in unserer Studie Korrelationen zum Übergewicht. Diese Assoziation lässt rückschließen, dass eine verminderte Neuritendichte mit einem erhöhten viszeralen Fettgewebe einhergeht. Neben den Kleinhirnfaserbahnen zeigten sich ebenfalls signifikante Korrelationen in Projektionsbahnen wie beispielsweise der Corona radiata in ODI und ICVF. Diese großen Projektionsbahnen tragen zu diversen unterschiedlichen und komplexen Funktionen des Gehirns bei. Dementsprechend sind Interpretationen von strukturellen Veränderungen der Parameter der strukturellen Konnektivität problematisch. Es ist in vorherigen Studien jedoch gezeigt worden, dass Übergewicht negativ mit taktilen Gefühlsstörungen korreliert (Dodet et al., 2013; Scarpina et al., 2014). Beispielsweise könnten durch weniger kohärent organisierte Axone mit gleichzeitig verminderter Neuritendichte kortikopetale, aus der Peripherie zum Kortex ziehende, Faserbahnen betroffen sein, die den somatosensorischen Kortex ansteuern und dementsprechend zu eben diesen Störungen beitragen könnten (Verstynen et al., 2012). Aufgrund der Fülle an Funktionen innerhalb der Projektionsfasern kristallisiert sich ebenfalls die Frage heraus, inwiefern kortikofugale, von dem Kortex in die Peripherie ziehende, Faserbahnen durch eine verminderte Integrität der weißen Substanz zu diesen Assoziationen beitragen könnten. Zugleich lassen sich Assoziationen aus vorherigen Studien zwischen übergewichtigen, älteren Personengruppen und der tendenziellen Fallneigung (Cho et al., 2018; Mitchell et al., 2014) sowie einer verminderten motorischen Koordination (Augustijn et al., 2018; Hoogendam et al., 2014; M. Liu et al., 2023; Verwey, 2010) feststellen. Ob und inwiefern eine geringere Faserbahnintegrität der Kleinhirnfaserbahnen zu Sturzneigungen bei verminderten koordinativen Fähigkeiten insbesondere bei älteren Personen beitragen, ist bislang ungeklärt und sollte in zukünftigen, longitudinalen Studien gesondert evaluiert werden (Hupfeld et al., 2022). Diese Zusammenhänge sind als rein hypothetisch zu betrachten und in zukünftigen Studien zu untersuchen.

#### 4.3.2.3 Assoziation von struktureller Konnektivität und Kognition

In dieser Studie können geschlechterunterschiedliche Korrelationen zwischen der strukturellen Konnektivität und der Kognition dargestellt werden. Im männlichen Probandenkollektiv zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem linken Fasciculus longitudinalis superior in FA und der Hauptkomponente „Verbales Gedächtnis und Sprachflüssigkeit“. Im weiblichen Studienkollektiv stellte sich eine Häufung an Korrelationen zwischen fast allen Faserbahnen in ICVF (43 von 46 Faserbahnen) und ODI (32 von 46 Faserbahnen) und der Hauptkomponente

„Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis“ dar. Korrelationen zwischen der strukturellen Konnektivität und der Kognition sind häufig, jedoch diffus belegt und beinhalten einen großen Raum zur Interpretation. Der Messparameter ICVF scheint jedoch, wie in unserer Studie beobachtet wird, stark mit der Hauptkomponenten „Exekutivfunktion und dem Arbeitsgedächtnis“ im weiblichen Probandinnenkollektiv zu korrelieren (Merluzzi et al., 2016). Dieser Zusammenhang sollte in einer zukünftigen Studie genauer untersucht werden. Obwohl die strukturelle Konnektivität einen integralen Bestandteil der Kognition bildet, sind direkte kognitive Auswirkungen durch Veränderungen der strukturellen Konnektivität nicht zwingend notwendig. Ein funktioneller Ausgleich über indirekte Verbindungen könnte kompensatorisch möglich sein und diese entstehende Diskrepanz von strukturellen Konnektivitäts- und Kognitionsverlust erklären (Suárez et al., 2020). Besonders im weiblichen Probandinnenkollektiv scheint NODDI sensitiver für mikrostrukturelle Änderungen (Raghavan et al., 2021) zu sein als FA und korreliert stärker mit der kognitiven Funktion (Fu et al., 2020). Grundlegend für die geschlechtsunterschiedlichen Ergebnisse in unserer Studie könnten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der weißen Substanz sein (Buyanova & Arsalidou, 2021; Schmithorst et al., 2008). Beispielsweise sollen Männer in der weißen Substanz eine höhere FA in großen Faserbahnen, wie in dem Fasciculus longitudinalis superior, aufweisen (Kanaan et al., 2012; van Hemmen et al., 2017). Inwiefern es geschlechtsunterschiedliche Korrelationen zwischen den Parametern der weißen Substanz und Kognition gibt, ist noch nicht vollends beschrieben. Es gibt Studien, die eine stärkere Korrelation zwischen Parametern der weißen Substanz und Kognition in männlichen als in weiblichen Proband\*innenkollektiv beschreiben konnten (Sang et al., 2021). Dies ist gegenteilig zu den von uns extrahierten Korrelationen, welche in Einklang mit der Meta-Analyse von Gong et al. sind. Hierbei konnte eine stärkere Assoziation zwischen Parametern der strukturellen Konnektivität und Kognition in weiblichen Probandinnenkollektiven gezeigt werden (Gong et al., 2011). Es ist jedoch eine ausführliche Studie bezüglich geschlechtsunterschiedlicher Korrelationen der weißen Substanz und der Kognition notwendig.

### 4.3.3 Interpretation der Mediationsanalyse

In dieser Studie wird die Hypothese der Mediation von Übergewicht über die strukturelle Konnektivität auf die Kognition teilweise abgelehnt. Es gibt Studien, die signifikante Mediationen postulieren. In der Studie von Ryan und Walther konnte bei älteren Frauen dargestellt werden, dass Übergewicht über eine Veränderung der strukturellen Konnektivität auf die Kognition einwirke. Dieser Einfluss zeigte sich besonders in frontalen Regionen des Gehirns mit einem Einfluss auf die Exekutivfunktion (Ryan & Walther, 2014). Dieser Mediationseffekt war in einer anderen Studie bei jungen Erwachsenen reproduzierbar (Alarcón et al., 2016). In einer

groß angelegten Studie von 1255 älteren Proband\*innen konnte Zhang darstellen, dass Übergewicht über eine Verringerung der FA einen Einfluss auf die Exekutivfunktion und der Verarbeitungsgeschwindigkeit haben könnte (R. Zhang et al., 2018). Laut Morys waren diese potentiellen Mediationen jedoch noch stärker bei der WHR als bei dem BMI ausgeprägt (Morys et al., 2021). Diese Mediationseffekte sind in unserer Studie nicht vollends darstellbar. Die signifikanten Assoziationen in der faserbahnbasierten Mediationsanalyse lassen Hinweise auf mögliche Mediationseffekte finden. Die faserbahnbasierten signifikanten Mediationen werden jedoch aufgrund der fehlenden Reproduktion in der voxelbasierten *whole-skeleton* Analyse als weniger aussagekräftig angesehen. Es gibt mehrere Erklärungsansätze für dieses Ergebnis.

#### 4.3.3.1 Funktionelle Kompensation

Zum einen könnte eine Verminderung der strukturellen Konnektivität durch die funktionelle Neuverknüpfung von kognitiven Untereinheiten kompensiert werden. Zwar scheinen Schädigungen der weißen Substanz lokalisationsabhängig kognitive Auswirkungen zu zeigen, die jedoch durch funktionelle Netzwerke kompensiert werden können (Filley & Fields, 2016). Obwohl die strukturelle Konnektivität einen integralen Bestandteil der Kognition bildet, sind direkte kognitive Auswirkungen durch Veränderungen der strukturellen Konnektivität nicht zwingend notwendig. Beispielsweise könnte eine funktionelle Kompensation über Neuverknüpfung indirekter Verbindungen innerhalb funktioneller Netzwerke entstehen, über eine Rekrutierung zusätzlicher Gehirnareale oder über eine Überaktivierung betroffener Regionen. All diese potentiellen Mechanismen können ursächlich die entstehende Diskrepanz zwischen dem strukturellen Konnektivitäts- und Kognitionsverlust erklären (Suárez et al., 2020). Außerdem trägt die weiße Substanz des Großhirns nicht vollends singulär zur Kognition bei. Neben der weißen Substanz sind u.a. ebenso die graue Substanz (Arrondo et al., 2022) und das Kleinhirn (Schmahmann, 2019) an der kognitiven Leistungsfähigkeit beteiligt. Inwiefern alle drei Hauptkomponenten zusammenhängend durch Übergewicht beeinflusst werden und Auswirkungen auf die Kognition zeigen, ist in zukünftigen Metastudien zu beurteilen.

#### 4.3.3.2 Kovariaten und multivariate Assoziationen

Zum anderen ist es möglich, dass die in dieser Studie genutzten Kovariaten im eigentlichen Sinne als Mediatoren zu betrachten sind. Eine Adjustierung für die Kovariaten würde die Assoziation des Übergewichtes verdecken. Einen Hinweis für diese Annahme bieten Studien, die eine Wirkung des Übergewichtes über einen beschleunigten Alterungsprozess des Gehirns, *cognitive aging* (Murman, 2015), darlegen (Dahl & Hassing, 2013; Grieve et al., 2007). Andere Studien zeigen, dass Übergewicht über mehrere indirekte Pfade auf die weiße Substanz

einwirken könnte, z.B. auch über arterielle Hypertonie (Morys et al., 2021; Verstynen et al., 2012) und kardiorespiratorische Fitness (Callow et al., 2022). Ebenso ist es möglich, dass alle Kovariaten als Ausgangs- und Folgepunkt des Übergewichtes zu stark ineinander verflochten seien. Eine Adjustierung müsste in zukünftigen Studien dementsprechend im Rahmen einer Gruppenanalyse erfolgen.

#### 4.3.3.3 Effektstärke und weitere Einflüsse

Außerdem ist es möglich, dass die Degeneration der weißen Substanz noch nicht weit genug fortgeschritten ist und die kognitiven Einbußen im populationsbasierten Studienkollektiv somit noch nicht zum Tragen kommt. Die Diskrepanz zwischen Übergewicht, Änderungen der strukturellen Konnektivität und Kognitionseinbußen könnte ebenso durch die *cognitive reserve*, die Fähigkeit des Gehirns, Funktionen aufrechtzuerhalten, erklärt werden (Lopez-Soley et al., 2020). Die *cognitive reserve* scheint die Assoziation von Übergewicht und Kognitionseinbußen zu vermindern (Ihle et al., 2016). Neben der *cognitive reserve* scheinen die *brain reserve*, die individuellen Variationen in der strukturellen Konnektivität, sowie die *brain maintenance*, die Fähigkeit des Gehirns, Pathologien zu verlangsamen und aufzuhalten, grundlegende Einflussfaktoren zu sein. Sowohl *brain reserve* als auch *-maintenance* sollen die Assoziation von Übergewicht und darstellbaren Verminderungen der strukturellen Konnektivität abschwächen (Walsh et al., 2019). Diese scheinen einen fundamentalen Einfluss auf Querschnittsstudien zu haben und sollten in zukünftigen Longitudinalstudien detaillierter erforscht werden (Stern et al., 2020).

## 4.4 Schlussfolgerung

Diese große Studie einer populationsbasierten Kohorte zeigt, dass der Übergewichtsparameter WHR bei älteren Männern mit einem niedrigeren ICVF und ODI korreliert ist. Diese Korrelation überschneidet sich unabhängig von Kovariaten konsistent in mehreren Faserbahnen der weißen Substanz, sowohl in der faserbahn- als auch in der voxelbasierten Analyse. Dies deutet darauf hin, dass überschüssiges viszerale Fett (höhere WHR) mit einer geringeren Integrität der Faserbahnen mit geringerer Neuritendichte (niedrigere ICVF) und weniger kohärent organisierten Axonen (niedrigere ODI) verbunden ist, was möglicherweise zu einer verringerten Kommunikationskapazität des Gehirns führen könne. Diese Auswirkung des Übergewichtes auf die strukturelle Konnektivität vermittelt jedoch nicht den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Kognition. Für dieses Ergebnis gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Die geringere strukturelle Konnektivität könnte funktionell kompensiert werden, die angepassten Kovariaten könnten die Assoziationen vermitteln oder sind zu stark miteinander verwoben und

müssten daher zukünftig z.B. in Gruppenstudien analysiert werden. Außerdem ist es möglich, dass die Degeneration der weißen Substanz noch nicht weit genug fortgeschritten sein könnte, um in unserer für die Allgemeinbevölkerung populationsbasierten Gruppe mit kognitiven Beeinträchtigungen zusammenzuhängen. Zusammenfassend zeigt unsere Studie eine inverse Korrelation von der WHR mit ODI und ICVF bei älteren Männern, sowohl in den faserbahn- als auch in den voxelbasierten Analysen. Die strukturelle Konnektivität dient jedoch nicht als Vermittler zwischen Übergewicht und Kognition. Da es sich um Ergebnisse einer Querschnittsstudie handelte, müssen diese Schlussfolgerungen durch eine große Stichprobe von Längsschnittdaten validiert werden.

## **4.5 Ausblick**

Ein Fokus für zukünftige Studien könnte zum einen auf die Wirkung von Gewichtsreduktion oder -zunahme auf die strukturelle Konnektivität gelegt werden. Obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen unklar und noch weitere Studien notwendig sind (Nota et al., 2020), gibt es schon einige Studienergebnisse, die prä- und postbariatrische Konnektivitätsanalysen beschreiben. Exemplarisch hierfür konnte eine Reduktion des BMIs durch bariatrische *Sleeve*-Gastrektomien, magenverkleinernde Operationen, mit einer erhöhten FA in bestimmten Faserbahnen dargestellt werden (Y. Hu et al., 2020). Zum anderen wäre eine detaillierte Gruppenanalyse mit einem spezifischen Augenmerk auf besonders vulnerable Proband\*innen wünschenswert. Indem anthropometrische Messparametern kombiniert werden, könnte es möglich sein, diese Gruppe besonders gefährdeter Menschen von den Proband\*innen mit *metabolically healthy obesity*, Übergewicht, welches sich ohne metabolische Folgen präsentiert, zu unterscheiden (Blüher, 2020).

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agha, M., & Agha, R. (2017). The rising prevalence of obesity: Part A: impact on public health. *International Journal of Surgery. Oncology*, 2(7), e17.  
<https://doi.org/10.1097/IJ9.0000000000000017>
- Agler, R., & De Boeck, P. (2017). On the Interpretation and Use of Mediation: Multiple Perspectives on Mediation Analysis. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2017.01984>
- Ahima, R. S., & Lazar, M. A. (2013). The Health Risk of Obesity—Better Metrics Imperative. *Science*, 341(6148), 856–858. <https://doi.org/10.1126/science.1241244>
- Alarcón, G., Ray, S., & Nagel, B. J. (2016). Lower Working Memory Performance in Overweight and Obese Adolescents Is Mediated by White Matter Microstructure. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(3), 281–292.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617715001265>
- Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J., & Egan, K. (2017). Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 8, 165–178.  
<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>
- Alfaro, F. J., Gavrieli, A., Saade-Lemus, P., Lioutas, V.-A., Upadhyay, J., & Novak, V. (2018). White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: A review of diffusion tensor imaging. *Metabolism: clinical and experimental*, 78, 52–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009>
- Alfons, A., Ateş, N. Y., & Groenen, P. J. F. (2022). A Robust Bootstrap Test for Mediation Analysis. *Organizational Research Methods*, 25(3), 591–617.  
<https://doi.org/10.1177/1094428121999096>

- Andersson, J. L. R., Graham, M. S., Zsoldos, E., & Sotiropoulos, S. N. (2016). Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *NeuroImage*, *141*, 556–572.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.058>
- Andreano, J. M., & Cahill, L. (2009). Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning & Memory*, *16*(4), 248–266. <https://doi.org/10.1101/lm.918309>
- Ashburner, J. (2009). Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*, *27*(8), 1163–1174. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2009.01.006>
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Stauffer, M., Song, G., Wu, B., & Gee, J. C. (2014). The Insight ToolKit image registration framework. *Frontiers in Neuroinformatics*, *8*, 44.  
<https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00044>
- Baltes-Götz, B. (2020). *Mediator- und Moderatoranalyse mit SPSS und PROCESS*. 126.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). *The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations*. 10.
- Baumgartner, R. N. (2000). Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *904*, 437–448. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, *57*(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Benson, R., von Hippel, P. T., & Lynch, J. L. (2018). Does more education cause lower BMI, or do lower-BMI individuals become more educated? Evidence from the National Longitudinal Survey of Youth 1979. *Social Science & Medicine*, *211*, 370–377.  
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.03.042>

- Benton, A. L. (1945). A visual retention test for clinical use. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *54*, 212–216. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
- Bertoli, S., Leone, A., Krakauer, N. Y., Bedogni, G., Vanzulli, A., Redaelli, V. I., De Amicis, R., Vignati, L., Krakauer, J. C., & Battezzati, A. (2017). Association of Body Shape Index (ABSI) with cardio-metabolic risk factors: A cross-sectional study of 6081 Caucasian adults. *PLoS ONE*, *12*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185013>
- Billiet, T., Vandenbulcke, M., Mädler, B., Peeters, R., Dhollander, T., Zhang, H., Deprez, S., Van den Bergh, B. R. H., Sunaert, S., & Emsell, L. (2015). Age-related microstructural differences quantified using myelin water imaging and advanced diffusion MRI. *Neurobiology of Aging*, *36*(6), 2107–2121. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.029>
- Birdsill, A. C., Oleson, S., Kaur, S., Pasha, E., Ireton, A., Tanaka, H., & Haley, A. (2017). Abdominal obesity and white matter microstructure in midlife. *Human Brain Mapping*, *38*(7), 3337–3344. <https://doi.org/10.1002/hbm.23576>
- Bishop, K. M., & Wahlsten, D. (1997). Sex differences in the human corpus callosum: Myth or reality? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *21*(5), 581–601. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(96\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(96)00049-8)
- Bloomberg, M., Dugravot, A., Dumurgier, J., Kivimaki, M., Fayosse, A., Steptoe, A., Britton, A., Singh-Manoux, A., & Sabia, S. (2021). Sex differences and the role of education in cognitive ageing: Analysis of two UK-based prospective cohort studies. *The Lancet Public Health*, *6*(2), e106–e115. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30258-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30258-9)
- Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Blüher, M. (2020). Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*, *41*(3), 405–420. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>

- Bohn, L., McFall, G. P., Wiebe, S. A., & Dixon, R. A. (2020). Body mass index predicts cognitive aging trajectories selectively for females: Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology, 34*(4), 388–403. <https://doi.org/10.1037/neu0000617>
- Bortz, J., & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Mit ... 163 Tabellen* (7., vollst. überarb. und erw. Aufl). Springer.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols, 1*(5), 2277–2281. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
- Brown, L. A., Forbes, D., & McConnell, J. (2006). Limiting the use of Verbal Coding in the Visual Patterns Test. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 59*(7), 1169–1176. <https://doi.org/10.1080/17470210600665954>
- Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 92*, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>
- Buracchio, T. J., Mattek, N. C., Dodge, H. H., Hayes, T. L., Pavel, M., Howieson, D. B., & Kaye, J. A. (2011). Executive function predicts risk of falls in older adults without balance impairment. *BMC Geriatrics, 11*(1), 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-74>
- Callow, D. D., Purcell, J. J., Won, J., & Smith, J. C. (2022). Neurite dispersion and density mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and cognition in healthy younger adults. *Neuropsychologia, 169*, 108207. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2022.108207>
- Camhi, S. M., Bray, G. A., Bouchard, C., Greenway, F. L., Johnson, W. D., Newton, R. L., Ravussin, E., Ryan, D. H., Smith, S. R., & Katzmarzyk, P. T. (2011). The Relationship of Waist Circumference and BMI to Visceral, Subcutaneous, and Total Body Fat: Sex and Race Differences. *Obesity, 19*(2), 402–408. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.248>

- Cardel, M. I., Atkinson, M. A., Taveras, E. M., Holm, J.-C., & Kelly, A. S. (2020). Obesity Treatment Among Adolescents: A Review of Current Evidence and Future Directions. *JAMA Pediatrics*, *174*(6), 609–617. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0085>
- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schütz, H., Mühleisen, T. W., Gras, V., Eickhoff, S. B., Romanzetti, S., Stöcker, T., Stirnberg, R., Kirlangic, M. E., Minnerop, M., Pieperhoff, P., Mödder, U., Das, S., Evans, A. C., Jöckel, K.-H., Erbel, R., ... Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 149. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00149>
- Cattell, R. B. (1966). The Scree Test For The Number Of Factors. *Multivariate Behavioral Research*, *1*(2), 245–276. [https://doi.org/10.1207/s15327906mbr0102\\_10](https://doi.org/10.1207/s15327906mbr0102_10)
- Chen, G., Yan, H., Hao, Y., Shrestha, S., Wang, J., Li, Y., Wei, Y., Pan, J., & Zhang, Z. (2019). Comparison of various anthropometric indices in predicting abdominal obesity in Chinese children: A cross-sectional study. *BMC Pediatrics*, *19*(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1501-z>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *92*, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Christakoudi, S., Tsilidis, K. K., Evangelou, E., & Riboli, E. (2021). A Body Shape Index (ABSI), hip index, and risk of cancer in the UK Biobank cohort. *Cancer Medicine*, *10*(16), 5614–5628. <https://doi.org/10.1002/cam4.4097>
- Christakoudi, S., Tsilidis, K. K., Muller, D. C., Freisling, H., Weiderpass, E., Overvad, K., Söderberg, S., Häggström, C., Pischon, T., Dahm, C. C., Zhang, J., Tjønneland, A., Halkjær, J., MacDonald, C., Boutron-Ruault, M.-C., Mancini, F. R., Kühn, T., Kaaks, R., Schulze, M. B., ... Riboli, E. (2020). A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: Results from

- a large European cohort. *Scientific Reports*, *10*(1), Article 1.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-71302-5>
- Coffin, C., Suerken, C. K., Bateman, J. R., Whitlow, C. T., Williams, B. J., Espeland, M. A., Sachs, B. C., Cleveland, M., Yang, M., Rogers, S., Hayden, K. M., Baker, L. D., Williamson, J., Craft, S., Hughes, T. M., & Lockhart, S. N. (2022). Vascular and microstructural markers of cognitive pathology. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *14*(1), e12332. <https://doi.org/10.1002/dad2.12332>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, *112*(1), 155–159.  
<https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Coombes, E., Jones, A. P., & Hillsdon, M. (2010). The relationship of physical activity and overweight to objectively measured green space accessibility and use. *Social Science & Medicine*, *70*(6), 816–822. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.11.020>
- Coutinho, T., Goel, K., de Sa, D. C., Carter, R. E., Hodge, D. O., Zeller, M., Park, J. S., Kober, L., Torp-Pedersen, C., Cottin, Y., Lorgis, L., Lee, S.-H., Kim, Y.-J., Thomas, R., Roger, V. L., Somers, V. K., & Lopez-Jimenez, F. (2013). *Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease*. *61*(5), 8.
- Dahl, A. K., & Hassing, L. B. (2013). Obesity and Cognitive Aging. *Epidemiologic Reviews*, *35*(1), 22–32. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs002>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*, *160*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Daoust, J., Schaffer, J., Zeighami, Y., Dagher, A., García-García, I., & Michaud, A. (2021). White matter integrity differences in obesity: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *129*, 133–141.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.020>

- Davidson, R., & MacKinnon, J. G. (2010). Wild Bootstrap Tests for IV Regression. *Journal of Business & Economic Statistics*, 28(1), 128–144.  
<https://doi.org/10.1198/jbes.2009.07221>
- de Leeuw, F. -E., de Groot, J. C., Oudkerk, M., Wittteman, J. C. M., Hofman, A., van Gijn, J., & Breteler, M. M. B. (2002). Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 125(4), 765–772. <https://doi.org/10.1093/brain/awf077>
- Debanne, D., Campanac, E., Bialowas, A., Carlier, E., & Alcaraz, G. (2011). Axon Physiology. *Physiological Reviews*, 91(2), 555–602.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2009>
- DeLacoste-Utamsing, C., & Holloway, R. L. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science (New York, N.Y.)*, 216(4553), 1431–1432.  
<https://doi.org/10.1126/science.7089533>
- Dell'Acqua, F., Lacerda, L., Catani, M., & Simmons, A. (2013). *Anisotropic Power Maps: A diffusion contrast to reveal low anisotropy tissues from HARDI data*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Anisotropic-Power-Maps-%3A-A-diffusion-contrast-to-Dell%E2%80%99Acqua-Lacerda/49ffa9565b5f6df6499b3649f4700746d0c5271f>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.). (1992). *Ernährungsbericht. 1992*. Dt. Ges. für Ernährung.
- Dick, A. S., & Tremblay, P. (2012). Beyond the arcuate fasciculus: Consensus and controversy in the connective anatomy of language. *Brain*, 135(12), 3529–3550.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aws222>
- Dickie, D. A., Ritchie, S. J., Cox, S. R., Sakka, E., Royle, N. A., Aribisala, B. S., Valdés Hernández, M. del C., Maniega, S. M., Pattie, A., Corley, J., Starr, J. M., Bastin, M. E., Deary, I. J., & Wardlaw, J. M. (2016). Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiology of Aging*, 42, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.011>

- DiPietro, L. (2001). Physical Activity in Aging: Changes in Patterns and Their Relationship to Health and Function. *The Journals of Gerontology: Series A*, 56(suppl\_2), 13–22. [https://doi.org/10.1093/gerona/56.suppl\\_2.13](https://doi.org/10.1093/gerona/56.suppl_2.13)
- Doherty, A., & Forés Miravalles, A. (2019). Physical Activity and Cognition: Inseparable in the Classroom. *Frontiers in Education*, 4. <https://doi.org/10.3389/feduc.2019.00105>
- Dunbar, K., & MacLeod, C. M. (1984). A horse race of a different color: Stroop interference patterns with transformed words. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 10(5), 622–639. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.10.5.622>
- Eckey, H.-F., Kosfeld, R., & Rengers, M. (2002). *Multivariate Statistik*. Gabler Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-322-84476-7>
- Ekblad, L. L., Rinne, J. O., Puukka, P., Laine, H., Ahtiluoto, S., Sulkava, R., Viitanen, M., & Jula, A. (2017). Insulin Resistance Predicts Cognitive Decline: An 11-Year Follow-up of a Nationally Representative Adult Population Sample. *Diabetes Care*, 40(6), 751–758. <https://doi.org/10.2337/dc16-2001>
- Endalifer, M. L., & Diress, G. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *Journal of Obesity*, 2020, e6134362. <https://doi.org/10.1155/2020/6134362>
- Eysenck, M. W., & Brysbaert, M. (2018). *Fundamentals of cognition* (Third Edition). Routledge.
- Farruggia, M. C., & Small, D. M. (2019). Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review. *Physiology & Behavior*, 208, 112578. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112578>
- Farruggia, M. C., van Kooten, M. J., Perszyk, E. E., Burke, M. V., Scheinost, D., Constable, R. T., & Small, D. M. (2020). Identification of a brain fingerprint for overweight and

- obesity. *Physiology & Behavior*, 222, 112940.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112940>
- Filley, C. M., & Fields, R. D. (2016). White matter and cognition: Making the connection. *Journal of Neurophysiology*, 116(5), 2093–2104.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
- Forkel, S. J., Friedrich, P., Thiebaut de Schotten, M., & Howells, H. (2022). White matter variability, cognition, and disorders: A systematic review. *Brain Structure and Function*, 227(2), 529–544. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02382-w>
- Fu, X., Shrestha, S., Sun, M., Wu, Q., Luo, Y., Zhang, X., Yin, J., & Ni, H. (2020). Microstructural White Matter Alterations in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: Study Based on Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI). *Clinical Neuroradiology*, 30(3), 569–579. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00805-0>
- Ganguli, M., Beer, J. C., Zmuda, J. M., Ryan, C. M., Sullivan, K. J., Chang, C.-C. H., & Rao, R. H. (2020). Aging, Diabetes, Obesity, and Cognitive Decline: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 991–998.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.16321>
- García-García, I., Michaud, A., Jurado, M. Á., Dagher, A., & Morys, F. (2022). Mechanisms linking obesity and its metabolic comorbidities with cerebral grey and white matter changes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(4), 833–843.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09706-5>
- Gardener, H., Caunca, M., Dong, C., Cheung, Y. K., Rundek, T., Elkind, M. S. V., Wright, C. B., & Sacco, R. L. (2020). Obesity Measures in Relation to Cognition in the Northern Manhattan Study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 78(4), 1653–1660.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-201071>

- Gatterer, G. (2007). Multiprofessionelles Geriatisches Assessment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 20(2–3), 125–134. <https://doi.org/10.1024/1011-6877.20.23.125>
- Gažarová, M., Galšneiderová, M., & Mečiarová, L. (2019). Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 70(3), 267–275. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2019.0077>
- Ghesmaty Sangachin, M., Cavuoto, L. A., & Wang, Y. (2018). Use of various obesity measurement and classification methods in occupational safety and health research: A systematic review of the literature. *BMC Obesity*, 5(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s40608-018-0205-5>
- Gómez-Apo, E., Mondragón-Maya, A., Ferrari-Díaz, M., & Silva-Pereyra, J. (2021). Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *Journal of Obesity*, 2021, e6613385. <https://doi.org/10.1155/2021/6613385>
- Goswami, B., Reang, T., Sarkar, S., Sengupta, S., & Bhattacharjee, B. (2020). Role of body visceral fat in hypertension and dyslipidemia among the diabetic and nondiabetic ethnic population of Tripura—A comparative study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(6), 2885–2890. [https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc\\_187\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_187_20)
- Gottesman, R. F., Schneider, A. L. C., Albert, M., Alonso, A., Bandeen-Roche, K., Coker, L., Coresh, J., Knopman, D., Power, M. C., Rawlings, A., Sharrett, A. R., Wruck, L. M., & Mosley, T. H. (2014). Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurology*, 71(10), 1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1646>
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R., & Gordon, E. (2007). Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, 28(2), 226–235.

- Grissom, N. M., & Reyes, T. M. (2019). Let's call the whole thing off: Evaluating gender and sex differences in executive function. *Neuropsychopharmacology*, *44*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0179-5>
- Gullett, J. M., O'Shea, A., Lamb, D. G., Porges, E. C., O'Shea, D. M., Pasternak, O., Cohen, R. A., & Woods, A. J. (2020). The association of white matter free water with cognition in older adults. *NeuroImage*, *219*, 117040. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117040>
- Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., Spitznagel, M. B., & Gordon, E. (2007). Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(1), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.05.001>
- Gupta, A., Mayer, E. A., Sanmiguel, C. P., Van Horn, J. D., Woodworth, D., Ellingson, B. M., Fling, C., Love, A., Tillisch, K., & Labus, J. S. (2015). Patterns of brain structural connectivity differentiate normal weight from overweight subjects. *NeuroImage. Clinical*, *7*, 506–517. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.005>
- Hannula, D. E., & Duff, M. C. (2017). *The Hippocampus from Cells to Systems: Structure, Connectivity, and Functional Contributions to Memory and Flexible Cognition*. Springer.
- Hänsel, F., Baumgärtner, S. D., Kornmann, J. M., & Ennigkeit, F. (2016). Kognition. In F. Hänsel, S. D. Baumgärtner, J. Kornmann, & F. Ennigkeit, *Sportpsychologie* (S. 23–52). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-50389-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-50389-8_2)
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hauer, H. (2008, November 28). *Übergewicht, Adipositas und erhöhter Taillenumfang*. Deutsches Ärzteblatt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/62486/Uebergewicht-Adipositas-und-erhoehter-Taillenumfang>

- Hayes, A. F. (2017). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis, Second Edition: A Regression-Based Approach*. Guilford Publications.
- Hemmingsson, E., & Ekelund, U. (2007). Is the association between physical activity and body mass index obesity dependent? *International Journal of Obesity (2005)*, *31*(4), 663–668. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803458>
- Hennig-Fast, K., & Brunbauer, A. (2016). Neuropsychologische Testdiagnostik. In H.-J. Möller, G. Laux, & H.-P. Kapfhammer (Hrsg.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie* (S. 1–31). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-45028-0\\_25-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-45028-0_25-1)
- Hinkley, L. B. N., Marco, E. J., Findlay, A. M., Honma, S., Jeremy, R. J., Strominger, Z., Bukshpun, P., Wakahiro, M., Brown, W. S., Paul, L. K., Barkovich, A. J., Mukherjee, P., Nagarajan, S. S., & Sherr, E. H. (2012). The Role of Corpus Callosum Development in Functional Connectivity and Cognitive Processing. *PLoS ONE*, *7*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039804>
- Horn, W. (1962). *Leistungsprüfsystem, L-P-S: Handanweisung für die Durchführung, Auswertung und Interpretation. [A performance testing system: Manual for administration, scoring, and interpretation.]* (S. 26). Verlag Hogrefe.
- Hou, Q., Guan, Y., Yu, W., Liu, X., Wu, L., Xiao, M., & Lü, Y. (2019). Associations between obesity and cognitive impairment in the Chinese elderly: An observational study. *Clinical Interventions in Aging*, *14*, 367–373. <https://doi.org/10.2147/CIA.S192050>
- Hu, L., Hu, G., Huang, X., Zhou, W., You, C., Li, J., Li, P., Wu, Y., Wu, Q., Wang, Z., Gao, R., Bao, H., & Cheng, X. (2020). Different adiposity indices and their associations with hypertension among Chinese population from Jiangxi province. *BMC Cardiovascular Disorders*, *20*(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01388-2>
- Hu, Y., Ji, G., Li, G., Zhang, W., Wang, J., Lv, G., He, Y., Yuan, K., von Deneen, K. M., Chen, A., Cui, G., Wang, H., Manza, P., Tomasi, D., Volkow, N. D., Nie, Y., Wang,

- G.-J., & Zhang, Y. (2020). Laparoscopic sleeve gastrectomy improves brain connectivity in obese patients. *Journal of Neurology*, 267(7), 1931–1940. Academic Search Index.
- Huang, H., & Ding, M. (2016). Linking Functional Connectivity and Structural Connectivity Quantitatively: A Comparison of Methods. *Brain Connectivity*, 6(2), 99–108. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0382>
- Huang, H., Ma, X., Yue, X., Kang, S., Li, Y., Rao, Y., Feng, Y., Wu, J., Long, W., Chen, Y., Lyu, W., Tan, X., & Qiu, S. (2022). White Matter Characteristics of Damage Along Fiber Tracts in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Neuroradiology*. <https://doi.org/10.1007/s00062-022-01213-7>
- IBM Corp. Released 2019. *IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0*. Armonk, NY: IBM Corp. (2019).
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., Hakonarson, H., Gur, R. E., Gur, R. C., & Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 823–828. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316909110>
- Jäncke, L. (2018). Sex/gender differences in cognition, neurophysiology, and neuroanatomy. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13917.1>
- Jelescu, I. O., Palombo, M., Bagnato, F., & Schilling, K. G. (2020). Challenges for biophysical modeling of microstructure. *Journal of Neuroscience Methods*, 344, 108861. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108861>
- Jenkins, L. M., Kogan, A., Malinab, M., Ingo, C., Sedaghat, S., Bryan, N. R., Yaffe, K., Parrish, T. B., Nemeth, A. J., Lloyd-Jones, D. M., Launer, L. J., Wang, L., & Sorond, F. (2021). Blood pressure, executive function, and network connectivity in middle-aged adults at risk of dementia in late life. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(37), e2024265118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024265118>

- Kaiser, H. F. (1960). The Application of Electronic Computers to Factor Analysis. *Educational and Psychological Measurement*, 20(1), 141–151.  
<https://doi.org/10.1177/001316446002000116>
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: A new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(2), 136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>
- Kämereit, L. K. (2021). *Motorische Performance in der 1000 Gehirne--Studie—Bewegungsmuster älterer, gesunder Menschen*. <https://bonndoc.ulb.uni-bonn.de/xmlui/handle/20.500.11811/8941>
- Karlsson, H. K., Tuulari, J. J., Hirvonen, J., Lepomäki, V., Parkkola, R., Hiltunen, J., Hannukainen, J. C., Soinio, M., Pham, T., Salminen, P., Nuutila, P., & Nummenmaa, L. (2013). Obesity is associated with white matter atrophy: A combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity*, 21(12), 2530–2537.  
<https://doi.org/10.1002/oby.20386>
- Kessels, R. P. C., van Zandvoort, M. J. E., Postma, A., Kappelle, L. J., & de Haan, E. H. F. (2000). The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and Normative Data. *Applied Neuropsychology*, 7(4), 252–258. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704\\_8](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704_8)
- Kim, B. R., Kwon, H., Chun, M. Y., Park, K. D., Lim, S. M., Jeong, J. H., & Kim, G. H. (2020). White Matter Integrity Is Associated With the Amount of Physical Activity in Older Adults With Super-aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.549983>
- Kimura, D., & Harshman, R. A. (1984). Sex Differences in Brain Organization for Verbal and Non-Verbal Functions. In *Progress in Brain Research* (Bd. 61, S. 423–441). Elsevier.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64452-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64452-0)

- Kommunikation und Bildung. (2016). *Geschlecht – Differenzierung zwischen „Sex“ und „Gender“*. 1.
- Krakauer, N. Y., & Krakauer, J. C. (2012). A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PloS One*, 7(7), e39504.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039504>
- Kullmann, S., Callaghan, M. F., Heni, M., Weiskopf, N., Scheffler, K., Häring, H.-U., Fritsche, A., Veit, R., & Preissl, H. (2016). Specific white matter tissue microstructure changes associated with obesity. *Neuroimage*, 125, 36–44.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.006>
- Lawrence, K. E., Nabulsi, L., Santhalingam, V., Abaryan, Z., Villalon-Reina, J. E., Nir, T. M., Ba Gari, I., Zhu, A. H., Haddad, E., Muir, A. M., Laltoo, E., Jahanshad, N., & Thompson, P. M. (2021). Age and sex effects on advanced white matter microstructure measures in 15,628 older adults: A UK biobank study. *Brain Imaging and Behavior*, 15(6), 2813–2823. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00548-y>
- Lear, S. A., Chen, M. M., Birmingham, C. L., & Frohlich, J. J. (2003). The relationship between simple anthropometric indices and c-reactive protein: Ethnic and gender differences. *Metabolism*, 52(12), 1542–1546. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.07.005>
- Lee, D. H., Keum, N., Hu, F. B., Orav, E. J., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Giovannucci, E. L. (2018). Comparison of the association of predicted fat mass, body mass index, and other obesity indicators with type 2 diabetes risk: Two large prospective studies in US men and women. *European Journal of Epidemiology*, 33(11), 1113–1123.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-018-0433-5>
- Leigh, S.-J., & Morris, M. J. (2020). Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(6), 165767.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165767>

- Leyer, I., & Wesche, K. (2008). *Multivariate Statistik in der Ökologie: Eine Einführung* (Korr. Nachdr). Springer.
- Li, W., Qiu, Q., Sun, L., Yue, L., Wang, T., Li, X., & Xiao, S. (2017). Sex differences in obesity and cognitive function in a cognitively normal aging Chinese Han population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 13*, 2405–2410.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S145245>
- Lopez-Soley, E., Solana, E., Martínez-Heras, E., Andorra, M., Radua, J., Prats-Urbe, A., Montejo, C., Sola-Valls, N., Sepulveda, M., Pulido-Valdeolivas, I., Blanco, Y., Martínez-Lapiscina, E. H., Saiz, A., & Llufrí, S. (2020). Impact of Cognitive Reserve and Structural Connectivity on Cognitive Performance in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology, 11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.581700>
- Lövdén, M., Fratiglioni, L., Glymour, M. M., Lindenberger, U., & Tucker-Drob, E. M. (2020). Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychological Science in the Public Interest, 21*(1), 6–41.  
<https://doi.org/10.1177/1529100620920576>
- Lux, S., Reich, C., Hartje, W., & Skreczek, W. (2002). Analyse und Normierung von zwei Durchführungsvarianten eines verbalen Gedächtnistests (Bielefelder Kategorielle Wortlisten BKW). *Zeitschrift für Neuropsychologie, 13*(1), 19–37.  
<https://doi.org/10.1024//1016-264X.13.1.19>
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). Boston Naming Test: Shortened Versions for Use in Alzheimer's Disease. *Journal of Gerontology, 47*(3), P154–P158. <https://doi.org/10.1093/geronj/47.3.P154>
- MacKinnon, D. P., Lockwood, C. M., & Williams, J. (2004). Confidence Limits for the Indirect Effect: Distribution of the Product and Resampling Methods. *Multivariate Behavioral Research, 39*(1), 99–128. [https://doi.org/10.1207/s15327906mbr3901\\_4](https://doi.org/10.1207/s15327906mbr3901_4)

- Marino Dávolos, J., Arias, J. C., & Jefferies, E. (2020). Linking individual differences in semantic cognition to white matter microstructure. *Neuropsychologia*, *141*, 107438. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107438>
- Martin, C. B., & Ogden, C. L. (2018). *Attempts to Lose Weight Among Adults in the United States, 2013–2016*. *313*, 8.
- Mayer, S. J. (2018). Hauptkomponentenanalyse und explorative Faktorenanalyse. In C. Wagemann, A. Goerres, & M. Siewert (Hrsg.), *Handbuch Methoden der Politikwissenschaft* (S. 1–26). Springer Fachmedien. [https://doi.org/10.1007/978-3-658-16937-4\\_31-1](https://doi.org/10.1007/978-3-658-16937-4_31-1)
- Meeuwssen, S., Horgan, G. W., & Elia, M. (2010). The relationship between BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex. *Clinical Nutrition*, *29*(5), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.011>
- Meijer, K. A., Steenwijk, M. D., Douw, L., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. J. G. (2020). Long-range connections are more severely damaged and relevant for cognition in multiple sclerosis. *Brain*, *143*(1), 150–160. <https://doi.org/10.1093/brain/awz355>
- Meldrum, D. R., Morris, M. A., & Gambone, J. C. (2017). Obesity pandemic: Causes, consequences, and solutions—but do we have the will? *Fertility and Sterility*, *107*(4), 833–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>
- Mendes, M. de A., da Silva, I., Ramires, V., Reichert, F., Martins, R., Ferreira, R., & Tomasi, E. (2018). Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical activity intensity. *PLOS ONE*, *13*(7), e0200701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200701>
- Meng, H., & Gorniak, S. L. (2020). Effects of adiposity on postural control and cognition in older adults. *Gait & Posture*, *82*, 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.09.004>

- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *56*(5–6), 786–794.  
<https://doi.org/10.1007/s00103-012-1656-3>
- Merluzzi, A. P., Dean, D. C., Adluru, N., Suryawanshi, G. S., Okonkwo, O. C., Oh, J. M., Hermann, B. P., Sager, M. A., Asthana, S., Zhang, H., Johnson, S. C., Alexander, A. L., & Bendlin, B. B. (2016). Age-dependent differences in brain tissue microstructure assessed with neurite orientation dispersion and density imaging. *Neurobiology of Aging*, *43*, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.026>
- Metzler-Baddeley, C., Mole, J. P., Leonaviciute, E., Sims, R., Kidd, E. J., Ertefai, B., Kelso-Mitchell, A., Gidney, F., Fasano, F., Evans, J., Jones, D. K., & Baddeley, R. J. (2018). Adipokines contribute to central-obesity related reductions in myelin-sensitive MRI indices in the fornix. *BioRxiv*, 440990. <https://doi.org/10.1101/440990>
- Moeller, K., Willmes, K., & Klein, E. (2015). A review on functional and structural brain connectivity in numerical cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 227.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00227>
- Morys, F., Dadar, M., & Dagher, A. (2021). Association Between Midlife Obesity and Its Metabolic Consequences, Cerebrovascular Disease, and Cognitive Decline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(10), e4260–e4274.  
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab135>
- Motovylyak, A., Vogt, N. M., Adluru, N., Ma, Y., Wang, R., Oh, J. M., Kecskemeti, S. R., Alexander, A. L., Dean, D. C., Gallagher, C. L., Sager, M. A., Hermann, B. P., Rowley, H. A., Johnson, S. C., Asthana, S., Bendlin, B. B., & Okonkwo, O. C. (2022). Age-related differences in white matter microstructure measured by advanced

- diffusion MRI in healthy older adults at risk for Alzheimer's disease. *Aging Brain*, 2, 100030. <https://doi.org/10.1016/j.nbas.2022.100030>
- Mueller, K., Anwander, A., Möller, H. E., Horstmann, A., Lepsien, J., Busse, F., Mohammadi, S., Schroeter, M. L., Stumvoll, M., Villringer, A., & Pleger, B. (2011). Sex-dependent influences of obesity on cerebral white matter investigated by diffusion-tensor imaging. *PLoS One*, 6(4), e18544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018544>
- Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, 36(3), 111–121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
- Nakajima, R., Kinoshita, M., Shinohara, H., & Nakada, M. (2020). The superior longitudinal fascicle: Reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function. *Brain Imaging and Behavior*, 14(6), 2817–2830. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00187-4>
- Noughani, H. M., Ennis, G. E., Vogt, N. M., Johnson, S. C., Asthana, S., Alexander, A. L., Beeri, M. S., & Bendlin, B. B. (2021). Increased adiposity is related to reduced neurite complexity in the hippocampus, fornix, and uncinate fasciculus of cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S10), e057606. <https://doi.org/10.1002/alz.057606>
- Novikov, D. S., Kiselev, V. G., & Jespersen, S. N. (2018). On modeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(6), 3172–3193. <https://doi.org/10.1002/mrm.27101>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>

- Ogden, C. L., & Flegal, K. M. (2013). *Prevalence of Obesity Among Adults: United States*, 131, 8.
- Ohlhauser, L., Parker, A. F., Smart, C. M., & Gawryluk, J. R. (2019). White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 28–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.10.008>
- Olivo, G., Zhou, W., Sundbom, M., Zhukovsky, C., Hogenkamp, P., Nikontovic, L., Stark, J., Wiemerslage, L., Larsson, E.-M., Benedict, C., & Schiöth, H. B. (2017). Resting-state brain connectivity changes in obese women after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A longitudinal study. *Scientific Reports*, 7(1), 6616. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06663-5>
- Organization, W. H. (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organization.
- Osborn, A. G., Hedlund, G. L., & Salzman, K. L. (2018). *Osborn's brain: Imaging, pathology, and anatomy* (Second edition). Elsevier.
- Papageorgiou, I., Astrakas, L. G., Xydis, V., Alexiou, G. A., Bargiotas, P., Tzarouchi, L., Zikou, A. K., Kiortsis, D. N., & Argyropoulou, M. I. (2017). Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A Diffusion Tensor Imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 37, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.11.018>
- Peters, R., Peters, J., Booth, A., & Anstey, K. J. (2020). Trajectory of blood pressure, body mass index, cholesterol and incident dementia: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 216(1), 16–28. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.156>
- Peters, U. (2022). What Is the Function of Confirmation Bias? *Erkenntnis*, 87(3), 1351–1376.  
<https://doi.org/10.1007/s10670-020-00252-1>
- Pillmann, N., Schwinger, R. H. G., & Brixius, K. (2009). *Fettstoffwechsel, Geschlecht und Sport*. 7.

- Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M. B., Overvad, K., van der Schouw, Y. T., Spencer, E., Moons, K. G. M., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Jensen, M. K., Stegger, J., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Chajes, V., Linseisen, J., Kaaks, R., Trichopoulou, A., ... Riboli, E. (2008). General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England Journal of Medicine*, *359*(20), 2105–2120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801891>
- Qu, Y., Hu, H.-Y., Ou, Y.-N., Shen, X.-N., Xu, W., Wang, Z.-T., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2020). Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *115*, 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.012>
- Quaye, L., Owiredo, W. K. B. A., Amidu, N., Dapare, P. P. M., & Adams, Y. (2019, September 2). *Comparative Abilities of Body Mass Index, Waist Circumference, Abdominal Volume Index, Body Adiposity Index, and Conicity Index as Predictive Screening Tools for Metabolic Syndrome among Apparently Healthy Ghanaian Adults* [Research Article]. *Journal of Obesity*; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2019/8143179>
- Raghavan, S., Reid, R. I., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Graff-Radford, J., Schwarz, C. G., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, & Vemuri, P. (2021). Diffusion models reveal white matter microstructural changes with ageing, pathology and cognition. *Brain Communications*, *3*(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab106>
- Rahmani, F., Raji, C. A., & Benzinger, T. L. S. (2021). Body mass index predicts lower connectivity in associational fibers of the temporal lobe in older men. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(S3), e052902. <https://doi.org/10.1002/alz.052902>
- Rahmani, F., Wang, Q., McKay, N. S., Keefe, S., Hantler, N., Hornbeck, R., Wang, Y., Hasenstab, J., Schindler, S., Xiong, C., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Raji, C. A.

- (2022). Sex-Specific Patterns of Body Mass Index Relationship with White Matter Connectivity. *Journal of Alzheimer's Disease*, 86(4), 1831–1848.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-215329>
- Ramanoël, S., York, E., Le Petit, M., Lagrené, K., Habas, C., & Arleo, A. (2019). Age-Related Differences in Functional and Structural Connectivity in the Spatial Navigation Brain Network. *Frontiers in Neural Circuits*, 13.  
<https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00069>
- Regard, M., Strauss, E., & Knapp, P. (1982). Children's Production on Verbal and Non-Verbal Fluency Tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 55(3), 839–844.  
<https://doi.org/10.2466/pms.1982.55.3.839>
- Ritchie, S. J., Cox, S. R., Shen, X., Lombardo, M. V., Reus, L. M., Alloza, C., Harris, M. A., Alderson, H. L., Hunter, S., Neilson, E., Liewald, D. C. M., Auyeung, B., Whalley, H. C., Lawrie, S. M., Gale, C. R., Bastin, M. E., McIntosh, A. M., & Deary, I. J. (2018). Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cerebral Cortex*, 28(8), 2959–2975. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy109>
- RKI - Bundes-Gesundheitssurvey 1998. (1998). Abgerufen 31. August 2021, von [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/bgs98/bgs98\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/bgs98/bgs98_node.html)
- Ryan, L., & Walther, K. (2014). White matter integrity in older females is altered by increased body fat. *Obesity*, 22(9), 2039–2046. <https://doi.org/10.1002/oby.20815>
- Sánchez-SanSegundo, M., Zaragoza-Martí, A., Martín-LLaguno, I., Berbegal, M., Ferrer-Cascales, R., & Hurtado-Sánchez, J. A. (2021). The Role of BMI, Body Fat Mass and Visceral Fat in Executive Function in Individuals with Overweight and Obesity. *Nutrients*, 13(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/nu13072259>
- Santiago, C., Herrmann, N., Swardfager, W., Saleem, M., Oh, P. I., Black, S. E., & Lanctôt, K. L. (2015). White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive

- Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(7), 754–763.  
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.09.008>
- Schienkiewitz, A., Mensink, G., Kuhnert, R., & Lange, C. (2017). *Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland*. <https://doi.org/10.25646/2580>
- Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J., Jöckel, K.-H., & Erbel, R. (2002). Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: Rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *American Heart Journal*, 144(2), 212–218. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123579>
- Schneider, F., & Fink, G. R. (Hrsg.). (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4>
- Schreiner, P. J., Terry, J. G., Evans, G. W., Hinson, W. H., Crouse, J. R., & Heiss, G. (1996). Sex-specific associations of magnetic resonance imaging-derived intra-abdominal and subcutaneous fat areas with conventional anthropometric indices. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Epidemiology*, 144(4), 335–345.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008934>
- Seidell, J. C., Oosterlee, A., Thijssen, M. A., Burema, J., Deurenberg, P., Hautvast, J. G., & Ruijs, J. H. (1987). Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: Relation between anthropometry and computed tomography. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 45(1), 7–13. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.1.7>
- Shephard, R. J. (2012). 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Yearbook of Sports Medicine*, 2012, 126–127.  
<https://doi.org/10.1016/j.yspm.2011.08.057>

- Shott, M. E., Cornier, M.-A., Mittal, V. A., Pryor, T. L., Orr, J. M., Brown, M. S., & Frank, G. K. W. (2015). Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *International Journal of Obesity (2005)*, *39*(2), 214–221.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.121>
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Shipley, M., Brunner, E. J., Elbaz, A., Sabia, S., & Kivimaki, M. (2018). Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *14*(2), 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2637>
- Slattery, C. F., Zhang, J., Paterson, R. W., Foulkes, A. J. M., Carton, A., Macpherson, K., Mancini, L., Thomas, D. L., Modat, M., Toussaint, N., Cash, D. M., Thornton, J. S., Henley, S. M. D., Crutch, S. J., Alexander, D. C., Ourselin, S., Fox, N. C., Zhang, H., & Schott, J. M. (2017). ApoE influences regional white-matter axonal density loss in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *57*, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.021>
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, *17*(3), 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Splittgerber, R. (2019). *Snell's Clinical Neuroanatomy 8th Edition*. Read All Book.  
<https://www.readallbooks.org/book/snells-clinical-neuroanatomy-8th-edition/>
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksima, E., & and the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, *16*(9), 1305–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>

- Stevens, J., Katz, E. G., & Huxley, R. R. (2010). Associations between gender, age and waist circumference. *European Journal of Clinical Nutrition*, *64*(1), 6–15.  
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.101>
- Stumme, J., Jockwitz, C., Hoffstaedter, F., Amunts, K., & Caspers, S. (2020). Functional network reorganization in older adults: Graph-theoretical analyses of age, cognition and sex. *NeuroImage*, *214*, 116756. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116756>
- Suárez, L. E., Markello, R. D., Betzel, R. F., & Misic, B. (2020). Linking Structure and Function in Macroscale Brain Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(4), 302–315.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.01.008>
- Sullivan, D. A., Rocha, E. M., Aragona, P., Clayton, J. A., Ding, J., Golebiowski, B., Hampel, U., McDermott, A. M., Schaumberg, D. A., Srinivasan, S., Versura, P., & Willcox, M. D. P. (2017). TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The Ocular Surface*, *15*(3), 284–333. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.04.001>
- Sun, X., Li, Y., Cai, L., & Wang, Y. (2021). Effects of physical activity interventions on cognitive performance of overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*, *89*(1), Article 1.  
<https://doi.org/10.1038/s41390-020-0941-3>
- Suzuki, H., Gao, H., Bai, W., Evangelou, E., Glocker, B., O'Regan, D. P., Elliott, P., & Matthews, P. M. (2017). Abnormal brain white matter microstructure is associated with both pre-hypertension and hypertension. *PLOS ONE*, *12*(11), e0187600.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187600>
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2014). *Using multivariate statistics* (Pearson new international edition, sixth edition). Pearson.
- Takeuchi, H., & Kawashima, R. (2022). Effects of Body Mass Index on Brain Structures in the Elderly: Longitudinal Analyses. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 824661.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.824661>

- Tanaka, H., Gourley, D. D., Dekhtyar, M., & Haley, A. P. (2020). Cognition, Brain Structure, and Brain Function in Individuals with Obesity and Related Disorders. *Current Obesity Reports*, 9(4), 544–549. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00412-y>
- Thissen, D., Steinberg, L., & Kuang, D. (2002). Quick and Easy Implementation of the Benjamini-Hochberg Procedure for Controlling the False Positive Rate in Multiple Comparisons. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 27(1), 77–83. <https://doi.org/10.3102/10769986027001077>
- Thorand, B., Baumert, J., Döring, A., Herder, C., Kolb, H., Rathmann, W., Giani, G., & Koenig, W. (2006). Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis*, 184(1), 216–224. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.011>
- Timmers, I., Roebroek, A., Bastiani, M., Jansma, B., Rubio-Gozalbo, E., & Zhang, H. (2016). Assessing Microstructural Substrates of White Matter Abnormalities: A Comparative Study Using DTI and NODDI. *PLOS ONE*, 11(12), e0167884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167884>
- Toschi, N., Gisbert, R. A., Passamonti, L., Canals, S., & De Santis, S. (2020). Multishell diffusion imaging reveals sex-specific trajectories of early white matter degeneration in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 86, 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.014>
- UNESCO Institute for Statistics. (2006). *International standard classification of education ISCED 1997*. UNESCO-UIS.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, & Population Division. (2017). *World population ageing: 2017 highlights*. [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017\\_Highlights.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf)
- Upadhayay, N., & Guragain, S. (2014). Comparison of Cognitive Functions Between Male and Female Medical Students: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(6), BC12–BC15. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7490.4449>
- Urdan, T. C. (2010). *Statistics in plain English*. Routledge. <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=668346>
- Vaher, K., Galdi, P., Blesa Cabeza, M., Sullivan, G., Stoye, D. Q., Quigley, A. J., Thrippleton, M. J., Bogaert, D., Bastin, M. E., Cox, S. R., & Boardman, J. P. (2022). General factors of white matter microstructure from DTI and NODDI in the developing brain. *NeuroImage*, 254, 119169. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119169>
- Vanderah, T. W., Gould, D. J., & Nolte, J. (2016). *Nolte's The human brain: An introduction to its functional anatomy* (Seventh edition). Elsevier.
- Veldsman, M., Tai, X.-Y., Nichols, T., Smith, S., Peixoto, J., Manohar, S., & Husain, M. (2020). Cerebrovascular risk factors impact frontoparietal network integrity and executive function in healthy ageing. *Nature Communications*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18201-5>
- Verstynen, T. D., Weinstein, A. M., Schneider, W. W., Jakicic, J. M., Rofey, D. L., & Erickson, K. I. (2012). Increased body mass index is associated with a global and distributed decrease in white matter microstructural integrity. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 682–690. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318261909c>
- Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (1999). Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*, 282(22), 2131–2135. <https://doi.org/10.1001/jama.282.22.2131>

- Wang, N., Zhang, J., Cofer, G., Qi, Y., Anderson, R. J., White, L. E., & Allan Johnson, G. (2019). Neurite orientation dispersion and density imaging of mouse brain microstructure. *Brain Structure and Function*, *224*(5), 1797–1813. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01877-x>
- Wannamethee, S. G., & Atkins, J. L. (2015). Muscle loss and obesity: The health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *74*(4), 405–412. <https://doi.org/10.1017/S002966511500169X>
- Wartolowska, K. A., & Webb, A. J. S. (2021). Blood Pressure Determinants of Cerebral White Matter Hyperintensities and Microstructural Injury: UK Biobank Cohort Study. *Hypertension*, *78*(2), 532–539. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-NAHA.121.17403>
- Wassenaar, T. M., Yaffe, K., van der Werf, Y. D., & Sexton, C. E. (2019). Associations between modifiable risk factors and white matter of the aging brain: Insights from diffusion tensor imaging studies. *Neurobiology of Aging*, *80*, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.006>
- Weir, C. B., & Jan, A. (2021). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
- Wells, W. M., Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S., & Kikinis, R. (1996). Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, *1*(1), 35–51. [https://doi.org/10.1016/s1361-8415\(01\)80004-9](https://doi.org/10.1016/s1361-8415(01)80004-9)
- Wen, Q., Mustafi, S. M., Li, J., Risacher, S. L., Tallman, E., Brown, S. A., West, J. D., Harezlak, J., Farlow, M. R., Unverzagt, F. W., Gao, S., Apostolova, L. G., Saykin, A. J., & Wu, Y.-C. (2019). White matter alterations in early-stage Alzheimer’s disease: A tract-specific study. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*, 576–587. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.06.003>

- Wirth, A., Holle, R., & Teuner, C. (2013). Epidemiologie. In A. Wirth & H. Hauner (Hrsg.), *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie* (S. 25–45). Springer.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-22855-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-22855-1_2)
- World Health Organization. (2011). *Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008*. World Health Organization.
- Xu, J., Li, Y., Lin, H., Sinha, R., & Potenza, M. N. (2013). Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: A diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping, 34*(5), 1044–1052.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.21491>
- Xue, X., Li, Q., Wang, Y., Lu, R., Han, J., Zhang, H., Xu, X., Tao, W., Ma, T., Li, Y., Wang, H., & Hua, Y. (2022). Impaired corticospinal tract in chronic ankle instability: A diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) study at 7.0 Tesla. *Journal of Science and Medicine in Sport, 25*(8), 649–654. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2022.05.003>
- Yaemsiri, S., Slining, M. M., & Agarwal, S. K. (2011). Perceived weight status, overweight diagnosis, and weight control among US adults: The NHANES 2003–2008 Study. *International Journal of Obesity, 35*(8), 1063–1070.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2010.229>
- Yang, Y., Shields, G. S., Wu, Q., Liu, Y., Chen, H., & Guo, C. (2020). The association between obesity and lower working memory is mediated by inflammation: Findings from a nationally representative dataset of U.S. adults. *Brain, Behavior, and Immunity, 84*, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.11.022>
- Zamboni, M., Mazzali, G., Fantin, F., Rossi, A., & Di Francesco, V. (2008). Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD, 18*(5), 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.nu-mecd.2007.10.002>

- Zeng, W., Chen, Y., Zhu, Z., Gao, S., Xia, J., Chen, X., Jia, J., & Zhang, Z. (2020). Severity of white matter hyperintensities: Lesion patterns, cognition, and microstructural changes. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *40*(12), 2454–2463. <https://doi.org/10.1177/0271678X19893600>
- Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*, *61*(4), 1000–1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>
- Zhang, R., Beyer, F., Lampe, L., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Loeffler, M., Schroeter, M. L., Stumvoll, M., Villringer, A., & Witte, A. V. (2018). White matter microstructural variability mediates the relation between obesity and cognition in healthy adults. *NeuroImage*, *172*, 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.028>
- Zhu, H., Zhu, L., Xiong, X., Dong, X., Chen, D., Wang, J., Cai, K., Wang, W., & Chen, A. (2021). Influence of Aerobic Fitness on White Matter Integrity and Inhibitory Control in Early Adulthood: A 9-Week Exercise Intervention. *Brain Sciences*, *11*(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081080>

## 6 Danksagung

Abschließend möchte ich meinen herzlichen Dank den folgenden Personen aussprechen, ohne deren Unterstützung die Niederschrift meiner Dissertation nicht realisiert worden wäre.

Zunächst danke ich Frau Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers, meiner Doktor Mutter, für die Überlassung des spannenden Themas, der umfassenden Betreuung meiner Dissertation sowie der freundlichen Gespräche, die wir schon seit Beginn meiner Studienlaufzeit führten. Weiterhin danke ich Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Michael Roden für die konstruktive Betreuung als Zweitgutachter. Ganz besonderen Dank schulde ich meinen unermüdlichen Betreuerinnen Frau Dr. rer. nat. Johanna Stumme, deren ausführliche und zeitintensive Begleitung den Einstieg in die Thematik und den Grundstein der Organisation meiner Dissertation ermöglichte, sowie Frau Dr. rer. nat. Nora Bittner danke ich besonders für ihre Hilfsbereitschaft und ausgezeichnete Unterstützung bei der technischen Durchführung der gesamten Dissertation sowie der letztendlichen Vollendung der Ergebnisse. Der freundliche und intellektuelle regelmäßige Austausch mit euch allen hat mir stets Freude bereitet und wird mir zeitlebens positiv in Erinnerung bleiben.

Auch möchte ich allen weiteren Doktorand\*innen des Instituts für Anatomie I danken, die durch regelmäßige physische und virtuelle Treffen dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte. Ebenso gilt mein Dank allen Mitarbeiter\*innen und studentischen Hilfskräften dieser Studie in Jülich für die ausführliche Datenerhebung sowie allen Proband\*innen, die durch ihre langjährige Teilnahme an der 1000Brains-Studie meine Dissertation erst ermöglicht haben.

Besonders bedanke ich mich auch bei meinen Freund\*innen für den fachlichen Input, die emotionale Unterstützung in Tiefphasen und die Einforderung von Pausen zur Ablenkung.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die Ermutigung nicht nur während des Studiums, sondern auch darüber hinaus. Ich danke meiner Mutter Petra für ihre Unterstützung als primäre Korrekturleserin, meinem Vater Kai für die vielen inhaltlichen und motivationalen Anregungen und meiner Schwester Kim-Norma für die förmliche Überarbeitung. Ohne euch wären diese Zeilen niemals verfasst worden.