

Aus dem Institut für Anatomie I
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

**Relevanz des Lipidstoffwechsels für Unterschiede in
Struktur und Funktion des alternden Gehirns**

Dissertation

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

vorgelegt von
Julia Stefanik

2025

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

Zweitgutachter: Univ. Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Widmung

Diese Arbeit widme ich meiner Familie und insbesondere meinem Lebensgefährten, denn ihr
seid die Wurzeln, durch die ich wachsen konnte.
Für eure grenzenlose Unterstützung bin ich zutiefst dankbar.

„Don't let the sun go down without saying thank you to someone,
and without admitting to yourself that absolutely no one gets this far alone.”
Stephen King

I. Zusammenfassung

Wichtige Risikofaktoren für die zerebrale Alterung sind neben dem Lebensalter auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die Blutfette. So sind niedrige Spiegel an *High-density lipoprotein* (HDL), sowie hohe Spiegel an Triglyceriden, *Low-density lipoprotein* (LDL) und Gesamtcholesterin (TC) mit einer schlechter erhaltenen strukturellen und kognitiven Gehirngesundheit assoziiert worden. Insbesondere im Zusammenhang mit vulnerablen Bevölkerungsgruppen, die ein hohes Lebensalter oder Assoziationen zu neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung zeigen, wurden diese Beziehungen beobachtet. Bei heterogenen Ergebnissen bisheriger Studien ist das Wissen darüber dennoch kontrovers diskutiert und in einzelnen Studien oft begrenzt, da häufig nur isoliert die Gehirnstruktur oder Kognition im Zusammenhang mit den Blutfetten analysiert wird, ohne beide Aspekte zusammen zu betrachten. Es bleibt somit offen, inwiefern Blutfette mit interindividuellen Unterschieden der Gehirnstruktur und Kognition in einer normal alternden Kohorte assoziiert sind und ob sich Effekte bezüglich der Gehirnstruktur auch in neurokognitiven Korrelaten widerspiegeln. Ziel dieser Arbeit war es, diese Fragen in einer Hauptgruppe (HG) und älteren Untergruppe (UG) von insgesamt 897 Erwachsenen der gesamten Altersspanne des Erwachsenenlebens aus der 1000BRAINS-Studie zu untersuchen. Dazu wurde anhand von Magnetresonanztomografiebildern die Gehirnstruktur in Form einer oberflächenbasierten Analyse der kortikalen Dicke (CT) und Oberfläche (SA) untersucht und mit individuellen Blutfettspiegeln korreliert. Jede Analyse wurde dabei schrittweise für das Alter, Geschlecht, Rauchen, Bildung, Body-Mass-Index und in der älteren UG zusätzlich für den systolischen Blutdruck und körperliche Aktivität korrigiert. Kortikale Regionen, die blutfettabhängig Unterschiede aufwiesen, wurden mit kognitiven Leistungsparametern der Exekutiv-, Gedächtnis- und Sprachfunktion partiell korreliert. Mediationsanalysen wurden verwendet, um kortikale Oberflächenparameter als mögliche Mediatoren in der Beziehung zwischen Blutfetten und Kognition zu untersuchen. In beiden Gruppen waren höhere Triglyceride mit einer kleineren CT und SA in Regionen des bitemporalen, frontalen und parietalen Kortex verbunden, was wiederum mit einer schlechteren Exekutiv-, Sprachfähigkeits- oder Gedächtnisleistung einherging und vereinzelt durch die Gehirnstruktur vermittelt wurde. HDL war positiv mit der CT des Gyrus postcentralis und SA des Lobulus parietalis inferior der HG assoziiert, was wiederum positiv mit der Kognition korrelierte und teilweise durch die CT und SA mediiert wurde. Ein Interaktionseffekt innerhalb des Gyrus frontalis medius zeigte für die UG eine positive Assoziation zwischen HDL und SA für Frauen und eine negative für Männer, wobei nur für die Männer eine Assoziation zwischen größerer SA dieser Region und besserem verbalen Arbeitsgedächtnis, sowie schlechterem figural episodischen Gedächtnis gefunden wurde. TC war positiv mit der SA des Gyrus temporalis inferior assoziiert, was wiederum mit einer besseren Kognition einherging. Für LDL ergaben sich keine Ergebnisse. Die Ergebnisse zeigen, dass Blutfette mit Unterschieden der Gehirnstruktur assoziiert sind und diese neurokognitive Korrelate zeigen. Beziehungen zwischen Blutfetten und Kognition wurden dabei teilweise durch die Gehirnstruktur vermittelt. Trotz der Uneinigkeit bisheriger Studien, zeigt diese Arbeit ein Muster auf, dass insbesondere einen Zusammenhang zwischen höheren Triglyceriden, schlechter erhaltener Gehirnstruktur temporaler Regionen und schlechterer Kognition erkennen lässt. Effekte in der älteren UG waren vermehrt und signifikanter, was auf eine höhere Anfälligkeit gegenüber den Blutfetten im höheren Alter hindeutet. Als mögliche Pathomechanismen sind direkte Wirkungen der Blutfette über die Blut-Hirn-Schranke auf das Gehirn, sowie die Atherosklerose diskutiert, die den zerebralen Blutfluss verringern und zu strukturellen Unterschieden führen könnte. Speziell die signifikanten Regionen des temporalen Kortex lassen erahnen, dass Blutfette auch im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen bedeutsam sind und degenerative zerebrale Prozesse unterstützen könnten. Zusammenfassend unterstreichen die Resultate der vorliegenden Arbeit, die in einer bevölkerungsbasierten, nicht-klinischen Kohorte beobachtet wurden, die Bedeutung der Blutfette als wichtigen modulierbaren Faktor in der Prävention von Unterschieden der Gehirnstruktur und der Kognition.

II. Abstract

In addition to age, major risk factors for cerebral aging include cardiovascular risk factors such as blood lipids. In particular, low levels of *high-density lipoprotein* (HDL), and high levels of triglycerides, *low-density lipoprotein* (LDL), and total cholesterol (TC) have been associated with worse preserved structural and cognitive brain health. Specifically, these relationships have been observed in the context of vulnerable populations showing older age or associations with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. With mixed results of previous studies, there is still discussion and often limited knowledge about these aspects in individual studies, as often only brain structure or cognition is analyzed in isolation in relation to blood lipids, without considering both aspects together. Thus, it remains open to what extent blood lipids are associated with interindividual differences in brain structure and cognition in a normal aging cohort and whether effects regarding brain structure are also reflected in neurocognitive correlates. The aim of this work was to investigate these questions in a main group (MG) and older subgroup (SG) of a total of 897 adults across the age span of adult life from the 1000BRAINS study. To this end, magnetic resonance tomography images were used to evaluate brain structure in terms of a surface-based analysis regarding cortical thickness (CT) and surface area (SA) and to correlate these with individual blood lipid levels. Each analysis was stepwise corrected for age, sex, smoking, education, body mass index, and in the older subgroup, additionally for systolic blood pressure and physical activity. Cortical regions that showed blood lipid-dependent differences were partially correlated with cognitive performance parameters of executive, memory, and language function. Mediation analyses were used to examine cortical surface parameters as possible mediators in the relationship between blood lipids and cognition. In both groups, higher triglycerides were associated with smaller CT and SA in regions of bitemporal, frontal, and parietal cortex, which in turn was associated with worse executive, language, or memory performance and was occasionally mediated by brain structure. HDL was positively associated with CT of the postcentral gyrus and SA of the inferior parietal lobule of the MG, which in turn was positively correlated with cognition and partially mediated by CT and SA. An interaction effect within the middle frontal gyrus showed positive associations between HDL and SA for women and negative for men in the SG, with an association between greater SA of this region and better verbal working memory, as well as worse figural episodic memory, found only for men. TC was positively associated with SA within the inferior temporal gyrus, which in turn was associated with better cognition. There were no results for LDL. These results indicate that blood lipids are associated with differences in brain structure that show neurocognitive correlates. Relationships between blood lipids and cognition were found to be mediated partly by brain structure. Despite the inconsistency of previous studies, this work reveals a pattern that specifically identifies an association between higher triglycerides, worse preserved brain structure of temporal regions, and worse cognitive function. Effects in older SG were more prevalent and significant, suggesting greater vulnerability to blood lipids at older ages. Direct effects of blood lipids across the blood-brain barrier on the brain, as well as atherosclerosis, which could reduce cerebral blood flow and lead to structural differences, have been discussed as possible pathomechanisms. Especially, the significant regions within the temporal cortex suggest that blood lipids are important as well in the context of neurodegenerative diseases and might support degenerative cerebral processes. In conclusion, the results of the present work, observed in a population-based, nonclinical cohort, underscore the importance of blood lipids as a major modifiable factor in the prevention of differences in brain structure and cognition.

III. Inhaltsverzeichnis

IV. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
V. TABELLENVERZEICHNIS	VI
VI. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Aspekte der Gehirnalterung	1
1.1.1 Altersassoziierte Veränderungen der Oberflächenstruktur des Gehirns	1
1.1.2 Altersassoziierte Veränderungen kognitiver Leistungen	2
1.1.3 Die interindividuelle Variabilität der Gehirnalterung	3
1.2 Funktionen der Blutlipide im Überblick	4
1.3 Der Einfluss der Blutlipide auf das Gehirn	6
1.4 Lipide im zerebralen Nervensystem.....	7
1.5 Der Link zwischen systemischem und zerebralem Lipidpool	8
1.6 Assoziationen zwischen Blutlipiden und der Gehirnstruktur.....	9
1.7 Assoziationen zwischen Blutlipiden und der Kognition	10
1.8 Einordnung der aktuellen Forschungserkenntnisse.....	12
1.9 Ziele der Arbeit	13
2 MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1 ProbandInnenkollektiv	14
2.2 Untersuchungsmaterialien	16
2.2.1 Blutparameter	16
2.2.2 Kovariaten: Faktoren des Lebensstils	17
2.2.3 Neuropsychologische Leistungstests	18
2.2.4 Bildgebende Daten	20
2.3 Methoden.....	20
2.3.1 Oberflächenbasierte Analyse.....	20
2.3.1.1 <i>FreeSurfer</i>	20
2.3.1.2 Vorverarbeitung der Bilddaten und kortikale Oberflächenrekonstruktion	21
2.3.2 Statistische Analysen	22
2.3.2.1 Explorative Datenanalysen.....	22
2.3.2.2 <i>Whole-brain</i> Gruppen-Analyse	22
2.3.2.2.1 Analyse des Zusammenhangs zwischen Blutlipiden und kortikaler Struktur	23
2.3.2.2.2 Schrittweiser Einbezug von Kovariaten.....	23
2.3.2.3 Multiple lineare Regressionsanalysen	24
2.3.2.4 Korrelationsanalyse zwischen kortikalen Parametern und kognitiven Funktionen.....	25
2.3.2.5 Korrelationsanalyse zwischen Blutlipidparametern und kognitiven Funktionen	26
2.3.2.6 Mediationsanalysen	26

3	ERGEBNISSE	29
3.1	Merkmale des ProbandInnenkollektivs	29
3.2	Zusammenhang zwischen Blutlipidwerten und Oberflächenparametern.....	31
3.2.1	Analyse der kortikalen Dicke mit <i>FreeSurfer</i>	31
3.2.1.1	Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und Triglyceriden	31
3.2.1.2	Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und HDL.....	39
3.2.1.3	Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und dem LDL-, Gesamtcholesterin- und Non-HDL-C-Blutspiegel	40
3.2.2	Analyse der kortikalen Oberfläche mit <i>FreeSurfer</i>	41
3.2.2.1	Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und Triglyceriden	41
3.2.2.2	Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und HDL	43
3.2.2.3	Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und Gesamtcholesterin	47
3.2.2.4	Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und dem LDL- und Non- HDL-C-Blutspiegel	49
3.3	Ergebnisse der partiellen Spearman-Korrelationen zwischen signifikanten Regionen und neuropsychologischen Leistungen	49
3.3.1	Beziehung zwischen Triglycerid-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen	49
3.3.2	Beziehung zwischen HDL-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen	54
3.3.3	Beziehung zwischen Gesamtcholesterin-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen	57
3.4	Ergebnisse der partiellen Spearman-Korrelationen zwischen Blutlipiden und neuropsychologischen Leistungen	58
3.4.1	Beziehung zwischen Triglyceriden und neuropsychologischen Leistungen.....	58
3.4.2	Beziehung zwischen HDL und neuropsychologischen Leistungen	59
3.4.3	Beziehung zwischen LDL und neuropsychologischen Leistungen.....	61
3.4.4	Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und neuropsychologischen Leistungen...	62
3.5	Ergebnisse der Mediationsanalysen	64
3.5.1	Triglycerid-assoziierte Mediationsanalysen.....	66
3.5.2	HDL-assoziierte Mediationsanalysen	69
4	DISKUSSION	70
4.1	Triglycerid-assoziierte Effekte	72
4.2	HDL-assoziierte Effekte.....	83
4.3	Gesamtcholesterin-assoziierte Effekte	90
4.4	Einflusswege der Blutlipide auf das Gehirn.....	96
4.5	Limitationen und Schlussfolgerungen der Studie	106
	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	111
	DANKSAGUNG	

IV. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einfaches Mediationsmodell.	27
Abb. 2: Assoziationen zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und kortikaler Dicke in der Hauptgruppe.	32
Abb. 3: Assoziationen zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und kortikaler Dicke in der Untergruppe.	34
Abb. 4: Assoziationen zwischen dem HDL-Blutspiegel und kortikaler Dicke in der Hauptgruppe.	39
Abb. 5: Assoziationen zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Untergruppe.	42
Abb. 6: Assoziationen zwischen dem HDL-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Hauptgruppe.	43
Abb. 7: Assoziationen zwischen dem HDL-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Untergruppe.	45
Abb. 8: Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Hauptgruppe.	47
Abb. 9: Lipid-assoziierte Unterschiede der Gehirnstruktur und neuropsychologischen Leistung.	65
Abb. 10: Mediationsmodell 1 für den rechten STS / MTG in der Hauptgruppe.	67

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demografische Angaben	16
Tabelle 2 Bildungsstufen der ISCED-Klassifikation des <i>German Microdata Lab</i>	17
Tabelle 3 Neuropsychologische Leistungstests	18
Tabelle 4 Merkmale des ProbandInnenkollektivs	30
Tabelle 5 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre	35
Tabelle 6 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die rechte Hemisphäre	35
Tabelle 7 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre	36
Tabelle 8 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Untergruppe für die rechte Hemisphäre	38
Tabelle 9 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die rechte Hemisphäre	40
Tabelle 10 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre	42
Tabelle 11 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre	44
Tabelle 12 Geschlechtsspezifische Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikale Oberfläche innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre	46
Tabelle 13 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre	48
Tabelle 14 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke Triglycerid-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe	50
Tabelle 15 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke Triglycerid-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Untergruppe	51
Tabelle 16 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche Triglycerid-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Untergruppe	53
Tabelle 17 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke HDL-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe	54
Tabelle 18 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe	55
Tabelle 19 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der männlichen Untergruppe	56
Tabelle 20 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche Gesamtcholesterin-assoziierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe	57
Tabelle 21 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den Triglycerid-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen	58

Tabelle 22 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den HDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen	59
Tabelle 23 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den HDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen unter zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide	60
Tabelle 24 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den LDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen	61
Tabelle 25 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den LDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen unter zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide	62
Tabelle 26 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den Gesamtcholesterin-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen	63

VI. Abkürzungsverzeichnis

24S-OHC	<i>24S-hydroxycholesterol</i> , 24S-Hydroxycholesterin
27-OHC	<i>27-hydroxycholesterol</i> , 27-Hydroxycholesterin
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
α	Signifikanzniveau
a	Effekt der unabhängigen Variable auf den Mediator
ab	Indirekter Effekt
AB	Amyloid beta
AKT	Alters-Konzentrations-Test
_TRW	Zeit in Sekunden
_GRW	Gesamtzahl der Antworten
ApoA1	Apolipoprotein A1
ApoB₁₀₀	Apolipoprotein B ₁₀₀
ApoE	Apolipoprotein E
β	Standardisierter Regressionskoeffizient
B	Unstandardisierter Regressionskoeffizient
b	Effekt des Mediators auf die abhängige Variable
BEN	Benton-Test
_RRW	Korrekte Lösungen
_FRW	Fehlersumme
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BKW	Bielefelder kategorielle Wortlisten
_RWf1-5	Korrekte Antworten Wiederholung 1-5
_RWfv	Korrekte Antworten verzögerter Abruf
BKW%	Kumulative korrekte Antworten
BMI	<i>Body mass index</i> , Body-Mass-Index
BNT	Boston <i>Naming</i> Test
_RT	Korrekte Lösungen
c'	Direkter Effekt
c	Totaler Effekt
CBT	<i>Corsi Block-Tapping</i>
_RRW	Blockspanne, rückwärts
_RVW	Blockspanne, vorwärts
CT	<i>Cortical thickness</i> , Kortikale Dicke
D2R	D2-Revision
_BZORW_2_13	Summe vervollständigter Objekte
_KLRRW_2_13	Summe korrekter Objekte
_FP	Prozent falscher Objekte an allen vervollständigten Objekten
F	F-Statistik
FPT	Fünf-Punkte-Test
_RWD	Korrekte Designs
_PD100	Prozentualer Anteil der Fehler
FWHM	<i>full-width at half-maximum</i> , Halbwertsbreite
FWT	Farb-Wort-Interferenz-Test

_T1RW/T2RW/T3RW	Zeit in Sekunden für die erste/zweite/dritte Aufgabe
_T3RW-T1RW	Interferenzergebnis
HDL	<i>High-density lipoprotein(s)</i> , Lipoprotein(e) hoher Dichte
HDL-C	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i> , Hoch-dichtes Lipoprotein Cholesterin
HC	<i>heteroskedasticity-consistent</i> , Heteroskedastizitäts-robust
HG	Hauptgruppe
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IPL	<i>inferior parietal lobe</i> , Lobulus parietalis inferior <i>international standard classification of education</i> ,
ISCED	Internationale Standardklassifikation für das Bildungswesen
ITG	<i>inferior temporal gyrus</i> , Gyrus temporalis inferior
ITS	<i>inferior temporal sulcus</i> , Sulcus temporalis inferior
LDL	<i>Low-density lipoprotein(s)</i> , Lipoprotein(e) niedriger Dichte
LDLR	<i>low-density lipoprotein receptor</i> , Rezeptor der Lipoproteinfamilie niedriger Dichte
lh	<i>Left hemisphere</i> , Linke Hemisphäre
ln	Natürlicher Logarithmus
LPL	Lipoproteinlipase
LPS	Leistungsprüfungssystem 50+
_RRW	Korrekte Lösungen
M	Mediator
MET(s)	<i>Metabolic equivalent(s) of task</i> , Metabolische(s) Äquivalent(e) der körperlichen Aktivität
MFG	<i>middle frontal gyrus</i> , Gyrus frontalis medius
MG	<i>Main group</i> , Hauptgruppe
mmHg	<i>Millimetre of mercury</i> , Millimeter-Quecksilbersäule
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i> , Mini-Mental-Status-Test
MR(T)	Magnetresonanz(tomografie)
MTG	<i>middle temporal gyrus</i> , Gyrus temporalis medius
MW	Mittelwert
n	ProbandInnenanzahl
Non-HDL-C	<i>Non-HDL-cholesterol</i> , Nicht-HDL-Cholesterin
p	<i>probability</i> , Wahrscheinlichkeit
Qdec	<i>Query, Design, Estimate, Contrast</i>
r	Korrelationskoeffizient
R²	Bestimmtheitsmaß
rh	<i>Right hemisphere</i> , Rechte Hemisphäre
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
_PB2RW	Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben B
_PGR2RW	Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben G-R
_SB2RW	Korrekte Antworten in zwei Minuten in der Kategorie "Beruf"
_SSF2RW	Korrekte Antworten in zwei Minuten in den Kategorien "Sport-Obst"
SA	<i>Surface area</i> , Kortikale Oberfläche

SD	<i>Standard deviation</i> , Standardabweichung
SFG	<i>superior frontal gyrus</i> , Gyrus frontalis superior
SG	<i>Subgroup</i> , Subgruppe
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i> , Statistische Produkt- und Dienstleistungslösungen
SR-BI	<i>Scavenger-Rezeptor der Klasse B Typ 1</i>
STG	<i>superior temporal gyrus</i> , Gyrus temporalis superior
STS	<i>superior temporal sulcus</i> , Sulcus temporalis superior
TC	<i>Total cholesterol</i> , Gesamtcholesterin
TMT	<i>Trail-Making-Test</i>
_ARW	Zeit in Sekunden Aufgabe A
_BRW	Zeit in Sekunden Aufgabe B
_BRW-TMT_ARW	Zeit in Sekunden Aufgabe B – A
UG	Untergruppe
VLDL	<i>Very-low-density lipoprotein(s)</i> , Lipoprotein(e) sehr niedriger Dichte
VPT	<i>Visual Patterns Test</i>
_RW	Korrekte Lösungen
X	Unabhängige Variable
Y	Abhängige Variable
ZNS	Zahlennachsprechen
_AVW	Korrekt wiederholte Zahlen (vorwärts)
_ARW	Korrekt wiederholte Zahlen (rückwärts)

1 Einleitung

Als Folge einer wachsenden und immer älter werdenden Bevölkerung (United Nations, 2022) sind altersbedingte Veränderungen des menschlichen Körpers und den ihnen zugrunde liegenden Ursachen immer stärker in den Fokus der Forschung gerückt. Eine wesentliche Frage ist, inwiefern eine zusätzliche Lebenszeit auch weiterhin in guter Gesundheit und vor allem auch möglichst bewusster Wahrnehmung, das heißt kognitiver Erhaltung, erlebt werden kann (World Health Organization, 2020; Stephen et al., 2021; World Health Organization, 2021). Denn auch unser Gehirn altert und verändert sich hierbei auf struktureller und kognitiver Ebene. So findet man bei Menschen im höheren Lebensalter beispielsweise ein geringeres Volumen der grauen und weißen Substanz (Salat et al., 2004; Liu et al., 2017), aber auch eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit (Harada et al., 2013). Ebenso ist das Auftreten von neurodegenerativen Pathologien, wie der Alzheimer-Erkrankung, mit dem Fortschreiten des Alters wahrscheinlicher (Niu et al., 2017). Dennoch sind solche Veränderungen des Gehirns nicht gänzlich durch das Alter zu erklären, sondern scheinen ebenfalls mit verschiedenen modifizierbaren Lebensstilfaktoren und Gesundheitsmarkern zusammenzuhängen, welche das interindividuelle und teils beschleunigte Fortschreiten der altersbedingten Veränderungen zu beeinflussen scheinen (Schwarz et al., 2018; Bittner et al., 2021; Krivanek et al., 2021). So sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie beispielsweise die Blutfette in Formen des Cholesterins, nicht nur hinsichtlich bekannter gesundheitlicher Folgen wie Schlaganfällen (Wang et al., 2021) oder Herzerkrankungen (Dong et al., 2021) von Relevanz. Sie sind ebenfalls von besonderem Interesse im Hinblick auf eine lang erhaltene Gehirngesundheit, da sie ein potenzielles Risiko für neurodegenerative Erkrankungen und somit auch kognitiven Abbau darstellen (Solomon et al., 2009; Vanvliet et al., 2009; An et al., 2019; Agarwal und Khan, 2020).

1.1 Aspekte der Gehirnalterung

1.1.1 Altersassoziierte Veränderungen der Oberflächenstruktur des Gehirns

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu strukturellen Veränderungen, die sich unter anderem anhand der Oberflächenstruktur der Großhirnrinde (Kortex) feststellen lassen (Hogstrom et al., 2013). Der Kortex selbst besteht im Wesentlichen aus zahlreichen Zellkörpern von Nervenzellen (Neuronen) und wird zusammen mit tiefer liegenden Kernbereichen des Gehirns als graue Substanz bezeichnet (Bear et al., 2018). Diese ist von der angrenzenden

weißen Substanz, die sich aus den Leitungsfasern (Axonen) der Neuronen zusammensetzt, zu unterscheiden (Bear et al., 2018). Physiologisch zeichnet sich die Oberfläche des Kortex durch zahlreiche Windungen, sogenannte Gyri, aus, welche von unterschiedlich tiefen Tälern, die als *Sulci* und *Fissurae* bezeichnet werden, umgeben sind (Maldonado und Alsayouri, 2019). Die Oberfläche der Großhirnrinde sowie ihre Dicke, werden in vielen Studien als oberflächenbasierte Maße zur Beurteilung altersbedingter Unterschiede und Atrophie der kortikalen grauen Substanz genutzt (Lemaitre et al., 2012; Fjell et al., 2014; Storsve et al., 2014). Dabei stellt die kortikale Dicke den Abstand zwischen Pia mater, einer den Hirnhäuten (Meningen) zugehörigen Bindegewebsschicht, und der Grenzfläche zwischen grauer und weißer Substanz dar (Fischl und Dale, 2000; Bear et al., 2018). Sowohl eine geringere kortikale Dicke als auch Oberfläche sind mit einem fortgeschrittenen Alter in Verbindung gebracht worden (Fjell et al., 2009; Lockhart und DeCarli, 2014; Storsve et al., 2014). Die altersassoziierte geringere kortikale Dicke ist dabei regional unterschiedlich stark ausgeprägt und zeigt ein Maximum in Bereichen des frontalen Kortex, während eine kleinere kortikale Oberfläche relativ konstant und homogen über alle Regionen des Gehirns hinweg aufzutreten scheint (Lemaitre et al., 2012). Die kortikale Dicke und Oberfläche ergeben als Produkt das Volumen der kortikalen grauen Substanz, welches in früheren Studien oft als Strukturparameter genutzt wurde und ebenfalls eine negative Assoziation mit steigendem Lebensalter aufweist (Fjell et al., 2009; Fjell et al., 2014; Storsve et al., 2014). Da das kortikale Volumen als zusammengesetzter Parameter aber nur eingeschränkt interpretierbar sein mag und unterschiedlich stark mit Änderungen der kortikalen Dicke und Oberfläche im Laufe des Lebens assoziiert ist, befasst sich die hier dargelegte Studie mit der Analyse der beiden Einzelparameter im Hinblick auf strukturelle Unterschiede der Gehirnoberfläche ohne das Volumen direkt zu betrachten (Storsve et al., 2014).

1.1.2 Altersassoziierte Veränderungen kognitiver Leistungen

Kognitive Prozesse des Gehirns geben dem Menschen die Möglichkeit, seine Handlungen im Alltag und im Umgang mit seiner Umwelt zu steuern und sind somit wesentliche Züge der Gestaltung von Lebensqualität und der Freiheit zur Entscheidungsfindung (Funke und Frensch, 2006). Die eigentliche Kognition umfasst dabei Fähigkeiten wie die Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Speicherung, Erinnerung, Verarbeitung, Ausführungs- und Sprachfähigkeit eines Menschen (Funke und Frensch, 2006; Harada et al., 2013). Vergleicht man die kognitive Leistung von Menschen über die Lebensspanne, so fällt auf, dass insbesondere das mittlere bis späte Erwachsenenalter durch einen kognitiven Rückgang in verschiedenen Teilbereichen

gekennzeichnet ist (Salthouse et al., 1989; Oswald et al., 2019; Nichols et al., 2021). Betroffen sind dabei vornehmlich die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die visuelle Konstruktionsfähigkeit, Teile der Exekutivleistung, das Gedächtnis, speziell in Form des Arbeits- und episodischen Gedächtnisses, sowie die selektive Aufmerksamkeit und Sprachflüssigkeit (Harada et al., 2013). Über das Alter relativ konstante kognitive Leistungen stellen hingegen das semantische Gedächtnis (Ronnlund et al., 2005), sowie die allgemeine Sprachfähigkeit und der Wortschatz dar (Singh-Manoux et al., 2012; Oswald et al., 2019). Da die Kognition nur auf Basis der neuroanatomischen Substanz möglich ist und sowohl Veränderungen der Kognition als auch der Gehirnstruktur im Alter belegt sind, stellt sich weiterhin die Frage nach einem möglichen Zusammenhang beider Faktoren. So stützen einige Längsschnittstudien beispielsweise spezifisch den Zusammenhang zwischen einem geringeren Volumen an grauer Substanz von Regionen innerhalb des temporalen Kortex und einer schlechteren Leistung der Gedächtnisfunktion (Persson et al., 2012; Gorbach et al., 2017; Leong et al., 2017). Auch wenn sowohl Längs- als auch Querschnittsstudien solch einen positiven Trend zwischen Maßen der Gehirnstruktur und Kognition aufzeigen (Persson et al., 2012; Möller et al., 2016; Gorbach et al., 2017), muss beachtet werden, dass andere Studien ebenso gegenteilige (Van Petten et al., 2004) oder keine signifikanten Effekte berichten (Cohen et al., 2001; Jockwitz et al., 2019). Weiterhin scheint der Beziehung zwischen Unterschieden der Gehirnstruktur und korrelierten Unterschieden der Kognition eine hohe interindividuelle Variabilität zugrunde zu liegen, die in ihrer Ganzheit immer noch nicht vollkommen verstanden ist und die Interpretation von Studienergebnissen schwierig gestaltet (Oswald et al., 2019). Eine Bewertung der aktuellen Studienlage sei nach Oswald et al. (2019) zudem durch fehlende Vergleichbarkeit einzelner Studien, die unter anderem durch unterschiedlich große Studienpopulationen und angewendete Methoden bedingt ist, schwierig, sodass es weiterer Forschung zu dieser Beziehung bedarf.

1.1.3 Die interindividuelle Variabilität der Gehirnalterung

Hinsichtlich der Gehirnalterung unterliegen die beschriebenen strukturellen und kognitiven Alterungseffekte einer interindividuellen Variabilität (Ziegler et al., 2012; Stern et al., 2019). Dies impliziert, dass beispielsweise Unterschiede der Gehirnstruktur oder kognitiven Leistung zweier Menschen des gleichen Alters möglicherweise durch andere Faktoren als allein durch das biologische Alter zu erklären sind. Die sich daraus ergebende Konsequenz einer möglichen vorzeitigen oder verzögerten Alterung verdeutlicht, warum neben dieser Arbeit viele weitere Forschungsprojekte die Variabilität der Gehirnalterung im Hinblick auf den Einfluss

verschiedener Lebensstil- und Gesundheitsfaktoren bereits analysierten (Caspers et al., 2014; Bittner et al., 2019; Jockwitz et al., 2019; Stern et al., 2019; Bittner et al., 2021). Bittner et al. (2019) konnten zeigen, dass eine Kombination von verschiedenen schädigenden Lebensstilfaktoren wie eine geringe körperliche Bewegung oder ein höherer Alkoholkonsum mit einer Gehirnatrophie assoziiert waren. Darüber hinaus sind auch Zusammenhänge zwischen Einzelfaktoren des Lebensstils, wie körperlicher Aktivität (Erickson et al., 2011; Phillips, 2017), Tabakkonsum (Karama et al., 2015) oder Ernährung (Jannusch et al., 2017; Poulouse et al., 2017), aber auch der sozialen Integration (Fratiglioni et al., 2004; Mortimer et al., 2012; Dause und Kirby, 2019) oder der metabolischen Gesundheit (Wang et al., 2021; Angoff et al., 2022) und der Gehirngesundheit in Struktur oder Funktion beschrieben. Insbesondere kardiovaskuläre Faktoren wie Rauchen, Bluthochdruck und hohe Cholesterinspiegel stellen potenzielle Risikofaktoren für Defizite des Gehirns (Knopman et al., 2001; Ancelin et al., 2014; Linli et al., 2022) und die Entstehung neuropathologischer Erkrankungen dar (Whitmer et al., 2005; Krivanek et al., 2021). Interessant ist, dass eine schlechte metabolische Gesundheit und Fettleibigkeit bereits im jungen bis mittleren Lebensalter zu Korrelaten der Gehirnalterung beitragen und somit mögliche frühe Ansatzpunkte einer Prävention vorzeitiger Alterung des zerebralen Systems darstellen könnten (Angoff et al., 2022). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Vertiefung und Erweiterung dieses Wissens sowie die genaue Analyse der Zusammenhänge von einzelnen potenziell modulierbaren Faktoren und der Gehirngesundheit von besonderer Relevanz. Zu diesem Zweck befasst sich die aktuelle Arbeit mit dem Einfluss der Blutfette als metabolischem Faktor und trägt dazu bei, das Verständnis für Unterschiede in Struktur und Funktion des alternden Gehirns zu erweitern.

1.2 Funktionen der Blutlipide im Überblick

Im menschlichen Blut transportierte Fette werden als Blutlipide bezeichnet. Allen gemeinsam ist, trotz ihrer vielfältigen Zusammensetzung, dass sie Fettsäuren enthalten, die neben dem Blutzucker die wichtigste Energiequelle des menschlichen Metabolismus darstellen (Beckmann et al., 2013). Zirkulierende Blutlipide entstammen unter anderem der Nahrung, dem Fettgewebe oder dem Stoffwechsel der Leber (Löffler, 2008). Der Transport von Blutlipiden erfolgt im Blutplasma gebunden an Eiweißen wie dem Albumin oder den sogenannten Apolipoproteinen, die zusammen mit den Blutlipiden und weiteren Komponenten schließlich als Lipoproteine bezeichnet werden (Löffler, 2008). Zu den etablierten Parametern für eine Beurteilung der Blutlipide eines Menschen gehören vorwiegend die Triglyceride sowie das Cholesterin mitsamt seiner verschiedenen Transportunterformen (Müller-Wieland und Krone, 2005). Cholesterin ist

von essenzieller Bedeutung, da es sowohl Bestandteil der Membran jeglicher Körperzelle (Yeagle, 1991), als auch unerlässlich für die Bildung von Hormonen und Gallensäuren ist (Cortes et al., 2014). Die Transportmoleküle des Cholesterins stellen die Lipoproteine dar, die je nach Konzentration der von ihnen transportierten Blutlipiden und Proteinen in vier Hauptklassen eingeteilt werden: Chylomikronen, Lipoproteine sehr niedriger Dichte (*Very-low-density lipoproteins*, VLDL), Lipoproteine niedriger Dichte (*Low-density lipoproteins*, LDL) und Lipoproteine hoher Dichte (*High-density Lipoproteins*, HDL) (Löffler, 2008). Einzelne Proteinanteile unterscheiden sich dabei zwischen den Lipoprotein-Klassen: So trägt LDL unter anderem die Proteine Apolipoprotein B₁₀₀ (ApoB₁₀₀) und Apolipoprotein E (ApoE), während das Lipoprotein HDL wesentlich das Apolipoprotein A1 (ApoA1) und ApoE enthält (Löffler, 2008). Die größte Cholesterinkonzentration trägt das LDL (Ginsberg, 1998), welches für den Cholesterintransport zu den Zellen des peripheren Gewebes verantwortlich ist (Sandhofer, 1994). Kommt Cholesterin in Form des LDLs in einem Überschuss vor, so zeigt sich seine atherogene, das heißt Gefäßwand verändernde, Eigenschaft, welche Ablagerungen in den Gefäßwänden in Form von Plaques fördert und so zu Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems beiträgt (Chobanian, 1992; Ference et al., 2017). Sein Antagonist stellt das HDL dar, welches durch den Transport von überschüssigem Cholesterin aus den peripheren Geweben zurück zur Leber antiatherogen wirkt und somit Erkrankungen des kardiovaskulären Systems entgegenwirken kann (Toth, 2004; Chapman et al., 2011; Soria-Florido et al., 2020). Um unabhängig vom HDL-Gehalt im Blut eine Beurteilung des gesamten atherogenen Lipidprofils einer Person möglich zu machen, wird häufig auch das Nicht-HDL-Cholesterin (Non-HDL-C) berechnet, indem vom Gesamtcholesterinspiegel das HDL-Cholesterin (*High-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) subtrahiert wird (Robinson, 2009). Dieses stellt schließlich den Gesamtcholesteringehalt von LDL und allen weiteren atherogenen Partikeln, wie den Chylomikronen oder VLDL-Molekülen, dar und gilt als wichtiger Faktor in der Vorhersage des kardiovaskulären Risikos einer Person (Packard und Saito, 2004).

Ein weiteres wichtiges Blutlipid sind die Triglyceride, welche überwiegend über die Nahrung aufgenommen und im Fettgewebe als wichtige Energiespeicher abgelegt werden (Ginsberg, 1998; Löffler, 2008). Im Blut erfolgt der Transport über Triglycerid-reiche Lipoproteine wie den Chylomikronen und VLDL-Molekülen (Löffler, 2008). Ein Überschuss an Triglyceriden und ihren Transportmolekülen kann durch eine zu fettreiche Ernährung begünstigt werden (Santos-Baez und Ginsberg, 2020) und stellt ebenfalls einen modulierbaren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Esan und Wierzbicki, 2021).

1.3 Der Einfluss der Blutlipide auf das Gehirn

Auch das zerebrovaskuläre System scheint von Effekten der Blutlipide betroffen zu sein: Insbesondere auf struktureller (Ward et al., 2010; Krishnadas et al., 2013; Yang et al., 2020) als auch funktioneller (Ancelin et al., 2014; Crichton et al., 2014; Stough et al., 2019) Ebene des Gehirns berichten viele Studien von Zusammenhängen mit Blutlipiden. Ein gemeinsamer, sowohl dem kardio- als auch zerebrovaskulären System zugrundeliegender Einflussfaktor scheint dabei das metabolische Syndrom zu sein (Gil-Nunez, 2007; Mottillo et al., 2010; Schwarz et al., 2018), welches unter anderem durch einen erhöhten Triglycerid- und erniedrigten HDL-Spiegel definiert ist (Alberti et al., 2009). Birdsill et al. (2013) zeigten in diesem Zusammenhang, dass bei Personen mit metabolischem Syndrom ein im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigerer zerebraler Blutfluss sowie eine funktionell schlechtere Gedächtnisleistung vorlag. Interessant ist, dass die Beziehung zwischen metabolischem Syndrom und kognitiver Leistung durch den zerebralen Blutfluss vermittelt wurde und abdominale Adipositas sowie hohe Triglyceridspiegel die signifikantesten Prädiktoren eines verringerten Blutflusses waren (Birdsill et al., 2013). Dies verdeutlicht warum auch unabhängig vom metabolischen Syndrom der Einfluss einzelner Blutlipide auf das Gehirn untersucht werden sollte. Auch wenn eine breite Anzahl von Studien die Effekte der Lipide auf das Gehirn bereits analysiert haben, zeigten sie häufig inkonsistente Ergebnisse. So scheint selbst der oft berichtete Zusammenhang zwischen gut erhaltener Struktur sowie Funktion des Gehirns und hohen HDL-Spiegeln (Ward et al., 2010; Crichton et al., 2014; Wang et al., 2021) nicht immer gefunden zu werden (Stough et al., 2019) oder sogar gegenteilige Effekte zu zeigen (Van Velsen et al., 2013). Ebenfalls zeigen Studien zu Gesamtcholesterin, LDL oder Triglyceriden sehr heterogene Ergebnisse und berichten einerseits über positive (West et al., 2008; Yin et al., 2012; Krishnadas et al., 2013), negative (Whalley et al., 2003; Power et al., 2018; Shan et al., 2019) oder überhaupt keine Assoziationen (Crichton et al., 2014; Wang et al., 2021) zu strukturellen oder funktionellen Parametern des Gehirns. Auffallend ist, dass die ProbandInnen einer Vielzahl von Studien entweder am metabolischen Syndrom leiden und damit pathologische Lipidkonzentrationen im Blut tragen (Birdsill et al., 2013; McIntosh et al., 2017; Schwarz et al., 2018), bereits ein höheres Lebensalter erreicht haben (Ancelin et al., 2014; Crichton et al., 2014; Stough et al., 2019) oder durch das Vorhandensein einer manifesten Erkrankung wie der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit oder deren Risikofaktoren vorbelastet sind (Ward et al., 2010; Bernath et al., 2020; Yang et al., 2020). Offen bleibt jedoch, inwiefern das separat betrachtete Blutlipid mit Unterschieden in Struktur und Funktion des Gehirns in einer normal alternden Kohorte der gesamten Altersspanne zusammenhängt und wie sich diese Unterschiede

vereinen lassen. Dies ist von besonderer Relevanz, da es Hinweise darauf gibt, dass Blutlipide Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung (Iqbal et al., 2020) und neurodegenerative Erkrankungen (Anstey et al., 2017; Agarwal und Khan, 2020) sind, aber durch ihre potenzielle Modulierbarkeit über Ernährung, Sport oder Medikamenteneinnahme gleichzeitig auch ein enormes Präventionspotenzial darstellen könnten (Durstine et al., 2001; Baigent et al., 2005; Wang et al., 2015). Um mögliche Assoziationen zwischen Lipiden aus dem Blutkreislauf und der Gehirngesundheit nachvollziehbar darstellen zu können, wird im folgenden Abschnitt ein kurzer Überblick über die eigentliche Funktion von Lipiden im zerebralen System gegeben.

1.4 Lipide im zerebralen Nervensystem

Das menschliche Gehirn macht gut die Hälfte seines Trockengewichtes durch zerebrale Lipide aus und ist neben dem Fettgewebe das lipidreichste Organ des Körpers (Sastry, 1985). Zu den Lipiden, die sich im Gehirn finden lassen, gehören neben den sogenannten Phospholipiden und Gangliosiden auch das Cholesterin und die Triglyceride, die zusammen etwa einen Anteil von 10 % ausmachen (Sastry, 1985; Bourre, 2009). Während Triglyceride im peripheren Kreislauf Energiespeicher von Fettsäuren darstellen, ist ihre wichtigste Funktion im Gehirn zusammen mit den anderen Gehirnlipiden den strukturellen Aufbau von Membranen der Zellen des Gehirns zu gewährleisten (Hamilton et al., 2007). Cholesterin im Gehirn stellt etwa 23 % des gesamten Cholesteringehaltes im menschlichen Körper dar (Dietschy, 2009) und wird zum Großteil durch Eigensynthese der Oligodendrozyten und Astrozyten, metabolische und strukturelle Stützzellen des zentralen Nervensystems (Bjorkhem und Meaney, 2004; Santello et al., 2019), sowie der Neuronen des Gehirns bereitgestellt (Zhang und Liu, 2015; Genaro-Mattos et al., 2019). Oligodendrozyten verwenden das produzierte Cholesterin hauptsächlich, um Myelinscheiden für die Isolierung von Nervenfortsätzen aufzubauen und sichern so eine schnelle Erregungsleitung zwischen den Nervenzellen im Gehirn (Saher et al., 2011). Astrozyten sind weiterhin in der Lage neben dem Cholesterin ebenfalls das Trägerprotein ApoE zu produzieren und beides in Form eines zerebralen Lipoproteins über einen Adenosintriphosphat-bindenden-Kettentransporter der Unterfamilie A Nummer 1 aus dem Zellinneren in die extrazelluläre Flüssigkeit zu sezernieren (Elliott et al., 2010; Dai et al., 2021). Innerhalb des Lipoproteins kann das Cholesterin schließlich zu den Neuronen transportiert werden und über einen Rezeptor der Lipoproteinfamilie niedriger Dichte (*low-density lipoprotein receptor*, LDLR) aufgenommen und verwertet werden (Dai et al., 2021). Cholesterin ist im Gehirn darüber hinaus von essenzieller Bedeutung für strukturelle Merkmale der Nervenzellen in Form ihrer Membranen, Axone, Dendriten und Synapsen (Goritz et al.,

2005; Zhang und Liu, 2015; Ferris et al., 2017), aber auch für die neuronale Aktivität und Kommunikation untereinander (Hussain et al., 2019). Der Transport von Lipiden im Gehirn unterscheidet sich dabei wesentlich von dem im Blut, da die Lipoproteine überwiegend aus dem zerebral synthetisierten ApoE aufgebaut sind und sich keine breite Diversität an Lipoproteindichten wie im peripheren Kreislauf ergibt (Elliott et al., 2010; Yu et al., 2010). So stellt das Cholesterin in Form seiner Lipoproteine im peripheren Kreislauf als LDL und HDL einen wichtigen Unterschied dar, da beide in ihrer intakten Form nicht als Transportmoleküle im menschlichen Gehirn fungieren (Wellington und Frikke-Schmidt, 2016).

1.5 Der Link zwischen systemischem und zerebralem Lipidpool

Obwohl sich zerebrale Lipide von Lipiden im Blutkreislauf zu unterscheiden scheinen, stellt sich bei der Vielfalt an Hinweisen zu einer möglichen Beziehung zwischen Blutlipiden und dem menschlichen Gehirn die Frage, ob und vor allem über welche Mechanismen der systemische und zerebrale Lipidpool miteinander agieren könnten.

Entscheidend ist, dass Lipide im Gehirn und im Blutplasma durch eine selektiv durchlässige Barriere, die Blut-Hirn-Schranke (BHS), voneinander getrennt sind und so das effiziente Übertreten von mit Cholesterin beladenen Lipoproteinen verhindert wird (Wolf et al., 1996; Bjorkhem und Meaney, 2004; Vance et al., 2005). Die zerebrale Cholesterinversorgung ist insgesamt zu 95 % durch die Cholesterinproduktion der Astrozyten gesichert (Dietschy und Turley, 2004; Vance et al., 2005; Zhang und Liu, 2015; Genaro-Mattos et al., 2019). Nur vereinzelt erlauben spezifische Transportmechanismen und alternative Stoffwechselwege den Übertritt von Cholesterin und seiner Metabolite über die BHS (Bjorkhem et al., 1997; Heverin et al., 2005; Dai et al., 2021). Da die kontinuierliche Cholesterinproduktion im Gehirn den zellulären Bedarf übersteigen kann, erfolgt eine konstante Ausscheidung aus dem Gehirn in Form eines Cholesterin-ApoA1 Komplexes über den LDLR und sogenannte *Scavenger-Rezeptoren* der Klasse B Typ 1 (SR-BI) in die periphere Blutzirkulation (Dai et al., 2021). Ferner kann Cholesterin sowohl im Gehirn als auch im Blutkreislauf zu Oxysterol abgebaut werden und in dieser Form ungehindert die BHS passieren (Lutjohann et al., 1996; Bjorkhem et al., 1997; Heverin et al., 2005). Auch erlauben vereinzelte Rezeptorsysteme wie der SR-BI und LDLR auf den Endothelzellen der Gehirnkapillaren einen Austausch zwischen peripherem HDL- und LDL-Spiegel und dem zerebralem Lipidpool (Dehouck et al., 1997; Fung et al., 2017). Trotz der BHS scheinen somit Wege zu bestehen, die zulassen, dass Lipide im Gehirn und Blut miteinander in Verbindung stehen. Inwiefern die einzelnen Mechanismen im Detail

zu verstehen sind und inwiefern sie mit strukturellen und kognitiven Unterschieden des Gehirns vereinbar sein könnten, wird im Diskussionsabschnitt dieser Arbeit vollumfänglich besprochen. Wichtig zu verstehen ist, dass ein solcher Link vorhanden zu sein scheint und die nun in den folgenden beiden Abschnitten erläuterten Assoziationen zwischen einzelnen Lipiden und dem Gehirn in strukturellen und funktionellen Aspekten erklärbar machen könnte.

1.6 Assoziationen zwischen Blutlipiden und der Gehirnstruktur

Vor dem Hintergrund der systemischen Folgen von dysregulierten Lipidspiegeln, wie niedrigen HDL- und hohen Gesamtcholesterin-, LDL- oder Triglyceridspiegeln auf die kardiovaskuläre Gesundheit, überrascht es nicht, dass Studien zur Gehirngesundheit ähnlich negative Effekte auf die Gehirnstruktur aufzeigen. So sind hohe Cholesterin- und LDL-Spiegel im Blut mit strukturellen Defiziten des Gehirns wie einem geringeren Gesamtvolumen der grauen Substanz (Whalley et al., 2003), des Hippocampus (Qiu et al., 2012; Andrews et al., 2021; Kennedy et al., 2021) oder einer reduzierten Integrität der weißen Substanz (Williams et al., 2013) assoziiert. Hingegen scheint Cholesterin im erhöhten, aber normwertigen Referenzbereich mit einer größeren kortikalen Dicke in z. B. frontalen und parietalen Gehirnregionen einherzugehen, was im Rahmen der essenziellen Bedeutung des Lipids für die neuronalen Zellen diskutiert wird (Leritz et al., 2011; Coutinho et al., 2017; Hussain et al., 2019). Dies verdeutlichend sind niedrig normale Cholesterinspiegel mit einer Atrophie in medialen Schläfenregionen assoziiert, die ebenso Veränderungen im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz unterliegen (Whitwell et al., 2007; Yang et al., 2020). Zu diskutieren ist, inwiefern solch positive Assoziationen zwischen Cholesterin und der Gehirnstruktur durch das im Gesamtcholesterin mit erfasste HDL-Cholesterin getrieben sein könnten, sodass eine differenziertere Betrachtung im Sinne einer Trennung von atherogenen (Non-HDL-C) und nicht-atherogenen (HDL) Lipiden notwendig erscheint. Hinsichtlich neurodegenerativer Erkrankungen gelten vorwiegend niedrig normale und erhöhte Cholesterinspiegel in der Lebensmitte als wichtige Risikofaktoren (Pappolla et al., 2003; Anstey et al., 2017; Marcum et al., 2018). Dies verdeutlichend scheint eine medikamentöse Senkung des Cholesterinspiegels in der Lebensmitte mit einem verringerten Risiko für das Auftreten von Alzheimer im höheren Lebensalter assoziiert zu sein (Shinohara et al., 2014). Insgesamt scheint die Beziehung zwischen Cholesterin im Blut und der Gehirnstruktur komplex und über die Serumspiegel hinweg nicht linear zu sein (Yang et al., 2020). Von besonderer Relevanz wäre eine Überprüfung der bisherigen Ergebnisse in einer normal alternden

Bevölkerungsgruppe mit physiologischer Variabilität der Lipidspiegel und die Einordnung von erbrachten Ergebnissen zusammen mit kognitiven Korrelaten in derselben Kohorte.

Auch die Triglyceride sind mit der Gehirnstruktur negativ assoziiert und stehen insbesondere als Faktor des metabolischen Syndroms mit einer reduzierten kortikalen Dicke in unteren parietalen bis mittleren temporalen und mittleren frontalen Regionen des Gehirns in Verbindung (Williams et al., 2013; Coutinho et al., 2017; Schwarz et al., 2018). Dabei wird ein mit hohen Triglyceridspiegeln assoziierter geringerer zerebraler Blutfluss als potenziell ursächlich für einen Gewebeverlust im Gehirn diskutiert (Birdsill et al., 2013; Jennings et al., 2013; Schwarz et al., 2018). Eine medikamentöse Senkung des Triglyceridspiegels geht darüber hinaus mit einer verbesserten zerebralen Durchblutung des Gehirns einher (Rogers et al., 1989). Ein höherer HDL-Spiegel im Blut scheint sich hingegen protektiv auf das strukturelle Gehirn auszuwirken: So deuten Studien darauf hin, dass hohe HDL-Spiegel im Blut vor einer Hippocampus-Atrophie (Wolf et al., 2004) und einem Verlust der gesamten grauen Substanz (Murali et al., 2020), speziell auch in temporalen Hirnregionen (Ward et al., 2010), schützen könnten. Gleichmaßen ist ein Mangel an HDL im Blut mit einem kleineren Volumen der gesamten weißen Substanz und des Hippocampus (Wang et al., 2021), sowie einer geringeren kortikalen Dicke unter anderem in mittleren temporalen Regionen assoziiert (Coutinho et al., 2017; Schwarz et al., 2018). HDL-assoziierte Veränderungen des Gehirns scheinen zudem ebenfalls an der Alzheimer-Pathologie beteiligt zu sein (Nagga et al., 2018): So weisen Alzheimer-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen niedrigere HDL-Spiegel auf (Merched et al., 2000), die durch ihre Modulierbarkeit eine viel diskutierte Möglichkeit zur Beeinflussung des Verlaufs dieser Erkrankung darstellen könnten (Chernick et al., 2020).

Diese kurze Übersicht impliziert, dass HDL auch im zerebralen System eine schützende Funktion übernimmt, indem es die Gehirnstruktur erhält und dem Fortschritt neurodegenerativer Erkrankungen vorbeugen kann. Gleichmaßen zeigen Gesamtcholesterin, Triglyceride und LDL gegenteilige Effekte sowie vermehrt inkonsistente Studienergebnisse hinsichtlich der Gehirnstruktur, welche den Bedarf weiterer Forschung betonen.

1.7 Assoziationen zwischen Blutlipiden und der Kognition

Über die Effekte auf die Gehirnstruktur hinaus berichtet ein Großteil der vorhandenen Studien auch von Assoziationen zwischen hohen Gesamtcholesterin-, Triglycerid- oder LDL-Spiegeln im Blut und einer schlechteren kognitiven Leistung (Yaffe et al., 2002; van den Kommer et al., 2012; He et al., 2016; Meusel et al., 2017; Parthasarathy et al., 2017). Insbesondere eine schlechtere Gedächtnisleistung fällt dabei im Zusammenhang mit erhöhten Gesamtcholesterin-

und LDL-Spiegeln auf (Sparks et al., 2010; Meusel et al., 2017; Mefford et al., 2021). Stark erhöhte Cholesterinspiegel wurden zuvor schon bei Mäusen mit Entzündungsreaktionen, einer Dysfunktion der BHS und dadurch provozierten kognitiven Defiziten assoziiert (de Oliveira et al., 2020). Vor allem ein in der Lebensmitte erhöhter Cholesterinspiegel scheint mit einem schlechteren episodischen Gedächtnis im späteren Leben verbunden zu sein (Solomon et al., 2009) und als Prädiktor für die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu gelten (Kivipelto et al., 2001), welche selbst einen Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen darstellt (Kirova et al., 2015). Auch hier steht eine medikamentöse Senkung des Cholesterinspiegels mit einer besseren kognitiven Performance im Zusammenhang, welche bei ProbandInnen mit Vorhofflimmern anhand der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Kurz- und Langzeitgedächtnisses gezeigt werden konnte (Yaffe et al., 2002; Tendolkar et al., 2012). Gleichermaßen wurde Non-HDL-C bereits mit kognitiver Beeinträchtigung in Verbindung gebracht (Carlsson et al., 2009; An et al., 2019) und zeigt eine komplexe, nicht lineare Beziehung zur Kognition, da sowohl niedrige als auch hohe Non-HDL-C-Spiegel mit einer schlechteren kognitiven Leistung zusammenhängen zu scheinen (Zhang et al., 2022).

Ein höherer HDL-Spiegel scheint hingegen mit einer insgesamt besseren kognitiven Performance insbesondere hinsichtlich der Gedächtnisfunktion assoziiert zu sein (Sparks et al., 2010; Ward et al., 2010; van den Kommer et al., 2012; Crichton et al., 2014). Damit einhergehend zeigt ein Mangel an HDL im Blut Zusammenhänge mit Defiziten des visuell-räumlichen Gedächtnisses (Ward et al., 2010), verbalen Kurzzeitgedächtnisses (Singh-Manoux et al., 2008) und auch unabhängig von möglichen Gefäßerkrankungen wie der Atherosklerose eine insgesamt schlechtere kognitive Leistung (van Exel et al., 2002). Eine Studie an den Ältesten einer jüdischen Population aus Ost- und Mitteleuropa berichtete ferner, dass hohe HDL- und ApoA1-, sowie niedrige Triglyceridspiegel wichtig für die Erhaltung der kognitiven Prozesse im höheren Lebensalter zu sein scheinen (Atzmon et al., 2002).

Trotz der Vielzahl an Studien ist der Zusammenhang zwischen Blutlipiden und Kognition weiterhin nicht vollständig geklärt und zeigt teilweise unerwartete Studienergebnisse wie Zusammenhänge zwischen besserer kognitiver Performance und erhöhten Gesamtcholesterin-, LDL- oder Triglyceridspiegeln (West et al., 2008; Lv et al., 2016) oder zwischen hohen HDL-Spiegeln und schlechterer psychomotorischer Geschwindigkeit auf (Ancelin et al., 2014). Der Querschnitt durch alle Studien hindurch zeigt jedoch deutlich, dass unabhängig von der Richtung dennoch eine Beziehung zwischen Blutlipiden und Kognition zu bestehen scheint. Die heterogene Datenlage der bisherigen Studienergebnisse verdeutlicht lediglich wie komplex diese Thematik scheint und unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschung.

1.8 Einordnung der aktuellen Forschungserkenntnisse

Die hervorgebrachten Zusammenhänge machen deutlich, inwiefern sich ein zu hoher oder zu niedriger Spiegel an Blutlipiden auf das Gehirn von ProbandInnen aus Risikogruppen, aber auch gesunden Menschen auswirken könnte. Zusammenfassend sind die bisherigen Studien jedoch schwer zu vereinen und beziehen sich nur vereinzelt auf eine breite bevölkerungsbasierte Stichprobe aller Altersklassen des Erwachsenenlebens. Viele Arbeiten konzentrierten sich auf bestimmte Populationen wie z. B. Veteranen oder Risikogruppen für neurodegenerative Erkrankungen (Solomon et al., 2009; Spielberg et al., 2017; Andrews et al., 2021) und untersuchten ausschließlich ProbandInnen im höheren Lebensalter (Carlsson et al., 2009; Meusel et al., 2017; Wang et al., 2021) oder nur einzelne Lipidparameter wie beispielsweise das HDL und die Triglyceride (Schwarz et al., 2018). Insbesondere das Non-HDL-C, welches von besonderer Wichtigkeit zur Einordnung der Effekte atherogener Blutlipide zu sein scheint, wurde nur vereinzelt in Studien integriert. Ein damit einhergehender, nur unzureichend einzuschätzender Einfluss des Gesamtcholesterins unabhängig von HDL-assoziierten Effekten auf das Gehirn scheint dabei die Folge zu sein (Leritz et al., 2011; Coutinho et al., 2017).

Weiterhin scheint bei der Analyse des Zusammenhanges zwischen Blutlipiden und Maßen des Gehirns wichtig zu sein, auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie unter anderem einen höheren Body-Mass-Index (BMI), Adipositas, arterielle Hypertonie, einen Mangel an körperlicher Bewegung und Rauchen zu berücksichtigen, da diese Faktoren mit beeinträchtigter Gehirnstruktur oder Kognition in Verbindung stehen (Yoon et al., 2012; Smith et al., 2013; Aine et al., 2014; Alosco et al., 2014; Reiter et al., 2015; Kharabian Masouleh et al., 2016; Bashir et al., 2017). Einige Studien berücksichtigten nur wenige einzelne dieser kardiovaskulären Risikofaktoren und gehen somit das Risiko ein, mögliche Störfaktoren in der Beziehung zwischen Blutlipiden und dem Gehirn zu vernachlässigen (Ward et al., 2010; Yang et al., 2020). Darüber hinaus beschränkten sich viele Forschungsarbeiten auf die Auswirkungen von Risikofaktoren, wie das metabolische Syndrom, auf nur einzelne morphologische Merkmale in Magnetresonanztomografiebildern des Gehirns, wie z. B. die kortikale Dicke oder die weiße Substanz, oder auf die kognitive Leistung allein, ohne beide Aspekte zu integrieren (Portet et al., 2012; Van Velsen et al., 2013; Schwarz et al., 2018; Marseglia et al., 2021). Da die Funktion des Gehirns jedoch nur auf der Grundlage seiner strukturellen Basis möglich ist, sollte insbesondere die Beziehung zwischen Lipiden, Gehirnstruktur und Kognition in den Mittelpunkt gerückt werden. Zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit sind nur einige wenige Studien bekannt, die diese Aspekte zusammen in einer Population untersuchten und miteinander in Beziehung setzten (Ward et al., 2010; Gonzales et al., 2017; Yang et al., 2020;

Wang et al., 2021). Diese Studien beschränkten sich dabei auf die Analyse von strukturellen Maßen wie dem Volumen der weißen und/oder grauen Substanz des Gehirns in kleinen Studienpopulationen, welche lediglich ältere ProbandInnen über dem 65 Lebensjahr oder ProbandInnen mit Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen umfassten (Ward et al., 2010; Yang et al., 2020; Wang et al., 2021). Auch die Kognition wurde nicht in allen Fällen durch spezifische Testungen für kognitive Einzelfunktionen untersucht, sondern lediglich über den Mini-Mental-Status-Test (*Mini-Mental State Examination*, MMSE), sodass ausschließlich die globale Kognition bewertet wurde (Wang et al., 2021). Weiterhin untersuchte nur ein Bruchteil dieser Studien mithilfe von Mediationsanalysen mögliche Vermittlungseffekte zwischen den einzelnen Faktoren, welche jedoch besonders wichtig sein könnten, um die Beziehung zwischen Lipiden und strukturellen sowie funktionellen Merkmalen des Gehirns besser verstehen zu können (Yang et al., 2020; Wang et al., 2021).

1.9 Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund der vielen Einzelergebnisse der bisherigen Studien zum Einfluss der Blutlipide auf die Gehirnstruktur und Kognition stellt sich die Frage, inwiefern diese miteinander vereinbar und replizierbar sind. Insbesondere da sich wie oben beschrieben einige Studien auf das metabolische Syndrom, welches pathologische Lipidkonzentrationen im Blut umfasst, konzentrieren und Lipide auch mit Veränderungen der Gehirnstruktur in Alzheimer-assoziierten Regionen in Verbindung gebracht worden sind, muss überprüft werden, inwiefern sich diese Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragen lassen (Whitwell et al., 2007; Ward et al., 2010; Schwarz et al., 2018; Yang et al., 2020).

Um eine Grundlage zu schaffen, auf die sich Studien zur Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen in Zukunft stützen können, ist es zunächst notwendig, die Prozesse besser zu verstehen, die im Gehirn während des sogenannten normalen Alterungsprozesses ablaufen. Diese Studie beschäftigt sich daher mit der Frage, ob die Variabilität der Blutlipidkonzentrationen (z. B. Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) bei normal alternden Individuen den interindividuellen Verlauf der Gehirnalterung in Bezug auf die Gehirnstruktur, gemessen an der kortikalen Dicke und der kortikalen Oberfläche, sowie die Kognition beeinflusst. Dabei ist von besonderer Relevanz normal alternde ProbandInnen mit physiologischen Lipidschwankungen im Blut zu untersuchen, um die Lipideffekte auf das Gehirn vor der Entstehung von Pathologien zu verstehen und somit Präventionsmöglichkeiten aufzuzeigen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich aus diesem Grund auf die Integration von (I) verschiedenen Blutlipidparametern, (II) kognitiven Parametern und (III) verschiedenen Magnetresonanztomografie-Parametern für die Gehirnstruktur innerhalb einer großen Stichprobe. Dabei werden verschiedene Lebensstilfaktoren berücksichtigt, um potenzielle Störfaktoren ausschließen zu können. Insbesondere die Variabilität des Lipidspiegels in der Lebensmitte wurde im Zusammenhang mit Defiziten der Kognition berichtet (Kivipelto et al., 2001; Whitmer et al., 2005; An et al., 2019), sodass ein weiteres Ziel dieser Studie ist, die genannten Zusammenhänge nicht nur anhand von älteren ProbandInnen, sondern in einer Population der gesamten Altersspanne des Erwachsenenlebens zu untersuchen.

Da Studien zum Beziehungsdreieck zwischen Lipiden, Gehirnstruktur und Kognition selten sind, ist eine weitere zentrale Frage, inwiefern alle Faktoren miteinander zusammenhängen und ob sie einander beeinflussen oder sogar Beziehungen vermitteln. Das Ziel ist es zu überprüfen, ob speziell die Beziehung zwischen Lipiden und Kognition über Unterschiede der Gehirnstruktur vermittelt wird. Es wäre von besonderem Interesse, dies anhand einer größeren Stichprobe mit einer breiteren Altersverteilung näher zu untersuchen, sowie die volumenbasierten Analysen der Gehirnstruktur auf eine Analyse der Oberfläche auszuweiten und die kognitive Leistung anhand spezifischer kognitiver Tests für verschiedene Qualitäten zu untersuchen.

Die Basis bildende Hypothese dieser Arbeit ist dabei, dass atherogene Lipidfraktionen (Gesamtcholesterin, LDL, Triglyceride) mit einer kleineren kortikalen Dicke und/oder Oberfläche und damit mit einer schlechteren kognitiven Leistung assoziiert sind und HDL mit einer größeren kortikalen Dicke und/oder Oberfläche und damit besseren kognitiven Leistung zusammenhängt. Die Stärken dieser Untersuchung sind ein bevölkerungsbasiertes Design, eine große Stichprobe mit einer breiten Altersspanne und eine Integration von strukturellen Magnetresonanztomografie-Daten und kognitiven Leistungsbewertungen.

2 Material und Methoden

2.1 ProbandInnenkollektiv

Die aktuelle Studie untersuchte ProbandInnen der 1000BRAINS-Studie, die einen epidemiologischen und bevölkerungsbasierten Ansatz verwendet, um die interindividuelle Variabilität der Gehirnstruktur und -funktion während der Gehirnalterung bei älteren Erwachsenen zu untersuchen (Caspers et al., 2014). Die ProbandInnen der

1000BRAINS-Studie wurden aus der epidemiologischen Heinz-Nixdorf-Recall-Studie und der Heinz-Nixdorf-Mehrgenerationenstudie rekrutiert, die kardiovaskuläre Risikofaktoren in einer bevölkerungsbasierten prospektiven Kohortenstudie gesunder Freiwilliger mittleren Alters und ihrer Nachkommen untersuchen (Schmermund et al., 2002). Da es sich bei 1000BRAINS um eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie handelt, basierten die Ausschlusskriterien ausschließlich auf Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRT), d. h. ProbandInnen mit Koronarstents, Herzschrittmachern, chirurgischen Implantaten oder Prothesen am Rumpf oder Kopf sowie Klaustrophobie, neurochirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte, Tätowierungen oder Permanent Make-up. Relative Ausschlusskriterien waren darüber hinaus Zahnimplantate und -brücken. Die Gesamtstichprobe der ProbandInnen, die an 1000BRAINS teilnahmen, umfasste 1315 Personen.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zu HDL-, LDL-, Gesamtcholesterin- und Triglycerid-Blutspiegeln kam eine Gesamtkohorte von 1298 ProbandInnen im Lebensalter zwischen 18 und 87 Jahren in Frage. In einem nächsten Schritt wurden ProbandInnen aufgrund (i) unvollständiger MRT-Datensätze oder unplausibel abgeleiteter Oberflächendaten ($n = 188$), (ii) fehlender neuropsychologischer Daten ($n = 134$) und (iii) unvollständiger Daten zu verschiedenen Lebensstilfaktoren ($n = 78$) ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde ein weiterer Proband aufgrund einer unklaren Bewertung eines auffallend niedrigen HDL-Wertes von 5 mg/dl ausgeschlossen. Da dieser Wert außerhalb des klinisch beobachtbaren Bereichs lag, konnte nicht zuverlässig von einem plausiblen wahren Wert ausgegangen werden (Shahbaz et al., 2018).

Da es jedoch das Ziel war, eine für die Allgemeinbevölkerung möglichst repräsentative Population zu untersuchen, wurde beschlossen Extremwerte ($> \pm 3$ Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) vom Stichprobenmittelwert) einzubeziehen, solange sie in einem plausiblen, messbaren Bereich lagen. So zeigte sich für die Analyse der kortikalen Struktur eine endgültige Gesamtstichprobe von 897 ProbandInnen im Alter zwischen 18 und 85 Lebensjahren (Durchschnittsalter: 59 Jahre, 411 Frauen, 486 Männer) (siehe Tabelle 1). Diese Stichprobe wurde als die Hauptgruppe der Studie definiert. Darüber hinaus wurde eine zweite Untergruppe von 411 ProbandInnen ausgewählt, die ausschließlich ProbandInnen im Alter zwischen 56 und 85 Jahren (Durchschnittsalter: 67 Jahre, 192 Frauen, 219 Männer) umfasste. Dies geschah, weil andere zusätzliche Lebensstilfaktoren, wie der systolische Blutdruck und das metabolische Äquivalent der körperlichen Aktivität nur für diese ProbandInnen verfügbar

waren. Um sie als zusätzliche Kovariaten berücksichtigen zu können (siehe Kapitel 2.2.2) wurde diese Untergruppe der älteren ProbandInnen definiert.

Tabelle 1 Demografische Angaben

Demografische Daten		
Stichprobe	1000BRAINS	
	Hauptgruppe	Untergruppe
ProbandInnenanzahl	897	411
Alter (Jahre):		
<i>MW ± SD</i>	59,9 ± 13,5	67,1 ± 6,6
Median	62,2	66,9
Geschlecht:		
Weiblich	411	192
Männlich	486	219

Tabelle 1: Demografische Angaben zu der ProbandInnenanzahl, Geschlechterverteilung und dem Lebensalter in Jahren als Mittelwert (*MW*) ± *SD* und als Median. Abkürzungen: *MW*, Mittelwert; *SD*, Standardabweichung.

Gemäß der Deklaration von Helsinki und nach ausführlicher Aufklärung und Information wurde die schriftliche Zustimmung aller ProbandInnen zur Teilnahme an der 1000BRAINS-Studie auf der Grundlage des von der lokalen Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen (Deutschland) genehmigten Studienprotokolls eingeholt (Aktenzeichen: 11-4678 und 12-5199-BO).

2.2 Untersuchungsmaterialien

2.2.1 Blutparameter

Das Gesamtcholesterin, HDL, LDL und die Triglyceride wurden im Blut der ProbandInnen gemessen (Maßeinheit: mg/dl). Das Gesamtcholesterin ist, so die Hypothese dieser Arbeit, ein Blutlipid, welches mit einer schlechter erhaltenen Gehirnstruktur und Kognition in Verbindung gebracht wird. Ferner wurde das Non-HDL-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C) berechnet, das nur die Cholesterinfraktion aller atherogenen Lipoproteine (LDL, VLDL, triglyceridreiche Lipoproteine) umfasst und daher kein HDL-C enthält (Packard und Saito, 2004; Robinson, 2009). Auf diese Weise können die Effekte von Gesamtcholesterin, Non-HDL-C und HDL im ersten Schritt dieser Arbeit hinsichtlich der Analyse der kortikalen Struktur voneinander getrennt betrachtet werden, sodass für Non-HDL-C eine ähnliche Wirkung wie für das Gesamtcholesterin vermutet wurde.

2.2.2 Kovariaten: Faktoren des Lebensstils

Zusätzlich zu den Blutproben wurden Daten zu verschiedenen Faktoren des Lebensstils wie zum Raucherstatus (Anzahl der Zigaretten pro Tag), zum Bildungsstatus anhand der Internationalen Standardklassifikation des Bildungswesens (*international standard classification of education*, ISCED) (Schroedter et al., 2006), zum BMI (Maßeinheit: kg/m²), zum metabolischen Äquivalent der körperlichen Aktivität (*metabolic equivalent of task*, MET, Plural: METs; Maßeinheit: metabolischer Energieumsatz pro Woche) (Ainsworth et al., 1993) und systolischen Blutdruck (Maßeinheit: Millimeter-Quecksilbersäule (*Millimetre of mercury*, mmHg)) erfasst, die alle nachweislich Zusammenhänge hinsichtlich der individuellen Blutlipidkonzentrationen (Jacobsen und Thelle, 1988; Muga et al., 2019), der Gehirnstruktur (Karama et al., 2015; Gardener et al., 2018) und/oder der kognitiven Leistungsfähigkeit (Lipnicki et al., 2019; Zhou et al., 2021) aufzeigen.

Um die sportliche Aktivität der ProbandInnen pro Woche zu quantifizieren, wurde das MET verwendet, welches das Verhältnis des Energieumsatzes einer bestimmten Aktivität zu einem Standardruheumsatz beschreibt (Ainsworth et al., 2000). Der individuelle Energiestoffwechsel wurde so in Abhängigkeit von der sportlichen Aktivität der ProbandInnen als Multiplikationsfaktor des Ruheumsatzes (1 MET) berücksichtigt (Ainsworth et al., 2000).

Der Bildungsstatus wurde anhand der ISCED-Skala des *German Microdata Labs* mit Werten von 0 bis 10 angegeben, wobei höhere Werte einen höheren Bildungsstand widerspiegeln (10 steht für einen Dokortitel) (Schroedter et al., 2006) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Bildungsstufen der ISCED-Klassifikation des *German Microdata Lab*

ISCED-Bildungsstufe	Beispiel	Zahlenwert in dieser Arbeit
0	Elementarbereich Besuch einer Kindergarten-Einrichtung	0
1B	Kein Schul-/Berufsabschluss	1
1A	Primarbereich Schulbesuch (Klassen 1-4)	2
2B	Sekundarstufe I B Schulbesuch (Klassen 5-10)	3
2A	Sekundarstufe I A Realschulabschluss	4
3B	Sekundarstufe II B Abschluss einer Lehrausbildung	5
3A	Sekundarstufe II A Fach-/Hochschulreife UND kein beruflicher Abschluss	6
4A	Nicht-tertiäre Bildung nach dem Sekundarbereich Fach-/Hochschulreife UND Abschluss einer Lehrausbildung	7
5B	1. Stufe der tertiären Bildung (B) Fachschulabschluss	8
5A	1. Stufe der tertiären Bildung (A) Universitätsabschluss	9
6	2. Stufe der tertiären Bildung Promotion	10

Tabelle 2: ISCED-Bildungsstufen des *German Microdata Lab* mit beispielhaften Beschreibungen und den entsprechenden codierten Zahlenwerten in dieser Arbeit (Schroedter et al., 2006). Abkürzungen: ISCED, Internationale Standardklassifikation des Bildungswesens.

2.2.3 Neuropsychologische Leistungstests

Im Rahmen der 1000BRAINS-Studie wurden dreizehn verschiedene neuropsychologische Tests eingesetzt, um die kognitiven Leistungen der ProbandInnen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und Sprache zu bewerten (Caspers et al., 2014). Einzelne Leistungstests umfassten dabei verschiedene Parameter, die die unterschiedlichen kognitiven Leistungen spezifisch bewerteten, sodass die hier berichtete neuropsychologische Testbatterie insgesamt 34 Einzelparameter aufweist (siehe Tabelle 3) (Caspers et al., 2014). Da die kognitive Leistungsfähigkeit hinsichtlich verschiedener kognitiver Funktionen bereits im normalen Alterungsprozess Unterschiede aufzeigt und ebenfalls mit den Lipidspiegeln im Blut assoziiert ist, wurden die kognitiven Leistungstests in dieser Studie verwendet, um Lipid-assoziierte Unterschiede festzustellen und diese im Zusammenhang mit strukturellen Unterschieden des Gehirns betrachten zu können (Harada et al., 2013; An et al., 2019; Sanchez-Izquierdo und Fernandez-Ballesteros, 2021). Um ein dem Alter angemessenes Testen spezifischer kognitiver Funktionen zu ermöglichen, wurden zudem einige kognitive Tests speziell für ältere ProbandInnen ab dem 55. Lebensjahr, sowie für jüngere ProbandInnen bis maximal zum 55. Lebensjahr genutzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Neuropsychologische Leistungstests

Test (Referenz): Funktion		
Testbeschreibung	Parameter	Einheit, <i>spezifische Funktion</i>
Alters-Konzentrations-Test (AKT)* (Gatterer, 2008): Selektive Aufmerksamkeit		
Eine Zielfigur aus einer Reihe ähnlicher Figuren durchstreichen.	AKT_TRW	Zeit in Sekunden
	AKT_GRW	Gesamtzahl der Antworten (Korrekte + Falsche)
Benton-Test (BEN) (Benton et al., 2009): Figural episodisches Gedächtnis		
20 visuell geometrische Muster einprägen und abrufen.	BEN_RRW	Korrekte Lösungen
	BEN_FRW	Fehlersumme
Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW) (Lux et al., 2012): Verbal episodisches Gedächtnis		
Freier, direkter Abruf von 15 vorgelesenen Wortpaaren in fünf aufeinander folgenden Wiederholungen. Ein zusätzlicher, verzögerter Abruf erfolgt 30 Minuten später.	BKW_RWf1-5	Korrekte Antworten, freier Abruf, Wiederholungen 1-5
	BKW_RWfv	Korrekte Antworten, verzögerter Abruf, <i>Langzeitgedächtnis</i>
	BKW%	% Kumulative korrekte Antworten, freier Abruf, Wiederholungen 1-5

Boston Naming Test (BNT) (Morris et al., 1989): Verbale Sprachkompetenz		
Sprachliche Benennung von abgebildeten Objekten.	BNT_RT	Korrekte Lösungen, Gesamt
Corsi Block-Tapping (CBT) (Schellig, 1997): Visuell-räumliches Gedächtnis		
Auswahl einer festgelegten, aufsteigenden Block-sequenz in gleicher und umgekehrter Reihenfolge anhand von neun Blöcken.	CBT_RVW CBT_RRW	Blockspanne, vorwärts, <i>visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis</i> Blockspanne, rückwärts, <i>visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis</i>
D2-Revision (D2R)** (Brickenkamp et al., 2010): Selektive Aufmerksamkeit		
Durchstreichen so vieler Zielsymbole aus einer Reihe ähnlicher Symbole in 20 Sekunden für jede von insgesamt 14 Reihen.	D2R_BZORW_2_13 D2R_KLRRW_2_13 D2R_FP	Summe vervollständigter Objekte Summe korrekter Objekte Prozent falscher Objekte an allen vervollständigten Objekten
Fünf-Punkte-Test (FPT) (angelehnt an: Regard et al. (1982)): Exekutivfunktion (figurale Flüssigkeit)		
Zeichnen von so vielen verschiedenen Mustern ohne Wiederholungen wie möglich durch Verbinden von fünf Punkten.	FPT_RWD FPT_PD100	Korrekte Designs, <i>nonverbale Flüssigkeit</i> Prozentualer Anteil der Fehler (identische Muster)
Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT) (angelehnt an: Stroop (1935); Bäumlner (1985)): Exekutivfunktion		
Drei Aufgaben: (I) Vorlesen von Farbwörtern, (II) Benennen von Farben, (III) Benennen der Farbe in der ein Farbwort geschrieben ist ohne das Farbwort selbst zu lesen.	FWT_T1RW FWT_T2RW FWT_T3RW FWT_T3RW-T1RW	Zeit in Sekunden (I) Zeit in Sekunden (II) Zeit in Sekunden (III) Interferenzergebnis (Zeit in Sekunden (III-I)), <i>Anfälligkeit für Interferenz</i>
Leistungsprüfungssystem 50+ (LPS) (Sturm et al., 1993): Exekutivfunktion (Problemlösung)		
Ausstreichen von irregulären Figuren aus einer Reihe von regelmäßigen Figuren.	LPS_RRW	Korrekte Lösungen
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Aschenbrenner et al., 2000): Verbale Wortflüssigkeit		
Benennen von so vielen Wörtern wie möglich beginnend mit einem B, daraufhin wechselnd zwischen Initialbuchstaben G und R. Benennen von so vielen Wörtern wie möglich zugehörig zu einer bestimmten Kategorie, daraufhin wechselnd zwischen zwei Kategorien.	RWT_PB2RW RWT_PGR2RW RWT_SB2RW RWT_SSF2RW	Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben B, <i>phonemische Wortflüssigkeit</i> Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben G-R, <i>Exekutivfunktion (Konzeptwechsel)</i> Korrekte Antworten in zwei Minuten in der Kategorie "Beruf", <i>semantische Wortflüssigkeit</i> Korrekte Antworten in zwei Minuten in den Kategorien "Sport-Obst", <i>Exekutivfunktion (Konzeptwechsel)</i>

Trail-Making-Test (TMT) (Morris et al., 1989): Exekutivfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit		
Verbinden von Zahlen (wechselnd zwischen Zahlen und Buchstaben in Aufgabe B) in aufsteigender Reihenfolge.	TMT_ARW TMT_BRW TMT_BRW- TMT_ARW	Zeit (Sekunden) (Aufgabe A) Zeit (Sekunden) (Aufgabe B) Zeit in Sekunden (Aufgabe B – A), <i>Exekutivfunktion (Konzeptwechsel)</i>
Visual Patterns Test (VPT) (angelehnt an: Della Sala et al. (1997)): Visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis		
Reproduktion von Gitternetzen steigender Komplexität.	VPT_RW	Korrekte Lösungen
Zahlennachsprechen (ZNS) (Oswald und Fleischmann, 1999): Verbales Gedächtnis		
Wiederholen einer Zahlenreihenfolge vorwärts und rückwärts in zunehmender Länge.	ZNS_AVW ZNS_ARW	Korrekt wiederholte Zahlen (vorwärts), <i>Kurzzeitgedächtnis</i> Korrekt wiederholte Zahlen (rückwärts), <i>Arbeitsgedächtnis</i>

Tabelle 3: Neuropsychologische Leistungstests. Der Name des jeweiligen Tests mit der Testbeschreibung und die zugehörigen einzelnen Leistungsparameter mit der jeweiligen Einheit, sowie die entsprechende kognitive Funktion sind aufgeführt (Caspers et al., 2014). Sofern einzelne Leistungsparameter einer spezifischen kognitiven Leistung entsprechen, ist diese ebenfalls der Einheit folgend kursiv aufgeführt. Abkürzungen: AKT, Alters-Konzentrations-Test; BEN, Benton-Test; BKW, Bielefelder kategoriale Wortlisten; BNT, Boston *Naming* Test; CBT, Corsi *Block-Tapping*; D2R, D2-Revision; FPT, Fünf-Punkte-Test; FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test; LPS, Leistungsprüfungssystem 50+; RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest; TMT, *Trail-Making-Test*; VPT, *Visual Patterns Test*; ZNS, Zahlennachsprechen; *nur angewendet bei ProbandInnen ab dem 55. Lebensjahr; **nur angewendet bei ProbandInnen unter dem 55. Lebensjahr.

2.2.4 Bildgebende Daten

Die Bildgebungsdaten wurden mit einem 3-Tesla-Magnetresonanz (MR)-Scanner (Tim-TRIO, Siemens *Medical Systems*, Erlangen, Deutschland) erzeugt. Für die strukturellen Scans wurde eine dreidimensionale T1-gewichtete *magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo* Sequenz (176 Schichten, *repetition time* = 2,25 s, *echo time* = 3,03 ms, *inversion time* = 900 ms, *field of view* = 256 × 256 mm², *flip angle* = 9°, *voxel resolution* = 1 x 1 x 1 mm³) verwendet (Caspers et al., 2014). MR-Kontraindikationen sind oben im Detail aufgeführt.

2.3 Methoden

2.3.1 Oberflächenbasierte Analyse

2.3.1.1 *FreeSurfer*

Die Bestimmung der kortikalen Dicke und Oberfläche des Gehirns erfolgte mit der automatisierten oberflächenbasierten Pipeline der *FreeSurfer*-Software Version 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Die Software *FreeSurfer* ermöglicht es, MRT-Bilddaten

des Gehirns auf vielfältige Weisen zu analysieren und strukturelle Parameter anhand einer rekonstruierten kortikalen Oberfläche zu messen (Fischl und Dale, 2000; Fischl, 2012). Im Rahmen dieser Arbeit wurde mithilfe von *FreeSurfer* eine oberflächenbasierte Analyse zum Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Oberfläche und Blutlipiden durchgeführt.

2.3.1.2 Vorverarbeitung der Bilddaten und kortikale Oberflächenrekonstruktion

Um eine oberflächenbasierte Analyse zu ermöglichen, wurden durch Eingabe des *FreeSurfer*-Befehls „*recon-all*“ zunächst alle T1-gewichteten MRT-Datensätze über die automatisierte *FreeSurfer*-Pipeline vorverarbeitet und schließlich eine Oberflächenrekonstruktion durchgeführt (Dale et al., 1999). Die Vorverarbeitung der MRT-Daten umfasste dabei eine Vielzahl an Prozessen wie unter anderem eine Bewegungskorrektur, eine Intensitätsnormalisierung und eine Talairach-Registrierung (Dale et al., 1999). Weiterhin erfolgte die Entfernung von Nicht-Hirngewebe wie Schädelknochen, Hirnhäuten oder Flüssigkeit („*skull-stripping*“) und eine Segmentierung des Gehirns in weiße Substanz, Kortex und subkortikale Strukturen (Dale et al., 1999). Mithilfe des Befehls „*recon-all*“ wurde weiterhin aus den MRT-Bildern, die aus benachbarten Voxeln und somit Datenpunkten in einem dreidimensionalen Raum bestehen, eine zweidimensionale Oberfläche rekonstruiert (Höhne et al., 1990; Dale et al., 1999). Hierzu wurde die Schnittstelle zwischen weißer und grauer Substanz auf der Grundlage des größten Intensitätsgradienten benachbarter Voxel bestimmt (Dale et al., 1999; Fischl und Dale, 2000). Anhand des Intensitätsgradienten an der Grenzfläche zwischen weißer und grauer Substanz wurde die Oberfläche der weißen Substanz als ein Mosaik aus zu Dreiecken verbundenen Punkten „*Vertices*“ (Singular: *Vertex*) dargestellt (Dale et al., 1999; Fischl und Dale, 2000). Diese Oberfläche der weißen Substanz wurde dann so weit nach außen verformt, bis sie den Intensitätsgradienten (Grenzfläche) zwischen der grauen Substanz und dem Liquor erreichte, der die piale Oberfläche widerspiegelt (Dale et al., 1999; Fischl und Dale, 2000). Die piale Oberfläche enthält 150.000 solcher *Vertices* pro Hemisphäre (Dale et al., 1999; Schaer et al., 2012). Die kortikale Dicke (in mm) konnte schließlich als der kürzeste Abstand zwischen einem *Vertex* auf der Oberfläche, die die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz darstellt, und dem entsprechenden *Vertex* auf der pialen Oberfläche bestimmt werden (Fischl und Dale, 2000). Die Fläche der kortikalen Oberfläche konnte weiterhin anhand der Anzahl der *Vertices* sowie der mm² bestimmt werden. Mit dieser Pipeline wurden die kortikale Dicke und die kortikale Oberfläche für alle ProbandInnen in der rechten und linken Hemisphäre des Gehirns bestimmt. Um eine Vergleichbarkeit innerhalb der untersuchten Gruppe zu ermöglichen, durchlief die rekonstruierte Oberfläche des Gehirns aller

ProbandInnen zusätzlich einen Oberflächenregistrierungsprozess innerhalb der *FreeSurfer*-Pipeline (Fischl et al., 1999a; Fischl et al., 1999b). Hierzu wurde die kortikale Oberfläche zu einer Kugel verformt und auf ein Durchschnitts-Gehirn (*fsaverage*) normiert (Fischl et al., 1999a). *fsaverage* stellt dabei eine repräsentative Vorlage der kortikalen Oberfläche dar, welche von *FreeSurfer* anhand einer Gruppe von 40 ProbandInnen erstellt worden ist (Fischl et al., 1999b). Durch den Oberflächenregistrierungsprozess wurde die individuelle kortikale Oberfläche aller ProbandInnen entlang ihrer Sulci und Gyri anhand *fsaverage* ausgerichtet und anschließend parzelliert (Fischl et al., 1999a; Desikan et al., 2006). Die Parzellierung erfolgte mithilfe eines probabilistischen Atlases, welcher die Großhirnrinde hinsichtlich ihrer gyralen und sulkalen Struktur in 34 kortikale Regionen in jeder Hemisphäre einteilte (Desikan et al., 2006). Die gesamte *FreeSurfer*-Pipeline stellte einen automatisierten Prozess dar. Die Oberflächenrekonstruktionen wurden stichprobenartig und visuell auf Fehler überprüft.

2.3.2 Statistische Analysen

Alle statistischen Auswertungen, mit Ausnahme der *Whole-brain* Gruppen-Analyse (siehe Kapitel 2.3.2.2), erfolgten mithilfe von SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) Version 26 von IBM (*International Business Machines Corporation*) (<https://www.ibm.com/products/spss-statistics>).

2.3.2.1 Explorative Datenanalysen

Es wurden zur Charakterisierung der Haupt- und älteren Untergruppe anhand von explorativen Datenanalysen die Mittelwerte \pm SD für die verschiedenen Kovariaten, die Blutlipide und die mittlere kortikale Dicke der rechten und linken Hemisphäre jeweils für beide Gruppen, sowie nach Geschlecht aufgeteilt berechnet. Weiterhin erfolgte durch eine visuelle Inspektion der Histogramme die Prüfung auf Normalverteilung der einzelnen Variablen. Dies wurde zusätzlich für die neuropsychologischen Testungen durchgeführt. Im Falle von schief verteilten Daten wurde eine Logarithmisierung anhand des natürlichen Logarithmus (*ln*) oder die statistische Auswertung mittels nichtparametrischer Testungen oder Bootstrapping-Verfahren (siehe Kapitel 2.3.2.4 und 2.3.2.6) vorgenommen, welche keine Normalverteilung der Daten voraussetzen (Gibbons und Fielden, 1993; Mooney et al., 1993).

2.3.2.2 *Whole-brain* Gruppen-Analyse

2.3.2.2.1 Analyse des Zusammenhangs zwischen Blutlipiden und kortikaler Struktur

Innerhalb von *FreeSurfer* wurde die grafische Benutzeroberfläche Qdec (*Query, Design, Estimate, Contrast*) verwendet, um die Beziehungen zwischen den einzelnen strukturellen Oberflächenparametern (kortikale Dicke und Oberfläche) und den Blutlipidwerten (Triglyceride, HDL, LDL, Gesamtcholesterin, Non-HDL-C) explorativ zu untersuchen (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysisV6.0>). Hierzu wurden allgemeine lineare Modelle verwendet, um den Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke sowie der kortikalen Oberfläche und den einzelnen Blutlipidparametern an jedem Vertex des kortikalen Mantels zu analysieren. Im Analyse-Design wurden die einzelnen Blutlipide als Prädiktor definiert, während die kortikale Dicke bzw. die kortikale Oberfläche jeweils als abhängige Variablen eingeführt wurden. Das Geschlecht wurde als fixer Faktor definiert und das Alter sowie die weiteren Lebensstilvariablen als mögliche Störfaktoren, welche schrittweise in die Analyse aufgenommen wurden (siehe Kapitel 2.3.2.2.2). Alle Analysen wurden im *fsaverage*-Raum berechnet, um kortikale Regionen zu identifizieren, die eine signifikante Beziehung zwischen dem Prädiktor und Clustern der vertex-weisen kortikalen Dicke oder kortikalen Oberfläche aufwiesen (Fischl et al., 1999b; Fischl, 2012). Haupteffekte wurden analysiert, um zu überprüfen, ob sich die Beziehung zwischen dem Prädiktor und Clustern der vertex-weisen kortikalen Dicke oder kortikalen Oberfläche von null unterscheidet. Zusätzlich wurde anhand von Interaktionseffekten untersucht, ob sich diese Beziehung auch zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Signifikante Ergebnisse wurden bei einer Wahrscheinlichkeit (*probability, p*) unter dem Signifikanzniveau (α) von 0,05 (5 %) erzielt. Die Analysen wurden mit einer Glättung von 10 mm Halbwertsbreite (*full-width at half-maximum, FWHM*) durchgeführt und für multiple Vergleiche nach der Monte-Carlo-Z-Simulation bei einer vertex-weisen Cluster-Schwelle von $p < 0,05$ korrigiert (Hagler et al., 2006). Die explorativen, vertex-weisen Analysen wurden für beide Hemisphären sowohl in der Haupt- als auch in der älteren Untergruppe durchgeführt und Haupt- sowie Interaktionseffekte der einzelnen Blutlipide auf die kortikale Dicke und die kortikale Oberfläche untersucht.

2.3.2.2.2 Schrittweiser Einbezug von Kovariaten

Alle Analysen der Haupteffekte zwischen einzelnen Blutlipiden und strukturellen Oberflächenparametern wurden für die Kovariaten Alter und Geschlecht korrigiert, während die Interaktionseffekte zunächst nur für das Alter korrigiert wurden. Anschließend wurden die anderen Kovariaten (Anzahl der Zigaretten pro Tag, Bildung, BMI, METs, systolischer

Blutdruck) schrittweise in das lineare Modell aufgenommen, um zu prüfen, ob die beobachteten Korrelationen bestehen blieben. Die identifizierten Regionen wurden dann einer anatomischen Struktur nach dem Desikan-Killiany-Atlas zugeordnet (Desikan et al., 2006).

In einem nächsten Schritt wurden für diese identifizierten Regionen über die Kommandozeile von *FreeSurfer* die individuelle mittlere kortikale Dicke und Fläche extrahiert. Zu diesem Zweck wurde zunächst mit dem Befehl "*mri_annotation2label*" die spezifische Lokalisation der signifikanten Korrelation aus dem *fsaverage*-Raum abgespeichert und mit dem Befehl "*mri_label2label*" in den nativen Raum der einzelnen ProbandInnen transformiert. Anschließend wurden mit dem Befehl "*mri_segstats*" die mittleren Werte für die kortikale Dicke und Fläche der signifikanten Regionen für alle einzelnen ProbandInnen extrahiert und mit dem Befehl "*mri_stats2table*" in einer Excel-Tabelle aufgeführt.

2.3.2.3 Multiple lineare Regressionsanalysen

Die extrahierten mittleren Werte für die kortikale Dicke und Oberfläche der signifikanten Regionen aus den *FreeSurfer*-Analysen wurden in SPSS importiert, sodass mittels linearer Regressionsanalysen partielle Regressionsdiagramme aller signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen Blutlipiden und den kortikalen Parametern berechnet werden konnten. Die multiple lineare Regression ermöglicht als statistisches Verfahren die Berechnung des Effektes verschiedener unabhängiger Variablen (Prädiktoren) auf eine abhängige Variable und somit die Schätzung einer Vorhersage der abhängigen Variable durch die einzelnen Prädiktoren (Aiken et al., 2003). Es wurden lineare Regressionsanalysen berechnet, um die signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Blutlipiden und den kortikalen Parametern aus den *FreeSurfer*-Analysen näher zu beschreiben und partielle Regressionsdiagramme zu erzeugen. Hierzu wurde der jeweilige kortikale Parameter als abhängige Variable und das jeweilige Blutlipid sowie die schrittweise hinzugefügten Kovariaten aus der *FreeSurfer*-Analyse als Prädiktoren definiert. Dabei wurde für die Haupteffekte das Alter und das Geschlecht als Prädiktoren definiert sowie die schrittweise hinzugefügten Kovariaten, für die sich der Zusammenhang noch als signifikant erwies. Im Falle eines Interaktionseffektes wurde eine lineare Regressionsanalyse für beide Geschlechter getrennt berechnet unter Berücksichtigung des Alters und der schrittweise hinzugefügten Kovariaten als Prädiktoren.

Darüber hinaus ist zu betonen, dass die Blutspiegel der verschiedenen Lipide als Teil einer regulierten Lipidhomöostase auch bekanntermaßen miteinander korrelieren (Autokorrelationen) und somit einander beeinflussende Faktoren darstellen (Iribarren et al., 1996; Leroux et al., 2000; Tremblay et al., 2007). Um diesen möglichen Störeinfluss auf den

jeweils untersuchten Parameter (z. B. HDL) auszuschließen, wurden in einem nächsten Schritt auch die übrigen Blutlipide (z. B. Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL) als Prädiktoren in die lineare Regression einbezogen. Auf diese Weise wurden alle linearen Regressionen zwischen dem interessierenden Parameter (z. B. HDL) und den mittleren kortikalen Dicken und kortikalen Oberflächen der aus *FreeSurfer* extrahierten Regionen erneut berechnet.

Signifikante Ergebnisse wurden bei $p < 0,05$ erzielt. Die F-Statistik (F) der linearen Regression wurde genutzt, um zu beurteilen wie gut die Gesamtvorhersage durch das Regressionsmodell war (Su et al., 2012). Das Bestimmtheitsmaß (R^2) wurde berechnet, um darzustellen, wie viel Varianzaufklärung der abhängigen Variable durch das Modell geleistet wird (Su et al., 2012). Da R^2 mit der Anzahl an Prädiktoren ansteigt, wurde ebenfalls das korrigierte R^2 berechnet (Cleff, 2008). Unstandardisierte Regressionskoeffizienten (B) wurden berechnet, um die durchschnittliche Änderung der abhängigen Variable bei Änderung des jeweiligen Prädiktors um eine Einheit darzustellen (Kuckartz et al., 2013). Standardisierte Regressionskoeffizienten (β) wurden berechnet, um die Effekte unabhängig von den Einheiten der Prädiktoren vergleichbar zu machen (Kuckartz et al., 2013). Ob ein einzelner Prädiktor einen signifikanten Effekt auf die abhängige Variable zeigte, wurde anhand von T-Tests geprüft (Toutenburg et al., 2006). Die Nullhypothese besagte, dass kein Effekt zwischen Prädiktor und abhängiger Variable besteht und wurde bei $p < 0,05$ verworfen (Toutenburg et al., 2006). Für alle linearen Regressionsanalysen wurden partielle Regressionsdiagramme zwischen dem interessierenden Blutlipid und der abhängigen Variable erzeugt, die den Zusammenhang beider Variablen ohne den Einfluss der anderen Prädiktoren darstellten. Die Streudiagramme repräsentierten dabei die Residuen beider Variablen, welche die Differenz zwischen einem geschätzten und einem wahren Wert entlang der Regressionsgerade darstellten (Hayes und Cai, 2007).

2.3.2.4 Korrelationsanalyse zwischen kortikalen Parametern und kognitiven Funktionen

In einem nächsten Schritt wurden die Zusammenhänge zwischen den kortikalen Parametern innerhalb der Regionen, die in der *FreeSurfer*-Analyse eine Signifikanz aufwiesen, und der kognitiven Leistung untersucht. Dazu wurden die extrahierten individuellen mittleren kortikalen Dicken und kortikalen Flächen aus diesen Regionen mit den beschriebenen neuropsychologischen Tests innerhalb der jeweiligen Haupt- oder älteren Untergruppe korreliert. Dies geschah unter Verwendung partieller Spearman-Korrelationen, wobei jede Korrelation um die jeweiligen spezifischen Kovariaten aus der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse korrigiert wurde. Im Falle eines Interaktionseffektes wurde die Beziehung zwischen

den kortikalen Parametern der signifikanten Region und kognitiven Leistungen geschlechtsspezifisch analysiert. Es wurden die partiellen Spearman-Korrelationen als nichtparametrischer Test gewählt, da diese robuster gegenüber kleinen Verletzungen der Normalverteilung und Ausreißern sind (Shi und Conrad, 2009). Unter der Kontrolle der jeweiligen Kovariaten konnte so jede Korrelation zwischen kortikalem Oberflächenparameter der spezifischen Regionen und kognitiven Ergebnissen mittels eines Korrelationskoeffizient (r) geschätzt werden. Die Nullhypothese, dass eine Korrelation von null besteht, wurde bei $p < 0,05$ abgelehnt. Da die neuropsychologische Testbatterie 13 einzelne Leistungstests beinhaltete, wurde zusätzlich ein Benjamini-Hochberg-Verfahren mit einer Falschentdeckungsrate von 5 % angewendet, um die Falsch-Positiv-Rate durch das mehrfache Testen zu verringern (Benjamini und Hochberg, 1995).

2.3.2.5 Korrelationsanalyse zwischen Blutlipidparametern und kognitiven Funktionen

Die einzelnen Blutlipidparameter (Triglyceride, HDL, LDL, Gesamtcholesterin) wurden über partielle Spearman-Korrelationen mit den Leistungen in den neuropsychologischen Tests zur Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Sprachfähigkeit und Gedächtnisfunktion korreliert. Die Korrekturen wurden entsprechend den in jeder Gruppe verfügbaren Kovariaten vorgenommen, d. h. für Alter, Geschlecht, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Bildung und BMI in der Hauptgruppe und zusätzlich für METs und systolischen Blutdruck in der älteren Untergruppe. Als eine ergänzende Analyse wurden zusätzlich alle andere Blutlipide (z. B.: HDL, LDL, Gesamtcholesterin) mit Ausnahme des jeweiligen untersuchten Blutlipids (z. B. Triglyceride) als Kovariate berücksichtigt. Signifikante Ergebnisse wurden bei $p < 0,05$ erzielt. Auch hier wurde das Benjamini-Hochberg-Verfahren mit einer Falschentdeckungsrate von 5 % angewendet (Benjamini und Hochberg, 1995).

2.3.2.6 Mediationsanalysen

Um mögliche Ergebnisse der *FreeSurfer*- und Kognitionsanalysen zu integrieren und ein besseres Verständnis über die Beziehungen zwischen den verschiedenen Blutlipiden, der Gehirnstruktur und Kognition zu entwickeln, wurden in der vorliegenden Arbeit Mediationsanalysen berechnet. Anhand dieser wurde überprüft, ob die Beziehung zwischen den individuellen Blutlipiden und den kognitiven Leistungsergebnissen durch Unterschiede in den kortikalen Oberflächenparametern vermittelt wird.

Im Allgemeinen werden bei Mediationsanalysen die Kausalkette und somit die Effekte zwischen verschiedenen Variablen geprüft, für welche ein zeitlicher Ablauf theoretisch angenommen wird, welcher eine Ursache vor einer Wirkung beschreibt (Baron und Kenny, 1986). Ist die Beziehung zwischen einer abhängigen Variable (Y) und einer unabhängigen Variable (X) signifikant, mag man zunächst annehmen, dass das Ergebnis der ersten Variable durch die andere bestimmt sein könnte (MacKinnon et al., 2007). Die Mediation geht jedoch davon aus, dass diese Beziehung wesentlich komplexer ist und erst durch eine dritte, vermittelnde Variable (Mediator, M) zustande kommt (Baron und Kenny, 1986). Das einfachste Mediationsmodell sieht dabei vor, dass die unabhängige Variable auf den Mediator wirkt und dieser wiederum Einfluss auf die abhängige Variable ausüben könnte, sodass auf diese Weise der Effekt zwischen unabhängiger und abhängiger Variable durch die Mediatorvariable vermittelt wird (Baron und Kenny, 1986; MacKinnon et al., 2007).

Zur Durchführung von Mediationsanalysen wurde das von Hayes in SPSS implementierte Makro "PROCESS" (Version 3.4.1) verwendet (Hayes, 2017). PROCESS nutzt lineare Regressionsanalysen anhand derer die unstandardisierten Koeffizienten des totalen (c), direkten (c') und indirekten Pfades (ab) im Mediationsmodell bestimmt werden (Hayes, 2017). Jeder Pfad beschreibt dabei die Beziehung zwischen den beiden Variablen zwischen denen er verläuft und gibt an, inwieweit sie signifikant miteinander korreliert sind (siehe Abb. 1) (MacKinnon et al., 2007; Hayes, 2017).

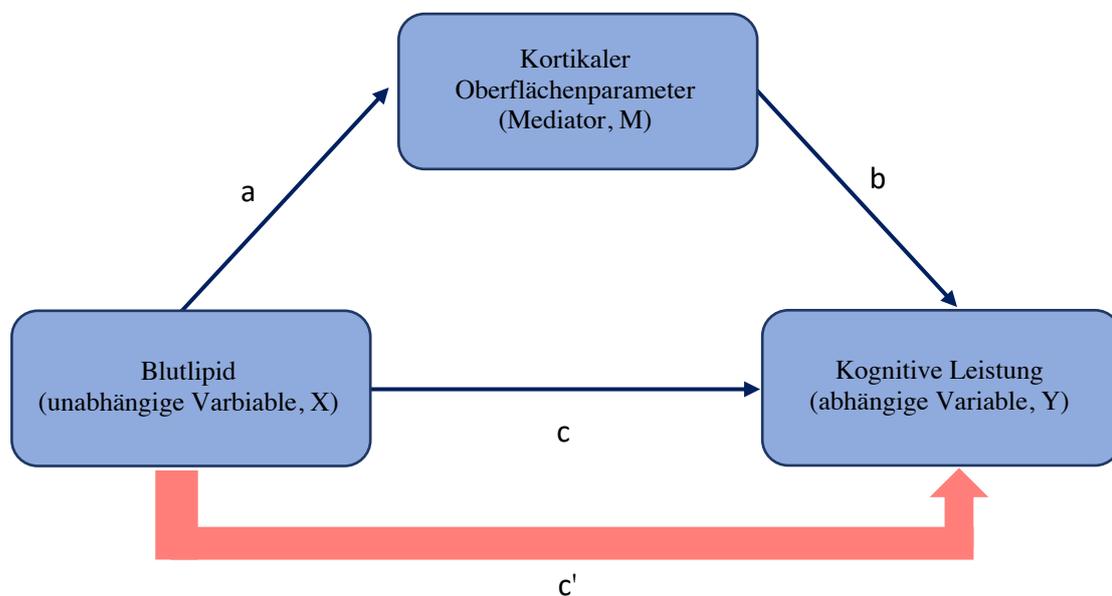


Abb. 1: Einfaches Mediationsmodell. Dargestellt ist ein einfaches Mediationsmodell, welches als Grundlage der berechneten Mediationsanalysen mit dem jeweiligen Blutlipid als unabhängige Variable (X), der kognitiven Leistung als abhängige Variable (Y) und dem kortikalen Oberflächenparameter als Mediator (M) verwendet wurde. Die Pfadpfeile zwischen den Variablen stellen den indirekten Effekt von X auf Y über M (ab), den totalen Effekt von X auf Y ohne Berücksichtigung von M im Modell (c), sowie den direkten Effekt von X auf Y unter

Berücksichtigung von M im Modell (c') dar (Baron und Kenny, 1986; Hayes, 2017). Abkürzungen: a, Effekt der unabhängigen Variable auf den Mediator; b, Effekt des Mediators auf die abhängige Variable; c, totaler Effekt; c', direkter Effekt; M, Mediator; X, unabhängige Variable; Y, abhängige Variable.

Der totale Effekt (c) bezeichnet dabei die Beziehung zwischen der unabhängigen und abhängigen Variable, wenn der Mediator in der Analyse nicht berücksichtigt wird (Hayes, 2017). Der Pfad ab beschreiben den indirekten Effekt, der sich aus den Effekten der unabhängigen Variable auf den Mediator (a) und des Mediators auf die abhängige Variable (b) zusammensetzt und stellt bei Signifikanz den eigentlichen Mediationseffekt dar (Baron und Kenny, 1986; Hayes, 2017). Unter Berücksichtigung des Mediators zeigt sich schließlich der direkte Effekt (c') von der unabhängigen auf die abhängige Variable (Hayes, 2017). Ist c' statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) lässt sich eine vollständige Mediation feststellen, andernfalls nur eine partielle (MacKinnon et al., 2007).

Zur Ergänzung der Hauptanalysen dieser Arbeit wurden explorative, einfache Mediationsanalysen (Modell 4) in PROCESS berechnet, indem zusätzlich geprüft wurde, ob die einzelnen Blutlipide (unabhängige Variable, X) die kognitive Leistung (abhängige Variable, Y) vorhersagen und ob dieser direkte Pfad (c') durch die kortikalen Oberflächenparameter als Mediator (M) vermittelt wird (Hayes, 2017). Dieses Modell wurde nur angewandt, wenn (I) ein Blutlipid eine signifikante Assoziation zu Oberflächenparametern einer bestimmten kortikalen Region aufwies UND (II) dieselben Oberflächenparameter dieser bestimmten kortikalen Region eine signifikante Assoziation zur neuropsychologischen Leistung aufwiesen UND (III) das jeweilige Blutlipid ebenfalls eine signifikante Assoziation mit derselben neuropsychologischen Leistung aufwies. Die für das Modell berücksichtigten partiellen Korrelationen wurden alle gemäß der jeweiligen *FreeSurfer*-Analyse korrigiert. Waren die Bedingungen (I) und (II) gegeben, wurden ergänzende partielle Spearman-Korrelationen zwischen dem jeweiligen Blutlipid-Parameter und dem jeweiligen neuropsychologischen Parameter berechnet, sofern die der signifikanten Region zugrunde liegende *FreeSurfer*-Analyse nicht auf einer maximalen Korrektur für alle Kovariate in der Haupt- oder älteren Untergruppe basierte. Das Modell einer jeden Mediationsanalyse wurde um die jeweiligen spezifischen Kovariaten aus der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse korrigiert und ergänzend einer Korrektur für alle in der jeweiligen Gruppe vorhandenen Kovariaten unterzogen. Anhand des Breusch-Pagan-Tests wurde auf Heteroskedastizität geprüft, d. h. eine zunehmende oder abnehmende Streuung der Residuen (Breusch und Pagan, 1979; Hayes und Cai, 2007). Wenn dieser Test signifikant war ($p < 0,05$), wurde die Nullhypothese der Homoskedastizität verworfen und Heteroskedastizität angenommen (Breusch und Pagan, 1979; Hayes und Cai, 2007). Um in diesen Fällen Verzerrungen der Standardfehler und p -Werte zu

vermeiden, wurde eine Parameterschätzung mit robusten Standardfehlern unter Verwendung des Heteroskedastizitäts-robusten (*heteroskedasticity-consistent*, HC) Standardfehlers HC3 in die Mediationsanalyse integriert (Hayes und Cai, 2007; Hayes, 2017). Signifikante Ergebnisse der Mediationsanalysen wurden bei $p < 0,05$ erzielt. Zur Bewertung der Signifikanz des indirekten Effektes wurden Interferenzstatistiken und 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) anhand des Bootstrapping-Verfahrens mit 5000 Wiederholungen berechnet (Hayes, 2017). Bootstrapping stellt ein statistisches Verfahren dar, welches aus einer Grundgesamtheit erneute Stichproben mit Zurücklegen zieht und anhand dieser die Berechnung verschiedener statistischer Werte sowie eine robuste Schätzung der Verteilung von Parametern ermöglicht (Mooney et al., 1993; Mackinnon et al., 2004). Signifikante Effekte wurden angegeben, wenn der Wert null außerhalb des Konfidenzintervalls lag (Hayes, 2017).

3 Ergebnisse

3.1 Merkmale des ProbandInnenkollektivs

Studienmerkmale der Hauptgruppe ($n = 897$) und älteren Untergruppe ($n = 411$) sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Daten zum systolischen Blutdruck und den METs lagen nur für die ältere Untergruppe vor, sodass diese nicht für die Hauptgruppe angegeben wurden. Das durchschnittliche Lebensalter in der Hauptgruppe lag bei 59,9 Jahren mit einer SD von $\pm 13,5$ Jahren und in der älteren Untergruppe bei 67,1 Jahren mit einer SD von $\pm 6,6$ Jahren. Die Mittelwerte \pm SD für alle Kovariaten, Blutlipide und die mittlere kortikale Dicke der rechten und linken Hemisphäre sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Die visuelle Inspektion der Histogramme ergab, dass LDL, HDL, Gesamtcholesterin, Non-HDL-C, die mittleren kortikalen Dicken, der BMI und der systolische Blutdruck in beiden Gruppen annähernd normalverteilt waren. Die Triglyceridwerte der ProbandInnen wurden als rechtsschief identifiziert (Schiefe = 3,054). In diesem Fall wurde eine Logarithmisierung in SPSS durchgeführt und alle weiteren statistischen Auswertungen mit den logarithmisierten Triglycerid-Daten berechnet. Die übrigen Kovariaten waren ebenfalls nicht normalverteilt. Auf eine Transformation dieser Daten wurde aufgrund ihrer Definition als Kovariate verzichtet. Ebenfalls waren die neuropsychologischen Daten nicht normalverteilt. In diesem Fall wurde ebenfalls auf eine Transformation der Daten verzichtet und weitere Analysen dieser Daten über nichtparametrische Testungen durchgeführt.

Tabelle 4 Merkmale des ProbandInnenkollektivs						
	Hauptgruppe			Ältere Untergruppe		
	Gesamt <i>(n = 897)</i>	Männer <i>(n = 486)</i>	Frauen <i>(n = 411)</i>	Gesamt <i>(n = 411)</i>	Männer <i>(n = 219)</i>	Frauen <i>(n = 192)</i>
ProbandInnen, Anzahl						
Alter, Jahre	59,9 ± 13,5	59,7 ± 14,2	60,1 ± 12,7	67,1 ± 6,6	67,5 ± 6,6	66,7 ± 6,6
Zigaretten pro Tag, Anzahl	1,80 ± 5,34	1,70 ± 5,26	1,92 ± 5,44	1,70 ± 5,41	1,40 ± 4,50	2,04 ± 5,85
ISCED	6,85 ± 1,91	7,27 ± 1,83	6,34 ± 1,88	6,43 ± 1,95	6,97 ± 1,93	5,82 ± 1,80
BMI, kg/m ²	26,79 ± 4,24	27,15 ± 3,78	26,36 ± 4,70	27,48 ± 4,13	27,50 ± 3,47	27,47 ± 4,79
Metabolisches Äquivalent körperlicher Arbeit, METs	* *	* *	* *	12,61 ± 20,41	13,31 ± 19,50	11,82 ± 21,43
Systolischer Blutdruck, mmHg	* *	* *	* *	128,50 ± 17,92	130,49 ± 17,64	126,23 ± 18,00
Triglyceride, mg/dl	122,31 ± 74,84	129,50 ± 71,15	113,81 ± 78,23	129,52 ± 79,78	133,06 ± 69,69	125,49 ± 89,94
Gesamtcholesterin, mg/dl	212,51 ± 40,16	204,16 ± 37,91	222,38 ± 40,56	218,44 ± 39,02	209,58 ± 36,51	228,54 ± 39,41
HDL, mg/dl	61,88 ± 17,05	54,47 ± 13,62	70,64 ± 16,54	62,48 ± 16,54	55,87 ± 14,12	70,02 ± 15,88
LDL, mg/dl	128,48 ± 34,47	127,45 ± 33,72	129,70 ± 35,32	131,40 ± 32,94	129,17 ± 32,00	133,95 ± 33,88
Non-HDL-C, mg/dl	150,63 ± 37,81	149,69 ± 35,53	151,74 ± 40,35	155,96 ± 35,97	153,71 ± 33,40	158,52 ± 38,62
Mittlere kortikale Dicke, rh, mm	2,44 ± 0,11	2,44 ± 0,11	2,45 ± 0,11	2,41 ± 0,10	2,41 ± 0,10	2,42 ± 0,10
Mittlere kortikale Dicke, lh, mm	2,46 ± 0,11	2,45 ± 0,11	2,46 ± 0,11	2,42 ± 0,10	2,41 ± 0,10	2,43 ± 0,10

Tabelle 4 – Merkmale des ProbandInnenkollektivs. Dargestellt sind jeweils der Mittelwert (*MW*) ± Standardabweichung (*SD*) für alle Kovariaten, Blutlipide und die mittlere kortikale Dicke der rechten und linken Hemisphäre in der gesamten Haupt- und älteren Untergruppe, sowie nach Geschlechtern aufgeteilt. * = nicht verfügbar. Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; HDL, *High-density Lipoprotein*; ISCED, Internationale Standardklassifikation des Bildungswesens; LDL, *Low-density Lipoprotein*; lh, linke Hemisphäre; METs, Metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; mmHg, Millimeter-Quecksilbersäule; *n*, ProbandInnenanzahl; Non-HDL-C, Nicht-HDL-Cholesterin; rh, rechte Hemisphäre.

3.2 Zusammenhang zwischen Blutlipidwerten und Oberflächenparametern

Im Rahmen der explorativen Korrelationsanalysen unter Verwendung von Qdec in *FreeSurfer* wurden mehrere kortikale Regionen identifiziert, innerhalb derer sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den spezifisch untersuchten Blutlipiden und Oberflächenparametern aufzeigte. Korrelationen, die sich nach schrittweiser Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren und nach Korrektur für Mehrfachvergleiche mittels Monte-Carlo-Korrektur noch als signifikant erwiesen ($p < 0,05$), sind in den folgenden Kapiteln zusammen mit den dazugehörigen, über lineare Regressionsanalysen berechneten, partiellen Regressionsdiagrammen und -statistiken für jedes Blutlipid getrennt aufgeführt.

Als eine ergänzende Analyse wurden zusätzlich alle anderen Blutlipide (z. B.: HDL, LDL, Gesamtcholesterin) mit Ausnahme des in der spezifischen Qdec-Analyse verwendeten Blutlipids (z. B. Triglyceride) im Rahmen einer linearen Regressionsanalyse als Störfaktoren berücksichtigt (siehe Kapitel 2.3.2.3).

3.2.1 Analyse der kortikalen Dicke mit *FreeSurfer*

3.2.1.1 Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und Triglyceriden

In der Hauptgruppe von 897 ProbandInnen zeigten sich generell negative Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke spezifischer Regionen und den Triglycerid-Blutspiegeln, sodass höhere Triglyceridwerte mit einer geringeren kortikalen Dicke assoziiert waren (siehe Abb. 2). In der rechten Hemisphäre wurde dies innerhalb der Region des rechten Sulcus temporalis superior (*superior temporal sulcus*, STS) bis zum Gyrus temporalis medius (*middle temporal gyrus*, MTG) ($p < 0,001$), sowie innerhalb des Sulcus temporalis inferior (*inferior temporal sulcus*, ITS) ($p = 0,022$) beobachtet. Diese signifikanten Assoziationen wurden bei einer Korrektur für die Störfaktoren Alter, Geschlecht, Anzahl der Zigaretten pro Tag und Bildung gefunden, waren jedoch nicht mehr signifikant, nachdem der BMI als zusätzlicher Störfaktor hinzugefügt wurde. Für die linke Hemisphäre zeigte sich ein Zusammenhang zwischen höheren Triglyceridwerten und einer geringeren kortikalen Dicke innerhalb des Gyrus temporalis superior (*superior temporal gyrus*, STG) ($p = 0,043$) unter der Berücksichtigung einer Korrektur für die Störfaktoren Alter, Geschlecht, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Bildung und BMI.

In der älteren Untergruppe mit 411 ProbandInnen korrelierten höhere Triglyceridwerte ebenfalls negativ mit der kortikalen Dicke innerhalb des linken Polus temporalis ($p = 0,008$),

der bilateralen unteren parazentralen Regionen (p (links) = 0,005; p (rechts) < 0,001), des linken STS bis zum MTG (p < 0,001), des rechten STS (p < 0,001) und ITS (p < 0,001) sowie des rechten Gyrus frontalis superior (*superior frontal gyrus*, SFG) (p = 0,048) (siehe Abb. 3). Alle diese Assoziationen überlebten eine Korrektur für alle Störfaktoren: Alter, Geschlecht, Anzahl der Zigaretten pro Tag, BMI, METs und systolischer Blutdruck.

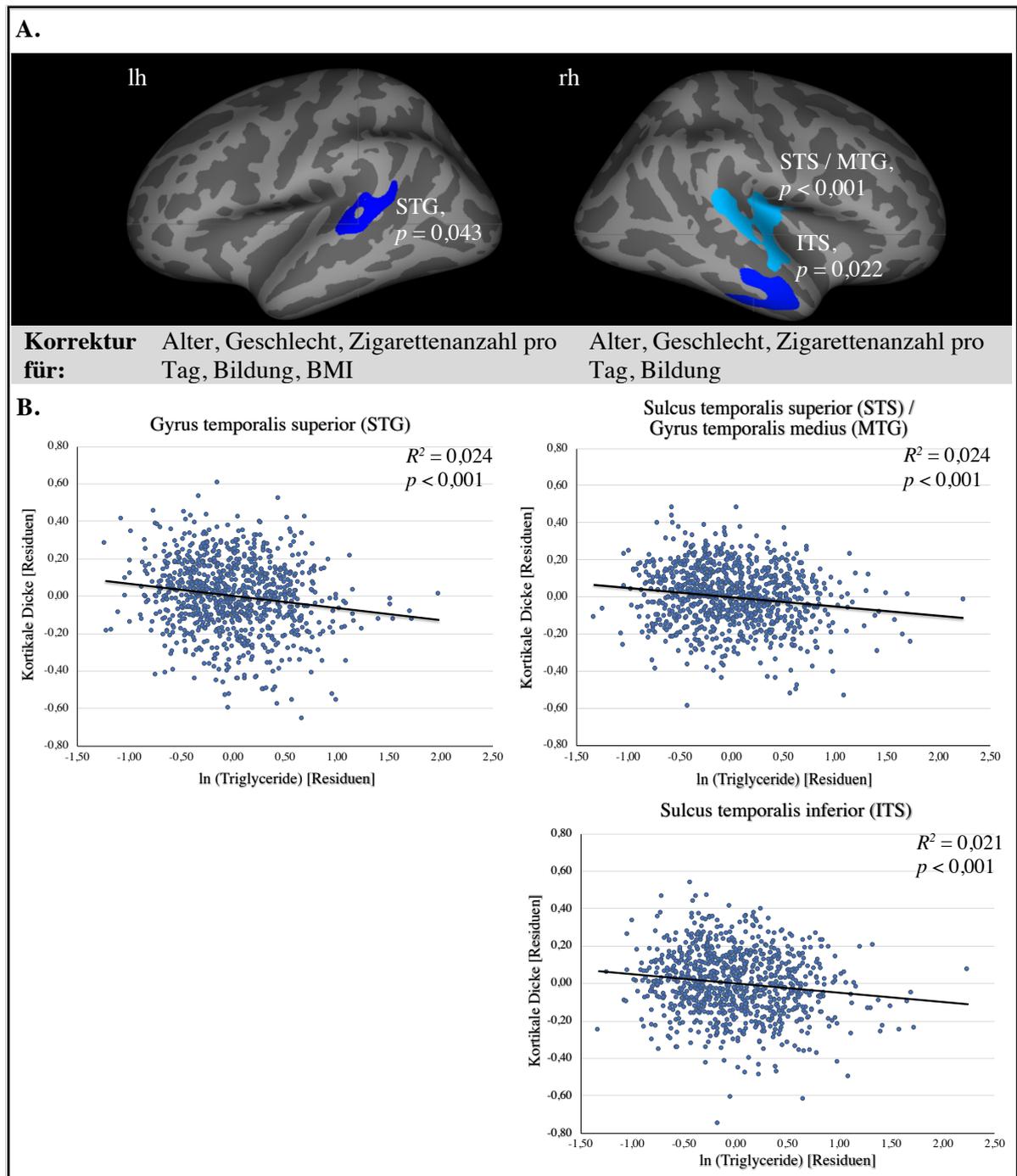
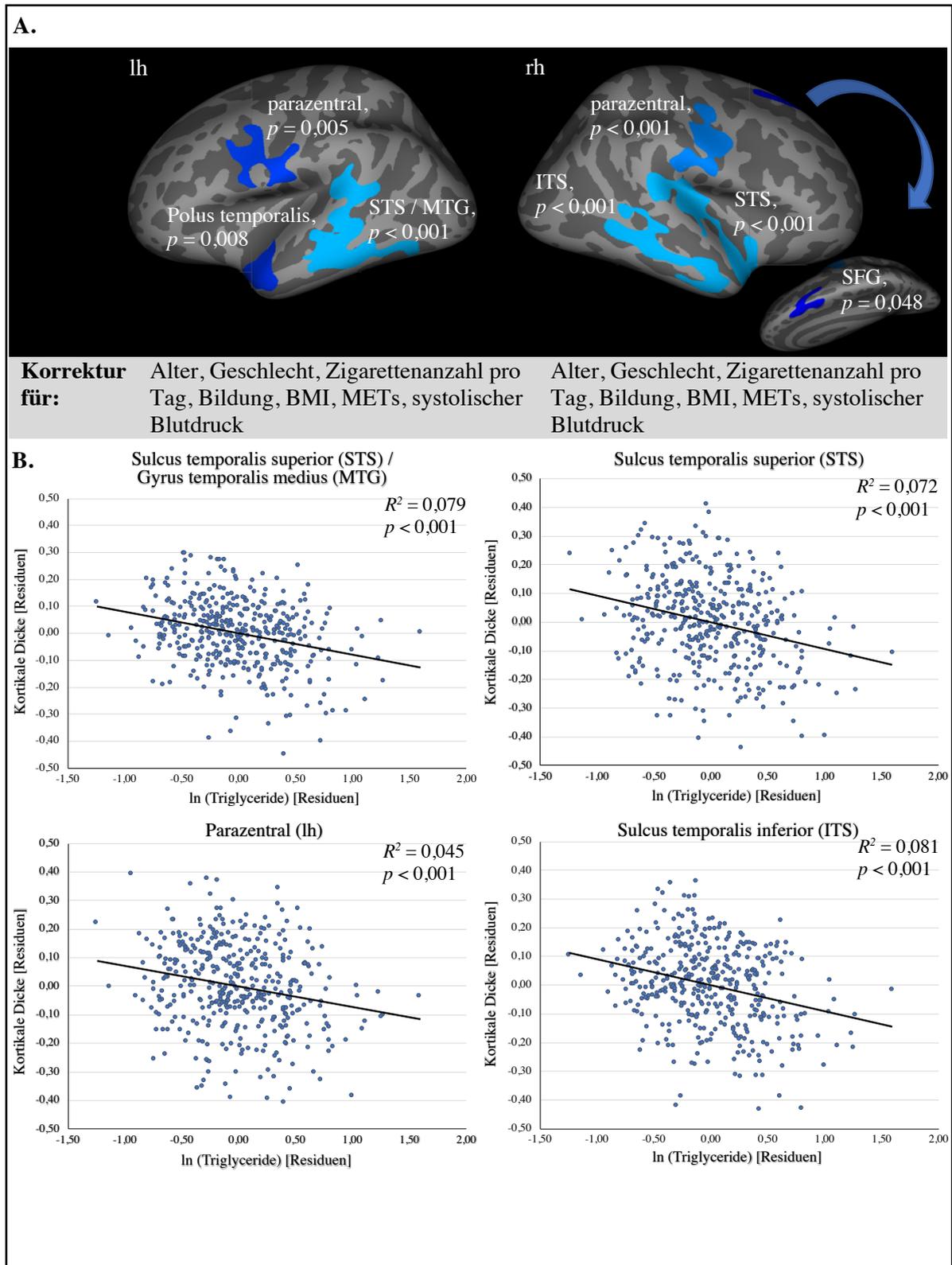


Abb. 2: Assoziationen zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und kortikaler Dicke in der Hauptgruppe. A.) zeigt die statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Korrelationen auf der linken und rechten Hemisphäre (lh, rh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der Hauptgruppe, korrigiert für das Alter und das Geschlecht sowie für die grau hinterlegten Kovariaten. Die Farbe Blau der gezeigten Regionen weist auf einen negativen Zusammenhang hin. Ein kleinerer p -Wert ist mit einem helleren Blau assoziiert (d. h. hellblau: $p < 0,001$).

B.) Partielle Regressionsdiagramme für die in A.) gezeigten Regionen, welche signifikante Korrelationen zwischen Triglyceridwerten und kortikaler Dicke aufzeigten. Die Korrektur der berechneten Regressionsdiagramme war entsprechend der in A.) berücksichtigten Korrektur. Angegeben ist jeweils das R^2 und der p -Wert der Beziehung zwischen Triglyceridwerten und der kortikalen Dicken innerhalb der jeweiligen spezifischen Region. Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; ITS, Sulcus temporalis inferior; lh, linke Hemisphäre; \ln , natürlicher Logarithmus; MTG, Gyrus temporalis medius; rh, rechte Hemisphäre; R^2 , Bestimmtheitsmaß; STG, Gyrus temporalis superior; STS, Sulcus temporalis superior.



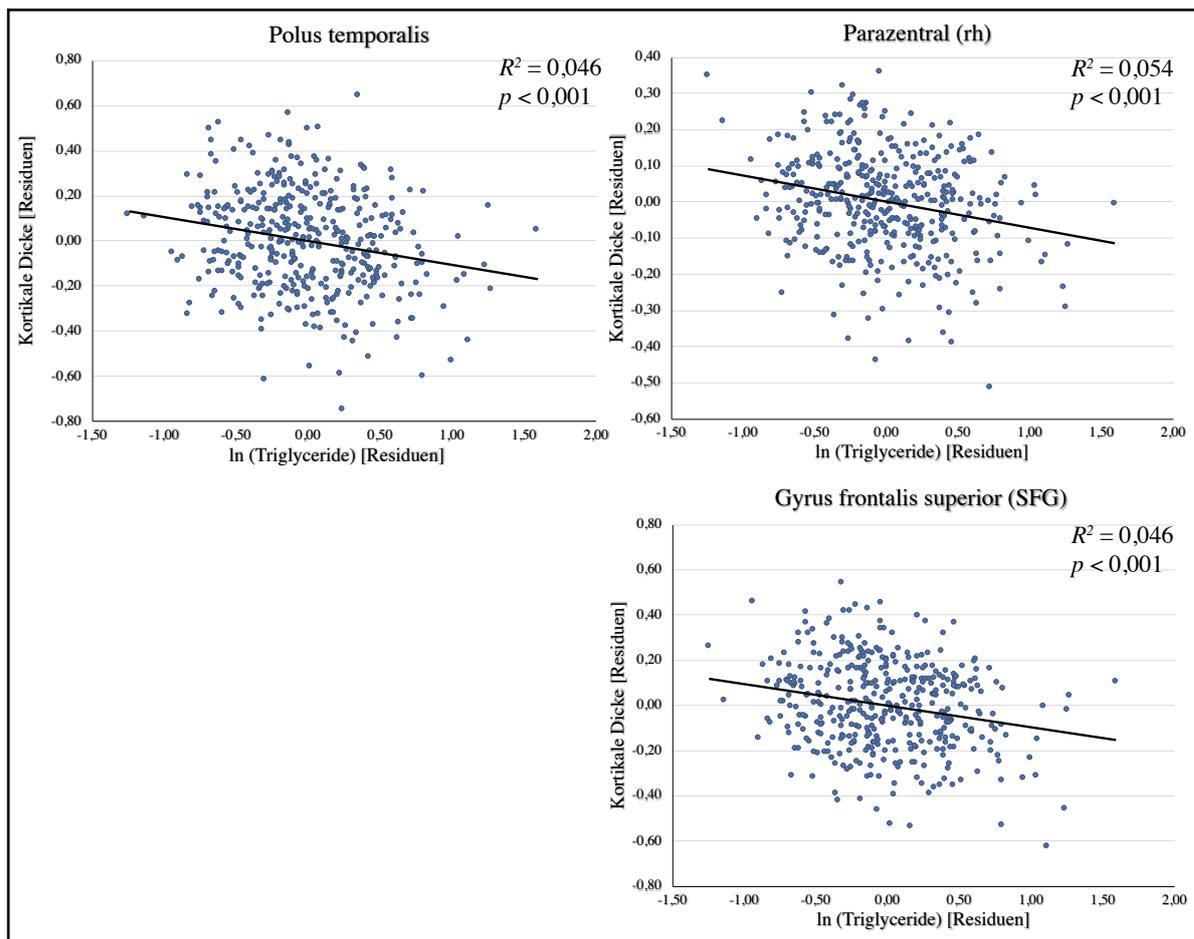


Abb. 3: Assoziationen zwischen dem Triglycerid-Bloodspiegel und kortikaler Dicke in der Untergruppe.

A.) zeigt die statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Korrelationen auf der linken und rechten Hemisphäre (lh, rh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der älteren Untergruppe, korrigiert für das Alter und das Geschlecht sowie für die grau hinterlegten Kovariaten. Die Farbe Blau der gezeigten Regionen weist auf einen negativen Zusammenhang hin. Ein kleinerer p -Wert ist mit einem helleren Blau assoziiert (d. h. hellblau: $p < 0,001$).

B.) Partielle Regressionsdiagramme für die in A.) gezeigten Regionen, welche signifikante Korrelationen zwischen Triglyceridwerten und kortikaler Dicke aufzeigten. Die Korrektur der berechneten Regressionsdiagramme war entsprechend der in A.) berücksichtigten Korrektur. Angegeben ist jeweils das R^2 und der p -Wert der Beziehung zwischen Triglyceridwerten und der kortikalen Dicken innerhalb der jeweiligen spezifischen Region. Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; ITS, Sulcus temporalis inferior; lh, linke Hemisphäre; *ln*, natürlicher Logarithmus; METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; MTG, Gyrus temporalis medius; rh, rechte Hemisphäre; R^2 , Bestimmtheitsmaß; SFG, Gyrus frontalis superior; STS, Sulcus temporalis superior.

Sowohl für die Hauptgruppe (Tabellen 5 und 6), als auch ältere Untergruppe (Tabellen 7 und 8) zeigten sich für die jeweiligen Regionen signifikante Effekte zwischen Triglyceridwerten und der kortikalen Dicke unter Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse ($p < 0,001$, Modell 1), welche auch nach zusätzlicher Anpassung für die anderen Blutlipide signifikant blieben ($p < 0,001$, Modell 2). So zeigte sich für alle Regionen und Modelle mit einem höheren Triglyceridwert eine signifikant geringere kortikale Dicke (z. B.: Tabelle 5, Modell 1: $\beta = -0,145$, $p < 0,001$).

Tabelle 5 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre

Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb der angegebenen Gehirnregion					
Region Modell	STG				
	Modell 1		Modell 2		
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	
(Konstante)	3,432		3,525		
<i>ln</i> (Triglyceride)	-0,064	-0,145***	-0,084	-0,190***	
Alter	-0,008	-0,483***	-0,008	-0,487***	
Geschlecht	-0,018	-0,040	-0,011	-0,023	
Zigarettenanzahl	-0,002	-0,044	-0,002	-0,049	
Bildung	0,002	0,013	0,001	0,012	
BMI	-0,001	-0,016	-0,001	-0,025	
Gesamtcholesterin			< 0,001	0,058	
HDL			-0,001	-0,080	
LDL			< 0,001	0,013	
<i>R</i> ²	0,285		0,290		
Korrigiertes <i>R</i> ²	0,280		0,283		
<i>F</i>	59,171***		40,276***		

Tabelle 5 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten *ln* (Triglyceride), das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag, die Bildung und den BMI als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, HDL und LDL. Signifikante Effekte der Triglyceride sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; *B*, unstandardisierter Regressionskoeffizient; BMI, Body-Mass-Index; *F*, F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; LDL, *Low-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus; *R*², Bestimmtheitsmaß; STG, Gyrus temporalis superior; **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001.

Tabelle 6 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die rechte Hemisphäre

Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb der angegebenen Gehirnregion								
Region Modell	STS / MTG				ITS			
	Modell 1		Modell 2		Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β
(Konstante)	3,324		3,368		3,445		3,542	
<i>ln</i> (Tri-glyceride)	-0,050	-0,128***	-0,066	-0,172***	-0,050	-0,139***	-0,076	-0,210***
Alter	-0,008	-0,564***	-0,008	-0,575***	-0,004	-0,323***	-0,005	-0,334***
Geschlecht	0,007	0,018	0,005	0,012	-0,030	-0,080*	-0,029	-0,080*
Zigarettenanzahl	< -0,001	-0,009	< -0,001	-0,008	0,001	0,025	0,001	0,030
Bildung	< 0,001	0,001	< 0,001	0,001	-0,001	-0,010	-0,001	-0,010
Gesamtcholesterin			0,001	0,146			0,001	0,248**
HDL			-0,001	-0,064			-0,001	-0,129*
LDL			< -0,001	-0,083			-0,001	-0,181*
<i>R</i> ²	0,359		0,362		0,142		0,150	
Korrigiertes <i>R</i> ²	0,355		0,356		0,137		0,143	
<i>F</i>	99,650***		62,998***		29,511***		19,625***	

Tabelle 6 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die rechte Hemisphäre. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten *ln* (Triglyceride), das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag und die Bildung als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, HDL und LDL. Signifikante Effekte der Triglyceride sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; *B*, unstandardisierter Regressionskoeffizient; *F*, F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; ITS, Sulcus temporalis inferior; LDL, *Low-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus; MTG, Gyrus temporalis medius; R^2 , Bestimmtheitsmaß; STS, Sulcus temporalis superior; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Tabelle 7 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre

Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb der angegebenen Gehirnregion								
Region Modell	STS / MTG				Parazentral			
	Modell 1		Modell 2		Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β
(Konstante)	3,405		3,513		3,357		3,565	
<i>ln</i> (Tri- glyceride)	-0,079	-0,283***	-0,102	-0,364***	-0,072	-0,221***	-0,102	-0,313***
Alter	-0,009	-0,410***	-0,009	-0,412***	-0,007	-0,303***	-0,007	-0,310***
Geschlecht	-0,017	-0,062	-0,013	-0,047	-0,004	-0,011	0,008	0,027
Zigaretten- anzahl	-0,001	-0,058	-0,001	-0,055	-0,002	-0,075	-0,002	-0,073
Bildung	< -0,001	-0,004	< -0,001	-0,003	-0,005	-0,060	-0,005	-0,061
BMI	0,001	0,020	0,001	0,018	-0,003	-0,089	-0,004	-0,106*
METs	< 0,001	0,010	< 0,001	0,012	< -0,001	-0,008	< -0,001	-0,004
Systolischer Blutdruck	0,001	0,090*	0,001	0,089	< 0,001	0,053	0,001	0,058
Gesamt- cholesterin			0,001	0,195			0,001	0,187
HDL			-0,001	-0,141			-0,002	-0,189*
LDL			-0,001	-0,135			-0,001	-0,159
R^2	0,243		0,248		0,154		0,164	
Korrigiertes R^2	0,228		0,228		0,137		0,141	
<i>F</i>	16,116***		11,981***		9,127***		7,102***	

Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb der angegebenen Gehirnregion					
Region Modell	Polus temporalis				
	Modell 1		Modell 2		
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	
(Konstante)	4,401		4,625		
<i>ln</i> (Tri- glyceride)	-0,106	-0,219***	-0,149	-0,308***	
Alter	-0,011	-0,302***	-0,011	-0,306***	
Geschlecht	-0,029	-0,061	-0,015	-0,033	
Zigaretten- anzahl	-0,001	-0,020	-0,001	-0,023	
Bildung	0,009	0,071	0,009	0,073	
BMI	-0,005	-0,095*	-0,006	-0,106*	
METs	< 0,001	0,042	0,001	0,046	
Systolischer Blutdruck	0,001	0,051	0,001	0,053	
Gesamt- cholesterin			0,001	0,157	
HDL			-0,002	-0,160	
LDL			-0,001	-0,073	
<i>R</i> ²		0,185		0,194	
Korrigiertes <i>R</i> ²		0,169		0,171	
<i>F</i>		11,436***		8,705***	

Tabelle 7 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten *ln* (Triglyceride), das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag, die Bildung, den BMI, die METs und den systolischen Blutdruck als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, HDL und LDL. Signifikante Effekte der Triglyceride sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; *B*, unstandardisierter Regressionskoeffizient; *F*, F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; LDL, *Low-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus; METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; MTG, Gyrus temporalis medius; *R*², Bestimmtheitsmaß; STS, Sulcus temporalis superior; **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001.

Tabelle 8 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Untergruppe für die rechte Hemisphäre

Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb der angegebenen Gehirnregion								
Region	STS				ITS			
Modell	Modell 1		Modell 2		Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β
(Konstante)	3,922		4,035		3,678		3,823	
<i>ln</i> (Tri-glyceride)	-0,093	-0,261***	-0,113	-0,319***	-0,091	-0,291***	-0,116	-0,369***
Alter	-0,012	-0,456***	-0,012	-0,460***	-0,008	-0,356***	-0,008	-0,359***
Geschlecht	-0,021	-0,060	-0,013	-0,037	-0,017	-0,057	-0,010	-0,034
Zigarettenanzahl	-0,002	-0,060	-0,002	-0,064	-0,002	-0,059	-0,002	-0,056
Bildung	-0,001	-0,014	-0,001	-0,012	0,001	0,008	0,001	0,007
BMI	-0,002	-0,041	-0,002	-0,053	0,001	0,031	0,001	0,022
METs	< 0,001	0,025	< 0,001	0,028	< 0,001	0,048	< 0,001	0,050
Systolischer Blutdruck	0,001	0,076	0,001	0,078	0,001	0,103*	0,001	0,104*
Gesamtcholesterin			< 0,001	0,076			0,001	0,175
HDL			-0,001	-0,106			-0,001	-0,148
LDL			< -0,001	-0,013			-0,001	-0,138
<i>R</i> ²	0,283		0,288		0,213		0,219	
Korrigiertes <i>R</i> ²	0,269		0,268		0,198		0,197	
<i>F</i>	19,857***		14,669***		13,617***		10,168***	
Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb der angegebenen Gehirnregion								
Region	Parazentral				SFG			
Modell	Modell 1		Modell 2		Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β
(Konstante)	3,181		3,308		3,691		3,700	
<i>ln</i> (Tri-glyceride)	-0,072	-0,233***	-0,096	-0,310***	-0,095	-0,221***	-0,108	-0,252***
Alter	-0,009	-0,381***	-0,009	-0,384***	-0,010	-0,326***	-0,010	-0,320***
Geschlecht	-0,001	-0,004	0,005	0,017	0,032	0,078	0,022	0,053
Zigarettenanzahl	-0,001	-0,018	-0,001	-0,018	-0,002	-0,041	-0,001	-0,027
Bildung	< -0,001	-0,006	< -0,001	-0,006	-0,003	-0,031	-0,004	-0,035
BMI	-0,003	-0,096*	-0,004	-0,104*	0,001	0,021	0,002	0,043
METs	< -0,001	-0,009	< -0,001	-0,007	0,001	0,054	0,001	0,051
Systolischer Blutdruck	< 0,001	0,030	< 0,001	0,031	0,002	0,149**	0,002	0,141**
Gesamtcholesterin			0,001	0,160			0,001	0,209
HDL			-0,001	-0,140			< -0,001	-0,036
LDL			< -0,001	-0,120			-0,001	-0,224
<i>R</i> ²	0,224		0,229		0,170		0,180	
Korrigiertes <i>R</i> ²	0,209		0,208		0,154		0,157	
<i>F</i>	14,516***		10,797***		10,318***		7,961***	

Tabelle 8 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Untergruppe für die rechte Hemisphäre. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten *ln* (Triglyceride), das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag, die Bildung, den BMI, die METs und den systolischen Blutdruck als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, HDL und LDL. Signifikante Effekte der Triglyceride sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter

Regressionskoeffizient; B , unstandardisierter Regressionskoeffizient; F , F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; ITS, Sulcus temporalis inferior; LDL, *Low-density Lipoprotein*; \ln , natürlicher Logarithmus; METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; R^2 , Bestimmtheitsmaß; SFG, Gyrus frontalis superior; STS, Sulcus temporalis superior; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.2.1.2 Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und HDL

In der Hauptgruppe war ein höherer HDL-Wert mit einer größeren kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis ($p = 0,003$) assoziiert (siehe Abb. 4). Diese Assoziation blieb unter einer Korrektur für die Störfaktoren Alter, Geschlecht, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Bildung und BMI bestehen. Innerhalb der älteren Untergruppe ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und dem HDL-Spiegel.

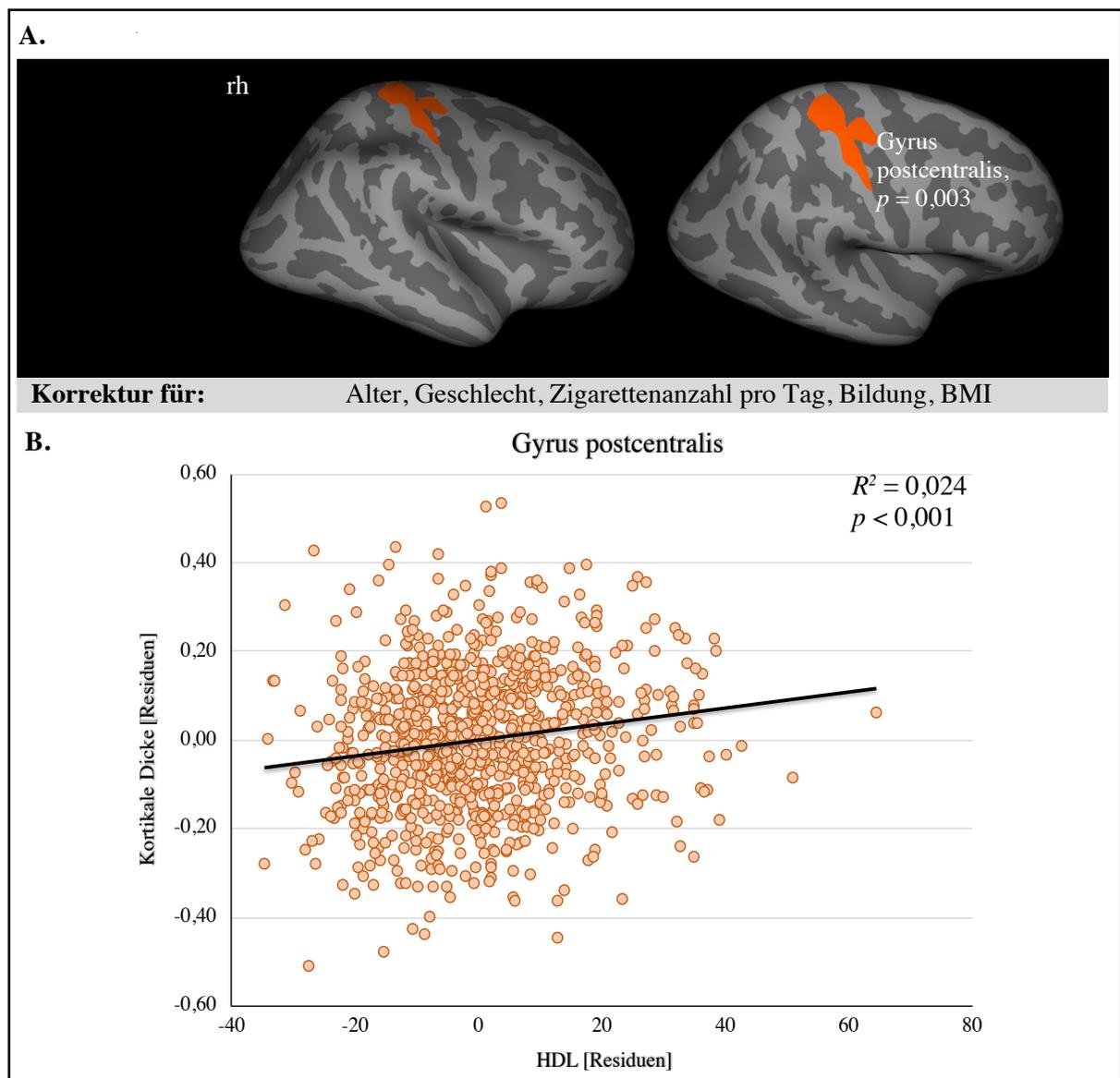


Abb. 4: Assoziationen zwischen dem HDL-Blutspiegel und kortikaler Dicke in der Hauptgruppe.

A.) zeigt die statistisch signifikante ($p < 0,05$) Korrelation zwischen der kortikalen Dicke innerhalb des Gyrus postcentralis und dem HDL-Blutspiegel auf der rechten Hemisphäre (rh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der

Hauptgruppe, korrigiert für das Alter und das Geschlecht sowie für die grau hinterlegten Kovariaten. Die Farbe Orange zeigt einen positiven Zusammenhang an.

B.) Partielles Regressionsdiagramm des rechten Gyrus postcentralis, welches einen signifikanten Effekt zwischen der kortikalen Dicke innerhalb des Gyrus postcentralis und dem HDL-Blutspiegel darstellt. Die Korrektur des berechneten Regressionsdiagramms war entsprechend der in A.) berücksichtigten Korrektur. Angegeben ist jeweils das R^2 und der p -Wert der Beziehung zwischen HDL-Blutspiegel und der kortikalen Dicken innerhalb des rechten Gyrus postcentralis. Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; HDL, *High-density Lipoprotein*; \ln , natürlicher Logarithmus; rh, rechte Hemisphäre; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

Lineare Regressionsanalysen zeigten signifikante Effekte unter Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse ($p < 0,001$, Modell 1), welche auch nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL, Triglyceride) als Störfaktoren signifikant blieben ($p = 0,015$, Modell 2) (siehe Tabelle 9). Für beide Modelle war ein höherer HDL-Blutspiegel mit einer signifikant größeren kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis assoziiert (z. B.: Tabelle 9, Modell 1: $\beta = 0,178$, $p < 0,001$).

Tabelle 9 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die rechte Hemisphäre				
Abhängige Variable: Kortikale Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis				
Modell	Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β
(Konstante)	1,784		1,755	
HDL	0,002	0,178***	0,001	0,131*
Alter	-0,004	-0,333***	-0,004	-0,350***
Geschlecht	0,024	0,069	0,021	0,062
Zigarettenanzahl	< -0,001	-0,015	< -0,001	-0,015
Bildung	0,006	0,064	0,006	0,067*
BMI	0,004	0,097**	0,004	0,095**
Gesamtcholesterin			0,001	0,141
LDL			< -0,001	-0,071
\ln (Triglyceride)			-0,002	-0,005
R^2		0,146		0,151
Korrigiertes R^2		0,140		0,142
<i>F</i>		25,390***		17,541***

Tabelle 9 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Dicke innerhalb der Hauptgruppe für die rechte Hemisphäre. Die abhängige Variable wurde als kortikale Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis definiert. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten HDL, das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag, die Bildung und den BMI als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, LDL und \ln (Triglyceride). Signifikante Effekte für HDL sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; *B*, unstandardisierter Regressionskoeffizient; BMI, Body-Mass-Index; *F*, F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; LDL, *Low-density Lipoprotein*; \ln , natürlicher Logarithmus; R^2 , Bestimmtheitsmaß; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.2.1.3 Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und dem LDL-, Gesamtcholesterin- und Non-HDL-C-Blutspiegel

Es ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke und dem LDL-, Gesamtcholesterin- oder Non-HDL-C-Blutspiegel feststellen.

3.2.2 Analyse der kortikalen Oberfläche mit *FreeSurfer*

3.2.2.1 Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und Triglyceriden

Lediglich innerhalb der älteren Untergruppe zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken Lobulus parietalis inferior (*inferior parietal lobe*, IPL) ($p = 0,030$) (siehe Abb. 5). Diese signifikante Assoziation wurde unter einer Korrektur für das Alter und das Geschlecht gefunden, war jedoch bei Berücksichtigung der weiteren Kovariaten als Störfaktoren nicht mehr robust.

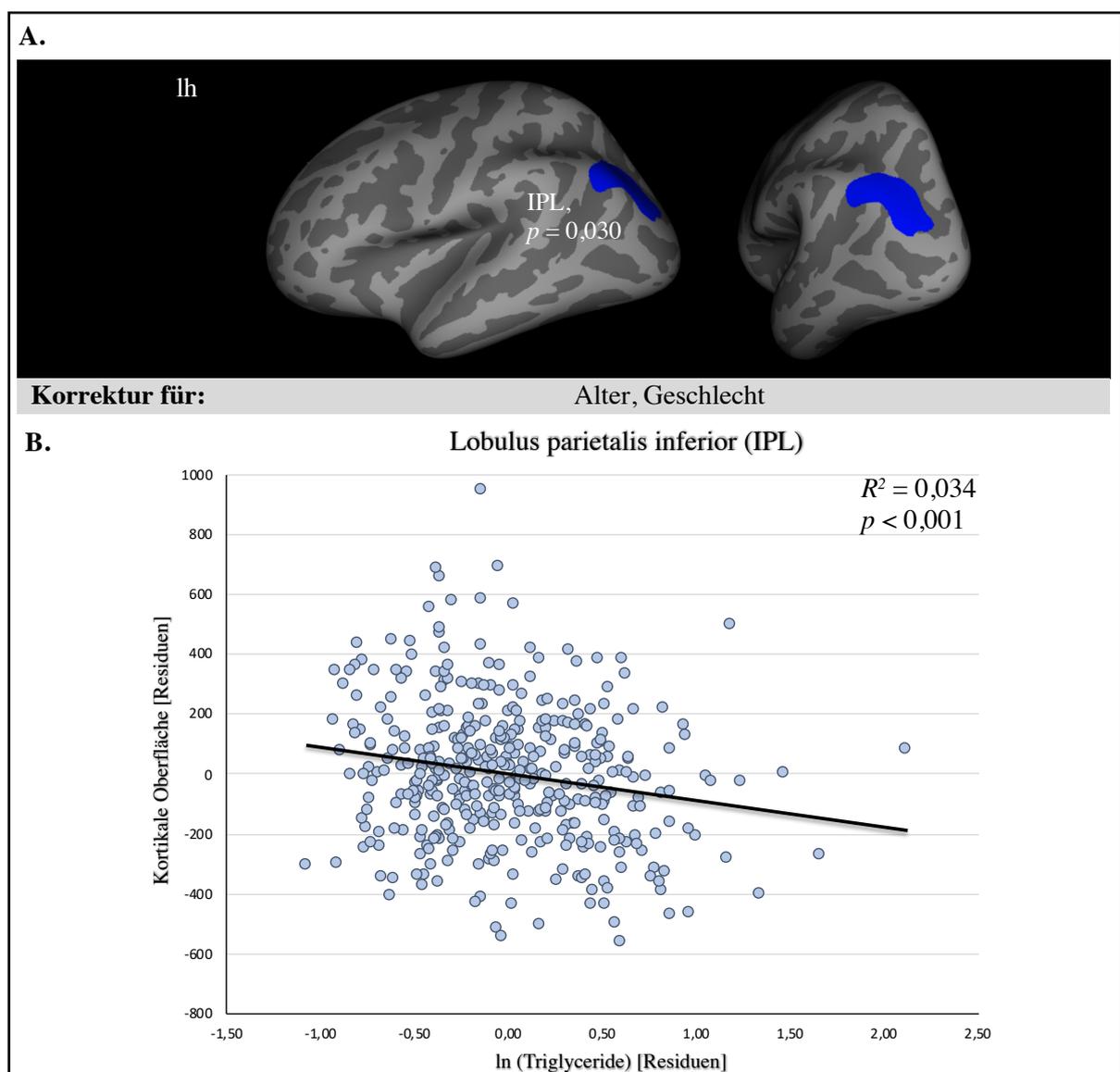


Abb. 5: Assoziationen zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Untergruppe. A.) zeigt die statistisch signifikante ($p < 0,05$) Korrelation zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des IPL und dem Triglycerid-Blutspiegel auf der linken Hemisphäre (lh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der Untergruppe, korrigiert für das Alter und das Geschlecht. Die Farbe Blau zeigt einen negativen Zusammenhang an.

B.) Partielles Regressionsdiagramm des linken IPL, welches einen signifikanten Effekt zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL und dem Triglycerid-Blutspiegel darstellt. Die Korrektur des berechneten Regressionsdiagramms war entsprechend der in A.) berücksichtigten Korrektur. Angegeben ist jeweils das R^2 und der p -Wert der Beziehung zwischen Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL. Abkürzungen: IPL, Lobulus parietalis inferior; lh, linke Hemisphäre; \ln , natürlicher Logarithmus; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

Lineare Regressionsanalysen zeigten signifikante Effekte unter Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse ($p < 0,001$, Modell 1), welche auch nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Gesamtcholesterin, HDL, LDL) als Störfaktoren signifikant blieben ($p = 0,045$, Modell 2) (siehe Tabelle 10). Für beide Modelle war ein höherer Triglycerid-Blutspiegel mit einer signifikant geringeren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL assoziiert (z. B.: Tabelle 10, Modell 1: $\beta = -0,178$, $p < 0,001$).

Tabelle 10 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre

Abhängige Variable: Kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL				
Modell	Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	B	β	B	β
(Konstante)	1961,699		1795,923	
\ln (Triglyceride)	-87,657	-0,178***	-69,163	-0,141*
Alter	1,415	0,039	1,576	0,043
Geschlecht	-149,657	-0,311***	-161,941	-0,337***
Gesamtcholesterin			-0,311	-0,051
HDL			1,250	0,086
LDL			0,480	0,066
R^2	0,120		0,124	
Korrigiertes R^2	0,114		0,111	
F	18,566***		9,540***	

Tabelle 10 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre. Die abhängige Variable wurde als kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL definiert. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten \ln (Triglyceride), das Alter und das Geschlecht als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, HDL und LDL. Signifikante Effekte der Triglyceride sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; B , unstandardisierter Regressionskoeffizient; F , F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; IPL, Lobulus parietalis inferior; LDL, *Low-density Lipoprotein*; \ln , natürlicher Logarithmus; R^2 , Bestimmtheitsmaß; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.2.2.2 Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und HDL

Für die Hauptgruppe wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des IPL der linken Hemisphäre festgestellt ($p = 0,011$) (siehe Abb. 6). Diese signifikante Assoziation zeigte sich unter einer Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, der Zigarettenanzahl pro Tag und der Bildung als Störfaktoren, war jedoch nach zusätzlicher Anpassung für den BMI nicht länger robust.

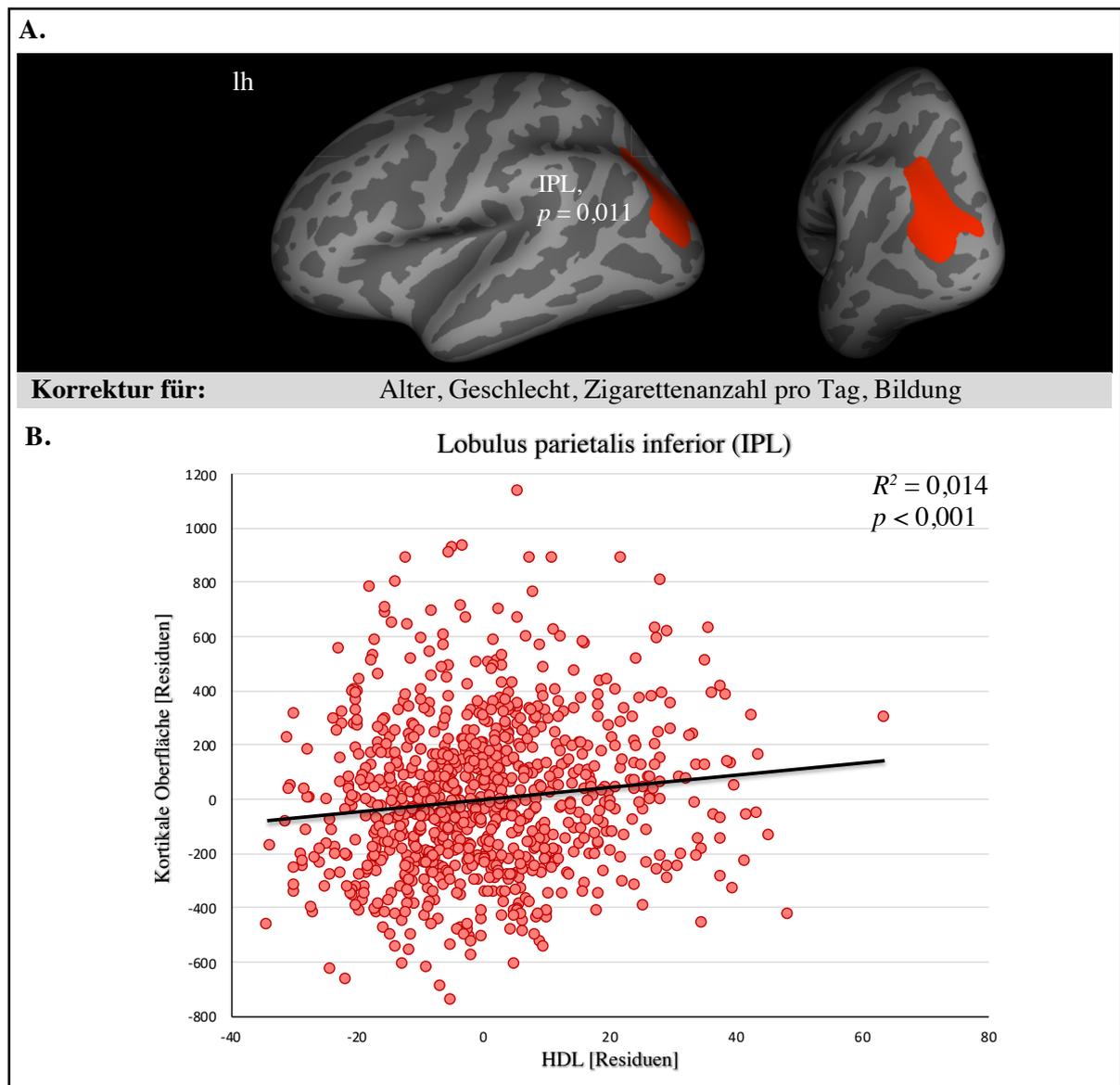


Abb. 6: Assoziationen zwischen dem HDL-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Hauptgruppe.

A.) zeigt die statistisch signifikante ($p < 0,05$) Korrelation zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des IPL und dem HDL-Blutspiegel auf der linken Hemisphäre (lh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der Hauptgruppe, korrigiert für das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag und die Bildung. Die Farbe Rot zeigt einen positiven Zusammenhang an.

B.) Partielles Regressionsdiagramm des linken IPL, welches einen signifikanten Effekt zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL und dem HDL-Blutspiegel darstellt. Die Korrektur des berechneten

Regressionsdiagramms war entsprechend der in A.) berücksichtigten Korrektur. Angegeben ist jeweils das R^2 und der p -Wert der Beziehung zwischen HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL. Abkürzungen: HDL, *High-density Lipoprotein*; IPL, Lobulus parietalis inferior; lh, linke Hemisphäre; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

Lineare Regressionsanalysen zeigten signifikante Effekte unter Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse ($p < 0,001$, Modell 1), welche auch nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL, Triglyceride) als Störfaktoren signifikant blieben ($p = 0,022$, Modell 2) (siehe Tabelle 11). Für beide Modelle war ein höherer HDL-Blutspiegel mit einer signifikant größeren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL assoziiert (z. B.: Tabelle 11, Modell 1: $\beta = 0,126$, $p < 0,001$).

Tabelle 11 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre				
Abhängige Variable: Kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL				
Modell	Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	<i>B</i>	β	<i>B</i>	β
(Konstante)	2065,254		2138,512	
HDL	2,246	0,126***	2,180	0,123*
Alter	-3,867	-0,173***	-3,727	-0,167***
Geschlecht	-215,670	-0,355***	-214,555	-0,353***
Zigarettenanzahl	-0,686	-0,012	-0,653	-0,012
Bildung	11,342	0,072*	11,074	0,070*
Gesamtcholesterin			-0,114	-0,015
LDL			0,005	0,001
<i>ln</i> (Triglyceride)			-11,302	-0,019
R^2	0,152		0,153	
Korrigiertes R^2	0,147		0,145	
<i>F</i>	31,980***		20,023***	

Tabelle 11 – Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre. Die abhängige Variable wurde als kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL definiert. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten HDL, das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag und die Bildung als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, LDL und die Triglyceride. Signifikante Effekte für HDL sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; *B*, unstandardisierter Regressionskoeffizient; *F*, F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; IPL, Lobulus parietalis inferior; LDL, *Low-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus; R^2 , Bestimmtheitsmaß; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Weiterhin wurde über die *FreeSurfer*-Analyse für die ältere Untergruppe ein Interaktionseffekt innerhalb des linken Gyrus frontalis medius (*middle frontal gyrus*, MFG) festgestellt ($p < 0,001$) (siehe Abb. 7). Dieser zeigte, dass sich die Beziehung zwischen dem HDL-

Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des MFG zwischen den Geschlechtern unterschied. Höhere HDL-Blutspiegel waren für die Frauen mit einer größeren kortikalen Oberfläche und für die Männer mit einer kleineren kortikalen Oberfläche innerhalb des MFG assoziiert. Dieser Effekt zeigte sich unter einer Berücksichtigung der Störfaktoren Alter, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung, BMI, METs und systolischer Blutdruck.

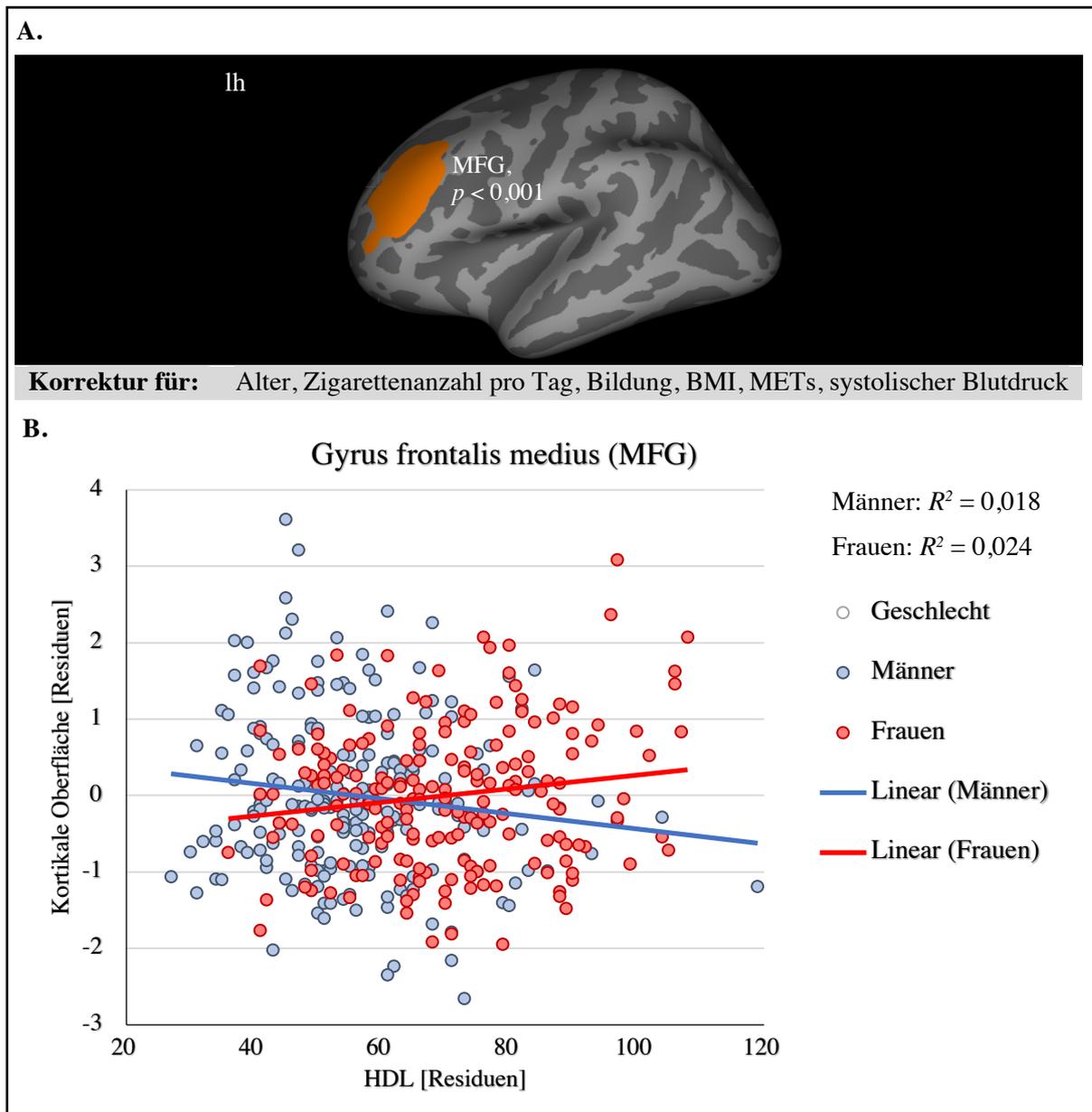


Abb. 7: Assoziationen zwischen dem HDL-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Untergruppe. A.) zeigt die statistisch signifikante ($p < 0,05$) Korrelation zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des MFG und dem HDL-Blutspiegel auf der linken Hemisphäre (lh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der Untergruppe, korrigiert für das Alter, die Zigarettenanzahl pro Tag, die Bildung, den BMI, die METs und den systolischen Blutdruck. Die Farbe Orange zeigt einen positiven Zusammenhang an. B.) Partielles Regressionsdiagramm des linken MFG, welches die Beziehung zwischen den Residuen der kortikalen Oberfläche und des HDL-Blutspiegels als Interaktionseffekt, d. h. nach Geschlechtern getrennt, darstellt. Das Regressionsdiagramm ist korrigiert für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Rauchen, Bildung, BMI, METs und systolischer Blutdruck. Die Farbe Rot zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen der kortikalen Oberfläche und dem HDL-Blutspiegel an. Die Farbe Blau zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen der

kortikalen Oberfläche und dem HDL-Blutspiegel an. Das R^2 der Beziehung zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken MFG ist für die Geschlechter getrennt dargestellt.

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; HDL, *High-density Lipoprotein*; lh, linke Hemisphäre; METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; MFG, Gyrus frontalis medius; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

Im Falle des Interaktionseffektes wurde die lineare Regressionsanalyse geschlechtsspezifisch berechnet. Hier zeigte sich sowohl für die Männer als auch die Frauen ein signifikanter Effekt zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken MFG (siehe Tabelle 12). Dieser Effekt zeigte sich dabei unter Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse (Männer: $p < 0,05$, Frauen: $p < 0,01$, je Modell 1), welcher nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL, Triglyceride) als Störfaktoren nicht länger robust war (Modell 2).

Tabelle 12 Geschlechtsspezifische Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikale Oberfläche innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre								
Abhängige Variable: Kortikale Oberfläche innerhalb des linken MFG								
Geschlecht	Männer (n = 219)				Frauen (n = 192)			
	Modell 1		Modell 2		Modell 1		Modell 2	
Modell	B	β	B	β	B	β	B	β
Koeffizient								
(Konstante)	4062,580		4380,713		1844,917		1911,699	
HDL	-5,371	-0,170*	-7,535	-0,238	6,156	0,253**	5,771	0,237
Alter	-8,023	-0,118	-8,494	-0,125	0,088	0,002	-0,470	-0,008
Zigarettenanzahl	-11,116	-0,124	-11,878	-0,133	7,542	0,114	8,040	0,122
Bildung	14,642	0,063	14,124	0,061	10,647	0,049	9,851	0,046
BMI	-21,555	-0,167*	-21,332	-0,166*	7,500	0,093	7,057	0,087
METs	0,184	0,008	0,017	0,001	0,767	0,042	0,714	0,040
Systolischer Blutdruck	2,630	0,104	2,883	0,114	0,798	0,037	0,525	0,024
Gesamtcholesterin			1,059	0,087			0,604	0,061
LDL			-0,329	-0,024			-1,239	-0,109
ln (Triglyceride)			-78,974	-0,083			16,313	0,021
R^2	0,070		0,075		0,070		0,074	
Korrigiertes R^2	0,039		0,030		0,035		0,023	
F	2,260*		1,681		1,976		1,446	

Tabelle 12 – Geschlechtsspezifische Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem HDL-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Untergruppe für die linke Hemisphäre. Die abhängige Variable wurde als kortikale Oberfläche innerhalb des linken MFG definiert. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten HDL, das Alter, die Zigarettenanzahl pro Tag, die Bildung, den BMI, die METs und den systolischen Blutdruck als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich das Gesamtcholesterin, LDL und die Triglyceride. Signifikante Effekte für HDL sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; B, unstandardisierter Regressionskoeffizient; BMI, Body-Mass-Index; F, F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; LDL, *Low-density Lipoprotein*; ln, natürlicher Logarithmus; METs, metabolische Äquivalente der

körperlichen Aktivität; MFG, Gyrus frontalis medius; n , ProbandInnenanzahl; R^2 , Bestimmtheitsmaß; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.2.2.3 Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und Gesamtcholesterin

Für die Hauptgruppe wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken Gyrus temporalis inferior (*inferior temporal gyrus*, ITG) festgestellt ($p = 0,035$) (siehe Abb. 8). Diese zeigte sich unter einer Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, der Zigarettenanzahl pro Tag und der Bildung als Störfaktoren, war jedoch nach zusätzlicher Anpassung für den BMI nicht länger robust.

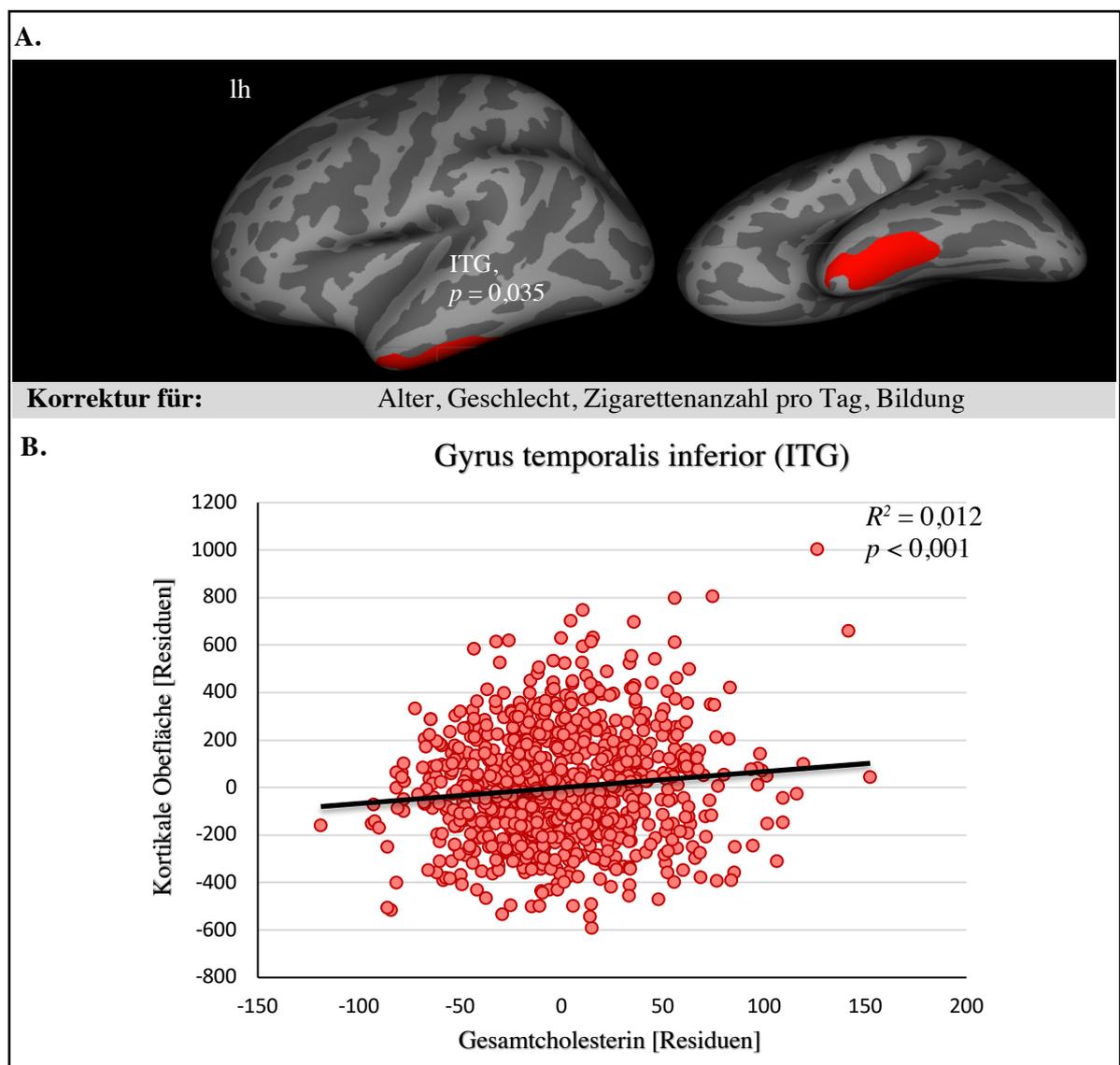


Abb. 8: Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel und kortikaler Oberfläche in der Hauptgruppe.

A.) zeigt die statistisch signifikante ($p < 0,05$) Korrelation zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des ITG und dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel auf der linken Hemisphäre (lh) des *fsaverage*-Gehirns innerhalb der

Hauptgruppe, korrigiert für das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag und die Bildung. Die Farbe Rot zeigt einen positiven Zusammenhang an.

B.) Partielles Regressionsdiagramm des linken ITG, welches einen signifikanten Effekt zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken ITG und dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel darstellt. Die Korrektur des berechneten Regressionsdiagramms war entsprechend der in A.) berücksichtigten Korrektur. Angegeben ist jeweils das R^2 und der p -Wert der Beziehung zwischen Gesamtcholesterin-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken ITG.

Abkürzungen: ITG, Gyrus temporalis inferior; lh, linke Hemisphäre; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

Lineare Regressionsanalysen zeigten signifikante Effekte unter Korrektur für die jeweiligen Störfaktoren der entsprechenden *FreeSurfer*-Analyse ($p < 0,001$, Modell 1), welche nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (HDL, LDL, Triglyceride) als Störfaktoren nicht mehr robust waren ($p > 0,05$, Modell 2). Für das Modell 1 war ein höherer Gesamtcholesterin-Blutspiegel mit einer signifikant größeren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken ITG assoziiert (z. B.: Tabelle 13, Modell 1: $\beta = 0,103$, $p < 0,001$).

Tabelle 13 Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre				
Abhängige Variable: Kortikale Oberfläche innerhalb des linken ITG				
Modell	Modell 1		Modell 2	
Koeffizient	B	β	B	β
(Konstante)	2050,614		2010,715	
Gesamtcholesterin	0,672	0,103***	0,560	0,086
Alter	-5,965	-0,308***	-5,959	-0,307***
Geschlecht	-180,382	-0,343***	-188,944	-0,359***
Zigarettenanzahl	-0,929	-0,019	-0,859	-0,017
Bildung	13,937	0,101**	13,840	0,101**
HDL			0,689	0,045
LDL			0,024	0,003
\ln (Triglyceride)			4,716	0,009
R^2	0,236		0,237	
Korrigiertes R^2	0,232		0,230	
F	55,088***		34,525***	

Tabelle 13 –Regressionsstatistik zur Assoziation zwischen dem Gesamtcholesterin-Blutspiegel und der kortikalen Oberfläche innerhalb der Hauptgruppe für die linke Hemisphäre. Die abhängige Variable wurde als kortikale Oberfläche innerhalb des linken ITG definiert. Modell 1 berücksichtigt die Kovariaten Gesamtcholesterin, das Alter, das Geschlecht, die Zigarettenanzahl pro Tag und die Bildung als Prädiktoren in der Regressionsanalyse, sowie das Modell 2 noch zusätzlich HDL, LDL und die Triglyceride. Signifikante Effekte für Gesamtcholesterin sind hervorgehoben. Abkürzungen: β , standardisierter Regressionskoeffizient; B , unstandardisierter Regressionskoeffizient; F , F-Statistik; HDL, *High-density Lipoprotein*; ITG, Gyrus temporalis inferior; LDL, *Low-density Lipoprotein*; \ln , natürlicher Logarithmus; R^2 , Bestimmtheitsmaß; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.2.2.4 Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und dem LDL- und Non-HDL-C-Blutspiegel

Es ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche und dem LDL- oder Non-HDL-C-Blutspiegel feststellen.

3.3 Ergebnisse der partiellen Spearman-Korrelationen zwischen signifikanten Regionen und neuropsychologischen Leistungen

Die partiellen Spearman-Korrelationen zwischen der individuellen mittleren kortikalen Dicke und Oberfläche, die aus den signifikanten Regionen der *FreeSurfer*-Analyse extrahiert wurden, und der Leistung in 13 neuropsychologischen Tests zeigten mehrere signifikante Ergebnisse. Dargestellt sind alle signifikanten Korrelationen zusammen mit ihrem Korrelationskoeffizienten (r) und den entsprechenden p -Werten. Mit einem (*) gekennzeichnete Korrelationen verblieben auch nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur signifikant.

3.3.1 Beziehung zwischen Triglycerid-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen

Sowohl in der Haupt- als auch älteren Untergruppe zeigten ProbandInnen mit höheren Triglycerid-Blutspiegeln und damit assoziierter regionaler kleinerer kortikaler Dicke oder Oberfläche auch schlechtere kognitive Leistungen in den neuropsychologischen Testungen (siehe Tabellen 14 und 15). In der Hauptgruppe war eine geringere kortikale Dicke innerhalb des linken STG unter anderem mit einer schlechteren Exekutivleistung (z. B. Anfälligkeit für Interferenz, $r = -0,076, p = 0,023$) verbunden. Eine geringere kortikale Dicke innerhalb des rechten STS und MTG war ebenfalls mit einer schlechteren Leistung der Exekutivfunktion (z. B. Anfälligkeit für Interferenz, $r = -0,107, p = 0,001^*$), des figural episodischen Gedächtnisses ($r = 0,111, p < 0,001^*$) und verbal episodischen Gedächtnisses ($r = 0,085, p = 0,011^*$) assoziiert, aber ebenso mit einer besseren Leistung der selektiven Aufmerksamkeit ($r = 0,089, p = 0,023^*$). Die kortikale Dicke innerhalb des rechten ITS war mit einer schlechteren Leistung im figural episodischen Gedächtnis ($r = -0,072, p = 0,031$) und im verbal episodischen Gedächtnis ($r = 0,091, p = 0,007$) assoziiert.

Tabelle 14 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke Triglycerid-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe

Hauptgruppe (n = 897)		
Eine geringere kortikale Dicke innerhalb des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, <i>p</i> -Wert
linken STG	einer schlechteren Leistung der:	
	<u>Exekutivfunktion:</u>	
	FWT_T3RW	$r = -0,069, p = 0,039$
	FWT_T3RW-T1RW (Anfälligkeit für Interferenz)	$r = -0,076, p = 0,023$
rechten STS / MTG	einer schlechteren Leistung des/der:	
	<u>Figural episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BEN_RRW	$r = 0,111, p < 0,001^*$
	BEN_FRW	$r = -0,110, p < 0,001^*$
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf3	$r = 0,085, p = 0,011^*$
	BKW_RWf4	$r = 0,077, p = 0,021^*$
	BKW%	$r = 0,078, p = 0,019^*$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,068, p = 0,043$
	<u>Exekutivfunktion:</u>	
	FWT_T3RW	$r = -0,103, p = 0,002^*$
	FWT_T3RW-T1RW (Anfälligkeit für Interferenz)	$r = -0,107, p = 0,001^*$
	einer besseren Leistung der:	
<u>Selektiven Aufmerksamkeit:</u>		
AKT_TRW	$r = 0,089, p = 0,023^*$	
rechten ITS	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Figural episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BEN_RRW	$r = 0,067, p = 0,046$
	BEN_FRW	$r = -0,072, p = 0,031$
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf4	$r = 0,091, p = 0,007$
BKW%	$r = 0,078, p = 0,019$	

Tabelle 14 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke Triglycerid-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (*r*) und zugehörigen *p*-Werte zu den Assoziationen zwischen den kortikalen Dicken der spezifischen Regionen und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und für den linken STG zusätzlich für den BMI. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: AKT, Alters-Konzentrations-Test (AKT_TRW, Zeit in Sekunden); BEN, Benton-Test (BEN_RRW, korrekte Lösungen; BEN_FRW, Fehlersumme); BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf3, korrekte Antworten Wiederholung 3; BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4; BKW%, kumulative korrekte Antworten;

BKW_RWfv, korrekte Antworten verzögerter Abruf); BMI, Body-Mass-Index; FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT_T3RW, Zeit in Sekunden für die dritte Aufgabe; FWT_T3RW-T1RW, Interferenzergebnis); ITS, Sulcus temporalis inferior; MTG, Gyrus temporalis medius; *n*, ProbandInnenanzahl, *r*, Korrelationskoeffizient; STG, Gyrus temporalis superior; STS, Sulcus temporalis superior, *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

In der älteren Untergruppe war eine geringere kortikale Dicke innerhalb des linken Polus temporalis ($r = 0,108, p = 0,030$), der linken parazentralen Region ($r = 0,130, p = 0,009$), des linken STS und MTG ($r = 0,099, p = 0,048$), des rechten STS ($r = 0,149, p = 0,003^*$), des rechten ITS ($r = 0,140, p = 0,005$) sowie des rechten SFG ($r = 0,126, p = 0,011$) mit einer schlechteren Leistung der verbal episodischen Gedächtnisfunktion assoziiert. Ebenso waren eine geringere kortikale Dicke innerhalb des linken STS und MTG ($r = 0,121, p = 0,015$), der linken parazentralen Region ($r = 0,119, p = 0,017$), des linken Polus temporalis ($r = 0,105, p = 0,036$), des rechten STS ($r = 0,159, p = 0,001^*$), der rechten parazentralen Region ($r = 0,123, p = 0,013$), des rechten SFG ($r = 0,104, p = 0,036$) und des rechten ITS ($r = 0,139, p = 0,005$) mit einer schlechteren Leistung des verbal episodischen Langzeitgedächtnisses korreliert. Eine geringere kortikale Dicke innerhalb des linken STS und MTG korrelierte mit einer schlechteren Leistung der verbalen Sprachkompetenz ($r = 0,098, p = 0,049$). Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen geringerer kortikaler Dicke innerhalb des linken Polus temporalis ($r = -0,126, p = 0,011$) sowie des rechten SFG ($r = -0,144, p = 0,004$) und besseren Leistungen des verbalen Kurzzeitgedächtnisses. Innerhalb der rechten parazentralen Region war eine geringere kortikale Dicke ebenfalls mit einer schlechteren Leistung des figural episodischen Gedächtnisses assoziiert ($r = 0,108, p = 0,029$).

Tabelle 15 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke Triglycerid-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Untergruppe

Untergruppe (<i>n</i> = 411)		
des/der...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, <i>p</i> -Wert
Eine geringere kortikale Dicke innerhalb des/der...	einer schlechteren Leistung des/der: <u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u> BKW_RWfv	$r = 0,121, p = 0,015$
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW%	$r = 0,099, p = 0,048$
	<u>Verbalen Sprachkompetenz:</u> BNT_RT	$r = 0,098, p = 0,049$

linken parazentralen Region	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf4	$r = 0,100, p = 0,045$
	BKW%	$r = 0,130, p = 0,009$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,119, p = 0,017$
linken Polus temporalis	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW%	$r = 0,108, p = 0,030$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,105, p = 0,036$
	einer besseren Leistung des:	
	<u>Verbale Kurzzeitgedächtnisses:</u>	
	ZNS_AVW	$r = -0,126, p = 0,011$
rechten STS	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf4	$r = 0,149, p = 0,003^*$
	BKW%	$r = 0,144, p = 0,004^*$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,159, p = 0,001^*$
rechten ITS	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf3	$r = 0,099, p = 0,047$
	BKW_RWf4	$r = 0,140, p = 0,005$
	BKW_RWf5	$r = 0,107, p = 0,032$
	BKW%	$r = 0,106, p = 0,034$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,139, p = 0,005$
	<u>Exekutivfunktion:</u>	
	FWT_T3RW-T1RW (Anfälligkeit für Interferenz)	$r = -0,109, p = 0,028$
rechten parazentralen Region	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Figural episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BEN_RRW	$r = 0,108, p = 0,029$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,123, p = 0,013$

rechten SFG	einer schlechteren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf4	$r = 0,104, p = 0,037$
	BKW%	$r = 0,126, p = 0,011$
	<u>Verbal episodischen</u>	
	<u>Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,104, p = 0,036$
	einer besseren Leistung des:	
	<u>Verbalen Kurzzeitgedächtnisses:</u>	
	ZNS_AVW	$r = -0,144, p = 0,004$

Tabelle 15 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke Triglycerid-assoziiertes Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Untergruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen den kortikalen Dicken der spezifischen Regionen und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung, BMI, METs und systolischer Blutdruck. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: BEN, Benton-Test (BEN_RRW, korrekte Lösungen); BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf3, korrekte Antworten Wiederholung 3; BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4; BKW_RWf5, korrekte Antworten Wiederholung 5; BKW%, kumulative korrekte Antworten; BKW_RWfv, korrekte Antworten verzögerter Abruf); BMI, Body-Mass-Index; BNT, Boston *Naming* Test (BNT_RT, Korrekte Lösungen); FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT_T3RW-T1RW, Interferenzergebnis); ITS, Sulcus temporalis inferior; METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; MTG, Gyrus temporalis medius; n , ProbandInnenanzahl, r , Korrelationskoeffizient; SFG, Gyrus frontalis superior; STS, Sulcus temporalis superior; ZNS, Zahlennachsprechen (ZNS_AVW, korrekt wiederholte Zahlen (vorwärts)); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Eine geringere kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL war mit einer schlechteren phonemischen ($r = 0,144, p = 0,004^*$) und semantischen Wortflüssigkeit ($r = 0,105, p = 0,033$), Exekutivfunktion (Konzeptwechsel) ($r = 0,147, p = 0,003^*$) und visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisfunktion ($r = 0,126, p = 0,010^*$) assoziiert (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche Triglycerid-assoziiertes Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Untergruppe		
Untergruppe ($n = 411$)		
Eine geringere kortikale Oberfläche innerhalb des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
linken IPL	einer schlechteren Leistung der/des:	
	<u>Verbalen Wortflüssigkeit:</u>	
	RWT_PB2RW (phonemische Wortflüssigkeit)	$r = 0,144, p = 0,004^*$
	RWT_SB2RW (semantische Wortflüssigkeit)	$r = 0,105, p = 0,033$
	RWT_SSF2RW (Exekutivfunktion: Konzeptwechsel)	$r = 0,147, p = 0,003^*$

<u>Visuell-räumlichen</u> <u>Kurzzeitgedächtnisses:</u> VPT_RW	$r = 0,126, p = 0,010^*$
--	--------------------------

Tabelle 16 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche Triglycerid-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Untergruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen der kortikalen Oberfläche des linken IPL und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter und Geschlecht. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: IPL, Lobulus parietalis inferior; n , ProbandInnenanzahl, r , Korrelationskoeffizient; RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT_PB2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben B; RWT_SB2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten in der Kategorie "Beruf"; RWT_SSF2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten in den Kategorien "Sport-Obst"); VPT, *Visual Patterns Test* (VPT_RW, korrekte Lösungen); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.3.2 Beziehung zwischen HDL-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen

Tabelle 17 zeigt die signifikanten partiellen Spearman-Korrelationen zwischen den kortikalen Dicken der HDL-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen. In der Hauptgruppe zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer größeren kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis und einer besseren Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses ($r = 0,078, p = 0,019$), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses ($r = 0,075, p = 0,024$), der Exekutivfunktion (Anfälligkeit für Interferenz) ($r = -0,121, p < 0,001^*$) und einer schlechteren Leistung der nonverbalen Flüssigkeit ($r = -0,073, p = 0,030$).

Tabelle 17 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke HDL-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe		
Hauptgruppe ($n = 897$)		
Eine größere kortikale Dicke innerhalb des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
rechten Gyrus postcentralis	einer besseren Leistung des/der:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW%	$r = 0,078, p = 0,019$
	<u>Visuell-räumlichen Gedächtnisses:</u> CBT_RRW (visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis)	$r = 0,075, p = 0,024$
	<u>Exekutivfunktion:</u> FWT_T2RW	$r = -0,081, p = 0,015$
	FWT_T3RW	$r = -0,101, p = 0,003^*$
	FWT_T3RW-T1RW (Anfälligkeit für Interferenz)	$r = -0,121, p < 0,001^*$

einer schlechteren Leistung der:	
<u>Exekutivfunktion (figurale Flüssigkeit):</u>	$r = -0,073, p = 0,030$
FPT_RWD (Nonverbale Flüssigkeit)	

Tabelle 17 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Dicke HDL-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen der kortikalen Dicke des rechten Gyrus postcentralis und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW%, kumulative korrekte Antworten); BMI, Body-Mass-Index; CBT, Corsi *Block-Tapping* (CBT_RRW, Blockspanne, rückwärts); FPT, Fünf-Punkte-Test (FPT_RWD, Korrekte Designs); FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT_T2RW, Zeit in Sekunden für die zweite Aufgabe; FWT_T3RW, Zeit in Sekunden für die dritte Aufgabe; FWT_T3RW-T1RW, Interferenzergebnis); HDL, *High-density Lipoprotein*; n , ProbandInnenanzahl, r , Korrelationskoeffizient; *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Tabelle 18 zeigt die signifikanten partiellen Spearman-Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen. Eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL korrelierte mit einer besseren Leistung des figural episodischen Gedächtnisses ($r = 0,071, p = 0,034$), des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses ($r = 0,079, p = 0,018$), der Exekutivfunktion (Problemlösung) ($r = 0,111, p < 0,001^*$), der Verarbeitungsgeschwindigkeit ($r = -0,089, p = 0,008$), der selektiven Aufmerksamkeit ($r = -0,083, p = 0,035$), der phonemischen Wortflüssigkeit ($r = 0,072, p = 0,031$) und der Exekutivfunktion (Konzeptwechsel) ($r = 0,077, p = 0,022$).

Tabelle 18 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe		
Hauptgruppe ($n = 897$)		
Eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
linken IPL	einer besseren Leistung der/des:	
	<u>Selektiven Aufmerksamkeit:</u>	
	AKT_TRW	$r = -0,083, p = 0,035$
	<u>Figural episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BEN_RRW	$r = 0,071, p = 0,034$
	<u>Exekutivfunktion (Problemlösung):</u>	
	LPS_RRW	$r = 0,111, p < 0,001^*$
	<u>Verbalen Wortflüssigkeit</u>	
	RWT_PB2RW (phonemische Wortflüssigkeit)	$r = 0,072, p = 0,031$

RWT_SSF2RW (Exekutivfunktion: Konzeptwechsel)	$r = 0,077, p = 0,022$
<u>Verarbeitungsgeschwindigkeit:</u> TMT_ARW	$r = -0,089, p = 0,008$
<u>Visuell-räumlichen</u> <u>Kurzzeitgedächtnisses:</u> VPT_RW	$r = 0,079, p = 0,018$

Tabelle 18 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziiertes Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen der kortikalen Oberfläche des linken IPL und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: AKT, Alters-Konzentrations-Test (AKT_TRW, Zeit in Sekunden); BEN, Benton-Test (BEN_RRW, korrekte Lösungen); HDL, *High-density Lipoprotein*; IPL, Lobulus parietalis inferior; LPS, Leistungsprüfungssystem 50+ (LPS_RRW, Korrekte Lösungen); n , ProbandInnenanzahl, r , Korrelationskoeffizient; RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT_PB2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben B; RWT_SSF2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten in den Kategorien "Sport-Obst"); TMT, *Trail-Making-Test* (TMT_ARW, Zeit in Sekunden für Aufgabe A); VPT, *Visual Patterns Test* (VPT_RW, korrekte Lösungen); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Im Falle des in der *FreeSurfer*-Analyse gefundenen Interaktionseffektes innerhalb des linken MFG wurden die partiellen Spearman-Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche dieser Region und den neuropsychologischen Funktionen geschlechtsspezifisch berechnet (siehe Tabelle 19). Hier war für die Männer eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des linken MFG mit einer schlechteren Leistung des figural episodischen Gedächtnisses ($r = -0,157, p = 0,022$) und einer besseren Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses ($r = 0,211, p = 0,002^*$) assoziiert. Für die Frauen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

Tabelle 19 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziiertes Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der männlichen Untergruppe		
Untergruppe, männlich ($n = 219$)		
des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
Eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des...	einer besseren Leistung des: <u>Verbalen Arbeitsgedächtnisses:</u> ZNS_ARW	$r = 0,211, p = 0,002^*$
	einer schlechteren Leistung des: <u>Figural episodischen Gedächtnisses:</u> BEN_RRW	$r = -0,157, p = 0,022$

Tabelle 19 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche HDL-assoziiertes Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der männlichen Untergruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen der kortikalen Oberfläche

des linken MFG und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung, BMI, METs und systolischer Blutdruck. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: BEN, Benton-Test (BEN_RRW, korrekte Lösungen); BMI, Body-Mass-Index; HDL, *High-density Lipoprotein*; METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; MFG, Gyrus frontalis medius; *n*, ProbandInnenanzahl; *r*, Korrelationskoeffizient; ZNS, Zahlennachsprechen (ZNS_ARW, korrekt wiederholte Zahlen (rückwärts)); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.3.3 Beziehung zwischen Gesamtcholesterin-assoziierten Regionen und neuropsychologischen Leistungen

Tabelle 20 zeigt die signifikanten partiellen Spearman-Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche Gesamtcholesterin-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen. In der Hauptgruppe korrelierte eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des linken ITG mit einer besseren Leistung der Exekutivfunktion ($r = -0,089$, $p = 0,008^*$), der verbalen Sprachkompetenz ($r = 0,098$, $p = 0,003^*$), der semantischen Wortflüssigkeit ($r = 0,090$, $p = 0,007^*$) und der Exekutivfunktion (Konzeptwechsel) ($r = 0,084$, $p = 0,012^*$).

Tabelle 20 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche Gesamtcholesterin-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe		
Hauptgruppe ($n = 897$)		
Eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
Linken ITG	einer besseren Leistung des:	
	<u>Verbalen Sprachkompetenz:</u>	
	BNT_RT	$r = 0,098, p = 0,003^*$
	<u>Exekutivfunktion:</u>	
	FWT_T1RW	$r = -0,089, p = 0,008^*$
	<u>Verbalen Wortflüssigkeit</u>	
	RWT_SB2RW	$r = 0,090, p = 0,007^*$
	(semantische Wortflüssigkeit)	
	RWT_SSF2RW	$r = 0,084, p = 0,012^*$
	(Exekutivfunktion: Konzeptwechsel)	

Tabelle 20 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen der kortikalen Oberfläche Gesamtcholesterin-assoziiierter Regionen und neuropsychologischen Leistungen in der Hauptgruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen der kortikalen Oberfläche des linken ITG und kognitiven Leistungen unter Korrektur für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung. Unter den jeweiligen kognitiven Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Abkürzungen: BNT, Boston *Naming* Test (BNT_RT, Korrekte Lösungen); FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT_T1RW, Zeit in Sekunden für die erste Aufgabe); ITG, Gyrus temporalis inferior; *n*, ProbandInnenanzahl; *r*, Korrelationskoeffizient; RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT_SB2RW,

Korrekte Antworten in zwei Minuten in der Kategorie "Beruf"; RWT_SSF2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten in den Kategorien "Sport-Obst"; *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.4 Ergebnisse der partiellen Spearman-Korrelationen zwischen Blutlipiden und neuropsychologischen Leistungen

Die partiellen Spearman-Korrelationen zwischen den spezifischen Blutlipiden (Triglyceride, HDL, LDL, Gesamtcholesterin) und neuropsychologischen Leistungen zeigten mehrere signifikante Ergebnisse. Dargestellt sind alle signifikanten Korrelationen zusammen mit ihrem Korrelationskoeffizienten (r) und den entsprechenden p -Werten. Mit einem (*) gekennzeichnete Korrelationen blieben auch nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur signifikant.

3.4.1 Beziehung zwischen Triglyceriden und neuropsychologischen Leistungen

Es zeigten sich signifikante partielle Korrelationen zwischen höheren Triglycerid-Blutspiegeln und schlechteren Leistungen des verbal episodischen Gedächtnisses in der Haupt- ($r = -0,073$, $p = 0,029$) und älteren Untergruppe ($r = -0,128$, $p = 0,010$) (siehe Tabelle 21). Nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (HDL, LDL, Gesamtcholesterin) waren diese Korrelationen nicht länger robust.

Tabelle 21 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den Triglycerid-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen		
Hauptgruppe (n = 897)		
Ein höherer Blutspiegel der...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
\ln (Triglyceride)	einer schlechteren Leistung des: <u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW_RWf4	$r = -0,073, p = 0,029$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u> BKW_RWfv	$r = -0,073, p = 0,029$
Untergruppe (n = 411)		
Ein höherer Blutspiegel der...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
\ln (Triglyceride)	einer schlechteren Leistung des: <u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW_RWf4	$r = -0,128, p = 0,010$

<u>Verbal episodischen</u> <u>Langzeitgedächtnisses:</u> BKW_RWfv	$r = -0,120, p = 0,016$
---	-------------------------

Tabelle 21 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den Triglycerid-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen in der Haupt- und Untergruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen den Triglycerid-Blutspiegeln und kognitiven Leistungen. Alle Ergebnisse wurden in der Hauptgruppe für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI, sowie in der Untergruppe zusätzlich für die METs und den systolischen Blutdruck korrigiert. Abkürzungen: BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4; BKW_RWfv, korrekte Antworten verzögerter Abruf); BMI, Body-Mass-Index; \ln , natürlicher Logarithmus, METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; n , ProbandInnenanzahl; r , Korrelationskoeffizient; *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.4.2 Beziehung zwischen HDL und neuropsychologischen Leistungen

Es zeigten sich signifikante partielle Korrelationen zwischen höheren HDL-Blutspiegeln und einer besseren Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses in der Haupt- ($r = 0,067, p = 0,045$) und älteren Untergruppe ($r = 0,166, p < 0,001^*$) (siehe Tabelle 22). Weiterhin korrelierte in der Hauptgruppe ein höherer HDL-Blutspiegel mit einer besseren Leistung der selektiven Aufmerksamkeit ($r = -0,091, p = 0,022$) und in der Untergruppe mit einer besseren Leistung des visuell-räumlichen Kurz- ($r = 0,098, p = 0,049$) und Arbeitsgedächtnisses ($r = 0,100, p = 0,044$).

Tabelle 22 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den HDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen		
Hauptgruppe ($n = 897$)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
HDL	einer besseren Leistung der/des: <u>Selektiven Aufmerksamkeit:</u> AKT_TRW	$r = -0,091, p = 0,022$
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW%	$r = 0,067, p = 0,045$
Untergruppe ($n = 411$)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
HDL	einer besseren Leistung des: <u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW_RWf1	$r = 0,099, p = 0,047$
	BKW_RWf3	$r = 0,166, p < 0,001^*$
	BKW_RWf4	$r = 0,166, p < 0,001^*$

BKW_RWf5	$r = 0,163, p < 0,001^*$
BKW%	$r = 0,122, p = 0,014^*$
<u>Verbal episodischen</u>	
<u>Langzeitgedächtnisses:</u>	
BKW_RWfv	$r = 0,157, p = 0,002^*$
<u>Visuell-räumlichen</u>	
<u>Kurzzeitgedächtnisses:</u>	
CBT_RVW	$r = 0,098, p = 0,049$
<u>Visuell-räumlichen</u>	
<u>Arbeitsgedächtnisses:</u>	
CBT_RRW	$r = 0,100, p = 0,044$

Tabelle 22 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den HDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen in der Haupt- und Untergruppe. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen den HDL-Blutspiegeln und kognitiven Leistungen. Alle Ergebnisse wurden in der Hauptgruppe für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI, sowie in der Untergruppe zusätzlich für die METs und den systolischen Blutdruck korrigiert. Abkürzungen: AKT, Alters-Konzentrations-Test (AKT_TRW, Zeit in Sekunden); BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf1, korrekte Antworten Wiederholung 1; BKW_RWf3, korrekte Antworten Wiederholung 3; BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4; BKW_RWf5, korrekte Antworten Wiederholung 5; BKW%, Kumulative korrekte Antworten; BKW_RWfv, korrekte Antworten verzögerter Abruf); BMI, Body-Mass-Index; CBT, Corsi *Block-Tapping* (CBT_RRW, Blockspanne, rückwärts; CBT_RVW, Blockspanne, vorwärts); HDL, *High-density Lipoprotein*; \ln , natürlicher Logarithmus, METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; n , ProbandInnenanzahl; r , Korrelationskoeffizient; *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL) zeigten sich in der Haupt- als auch Untergruppe weiterhin signifikante Zusammenhänge zwischen höheren HDL-Blutspiegeln und einer besseren Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den HDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen unter zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide		
Hauptgruppe ($n = 897$)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p -Wert
HDL	einer besseren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf1	$r = 0,071, p = 0,033$

Untergruppe (n = 411)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, <i>p</i> -Wert
HDL	einer besseren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf3	$r = 0,149, p = 0,003^*$
	BKW_RWf4	$r = 0,122, p = 0,014$
	BKW_RWf5	$r = 0,143, p = 0,004^*$
	<u>Verbal episodischen Langzeitgedächtnisses:</u>	
	BKW_RWfv	$r = 0,121, p = 0,015$

Tabelle 23 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den HDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen unter zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen den HDL-Blutspiegeln und kognitiven Leistungen. Alle Ergebnisse wurden in der Hauptgruppe für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI, sowie in der Untergruppe zusätzlich für die METs und den systolischen Blutdruck und jeweils für die weiteren Blutlipide (Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL) korrigiert. Abkürzungen: BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf1, korrekte Antworten Wiederholung 1; BKW_RWf3, korrekte Antworten Wiederholung 3; BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4; BKW_RWf5, korrekte Antworten Wiederholung 5; BKW_RWfv, korrekte Antworten verzögerter Abruf); BMI, Body-Mass-Index; HDL, *High-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus, METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; n , ProbandInnenanzahl; r , Korrelationskoeffizient; *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.4.3 Beziehung zwischen LDL und neuropsychologischen Leistungen

Lediglich in der älteren Untergruppe korrelierte ein höherer LDL-Blutspiegel mit einer besseren Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses ($r = 0,109, p = 0,028$) (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den LDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen		
Untergruppe (n = 411)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, <i>p</i> -Wert
LDL	einer besseren Leistung des:	
	<u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u>	
	BKW_RWf1	$r = 0,101, p = 0,043$
	BKW_RWf5	$r = 0,109, p = 0,029$
	BKW%	$r = 0,109, p = 0,028$

Tabelle 24 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den LDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen den LDL-Blutspiegeln und kognitiven Leistungen. Alle Ergebnisse wurden für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung, BMI, METs und den systolischen Blutdruck korrigiert. Abkürzungen: BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf1, korrekte Antworten

Wiederholung 1; BKW_RWf5, korrekte Antworten Wiederholung 5; BKW%, kumulative korrekte Antworten); BMI, Body-Mass-Index; LDL, *Low-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus, METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; *n*, ProbandInnenanzahl; *r*, Korrelationskoeffizient; *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Triglyceride, HDL, Gesamtcholesterin) war für die Untergruppe weiterhin ein höherer LDL-Blutspiegel mit einem besseren verbal episodischen Gedächtnis assoziiert (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den LDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen unter zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide		
Hauptgruppe (n = 897)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, <i>p</i> -Wert
LDL	einer schlechteren Leistung der: <u>Exekutivfunktion:</u> FWT_T3RW-T1RW (Anfälligkeit für Interferenz)	$r = 0,074, p = 0,028$
Untergruppe (n = 411)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, <i>p</i> -Wert
LDL	einer besseren Leistung des/der: <u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW_RWf5 <u>Exekutivfunktion:</u> TMT_BRW-TMT_ARW (Konzeptwechsel)	$r = 0,110, p = 0,027$ $r = -0,113, p = 0,024$

Tabelle 25 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den LDL-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen unter zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (*r*) und zugehörigen *p*-Werte zu den Assoziationen zwischen den LDL-Blutspiegeln und kognitiven Leistungen. Alle Ergebnisse wurden in der Hauptgruppe für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI, sowie in der Untergruppe zusätzlich für die METs und den systolischen Blutdruck und jeweils für die weiteren Blutlipide (Triglyceride, HDL, Gesamtcholesterin) korrigiert. Abkürzungen: BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf5, korrekte Antworten Wiederholung 5); FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT_T3RW-T1RW, Interferenzergebnis); BMI, Body-Mass-Index; LDL, *Low-density Lipoprotein*; *ln*, natürlicher Logarithmus, METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; *n*, ProbandInnenanzahl; *r*, Korrelationskoeffizient; TMT, *Trail-Making-Test* (TMT_BRW-TMT_ARW, Zeit in Sekunden Aufgabe B – A); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.4.4 Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und neuropsychologischen Leistungen

In der Hauptgruppe korrelierte ein höherer Gesamtcholesterin-Blutspiegel mit einer besseren Exekutivfunktion (Konzeptwechsel) ($r = 0,095$, $p = 0,005$) (siehe Tabelle 26). In der Untergruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren Gesamtcholesterin-Blutspiegeln und besserer Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses ($r = 0,109$, $p = 0,028$), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses ($r = 0,111$, $p = 0,026$) und der Exekutivfunktion (Konzeptwechsel) ($r = 0,100$, $p = 0,045$). Nach zusätzlicher Berücksichtigung der anderen Blutlipide (Triglyceride, HDL, LDL) waren diese Korrelationen nicht länger robust.

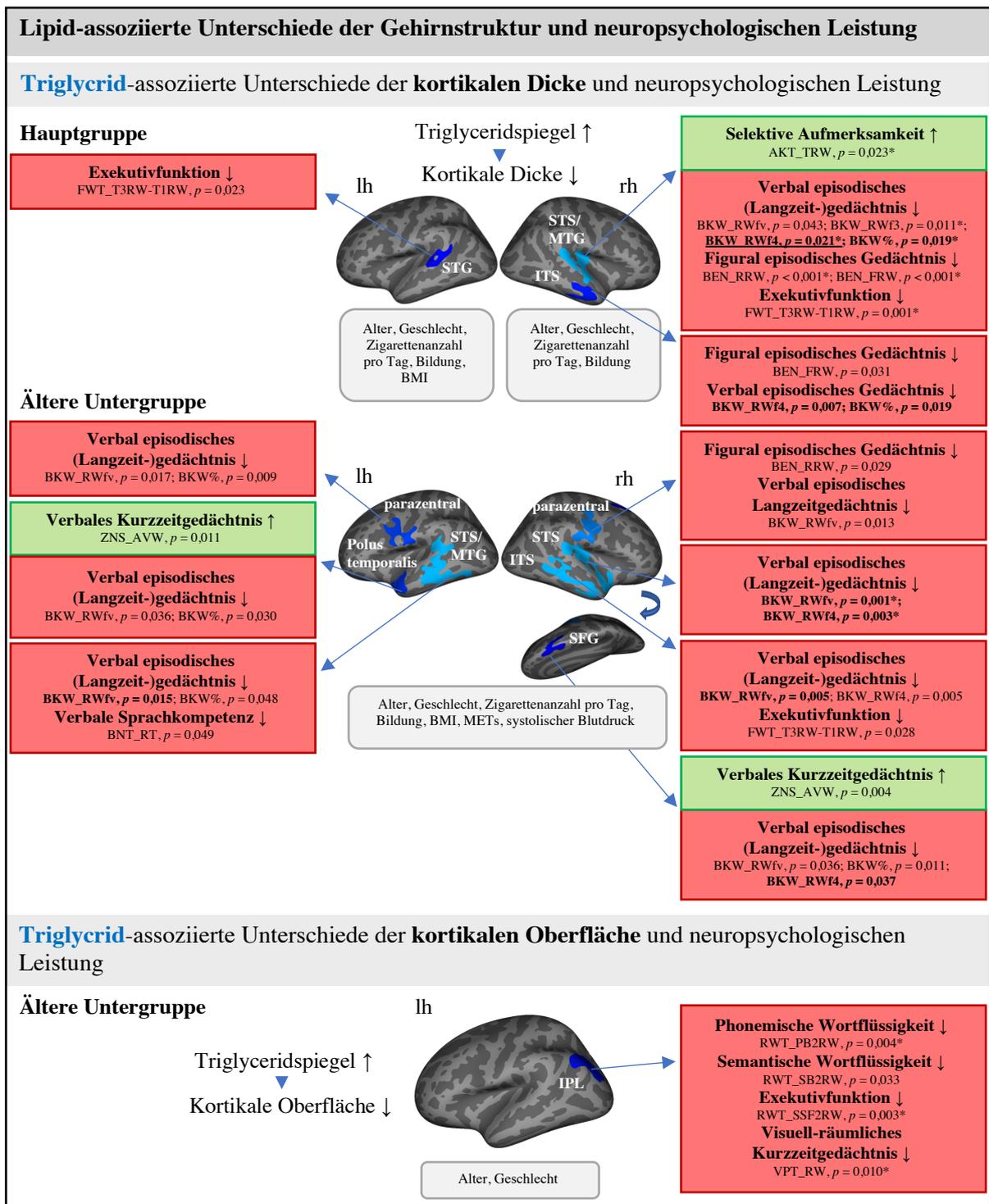
Tabelle 26 Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den Gesamtcholesterin-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen		
Hauptgruppe (n = 897)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p-Wert
Gesamtcholesterins	einer besseren Leistung der: <u>Verbalen Wortflüssigkeit:</u> RWT_PGR2RW (Exekutivfunktion: Konzeptwechsel)	$r = 0,095$, $p = 0,005$
Untergruppe (n = 411)		
Ein höherer Blutspiegel des...	korreliert mit...	Korrelationskoeffizient, p-Wert
Gesamtcholesterins	einer besseren Leistung des/der: <u>Verbal episodischen Gedächtnisses:</u> BKW_RWf1 BKW_RWf5 BKW%	$r = 0,108$, $p = 0,031$ $r = 0,101$, $p = 0,043$ $r = 0,109$, $p = 0,028$
	<u>Visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses:</u> CBT_RRW	$r = 0,111$, $p = 0,026$
	<u>Verbalen Wortflüssigkeit:</u> RWT_PGR2RW (Exekutivfunktion: Konzeptwechsel)	$r = 0,100$, $p = 0,045$

Tabelle 26 - Partielle Korrelationen nach Spearman zwischen den Gesamtcholesterin-Blutspiegeln und neuropsychologischen Leistungen. Aufgeführt sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörigen p -Werte zu den Assoziationen zwischen den Gesamtcholesterin-Blutspiegeln und kognitiven Leistungen. Alle Ergebnisse wurden in der Hauptgruppe für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI, sowie in der Untergruppe zusätzlich für die METs und den systolischen Blutdruck korrigiert. Abkürzungen: BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf1, korrekte Antworten Wiederholung 1; BKW_RWf5, korrekte Antworten Wiederholung 5; BKW%, kumulative korrekte Antworten); BMI, Body-Mass-Index; CBT, Corsi *Block-Tapping* (CBT_RRW, Blockspanne, rückwärts); \ln , natürlicher Logarithmus, METs,

metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; n , ProbandInnenanzahl; r , Korrelationskoeffizient; RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT_PGR2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben G-R); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

3.5 Ergebnisse der Mediationsanalysen

Die bisherigen Analysen zeigten Zusammenhänge zwischen einzelnen Blutlipiden, der Gehirnstruktur und Kognition, welche in Abbildung 9 zusammenfassend dargestellt sind.



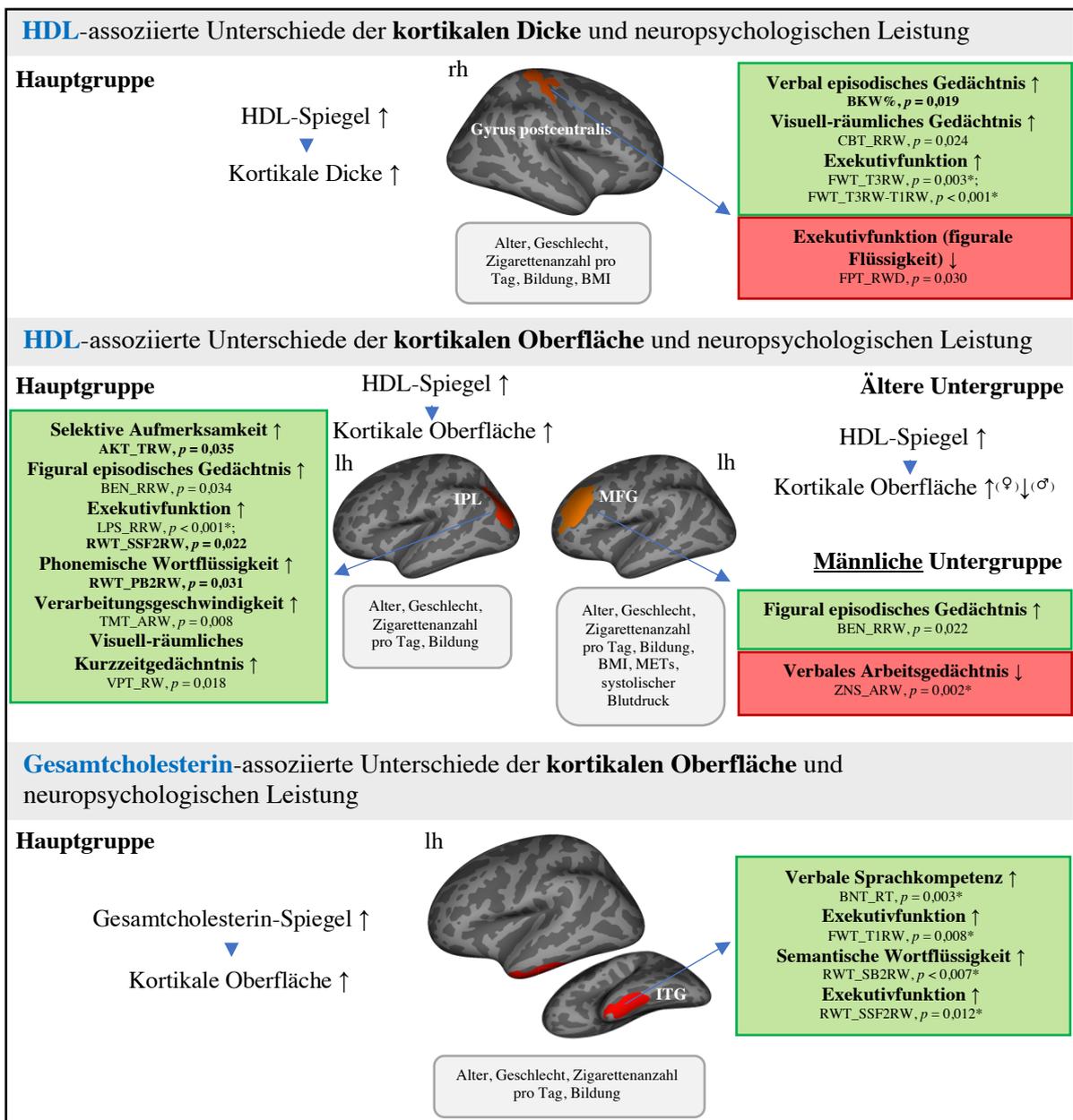


Abb. 9: Lipid-assozierte Unterschiede der Gehirnstruktur und neuropsychologischen Leistung.

Dargestellt sind statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen Lipid-Blutspiegeln und der kortikalen Dicke oder kortikalen Oberfläche innerhalb spezifischer Regionen sowie den damit assoziierten Unterschieden der neuropsychologischen Leistung in der Haupt- als auch älteren Untergruppe. Zur besseren Übersicht beschränkt sich die Abbildung auf die signifikantesten partiellen Spearman-Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke oder kortikalen Oberfläche der einzelnen Regionen und einzelnen neuropsychologischen Leistungen, welche mit den zugehörigen p -Werten dargestellt sind. Die Farbe Rot und Orange der einzelnen Regionen zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke oder Oberfläche und dem jeweiligen Lipid-Blutspiegel an sowie die Farbe Blau einen negativen Zusammenhang. Die grau hinterlegten Boxen unterhalb der Gehirne führen die jeweiligen Kovariaten auf, für welche die dargestellten Assoziationen korrigiert sind. Bessere neuropsychologische Leistungen im Zusammenhang mit den spezifischen Lipid-assozierten Unterschieden der Gehirnstruktur sind in grün hinterlegten Boxen dargestellt. Schlechtere neuropsychologische Leistungen im Zusammenhang mit den spezifischen Lipid-assozierten Unterschieden der Gehirnstruktur sind in rot hinterlegten Boxen dargestellt. Unter den jeweiligen neuropsychologischen Leistungen sind die signifikanten Einzelparameter der Testungen aufgeführt. Signifikante Mediationsmodelle ergaben sich im Rahmen der fett markierten Assoziationen zwischen Lipid-assozierten Unterschieden der Gehirnstruktur und neuropsychologischen Leistungen sowie dem jeweiligen Blutlipid und sind zusätzlich unterstrichen, wenn das

Mediationsmodell auf partiellen Korrelationen beruhte, die nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur weiterhin signifikant verblieben.

Abkürzungen: AKT, Alters-Konzentrations-Test (AKT_TRW, Zeit in Sekunden); BEN, Benton-Test (BEN_RRW, korrekte Lösungen; BEN_FRW, Fehlersumme); BKW, Bielefelder kategorielle Wortlisten (BKW_RWf3, korrekte Antworten Wiederholung 3; BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4; BKW%, kumulative korrekte Antworten; BKW_RWfv, korrekte Antworten verzögerter Abruf); BMI, Body-Mass-Index; BNT, Boston *Naming* Test (BNT_RT, Korrekte Lösungen); CBT, Corsi *Block-Tapping* (CBT_RRW, Blockspanne, rückwärts); FPT, Fünf-Punkte-Test (FPT_RWD, Korrekte Designs); FWT, Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT_T1RW, Zeit in Sekunden für die erste Aufgabe; FWT_T3RW, Zeit in Sekunden für die dritte Aufgabe; FWT_T3RW-T1RW, Interferenzergebnis); HDL, *High-density Lipoprotein*; IPL, Lobulus parietalis inferior; ITG, Gyrus temporalis inferior; ITS, Sulcus temporalis inferior; lh, linke Hemisphäre; LPS, Leistungsprüfungssystem 50+ (LPS_RRW, Korrekte Lösungen); METs, metabolische Äquivalente der körperlichen Aktivität; MFG, Gyrus frontalis medius; MTG, Gyrus temporalis medius; rh, rechte Hemisphäre; RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT_PB2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten für Buchstaben B; RWT_SB2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten in der Kategorie "Beruf"; RWT_SSF2RW, Korrekte Antworten in zwei Minuten in den Kategorien "Sport-Obst"); SFG, Gyrus frontalis superior; STG, Gyrus temporalis superior; STS, Sulcus temporalis superior; TMT, *Trail-Making-Test* (TMT_ARW, Zeit in Sekunden für Aufgabe A); VPT, *Visual Patterns Test* (VPT_RW, korrekte Lösungen); ZNS, Zahlennachsprechen (ZNS_AVW, korrekt wiederholte Zahlen (vorwärts)); *, signifikant nach Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Um Dreiecksassoziationen zu analysieren, wurden ferner explorative Mediationsanalysen berechnet. Hierfür notwendige Korrelationen wurden für HDL in der Hauptgruppe und für die Triglyceride sowohl in der Haupt- als auch älteren Untergruppe gefunden. Für LDL und Gesamtcholesterin wurden die erforderlichen Kriterien für eine Mediationsanalyse nicht erfüllt (siehe Kapitel 2.3.2.6) und daher keine Mediationsanalysen berechnet.

Insgesamt waren dreizehn Mediationsanalysen signifikant und sind im Folgenden für jedes Blutlipid getrennt aufgeführt. Der Großteil der hier berichteten Mediationsanalysen basiert auf partiellen Korrelationen zwischen Oberflächenparametern spezifischer Regionen und kognitiven Leistungen, sowie zwischen dem jeweiligen Blutlipid und derselben kognitiven Leistung, welche nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust waren. Diese sind zur vollständigen Darstellung mit aufgeführt, jedoch nicht als Abbildung dargestellt. Mediationsanalysen, die auf partiellen Korrelationen beruhen, die nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur weiterhin robust waren, sind in Form einer Abbildung aufgeführt.

3.5.1 Triglycerid-assoziierte Mediationsanalysen

Alle hier berücksichtigten Korrelationen zeigten signifikante Zusammenhänge zwischen Triglycerid-assoziierten Regionen, die sich vorwiegend im temporalen Kortex befanden, und Parametern des verbal episodischen (Langzeit-)Gedächtnisses, welche aber zum Großteil nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust waren. In der Hauptgruppe zeigten sich vier signifikante Mediationsanalysen für die Triglycerid-assoziierten Regionen des rechten STS

und MTG sowie des rechten ITS und Parametern des verbal episodischen Gedächtnisses. Alle Mediationsmodelle wurden zunächst für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung entsprechend der zugrunde liegenden *FreeSurfer*-Analyse korrigiert.

Im dargestellten Mediationsmodell 1 (siehe Abb. 10) wurde untersucht, ob die Beziehung zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis durch Unterschiede der kortikalen Dicke innerhalb des rechten STS und MTG vermittelt wurde.

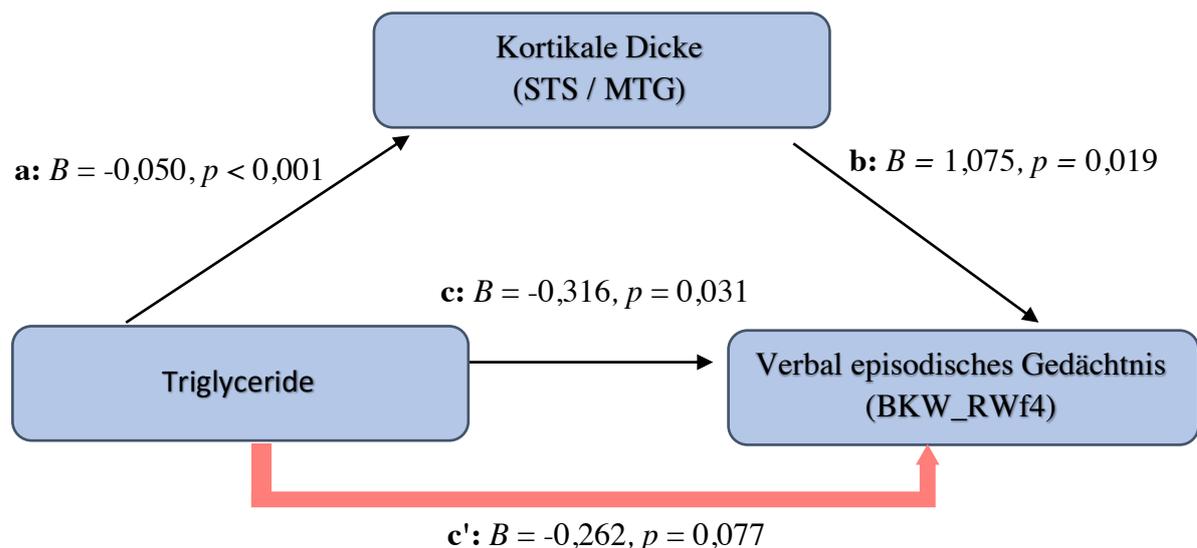


Abb. 10: Mediationsmodell 1 für den rechten STS / MTG in der Hauptgruppe.

Dargestellt ist das einfache Mediationsmodell für die Triglyceride als unabhängige Variable, den Parameter BKW_RWf4 für das verbal episodische Gedächtnis als abhängige Variable und die kortikale Dicke innerhalb des rechten STS / MTG als Mediator. Angegeben sind jeweils der unstandardisierte Regressionskoeffizient und p -Wert für den Effekt zwischen zwei Variablen, die jeweils durch die Pfade a, b, c und c' verbunden sind. Bei signifikantem Breusch-Pagan-Test ($p < 0,001$) wurde der Heteroskedastizitäts-robuste Standardfehler HC3 im Mediationsmodell verwendet. Das Modell wurde für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung korrigiert und blieb auch nach zusätzlicher Korrektur für den BMI signifikant. Das Modell basiert auf den partiellen Korrelationen zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis (BKW_RWf4: $r = -0,099$, $p = 0,003$) und zwischen der kortikalen Dicke innerhalb des STS und MTG und dem verbal episodischen Gedächtnis (BKW_RWf4: $r = 0,077$, $p = 0,021$), die beide auch nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur weiterhin signifikant waren. Abkürzungen: a, Effekt der unabhängigen Variable auf den Mediator; B , unstandardisierter Regressionskoeffizient; b, Effekt des Mediators auf die abhängige Variable; BKW, Bielefelder kategoriale Wortlisten (BKW_RWf4, korrekte Antworten Wiederholung 4); c, totaler Effekt; c' , direkter Effekt; MTG, Gyrus temporalis medius; STS, Sulcus temporalis superior.

Unter Berücksichtigung des Mediators im Modell war der direkte Effekt nicht signifikant ($B = -0,262$, $p = 0,077$). Bei einem signifikanten indirekten Effekt ($B = -0,053$, 95 %-KI [-0,113, -0,009]) zeigte sich somit, dass der Zusammenhang zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb des rechten STS und MTG vermittelt wurde. Die gleiche Beobachtung zeigte sich für den rechten STS und MTG im Zusammenhang mit dem

kumulativen Parameter desselben neuropsychologischen Tests (BKW%) mit einem signifikanten indirekten Effekt von $B = -0,794$, 95 %-KI $[-1,559, -0,214]$, beruhte jedoch auf der partiellen Korrelation zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem kumulativen Parameter des verbal episodischen Gedächtnisses ($r = -0,069$, $p = 0,038$), welche nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust war. Beide Mediationsmodelle waren nach zusätzlicher Korrektur für den BMI weiterhin signifikant.

Ein weiteres Mediationsmodell innerhalb der Hauptgruppe zeigte einen signifikanten totalen Effekt des Triglycerid-Blutspiegels auf das verbal episodische Gedächtnis (BKW_RWf4) ($B = -0,316$, $p = 0,031$). Weiterhin sagte der Triglycerid-Blutspiegel den Mediator, die kortikale Dicke innerhalb des rechten ITS, signifikant voraus ($B = -0,051$, $p < 0,001$) und dieser sagte wiederum die Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses signifikant vorher ($B = 1,011$, $p = 0,017$). Unter Berücksichtigung des Mediators im Modell war der direkte Effekt nicht signifikant ($B = -0,264$, $p = 0,072$). Bei einem signifikanten indirekten Effekt ($B = -0,051$, 95 %-KI $[-0,104, -0,008]$) zeigte sich somit, dass der Zusammenhang zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb des rechten ITS vermittelt wurde. Die gleiche Beobachtung zeigte sich für den rechten ITS im Zusammenhang mit dem kumulativen Parameter desselben neuropsychologischen Tests (BKW%) mit einem signifikanten indirekten Effekt von $B = -0,739$, 95 %-KI $[-1,444, -0,189]$. Beide Modelle beruhen auf partiellen Korrelationen, welche nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust waren. Die Mediationsmodelle waren nach zusätzlicher Korrektur für den BMI weiterhin signifikant.

In der älteren Untergruppe zeigten sich fünf signifikante Mediationsanalysen für die Triglycerid-assoziierten Regionen innerhalb des linken STS und MTG, des rechten STS, des rechten ITS, sowie des rechten SFG und Parametern des verbal episodischen Gedächtnisses. Alle Mediationsmodelle wurden für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung, BMI, METs und systolischer Blutdruck korrigiert. Für das Mediationsmodell bezüglich des Triglycerid-Blutspiegels, der kortikalen Dicke des rechten STS und des verbal episodische Gedächtnisses (BKW_RWf4) wurde ein signifikanter totaler Effekt des Triglycerid-Blutspiegels auf das verbal episodische Gedächtnis festgestellt ($B = -0,563$, $p = 0,034$). Weiterhin sagte der Triglycerid-Blutspiegel den Mediator, die kortikale Dicke innerhalb des rechten STS, signifikant voraus ($B = -0,093$, $p < 0,001$) und dieser sagte wiederum die Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses signifikant vorher ($B = 1,978$, $p = 0,008$). Unter Berücksichtigung des Mediators im Modell war der direkte Effekt nicht signifikant ($B = -0,379$, $p = 0,162$). Bei einem signifikanten indirekten Effekt ($B = -0,184$,

95 %-KI [-0,350, -0,045]) zeigte sich somit, dass der Zusammenhang zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb des rechten STS vermittelt wurde. Die gleiche Beobachtung zeigte sich für den rechten STS im Zusammenhang mit dem Parameter BKW_RWfv für das verbal episodische Langzeitgedächtnis mit einem signifikanten indirekten Effekt von $B = -0,209$, 95 %-KI [-0,393, -0,060]. Weiterhin war der Zusammenhang zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Langzeitgedächtnis vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb des linken STS und MTG (indirekter Effekt: $B = -0,174$, 95 %-KI [-0,367, -0,009]) und des rechten ITS (indirekter Effekt: $B = -0,188$, 95 %-KI [-0,383, -0,019]) vermittelt. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Mediationseffekt zwischen dem Triglycerid-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis (BKW_RWf4), der vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb des rechten SFG vermittelt wurde (indirekter Effekt: $B = -0,104$, 95 %-KI [-0,228, -0,010]). Alle genannten fünf Mediationsmodelle beruhten auf partiellen Korrelationen, die nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust waren.

3.5.2 HDL-assozierte Mediationsanalysen

In der Hauptgruppe zeigten sich insgesamt vier signifikante Mediationsanalysen für die HDL-assozierten Regionen des rechten Gyrus postcentralis und des linken IPL, welche jedoch auf partiellen Korrelationen beruhten, die nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust waren. Für das Mediationsmodell hinsichtlich der kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis und des verbal episodischen Gedächtnisses zeigte sich der totale Effekt zwischen dem HDL-Blutspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis (BKW%) zunächst nicht signifikant ($B = 0,101$, $p = 0,128$). Der HDL-Blutspiegel sagte den Mediator, die kortikale Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis, signifikant voraus ($B = 0,002$, $p < 0,001$) und dieser sagte wiederum die Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses signifikant vorher ($B = 15,353$, $p < 0,01$). Unter Berücksichtigung des Mediators im Modell war der direkte Effekt nicht signifikant ($B = 0,073$, $p = 0,273$). Der Zusammenhang zwischen dem HDL-Blutspiegel und dem kumulativen Parameter des verbal episodischen Gedächtnisses (BKW%) zeigte sich als vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis vermittelt (indirekter Effekt: $B = 0,028$, 95 %-KI [0,006, 0,053]). Das Mediationsmodell war für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag, Bildung und BMI korrigiert.

Für das Mediationsmodell hinsichtlich der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL und der selektiven Aufmerksamkeit zeigte sich der totale Effekt zwischen dem HDL-Blutspiegel

und der selektiven Aufmerksamkeit (AKT_TRW) zunächst nicht signifikant ($B = -0,030$, $p = 0,133$). Der HDL-Blutspiegel sagte den Mediator, die kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL, signifikant voraus ($B = 2,503$, $p < 0,001$) und dieser sagte wiederum die Leistung der selektiven Aufmerksamkeit signifikant vorher ($B = -0,005$, $p < 0,001$). Unter Berücksichtigung des Mediators im Modell war der direkte Effekt nicht signifikant ($B = -0,016$, $p = 0,421$). So zeigte sich ein durch die kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL ebenfalls vollständig vermittelter Effekt für den Zusammenhang zwischen dem HDL-Blutspiegel und der selektiven Aufmerksamkeit (AKT_TRW) (indirekter Effekt: $B = -0,013$, 95 %-KI [-0,025, -0,005]). Dieser Effekt zeigte sich unter einer Korrektur des Mediationsmodells für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung und war bei zusätzlicher Korrektur für den BMI weiterhin signifikant. Ein partiell durch die kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL vermittelter Effekt war für die Beziehung zwischen dem HDL-Blutspiegel und der phonemischen Wortflüssigkeit (RWT_PB2RW) vorhanden (indirekter Effekt: $B = 0,003$, 95 %-KI [$< 0,001$, 0,008]). Dieser Effekt zeigte sich unter einer Korrektur des Mediationsmodells für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung und war bei zusätzlicher Korrektur für den BMI nicht länger robust. Ebenfalls partiell durch die kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL vermittelt, war der Effekt zwischen dem HDL-Blutspiegel und der Exekutivfunktion (Konzeptwechsel) (RWT_SSF2RW) (indirekter Effekt: $B = 0,003$, 95 %-KI [$< 0,001$, 0,007]). Dieser Effekt zeigte sich unter einer Korrektur des Mediationsmodells für die Kovariaten Alter, Geschlecht, Zigarettenanzahl pro Tag und Bildung und war bei zusätzlicher Korrektur für den BMI weiterhin signifikant.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu analysieren, inwiefern Unterschiede der Blutlipidwerte mit interindividuellen Unterschieden der Gehirnalterung in Bezug auf die Struktur und Kognition zusammenhängen. Darüber hinaus wurden die gefundenen Ergebnisse auf ihre Beziehung zueinander untersucht, um so Muster aufzudecken, durch welche die Gehirnstruktur und Kognition mit Lipiden im Blut zusammenhängen. Zu diesem Zweck untersuchte die dargelegte Arbeit anhand von zerebralen Magnetresonanztomografien die Beziehung zwischen einzelnen Lipidfraktionen und der kortikalen Dicke und Oberfläche im Zusammenhang mit der kognitiven Leistung in einer populationsbasierten Kohorte.

Das zentrale Ergebnis dieser Arbeit ist, dass individuelle Blutlipide mit der Gehirnstruktur assoziiert sind, und dies auch mit Unterschieden der Kognition zusammenhängt. Ein Großteil der Ergebnisse zeigt sich dabei in Regionen des temporalen Kortex, die ebenfalls mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden (Whitwell et al., 2008; Dickerson et al., 2009). In Mediationsanalysen ließ sich zudem ein Muster identifizieren, welches zeigt, dass insbesondere die Beziehung zwischen Triglyceriden und dem verbalen episodischen Gedächtnis vollständig durch die kortikale Dicke vorwiegend temporaler Regionen vermittelt wird. Dabei sind die vorliegenden Ergebnisse weitgehend unabhängig von den in dieser Arbeit berücksichtigten kardiovaskulären Risikofaktoren, die in dieser Arbeit als Störfaktoren betrachtet wurden, was die Frage aufwirft, wie die beobachteten Assoziationen zwischen einzelnen Blutlipiden und dem Gehirn in strukturellen sowie kognitiven Maßen zustande kommen, wenn nicht über ein Zusammenwirken kardiovaskulärer Risikofaktoren.

In Übereinstimmung mit der dieser Arbeit zugrunde gelegten Hypothese zeigen die vorliegenden Daten, dass höhere Triglyceridspiegel mit einer kleineren kortikalen Dicke und einer kleineren Oberfläche in vorwiegend temporalen und vereinzelt parazentralen, frontalen und parietalen Regionen des Kortex einhergingen, was wiederum mit einer schlechteren kognitiven Leistung assoziiert war. Ebenso wurde ein höherer HDL-Spiegel mit einer größeren kortikalen Dicke innerhalb des Gyrus postcentralis und einer größeren Oberfläche des IPL in Verbindung gebracht, was wiederum mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert war. Besonders bemerkenswert ist, dass über Mediationsanalysen gezeigt wurde, dass die Beziehung zwischen einzelnen Blutlipiden wie den Triglyceriden oder HDL und kognitiven Einzelleistungen durch die Gehirnstruktur einzelner Regionen vermittelt wurde.

Entgegen der Erwartung war ein höherer Gesamtcholesterinspiegel, welcher auch alle atherogenen Lipoproteine einschließt, mit einer größeren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken ITG assoziiert, was wiederum mit einer besseren kognitiven Leistung einherging. Weiterhin zeigte sich ein isolierter Interaktionseffekt innerhalb des linken MFG, der für Frauen eine positive Assoziation zwischen HDL und der kortikalen Oberfläche dieser Region aufzeigte, sowie für Männer eine negative. Lediglich für die Männer zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer größeren kortikalen Oberfläche dieser Region und einem besseren verbalen Arbeitsgedächtnis, als auch schlechterem figural episodischen Gedächtnis. Ebenso unerwartet zeigten sich wenige isolierte Regionen, die eine Assoziation zwischen höheren Triglyceridspiegeln und einer kleineren kortikalen Dicke und damit einhergehender besserer kognitiver Leistung, sowie mit einem höheren HDL-Spiegel assoziierten größeren kortikalen Dicke und damit einhergehender schlechterer Kognition aufzeigten.

4.1 Triglycerid-assoziierte Effekte

Mittels oberflächenbasierter Analysen zeigt diese Arbeit, dass in einer normal alternden Population der gesamten Altersspanne des Erwachsenenlebens die Beziehung zwischen Triglyceriden und kortikaler Dicke sowie Oberfläche in spezifischen Regionen des Gehirns stets signifikant negativ korreliert war. Diese negative Assoziation fand sich bezüglich der kortikalen Dicke in der Hauptgruppe ausschließlich innerhalb Regionen des temporalen Kortex und für die ältere Untergruppe neben einzelnen bilateralen unteren parazentralen und einer rechten superior frontalen Region ebenfalls vorwiegend in Regionen des temporalen Kortex. Insbesondere in der älteren Untergruppe blieben Zusammenhängen zwischen höherem Triglyceridspiegel und kleinerer kortikaler Dicke vor allem temporaler Regionen auch nach maximaler Adjustierung für das Alter und für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren erhalten, was auf besonders beständige und von kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängige Effekte dieser Gruppe schließen lässt. Lediglich für die ältere Untergruppe zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer kleineren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL und einem höheren Triglyceridspiegel, welcher jedoch nur bei einer Korrektur der Analyse für die Störfaktoren Alter und Geschlecht signifikant verblieb und wegfiel, sofern andere kardiovaskuläre Risikofaktoren berücksichtigt wurden. So deutet sich an, dass innerhalb der älteren Untergruppe vorwiegend die Beziehung zwischen Triglyceriden und kortikaler Dicke besonders relevant zu sein scheint, da hier die robustesten Assoziationen zwischen höheren Triglyceridspiegeln und einer schlechter erhaltenen Gehirnstruktur vorlagen.

Diese Ergebnisse lassen sich mit früheren Studien vereinen, die ebenfalls negative Assoziationen zwischen Triglyceriden im Blut und strukturellen Merkmalen des Gehirns aufzeigten: Shan et al. (2019) zeigten anhand von 37 ProbandInnen mit Adipositas, dass höhere Triglyceridspiegel mit einem kleineren mittleren Volumen der grauen Substanz des Kleinhirns, des rechten Gyrus angularis, parietaler sowie okzipitaler Regionen zusammenhingen. Eine Längsschnittstudie mit 1872 ProbandInnen konnte ferner einen negativen Zusammenhang zwischen Triglyceriden in der Lebensmitte und dem Gesamthirnvolumen im späteren Leben feststellen, jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Triglyceriden und regionalen Gehirnvolumina (Moazzami et al., 2020). Hinsichtlich der kortikalen Dicke zeigten Schwarz et al. (2018) in einer Studienpopulation, die ProbandInnen mit metabolischem Syndrom und einem Durchschnittsalter von 60 Lebensjahren umfasste, dass höhere Triglyceridspiegel im Blut zu einer signifikant kleineren kortikalen Dicke in parietalen, frontalen und okzipitalen Clustern des Gehirns beitrugen. Eine weitere Studie fasste über eine Faktorenanalyse

verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren zu fünf Faktoren zusammen und setzte diese in Beziehung zur kortikalen Dicke (Coutinho et al., 2017). Dabei zeigte sich, dass insbesondere ein höherer Insulin-/Stoffwechselfaktor, welcher mit einem höheren Triglyceridspiegel, Gesamtcholesterin-/HDL-C-Verhältnis oder niedrigeren HDL-Spiegel assoziiert war, einen negativen Zusammenhang mit der regionalen kortikalen Dicke aufwies (Coutinho et al., 2017). Interessant ist, dass dieser Zusammenhang auch in Regionen des medialen Temporallappens festgestellt werden konnte, welche als betroffene Areale im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung bekannt sind (Dickerson et al., 2009; Coutinho et al., 2017).

Nach bestem Kenntnisstand ist die vorliegende Studie zum Zeitpunkt ihrer Verfassung die erste, die eine negative Beziehung zwischen Triglyceriden und Maßen der Gehirnstruktur hinsichtlich der kortikalen Oberfläche beobachtete. Bekannte Studien, die zusätzlich zu der kortikalen Dicke ebenfalls die kortikale Oberfläche im Zusammenhang mit Triglyceriden im Blut untersuchten, sind sehr selten. Eine aktuelle Studie, die dies an 441 Erwachsenen mittleren Alters analysierte, konnte keinen Zusammenhang zwischen Triglyceriden und der mittleren kortikalen Oberfläche des Gehirns finden (Sliz et al., 2020). Hinsichtlich der Region, innerhalb derer die Assoziation zwischen erhöhten Triglyceriden und einer kleineren kortikalen Oberfläche signifikant war, zeigte bereits eine andere Studie, dass Triglyceride mit Unterschieden der Gehirnstruktur im parietalen Kortex assoziiert waren, jedoch bezog sich die Studie dabei lediglich auf die kortikale Dicke, ohne die kortikale Oberfläche ebenfalls zu betrachten (Schwarz et al., 2018).

Andere Studien wiederum berichteten von positiven Assoziationen zwischen Triglyceriden und der Gehirnstruktur: So waren einzelne Subgruppen der Triglyceride positiv mit der mittleren kortikalen Dicke des Gehirns verbunden, jedoch ohne einen Effekt zum Gesamtriglyceridspiegel aufzuzeigen (Sliz et al., 2020). Ähnlich heterogen wurden positive Korrelationen zwischen einem Cholesterin-/Stoffwechselfaktor, der wiederum positiv mit dem Triglycerid-Blutspiegel assoziiert war, und der regionalen kortikalen Dicke bilateral mittlerer frontaler und einer rechten mittleren temporalen Region beschrieben sowie in derselben Studienpopulation auch negative Korrelationen zwischen beiden innerhalb kleinerer linker parietaler Regionen (Leritz et al., 2011). Positive Assoziationen zwischen Triglyceriden und regionaler kortikaler Dicke parietaler, frontaler oder temporaler Regionen basierten ebenso wie bei Leritz et al. (2011) nicht auf direkten Korrelationen zwischen einzelnen Lipiden und der kortikalen Dicke, sondern auf zusammengesetzten Faktoren einer Hauptkomponentenanalyse, welche die Triglyceride mit umfassten, wie beispielsweise einer „Stoffwechsel-Dysregulation“-

Komponente (Gonzales et al., 2017) oder einem „TAG-Faktor“ (Krishnadas et al., 2013). Dieser wesentliche Unterschied zu der hier berichteten Arbeit erklärt möglicherweise die unterschiedlichen Ergebnisse. Ferner untersuchten Krishnadas et al. (2013) lediglich männliche Probanden mittleren Alters (Durchschnittsalter 50 Lebensjahre), ohne die Effekte auch in einer älteren Population zu untersuchen. Dies wäre jedoch von besonderem Interesse, da bekannt ist, dass der Triglycerid-Blutspiegel positiv mit dem Lebensalter korreliert und somit im späteren Leben höher ausfällt (Greenfield et al., 1980; Spitler und Davies, 2020). Ursächlich scheint dabei die verzögerte Triglycerid-*Clearance* zu sein, welche durch einen Aktivitätsverlust der Lipoproteinlipase (LPL) bedingt ist und dazu führen könnte, dass die Triglycerid-Konzentration älterer ProbandInnen andere Auswirkungen auf die Gehirnstruktur zeigt als bei ProbandInnen im mittleren Lebensalter (Vinagre et al., 2018; Spitler und Davies, 2020).

Weiterhin ist zu diskutieren, dass ProbandInnen im höheren Lebensalter durch altersassoziierte Einschränkungen hypothetisch weniger Möglichkeiten haben potenziell schlechte Auswirkungen zu hoher Triglyceridspiegel durch körperliche Aktivitäten oder Ernährungsgewohnheiten auszugleichen. An Ratten konnte bereits gezeigt werden, dass Ausdauertraining die LPL-Aktivität erhöht (Hamilton et al., 1998; Spitler und Davies, 2020) und insbesondere aerobes Training den Abtransport von VLDL- und Triglycerid-Partikeln aus dem Blutkreislauf fördert (Tsekouras et al., 2009). Unterstreichend war in einer Gruppe von Männern mit mittlerer bis hoher kardiorespiratorischer Fitness die Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit, einer durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie hohe Triglyceridspiegel bedingten Erkrankung der Herzkranzgefäße (Baer und Rosenkranz, 2009), unabhängig vom Triglycerid-HDL-Verhältnis signifikant geringer als bei Männern mit geringer Fitness (Farrell et al., 2017). Denkbar ist, dass ältere Menschen aufgrund von gesundheits- und altersbedingten Bewegungseinschränkungen nicht mehr in der Lage sind eine ausreichende Fitness aufrechtzuerhalten und potenzielle Auswirkungen hoher Triglyceridspiegel abzuschwächen. Gesundheitliche Probleme im Alter wie Fehlernährung oder eine hohe Adipositas-Prävalenz lassen sich so möglicherweise im Rahmen altersassoziiertes verminderter körperlicher Aktivität bei unveränderter Nahrungsaufnahme erklären (Strube, 2006; Hesecker et al., 2007; Max Rubner-Institut, 2008; McPhee et al., 2016). Ferner lässt eine höhere Fett- und Proteinaufnahme älterer Menschen vermuten, dass diese an fest verankerten Essgewohnheiten festhalten und sich hinsichtlich ihres veränderten körperlichen Bedarfs an Nahrung weniger gesund ernähren (Max Rubner-Institut, 2008). Unterstreichend machen Menschen im frühen Erwachsenenalter einen größeren Anteil an z. B. vegetarischen Ernährungsformen aus (Mensink et al., 2016). Dabei ist eine vegetarische oder vegane Ernährung mit niedrigeren Lipidblutspiegeln assoziiert, sodass

dies einen möglichen Mechanismus darstellen könnte wie hohe Lipidblutspiegel kompensiert werden könnten (Yokoyama et al., 2017).

Die in der älteren Untergruppe auffallend höhere Anzahl signifikanter Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Triglyceridspiegeln und Oberflächenparametern der Großhirnrinde lassen sich möglicherweise durch die soeben beschriebenen Zusammenhänge und eine dadurch verstärkte Anfälligkeit älterer Menschen für negative Einflüsse der Lipide erklären. Zur Überprüfung dieser Hypothese bedarf es weiterer Studien, die eine Erhebung der Blutlipide und Ernährungsweise von Menschen verschiedener Altersgruppen über mehrere Jahre hinweg gewährleisten können. Im Vergleich zur Hauptgruppe zeigten sich in der vorliegenden Studie in der älteren Untergruppe vor allem zusätzliche signifikante Regionen im temporalen Kortex, im Bereich des rechten SFG, linken IPL sowie bilateral in der unteren parazentralen Region des Gehirns. Die vermehrte Anzahl von signifikanten Regionen und diesbezüglich stärkere (signifikantere) negative Effekte im temporalen Kortex könnten darauf hinweisen, dass ProbandInnen dieser älteren Untergruppe vulnerabler für die Effekte von Triglyceriden auf die Gehirnstruktur sind, und zwar insbesondere in Regionen, die im Alter bereits anfällig für degenerative Umbauten sind (Fjell und Walhovd, 2010; Fjell et al., 2014).

Insgesamt lässt die bisher verfügbare Literatur keine klare Einordnung der Beziehung zwischen Triglyceriden und der Gehirnstruktur zu. Die fehlende Vereinbarkeit der bisherigen Ergebnisse mag dabei durch individuelle Studiendesigns mit kleinen Stichprobengrößen (Krishnadas et al., 2013; Schwarz et al., 2018; Shan et al., 2019), spezifischen Studienpopulation z. B. mit metabolischem Syndrom oder Adipositas (Schwarz et al., 2018; Shan et al., 2019), Populationen mit einem geringen Durchschnittsalter von ca. 50 Jahren (Krishnadas et al., 2013; Moazzami et al., 2020; Sliz et al., 2020) oder Korrelationen zwischen zusammengesetzten Faktoren (Insulin-/Stoffwechselfaktor (Coutinho et al., 2017); Cholesterin-/Stoffwechselfaktor (Leritz et al., 2011); „Stoffwechsel-Dysregulation“-Komponente (Gonzales et al., 2017)) und der kortikalen Dicke ohne direkte, nicht faktorielle Zusammenhänge bedingt zu sein. Trotz der heterogenen Ergebnisse fällt dabei auf, dass ein Großteil der Studien Zusammenhänge innerhalb des temporalen Kortex beschreibt, was die Ergebnisse der hier dargelegten Arbeit unterstützt (Leritz et al., 2011; Krishnadas et al., 2013). Insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor diskutierten Möglichkeit der höheren Anfälligkeit älterer ProbandInnen für erhöhte Lipidspiegel im Blut scheint eine Überprüfung der bisherigen Ergebnisse in einer großen Stichprobe unter Berücksichtigung einer breiten Altersspanne naheliegend.

Die vorliegende Studie trägt dazu bei, indem sie aufzeigt, dass Assoziationen zwischen Triglyceridspiegeln im Blut und Maßen der Gehirnstruktur bereits in einer bevölkerungsbasierten, normal alternden Stichprobe der gesamten Altersspanne des Erwachsenenlebens ersichtlich und weitgehend unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sind. Indem darüber hinaus die anderen Blutlipide (Gesamtcholesterin, HDL, LDL) in die linearen Regressionsanalysen als Störfaktoren einbezogen wurden, konnte außerdem gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen höheren Triglyceriden und kleinerer kortikaler Dicke und Oberfläche auch unabhängig von den anderen Blutlipiden bestand. Dies zeigt, dass Risikofaktoren in Form von Triglyceriden mit Unterschieden der Gehirnstruktur assoziiert sind und dabei auch Regionen des temporalen Kortex betreffen, die später im Zusammenhang mit einer Demenz und anderen neurodegenerativen Erkrankungen von Bedeutung sein könnten (Whitwell et al., 2007; Pettigrew et al., 2016). Insbesondere, da sich Abnahmen der kortikalen Dicke bereits mehrere Jahre vor Auftreten von Symptomen im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung zeigen können, stellt sich hier ein enormes Präventionspotenzial im Sinne einer möglichen Modulation des Triglyceridspiegels durch Ernährungsänderungen, Gewichtsabnahme, Sport und Medikamenteneinnahme dar (Durstine et al., 2001; Pettigrew et al., 2016; Sikand und Severson, 2020; Quispe et al., 2022).

Über die Gehirnstruktur hinaus zeigt die vorliegende Arbeit wichtige Zusammenhänge zwischen strukturellen Maßen der in der *FreeSurfer*-Analyse identifizierten signifikanten Regionen und den Triglyceriden sowie den damit assoziierten kognitiven Unterschieden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, zu denen auch die Blutlipide gehören, wurden bereits zuvor als Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen beschrieben und sind bereits in der Lebensmitte mit einem erhöhten Risiko für eine Demenzerkrankung im späteren Leben assoziiert (Whitmer et al., 2005). Dies unterstützend zeigt auch diese Arbeit, dass höhere Triglyceridspiegel mit einem schlechteren verbal episodischen (Langzeit-)Gedächtnis assoziiert waren, jedoch nach Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger signifikant verblieben. Trotz nicht robuster direkter Zusammenhänge zwischen Triglyceriden und der Kognition verdeutlicht die vorliegende Arbeit, dass die Triglycerid-assoziierten Unterschiede der Gehirnstruktur auch mit der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden scheinen: Insbesondere die kortikale Dicke vorwiegend temporaler Regionen war signifikant positiv mit dem verbalen (Langzeit-)Gedächtnis assoziiert. Auch eine kleinere kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL war mit einer schlechteren Leistung der verbalen Wortflüssigkeit, einzelner Exekutivfunktionen und des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses assoziiert.

Besonders robuste Korrelationen zeigten sich dabei für die Hauptgruppe zwischen der kortikalen Dicke innerhalb des rechten STS bis MTG und dem figural- und verbal episodischen (Langzeit-)Gedächtnis sowie Exekutivfunktionen. Innerhalb der älteren Untergruppe waren weitere robuste Zusammenhänge zwischen der kortikalen Dicke des rechten STS und dem verbal episodischen (Langzeit-)Gedächtnis sowie zwischen der kortikalen Oberfläche des linken IPL und der verbalen phonemischen Wortflüssigkeit, einzelner Exekutivfunktionen und des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses vorhanden. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die Hypothese dieser Arbeit, dass Triglyceride negativ mit der Gehirnstruktur assoziiert sind und dies wiederum mit einer schlechteren Kognition zusammenhängt.

Diese Ergebnisse lassen sich mit Studien vereinen, die zeigten, dass Triglyceride die BHS überwinden und zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können und dass eine medikamentöse Senkung der Triglyceride im Blut mit einer verbesserten zerebralen Durchblutung und Kognition assoziiert war (Rogers et al., 1989; Banks et al., 2018). Berichtet wurde ferner, dass Triglyceride umgekehrt mit der Exekutivleistung korreliert waren, aber nicht mit der Gedächtnisfunktion (Parthasarathy et al., 2017). Der Effekt blieb ähnlich wie in dieser Studie auch nach Korrektur für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen, was die Triglyceride als einen unabhängigen Risikofaktor für kognitiven Abbau darstellen könnte (Parthasarathy et al., 2017). Ein Fehlen von Ergebnissen hinsichtlich der Gedächtnisfunktion lässt sich im Vergleich zu der hier dargelegten Arbeit möglicherweise durch die begrenzte Bewertung des Gedächtnisses über einen einzelnen kognitiven Test erklären, was sich grundlegend von der breit angelegten Testbatterie dieser Studie unterscheidet (Parthasarathy et al., 2017). Überdies unterstützen Längsschnittstudien, die häufig eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse im Vergleich zu Querschnittstudien erreichen, ebenfalls die in der hier dargelegten Arbeit gefundenen negativen Assoziationen zwischen Triglyceriden und der Kognition, die auch die Gedächtnisfunktion mit einschließen (Reynolds et al., 2010; Power et al., 2018). So waren erhöhte Triglyceridspiegel in der Lebensmitte mit einem stärkeren kognitiven Rückgang der Exekutiv- als auch Gedächtnisfunktion bis zu 20 Jahre später assoziiert (Power et al., 2018). Korrelate für die Protektion der Gehirngesundheit über eine Vermeidung von hohen Triglyceridspiegeln im Blut zeigte auch eine weitere Längsschnittstudie, die über einen Zeitraum von 16 Jahren kognitive Parameter erhob (Reynolds et al., 2010): Anhand einer Kohorte von 819 ProbandInnen fand sich ein schützender Effekt von niedrigeren Triglyceridspiegeln auf das Gedächtnis und die verbalen Fähigkeiten bei Frauen sowie ein Risikofaktor für den Erhalt der kognitiven Gesundheit in Form von hohen Triglycerid-Werten

insbesondere vor dem 65. Lebensjahr. Ferner waren in einer Kohorte von 34 Jugendlichen mit bipolarer Störung höhere Triglyceridspiegel mit einer schlechteren exekutiven Leistung im direkten Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen assoziiert (Naiberg et al., 2016). Auch bei depressiven PatientInnen scheinen Triglyceride eine wichtige Rolle hinsichtlich kognitiver Beeinträchtigungen zu spielen, indem sie negativ mit dem Gedächtnis assoziiert sind (Shao et al., 2017). Bedenkt man, dass die Kognition nur auf ihrer strukturellen Basis funktionieren kann, lassen die berichteten Ergebnisse zu direkten Korrelationen zwischen Triglyceriden und Kognition erwarten, dass sich die Beziehung zwischen Triglycerid-assoziierten Unterschieden der Gehirnstruktur und der kognitiven Leistung ebenso negativ zueinander verhält, was die Ergebnisse dieser Arbeit auch bestätigen können. Da insbesondere bekannt ist, dass der temporale Kortex die Funktionen des Gedächtnisses, der Semantik und der auditiven Kognition umfasst (Belin et al., 2002; Bonner und Price, 2013; Lech und Suchan, 2013), unterstreichen die hier dargestellten Ergebnisse, dass strukturelle Unterschiede in diesem Bereich auch mit Unterschieden der damit assoziierten kognitiven Prozesse zusammenhängen könnten. Dabei verfolgten nur vereinzelte Studien einen ähnlichen methodischen Ansatz, indem sie Lipid-assoziierte Unterschiede des strukturellen Gehirns im Zusammenhang mit der Kognition analysierten (Ward et al., 2010; Yang et al., 2020). Beide Studien zeigten dabei keine vergleichbaren Ergebnisse, da Ward et al. (2010) in ihrer Studie auf die Erhebung des Triglycerid-Parameters verzichteten sowie Yang et al. (2020) keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich Triglycerid-assoziiierter Effekte aufzeigen konnten. Ein wichtiger Unterschied ist dabei, dass beide Studien als strukturellen Parameter das Volumen der grauen Substanz betrachteten und nicht wie in der hier dargelegten Arbeit die kortikale Dicke oder Oberfläche der Großhirnrinde. Durch die geringe Studienanzahl zu der Beziehung zwischen Triglycerid-assoziierten Unterschieden der Gehirnstruktur und kognitiven Leistungen fehlt es zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit an einer validen Vergleichbarkeit der in diesem Zusammenhang berichteten Ergebnisse. Um dennoch eine Diskussion zu ermöglichen, wurde auf Studien zurückgegriffen, die direkte Korrelationen zwischen Lipiden und dem strukturellen Gehirn betrachteten. Zukünftigen Studien verbleibt es offen die berichteten Ergebnisse in einer größer gewählten Studienpopulation näher zu untersuchen und hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit zu überprüfen, sodass valide Aussagen zu kognitiven Unterschieden im Zusammenhang mit Lipid-assoziierten strukturellen Merkmalen getätigt werden können.

Nicht vereinbar mit den Ergebnissen der hier dargelegten Arbeit sind wiederum Studien, die keinen Effekt zwischen Triglyceriden und kognitiver Leistung fanden (Crichton et al., 2014;

Gonzales et al., 2017; Stough et al., 2019; Yang et al., 2020). Dabei sind wesentlich kleinere Stichprobengrößen (< 200 ProbandInnen) und dadurch möglicherweise weniger repräsentative Ergebnisse nur ein entscheidender Unterschied zu dem hier verwendeten Studiendesign (Gonzales et al., 2017; Stough et al., 2019; Yang et al., 2020). So untersuchten Gonzales et al. (2017) die kognitive Leistung wie oben bereits beschrieben in Bezug auf zusammengesetzte Komponenten, ohne direkte Korrelationen zwischen einzelnen Lipiden und der Kognition zu bewerten. Eine weitere zu diskutierende Hypothese solcher Nullbefunde ist das erhöhte Lebensalter oder die inhomogene Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten Studienpopulationen. Crichton et al. (2014) fanden keinen Effekt zwischen Triglyceriden und kognitiver Leistung innerhalb einer ProbandInnengruppe mit einem Mindestalter von 60 Jahren und spekulierten, dass dies darauf zurückzuführen sei, dass die untersuchten ProbandInnen durch ihr fortgeschrittenes Alter der Gruppe der Überlebenden zugehörig zu sein scheinen. Diese seien durch ihr hohes Lebensalter hypothetisch weniger anfällig für Krankheiten und mögliche negative Auswirkungen von Triglyceriden auf die Gehirngesundheit (Crichton et al., 2014). Vor dem Hintergrund, dass Männer in der Jugend signifikant höhere Triglyceridspiegel im Blut aufweisen als Frauen und dieser Unterschied mit zunehmenden Lebensalter noch deutlicher wird, kristallisiert sich ein weiterer Faktor heraus, durch welchen ein höherer Anteil von Probandinnen die Repräsentativität der resultierenden Ergebnisse weiter limitieren könnte (Crichton et al., 2014; Bell et al., 2021).

Entgegen der hier berichteten negativen Effekte zwischen Triglyceriden und kognitiven Leistungen, fanden Yin et al. (2012) anhand einer Kohorte von 836 älteren chinesischen ProbandInnen (> 80 Jahre), ebenfalls mit einer Mehrheit an Frauen, einen positiven Zusammenhang zwischen hochnormalen Triglyceridspiegeln und einer besseren kognitiven Leistung. Triglyceride wurden überdies sogar als schützender Faktor der Kognition deklariert, da sie eine negative Assoziation zur kognitiven Beeinträchtigung bei Männern mittleren Lebensalters (≤ 55 Jahre) zeigten (Zhao et al., 2019). Dabei beziehen sich beide genannten Studien auf die kognitive Testung im Sinne einer Bewertung der globalen Kognition anhand des MMSE ohne spezifische Testung einzelner neuropsychologischer Leistungen, wie es in der hier dargelegten Arbeit getan wurde, sodass eine Vergleichbarkeit schwierig erscheint (Yin et al., 2012; Zhao et al., 2019).

Vereinzelt spiegelt sich die heterogene Datenlage auch anhand der hier dargelegten Ergebnisse wider: So war in der Hauptgruppe eine kleinere kortikale Dicke des rechten STS / MTG mit einer schlechteren Gedächtnis- und Exekutivleistung, ebenso aber auch mit einer besseren

Leistung der selektiven Aufmerksamkeit verbunden und verblieb auch nach Benjamini-Hochberg-Korrektur für multiple Vergleiche signifikant. Wichtig ist, dass der zuletzt genannte Zusammenhang einen als schwach einzustufenden Korrelationskoeffizienten von $r = 0,089$ zeigte. Weitere Korrelationen zwischen einer geringeren kortikalen Dicke spezifischer Regionen und einer besseren kognitiven Leistung innerhalb der älteren Untergruppe waren nach Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht länger robust. Insgesamt waren diese negativen Zusammenhänge zwischen kortikaler Dicke und kognitiver Leistung entgegen der Hypothese, die auf bisherigen Studienergebnissen beruhte.

Trotz der bestehenden Einschränkungen der genannten Ergebnisse lassen sich diese möglicherweise anhand des Lebensalters in der älteren Untergruppe erklären: So wurden Hinweise gefunden, dass höhere Triglyceride im sehr hohem Lebensalter eventuell protektiv wirken (Lv et al., 2019). Interessant ist ferner, dass eine Übersichtsarbeit zu dem Schluss kam, dass eine bessere kognitive Leistung mit höheren Triglycerid-Spiegeln hauptsächlich in Querschnittsanalysen zu finden war (Dimache et al., 2021). Längsschnittstudien kamen eher zur gegenteiligen Beobachtung, was aufgrund einer langen Beobachtungszeit weiterhin die Schlussfolgerung unterstützt, dass die Mehrheit der Studien eine negative Korrelation findet (Dimache et al., 2021). Die Daten der vorliegenden Studie stützen dies ebenfalls mehrheitlich.

Die genannten Ergebnisse vereinernd, ließ sich innerhalb von Mediationsanalysen ein Muster identifizieren, welches einzelne Regionen innerhalb des temporalen Kortex umfasste und zeigte, dass die Beziehung zwischen Triglyceriden und dem verbalen episodischen (Langzeit-)Gedächtnis vollständig durch die kortikale Dicke innerhalb dieser Regionen vermittelt wurde (siehe Kapitel 3.5.1). Dabei war alleine der vollständig durch die kortikalen Dicke des rechten STS und MTG vermittelte Effekt zwischen dem Triglyceridspiegel und dem verbal episodischen Gedächtnis besonders robust, indem er auf partiellen Korrelationen beruhte, die nach Benjamini-Hochberg-Korrektur weiterhin signifikant verblieben, und auch als Mediationsmodell eine maximale Korrektur für alle in der Hauptgruppe verfügbaren Kovariaten überlebte. Bemerkenswert ist, dass speziell in der älteren Untergruppe alle in der Mediationsanalyse eingeschlossenen Triglycerid-assoziierten Regionen für alle verfügbaren Kovariaten korrigiert waren und jeweils über ihre kortikale Dicke eine Korrelation mit demselben Test für das verbale episodische Gedächtnis aufzeigten. Dieses Muster war dabei besonders deutlich in den temporalen Regionen der Großhirnrinde vertreten. Ergänzend fand sich auch ein vollständig über die kortikale Dicke innerhalb des SFG vermittelter Effekt zwischen Triglyceriden und dem verbal episodischen Gedächtnis, welcher jedoch auf partiellen

Korrelationen beruhte, die nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht mehr signifikant waren.

Auffällig ist, dass sich die vermittelten Effekte in der Hauptgruppe hauptsächlich auf Korrelationen mit Parametern einer späten Wiederholung (BKW_RWf4) und dem kumulativen Parameter (BKW%) der Testung für das verbale episodische Gedächtnis stützten, welcher die Lernleistung über alle Testdurchläufe hinweg darstellte. Im Gegensatz dazu zeichnete sich für die ältere Untergruppe ab, dass höhere Triglyceridspiegel mit einer kleineren kortikalen Dicke innerhalb temporaler Regionen und beide Parameter jeweils insbesondere mit einer schlechteren Leistung der Langzeitfunktion des verbal episodischen Gedächtnisses zusammenhingen. Hieraus ergab sich in dieser Arbeit die Hypothese, dass atrophische Prozesse bei ProbandInnen der älteren Untergruppe aufgrund ihres fortgeschrittenen Lebensalters ohnehin schon vorhanden waren und sie deshalb möglicherweise anfälliger für die Auswirkungen von Triglyceriden auf die Gehirnstruktur sind. Daraus folgend wären die negativen Effekte der Triglyceride auf die Gehirnstruktur und auch auf die Kognition relevanter als in der Hauptgruppe, was sich ebenfalls darin äußerte, dass der Übergang zum Langzeitgedächtnis bei den älteren ProbandInnen besonders schwierig war.

Zusammengenommen zeigen die dargestellten Ergebnisse, dass die Effekte von Triglyceriden auf die Kognition, insbesondere dem episodischen Gedächtnis, bei den an dieser Studie teilnehmenden ProbandInnen zu einem Großteil über Unterschiede der kortikalen Dicken innerhalb vorwiegend temporaler Regionen des Kortex vermittelt wurden. Dies unterstützend konnten Cheung und Chan (2003) in ihrer Studie bereits zeigen, dass neben dem ansonsten mit dem Gedächtnis assoziierten medialen temporalen Kortex auch laterale temporale Regionen der Großhirnrinde mit dem Gedächtnis zusammenhingen. So zeigten ProbandInnen dieser Studie mit einer Schädigung des lateralen Temporalkortex unter Aussparung von medialen Anteilen des temporalen Kortex vergleichbare Gedächtnisstörungen hinsichtlich des verbalen und visuellen Gedächtnisses wie sie bei ProbandInnen mit Schädigungen des medialen Temporalkortex, insbesondere des Hippocampus, beobachtet wurden (Cheung und Chan, 2003). Auf diese Weise lassen sich die berichteten Mediationsergebnisse in der vorliegenden Studie nachvollziehen und verdeutlichen im Zusammenhang mit den Triglyceriden, dass diese das strukturelle Gehirn zu schädigen scheinen und die Schäden vornehmlich temporaler Regionen die berichteten Gedächtnisstörungen vermitteln könnten.

Weitere vergleichbare Studien, die Mediationsanalysen nutzten, um mögliche Beziehungen zwischen der Gehirnstruktur, kognitiven Leistungen und Triglyceriden aufzudecken, sind selten. In den wenigen aktuellen Studien, die diesen Zusammenhang näher untersuchten,

ergaben sich wie bereits beschrieben diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse (Gonzales et al., 2017; Yang et al., 2020; Wang et al., 2021). Yang et al. (2020) nutzten dabei eine von dieser Arbeit abweichende Gestaltung der Mediationsanalyse mit dem Lipid als Mediator, welcher die Beziehung zwischen der Gehirnstruktur und der Kognition vermitteln sollte.

Nach aktuellem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit ist keine Studie bekannt, die das Beziehungsdreieck zwischen Triglyceriden, der Gehirnstruktur hinsichtlich der kortikalen Dicke und einzelner kognitiver Leistungen auf gleiche Weise in einer Mediationsanalyse untersuchte, was eine Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse schwierig gestaltet. Dennoch stützen Kaur et al. (2015) die vorliegenden Mediations-Ergebnisse, indem in ihrer Studie gezeigt wurde, dass eine höhere Anzahl an Risikofaktoren des metabolischen Syndroms mit einer kleineren kortikalen Dicke innerhalb des inferior frontalen Kortex assoziiert war und ein Entzündungsparameter aus dem Blutkreislauf diese Beziehung vollständig vermittelte. Dies ist von besonderer Relevanz für die hier dargelegte Arbeit, da Triglyceride bekanntermaßen in Form von Triglycerid-reichen Lipoproteinen im Blut entzündungsfördernde Eigenschaften haben, sodass die von dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse auch in diesen Funktionskreis eingeordnet werden könnten (Welty, 2013).

Zusammenfassend stellten sich die Triglyceride in der hier dargelegten Studie als wichtiger Risikofaktor für eine schlechter erhaltene Gehirnstruktur dar, was insbesondere in Regionen des temporalen Kortex deutlich wurde. Weiterhin deckten diese Regionen durch ihre gemeinsame Assoziation mit der verbalen episodischen (Langzeit-)Gedächtnisleistung ein Muster auf. Innerhalb dieses Musters war es möglich zu zeigen, dass der Zusammenhang zwischen höheren Triglyceridspiegeln und schlechterer Gedächtnisleistung durch kleinere kortikale Dicken innerhalb vorwiegend temporaler Regionen vermittelt wurde. Dabei wurden die genannten Ergebnisse in einer großen Studienpopulation einer breiten Altersspanne und unter Berücksichtigung einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht, was einer möglichst guten Repräsentation der Allgemeinbevölkerung nahekommen mag und sich von einer Vielzahl der genannten Studien unterscheidet. Alles in allem deuten diese korrelativen Analysen daraufhin, dass Triglyceride mit der Gehirnstruktur zusammenhängen und dass die betroffenen Regionen in der Tat ein neurokognitives Korrelat aufweisen. Dieses Wissen ist von besonderer Relevanz für die Prävention negativer Auswirkungen von Triglyceriden im Blut auf das Gehirn und sollte in zukünftigen Studien zur Gehirngesundheit berücksichtigt werden.

4.2 HDL-assozierte Effekte

Es ist bekannt, dass HDL-Moleküle im Allgemeinen einen protektiven Faktor für das Herz-Kreislauf-System darstellen (Ben-Aicha et al., 2020). Darüber hinaus konnten aktuelle Arbeiten zeigen, dass HDL auch in Bezug auf das kognitive Altern, insbesondere hinsichtlich altersbedingter neurodegenerativer Erkrankungen, eine modulierende und schützende Rolle einnimmt (Hottman et al., 2014; Cho, 2022). Diese protektive Funktion von HDL verleitete diese Arbeit dazu die Hypothese aufzustellen, dass HDL-Moleküle eine schützende Wirkung auf das Gehirn haben und somit mit größeren kortikalen Dicken und Oberflächen, sowie besseren kognitiven Leistungen korreliert sind. Die dargestellten Ergebnisse dieser Arbeit bestätigten die getätigte Hypothese. Für die Hauptgruppe zeigte sich, dass der HDL-Spiegel im Blut positiv mit der kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis und mit der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL assoziiert war. Schon zuvor wurde hingegen ein niedriger HDL-Spiegel, als Teil eines Insulin-/Stoffwechselfaktors, mit einer geringeren kortikalen Dicke frontaler und temporaler Regionen assoziiert sowie mit Atrophien innerhalb Demenz-assoziierter Regionen wie dem Hippocampus (Wolf et al., 2004; Coutinho et al., 2017). Positive Assoziationen zwischen dem HDL-Spiegel und der kortikalen Dicke parietaler, rostral frontaler, lateral okzipitaler und präzentraler Regionen, der kortikalen Oberfläche innerhalb des Gyrus temporalis inferior oder dem Volumen der grauen Substanz temporal und okzipitaler Regionen wurden ebenso bereits durch mehrere Studien beschrieben (Ward et al., 2010; Gonzales et al., 2017; Schwarz et al., 2018; Zeng et al., 2023). Studien, die keine robusten Effekte oder negative Zusammenhänge zwischen dem HDL-Spiegel und der Gehirnstruktur beschreiben, unterscheiden sich von der hier dargelegten Arbeit meist durch die gewählte Methodik, z. B. im Rahmen von bereits beschriebenen zusammengesetzten Faktoren, kleineren Stichprobengrößen oder durch Erhebung der mittleren kortikalen Dicke jedes Gehirnlappens ohne die kortikalen Dicken einzelner spezifischer Regionen näher zu differenzieren (Leritz et al., 2011; Krishnadas et al., 2013; Van Velsen et al., 2013). Letzteres ist jedoch von besonderer Relevanz und könnte die Diskordanz zu den Ergebnissen der hier beschriebenen Arbeit möglicherweise erklären, da durch die Mittelung der Voxel eines Gehirnlappens interessante Korrelationen einzelner Regionen innerhalb des gesamten Lappens übersehen werden könnten. Ferner wurde in der vorliegenden Studie innerhalb der älteren Untergruppe ebenfalls ein Interaktionseffekt gefunden, für den sich die Korrelation zwischen HDL und kortikaler Oberfläche innerhalb des linken MFG zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehender Kovariaten unterschied. Dabei war für die Männer entgegen der aufgestellten Hypothese ein höherer HDL-Spiegel mit einer geringeren kortikalen Oberfläche

innerhalb des linken MFG und für die Frauen mit einer größeren kortikalen Oberfläche dieser Region assoziiert. Zu berücksichtigen ist, dass die lineare Regression innerhalb der weiblichen Population zwar eine signifikante Varianzaufklärung durch die Variable HDL aufzeigte ($p < 0,01$), das gesamte Modell der linearen Regression jedoch nicht signifikant war ($p > 0,05$). Dies könnte durch die geringe Stichprobengröße von 192 Probandinnen begründet sein, die mit einer geringeren statistischen *Power* einhergeht, also einer geringeren Wahrscheinlichkeit signifikante Effekte zu finden, und sollte in einer größeren Stichprobe überprüft werden. Eine mögliche Erklärung dafür, dass sich der Zusammenhang zwischen HDL und kortikaler Oberfläche innerhalb des linken MFG grundsätzlich zwischen Männern und Frauen unterscheidet, ergibt sich durch die Arbeit von Anagnostis et al. (2015), die verdeutlichte, dass Männer ein atherogeneres Lipidprofil und insbesondere niedrigere HDL-Spiegel als Frauen aufweisen. Dies könnte einen niedrigeren Schutzeffekt von HDL im Alter bewirken und somit auch Schäden durch atherogene Lipide wie das LDL nur unzureichend abmildern, sodass die Assoziation zwischen dem HDL-Spiegel und der Gehirnstruktur dadurch getrieben negativ abgebildet wird. Diese Hypothese bekräftigend zeigten die linearen Regressionsanalysen in diesem Zusammenhang bei Berücksichtigung der weiteren Lipide wie dem LDL, Gesamtcholesterin und den Triglyceriden als Störfaktoren, weder in der Männer- noch in der Frauengruppe, einen signifikanten Effekt des HDL-Spiegels auf die kortikale Oberfläche innerhalb des linken MFG. Um solche Ergebnisse in der Zukunft besser einordnen zu können, wären diesbezügliche zukünftige geschlechtsspezifische Studien wünschenswert.

Bedeutsam ist, dass sich die Ergebnisse der hier dargestellten Arbeit hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen HDL und der Gehirnstruktur mit Ausnahme des gefundenen Interaktionseffektes als besonders robust darstellten, da die Korrelationen zwischen HDL und kortikaler Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis und der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL auch nach einer Korrektur für die anderen Blutlipide (Triglyceride, LDL, Gesamtcholesterin) als Störfaktoren in der linearen Regressionsanalyse weiterhin signifikant blieben. Dies deutet darauf hin, dass die Effekte von HDL auf die Gehirnstruktur offenbar auch unabhängig von den Effekten anderer Blutlipide zu bestehen scheinen.

Über die Gehirnstruktur hinaus fanden sich sowohl in der Haupt- als auch der älteren Untergruppe stets signifikante direkte Korrelationen zwischen einem höheren HDL-Spiegel und einer besseren kognitiven Leistung, welche insbesondere die selektive Aufmerksamkeit, das verbal episodische Gedächtnis, sowie das visuell-räumliche Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis betraf. Dieser Zusammenhang zeigte sich in partiellen Korrelationen bei

Berücksichtigung sämtlicher zur Verfügung stehender Kovariaten der jeweiligen Gruppe als Störfaktoren und nach zusätzlicher Korrektur für die anderen Blutlipide (LDL, Gesamtcholesterin, Triglyceride) insbesondere für das verbal episodische Gedächtnis, sodass dieser Zusammenhang unabhängig von den betrachteten Kovariaten zu bestehen scheint. Zu berücksichtigen ist, dass lediglich die Korrelation zwischen dem HDL-Spiegel im Blut und dem verbal episodischen Gedächtnis innerhalb der älteren Untergruppe auch nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur weiterhin Signifikanz zeigte und alle anderen Korrelationen nicht mehr signifikant waren.

Zusätzlich zeigten die vorliegenden Daten einen positiven Zusammenhang zwischen der Gehirnstruktur der signifikant berichteten jeweiligen Region und kognitiven Leistungen auf. So war innerhalb der Hauptgruppe der HDL-Spiegel im Blut positiv mit der kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis assoziiert, welche wiederum einen positiven Zusammenhang mit dem verbal episodischen Gedächtnis, visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis sowie Exekutivfunktionen zeigte. Zu beachten ist, dass die Assoziationen hinsichtlich der Exekutivfunktionen teilweise auch nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur weiterhin eine Signifikanz zeigten und somit robuste Zusammenhänge zwischen strukturellen Maßen des Gehirns und kognitiven Leistungen zu bestehen scheinen. Ferner wurde bezüglich des rechten Gyrus postcentralis ebenfalls eine einzelne Korrelation gefunden, die einen unerwarteten, negativen Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke und der kognitiven Leistung zeigte. Eine größere kortikale Dicke innerhalb dieser Region war dabei mit einer schlechteren Leistung der nonverbalen Flüssigkeit assoziiert. Die betreffende Korrelation wies jedoch einen niedrigen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,073$ auf und zeigte nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur für multiple Vergleiche keine Signifikanz mehr, sodass möglicherweise ein weniger relevanter Effekt angenommen werden kann. Über die kortikale Dicke als Maß der Gehirnstruktur hinaus, fanden sich ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen einer größeren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL und einer besseren Leistung des visuell-räumlichen Kurzzeit- und figural episodischen Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen, der Problemlösungskompetenz, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der selektiven Aufmerksamkeit und der phonemischen Wortflüssigkeit. Auch nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur zeigte sich hinsichtlich der Problemlösungskompetenz weiterhin ein signifikanter Effekt. Da sich für die Region innerhalb des linken MFG der Zusammenhang zwischen HDL und kortikaler Oberfläche zwischen Männern und Frauen unterschied, wurde auch eine mögliche Assoziation zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb dieser Region und kognitiven Leistungen geschlechtsspezifisch betrachtet. Dabei war

auffällig, dass für die Männer der älteren Untergruppe eine größere kortikale Oberfläche innerhalb des linken MFG mit einem besseren verbalen Arbeitsgedächtnis, aber einem schlechteren figural episodischen Gedächtnis assoziiert war und sich für die Frauen der Untergruppe keinerlei Zusammenhänge zeigten. Alleine die Assoziation hinsichtlich des verbalen Arbeitsgedächtnisses verblieb nach Benjamini-Hochberg-Korrektur signifikant, sodass die unerwartete negative Assoziation möglicherweise weniger relevant sein könnte. Da der Frauenanteil an der Untergruppe geringer ausfiel, könnten ferner Effekte innerhalb dieser Gruppe weniger wahrscheinlich zu finden sein. Vor dem Hintergrund, dass in dieser Arbeit alleine für die Region innerhalb des linken MFG ein Interaktionseffekt aufgefunden wurde und in den geschlechtsspezifischen Gruppen jeweils eine kleinere Stichprobengröße vorhanden war, ist es von äußerster Relevanz, die berichteten kognitiven Ergebnisse in diesem Zusammenhang mit höchster Vorsicht zu diskutieren. Die berichteten Ergebnisse können durchaus echte Ergebnisse sein, aber es besteht ebenso die Möglichkeit, dass sie auf der Basis von weiteren bisher unbekanntem Störfaktoren basieren. Wünschenswert wären weitere Arbeiten, die sich zukünftig mit geschlechtsspezifischen Effekten des HDL-Spiegels im Zusammenhang mit der Gehirnstruktur und Kognition beschäftigen unter der Berücksichtigung und Analyse weiterer Kovariaten, um solche Befunde eingehend zu überprüfen sowie erklären und besser differenzieren zu können.

Die genannten Ergebnisse betonen in der Zusammenschau jedoch deutlich, dass HDL nicht nur in spezifischen Regionen des Gehirns positiv mit der Gehirnstruktur assoziiert zu sein scheint, sondern HDL-assoziierte Unterschiede in diesen Regionen ebenfalls mit einer besseren Kognition zusammenhängen, was einen möglichen protektiven Effekt von HDL vor kognitiven Defiziten im Alter darstellen könnte.

Durch die Betrachtung von Zusammenhängen zwischen HDL-assoziierten Unterschieden der Gehirnstruktur spezifischer Gehirnregionen und kognitiven Leistungen verfolgt die hier vorliegende Arbeit eine Methode, welche zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit nach bestem Kenntnisstand bisher in keiner Studie im Sinne einer Gesamthirn-Oberflächenanalyse und der Untersuchung mittels einzelner spezifischer kognitiver Testungen in Bezug auf den HDL-Spiegel im Blut genutzt wurde. Es sind insgesamt nur wenige ähnliche Studien bekannt, in denen die Beziehung zwischen Gehirnstruktur und Kognition im Zusammenhang mit dem HDL-Spiegel im Blut in derselben Stichprobe untersucht wurde (Ward et al., 2010; Gonzales et al., 2017; Yang et al., 2020; Wang et al., 2021). Dabei ähnelte die Studie von Ward et al. (2010) dem Design der hier dargelegten Arbeit, unterschied sich jedoch wie bereits erwähnt in

wichtigen Punkten wie der alleinigen Betrachtung des regionalen Volumens der weißen und grauen Substanz in Bezug auf die Serumkonzentration verschiedener Lipide und die Kognition ohne die kortikale Dicke oder Oberfläche der Großhirnrinde zu berücksichtigen. Trotz der bereits genannten Unterschiede in der Stichprobenwahl konnten Yang et al. (2020) einen ähnlichen Zusammenhang zwischen höherem HDL-Spiegel und besserer Kognition in ihrer Population feststellen. Daran anschließend waren niedrigere HDL-Spiegel auch mit kleineren Volumina der weißen Substanz und des Hippocampus, sowie mit einer schlechteren globalen kognitiven Leistung assoziiert, was trotz der abweichenden Methodik die hier genannten Ergebnisse stützt (Wang et al., 2021). Konträr hierzu konnten Gonzales et al. (2017) keinerlei Zusammenhänge zwischen dem HDL-Spiegel im Blut und der Kognition finden. Letzteres mag darauf zurückzuführen sein, dass wie bereits erwähnt eine Hauptkomponentenanalyse genutzt wurde, um verschiedene Variablen zu vier Einzelkomponenten zusammenzufügen (Gonzales et al., 2017). Dadurch ist der Nullbefund nicht auf eine direkte Korrelation zwischen HDL und der Kognition zurückzuführen und lässt eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen dieser Arbeit nur begrenzt zu (Gonzales et al., 2017).

Insgesamt lassen sich die berichteten positiven Assoziationen zwischen dem HDL-Spiegel und einzelnen kognitiven Leistungen, aber auch zwischen den HDL-assozierten Unterschieden der Gehirnstruktur und der Kognition mit zahlreichen Studien vereinen: Dabei decken sich die Beobachtungen von Crichton et al. (2014) insbesondere mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit hinsichtlich berichteter direkter Zusammenhänge zwischen dem HDL-Spiegel und kognitiven Leistungen, aber auch HDL-assozierten Unterschieden der Gehirnstruktur und kognitiven Leistungen, indem ebenfalls positive Assoziationen zwischen dem HDL-Spiegel und dem Arbeits-, visuell-räumlichen und verbal episodischen Gedächtnis beobachtet wurden. Den positiven Effekt von HDL auf die Gehirnleistung unterstützend, wurde ein niedriger HDL- oder ApoA1-Spiegel im Zusammenhang mit einem Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen mittleren Alters (Singh-Manoux et al., 2008) und über zwei Jahre bei kognitiv normalen älteren Erwachsenen beschrieben (Song et al., 2012). Weiterhin wurden auch unabhängig von atherosklerotischen Erkrankungen niedrige HDL-Spiegel mit kognitiven Beeinträchtigungen und sogar Demenz assoziiert (van Exel et al., 2002). In der oben beschriebenen Studie von Ward et al. (2010) zeigte sich ebenfalls, dass ein niedriger HDL-Spiegel mit einer schlechteren kognitiven Leistung in Bezug auf das visuell-räumliche Gedächtnis assoziiert war und darüber hinaus auch mit einem geringeren Volumen der grauen Substanz in Regionen des temporalen Kortex zusammenhing. Diesbezüglich stellte man ferner

eine signifikant positive Assoziationen zwischen dem Volumen der grauen Substanz innerhalb des rechten MTG, der Region, die die Korrelation zwischen dem HDL-Spiegel und dem Volumen der grauen Substanz am signifikantesten repräsentierte, und der verbalen Sprachkompetenz fest (Ward et al., 2010). Insgesamt unterstreichen all diese Studien die schützende Wirkung von HDL für den Erhalt der Kognition im Alter und zeigen schädliche Konsequenzen auf, die mit einem HDL-Mangel im Blut assoziiert sein können.

Dem entgegen verblieben Power et al. (2018) in ihrer Studie ohne signifikantes Ergebnis zwischen dem HDL-Blutspiegel und kognitiven Fähigkeiten, betrachteten aber den Zusammenhang zwischen Blutlipiden und Kognition ohne die Gehirnstruktur zu berücksichtigen und nutzten eine im Vergleich zu der hier dargelegten Arbeit wesentlich kleiner ausgelegte kognitive Testbatterie. Auch Stough et al. (2019) fanden keinen Zusammenhang zwischen HDL und kognitiver Leistung, bezogen aber auch lediglich 196 ProbandInnen im höheren Lebensalter (≥ 60 Lebensjahre) in ihre Studie ein. Ein Grund, warum die hier dargelegte Arbeit im Gegensatz zu den zuletzt erwähnten Studien einen Zusammenhang zwischen HDL und kognitiver Leistung gefunden hat, könnte zudem der gewählte Ansatz sein, die Kognition auch ausgehend von den mit HDL-assoziierten Unterschieden der Gehirnstruktur einzelner kortikaler Gehirnregionen zu untersuchen.

Die bisherigen Ergebnisse vereinernd zeigte sich für die Hauptgruppe die Assoziation zwischen einem höheren HDL-Spiegel und einer besseren Gedächtnisleistung vollständig durch eine größere kortikale Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis vermittelt. Innerhalb der Mediationsanalyse war der totale Effekt von HDL auf das verbal episodische Gedächtnis dabei nicht signifikant ($B = 0,101, p > 0,05$), wird aber nach der aktuellen Meinung vieler Statistiker auch als weniger relevant für den Nachweis einer Mediation angesehen (Zhao et al., 2010; Rucker et al., 2011; MacKinnon, 2012; Agler und De Boeck, 2017). Wichtig ist, dass auch nach einer maximalen Korrektur bis zum BMI das gesamte Mediationsmodell signifikant blieb. Allerdings war die dem Mediationsmodell zugrunde liegende partielle Korrelation zwischen der kortikalen Dicke innerhalb des rechten Gyrus postcentralis und dem verbalen episodischen Gedächtnis nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht mehr signifikant, sodass es sich auch um ein zufälliges Ergebnis handeln könnte, welches in zukünftigen Studien mit größeren Stichproben erneut überprüft werden sollte.

Ferner war der Zusammenhang zwischen dem HDL-Blutspiegel und der phonemischen Wortflüssigkeit sowie Exekutivfunktion teilweise und in Bezug auf die selektive Aufmerksamkeit vollständig durch die kortikale Oberfläche innerhalb des linken IPL vermittelt.

Dies deutet darauf hin, dass ein höherer HDL-Spiegel mit einer besseren Sprachkompetenz und selektiven Aufmerksamkeit einhergeht und dass dies durch eine größere Oberfläche innerhalb der genannten Region vermittelt wird. Die partielle Mediation hinsichtlich der phonemischen Wortflüssigkeit und Exekutivleistung deutet weiterhin an, dass die kortikale Oberfläche als Mediator nur einen Teil der Beziehung zwischen dem HDL-Spiegel und den genannten kognitiven Leistungen erklärt und somit auch ein nachgewiesener direkter Effekt zwischen beiden zu bestehen scheint oder weitere mögliche Einflussfaktoren den Effekt leiten, die durch zukünftige Forschungen zu entdecken sind. Im Zusammenhang mit den zuletzt genannten Ergebnissen ist ebenfalls zu beachten, dass die Mediationsanalyse hinsichtlich der phonemischen Wortflüssigkeit bei maximaler Korrektur des Mediationsmodells nicht mehr signifikant war. Ebenso waren alle dem Modell zugrunde liegenden partiellen Korrelationen zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb des linken IPL sowie dem HDL-Blutspiegel und den einzelnen kognitiven Leistungen nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht mehr signifikant. Da insbesondere der IPL für wichtige Prozesse der Aufmerksamkeit von Bedeutung ist, mag es dennoch nahe liegen, dass strukturelle Unterschiede innerhalb dieser Gehirnregion zu den gezeigten Unterschieden der Kognition hinsichtlich der Aufmerksamkeit führen könnten (Culham und Kanwisher, 2001; Numssen et al., 2021). Daher empfiehlt sich erneut, auch diese Ergebnisse in weiteren Studien auf ihre Replizierbarkeit zu überprüfen.

Nach bestem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit ist nur eine Studie bekannt, die den Zusammenhang zwischen HDL-Blutspiegeln und Kognition anhand von Mediationsanalysen untersuchte und dabei die Gehirnstruktur als Mediator dieser Beziehung inkludierte: Wang et al. (2021) prüften mögliche Mediationseffekte der Volumina der weißen Substanz und des Hippocampus für den Zusammenhang zwischen HDL und globaler Kognition, fanden aber keine signifikanten Effekte. Wie bereits erwähnt, wurden in dieser Studie jedoch nicht mehrere Einzeltests verwendet, welche die Kognition in verschiedenen Qualitäten bewerteten, sondern die Kognition wurde global anhand des MMSE analysiert, sodass sich dies deutlich von der in der hier verwendeten Methodik unterscheidet (Wang et al., 2021). Alles in allem haben die Ergebnisse der hier dargelegten Arbeit insbesondere durch die Mediationsanalyse wichtige Erkenntnisse hervorgebracht, indem sie eine Möglichkeit aufzeigen, wie Unterschiede der Gehirnstruktur und Kognition im Zusammenhang mit dem HDL-Spiegel interagieren könnten. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Erhaltung der Gehirnstruktur im Alter von höchster Priorität ist, um einen möglicherweise vorzeitigen kognitiven Abbau und damit verbundene neurodegenerative Erkrankungen zu verhindern.

4.3 Gesamtcholesterin-assoziierte Effekte

Entgegen der Hypothese fand sich eine isolierte, signifikant positive Korrelation zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und der Gehirnstruktur. Da das Gesamtcholesterin die Gesamtheit des im Plasma vorhandenen Cholesterins und damit auch die Cholesterinfraktionen aller atherogenen Lipoproteine wie LDL und VLDL umfasst, wurde zuvor die Hypothese aufgestellt, dass zunächst ein negativer Effekt des Gesamtcholesterins auf die Gehirnstruktur zu erwarten wäre (Kwiterovich, 2000). Dennoch war ein höherer Gesamtcholesterinspiegel mit einer größeren kortikalen Oberfläche innerhalb des linken ITG assoziiert. Unerwartet war dies zudem, da bereits frühere Arbeiten gegenteilige Zusammenhänge zwischen Cholesterin und verschiedenen Maßen der Gehirnstruktur berichteten, wie beispielsweise zwischen einem hohen Gesamtcholesterinspiegel und einem kleineren Volumen der grauen Substanz (Whalley et al., 2003) oder aber des Hippocampus und entorhinalen Kortex, obwohl letzterer Effekt nur bei Männern beobachtet werden konnte (Qiu et al., 2012). Dem entgegengesetzt lässt sich in der Literatur jedoch eine Vielzahl an Arbeiten entdecken, welche die in der hier dargelegten Arbeit berichtete positive Assoziation unterstützen: So zeigten Studien ebenso, dass ein höherer Cholesterinspiegel mit einer größeren kortikalen Dicke innerhalb einer medialen frontalen Region des Kortex korrelierte (Gonzales et al., 2017) oder aber ein niedrig normaler Gesamtcholesterinspiegel mit einem geringeren Volumen der grauen Substanz innerhalb dreier medialer temporalen Regionen zusammenhing (Yang et al., 2020). Leritz et al. (2011) konnten anhand ihrer Daten gleichermaßen einen positiven Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin, als Teil eines zusammengesetzten Cholesterin-/Stoffwechselfaktors, und der kortikalen Dicke vorwiegend mittlerer temporaler, prä- und postzentraler, parietaler und frontaler Gehirnregionen beschreiben (Leritz et al., 2011). Auch für Leritz et al. (2011) waren diese Ergebnisse zunächst unerwartet, da in der bisherigen Literatur Cholesterin vorwiegend mit seinen negativen Auswirkungen wie Gefäßerkrankungen und kardiovaskulären Folgen (FERENCE et al., 2018; Schade et al., 2020) oder erhöhter Sterblichkeit (Verschuren et al., 1995) in Verbindung gebracht wurde. Darüber hinaus ist hinsichtlich der Gehirngesundheit bekannt, dass Cholesterin einen etablierten Faktor neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit darstellt und somit im Übermaß eher als ein potenziell schädlicher Einfluss auf das zerebrale System gewertet wird (Ricciarelli et al., 2012; Dai et al., 2021).

Eben diesen potenziell über Cholesterin vermittelten schädlichen Einfluss auf die Gehirngesundheit können wiederum andere Studien durch ihre Ergebnisse unterstützen und setzen sich somit der in der hier dargelegten Arbeit berichteten positiven Assoziation zwischen

Cholesterin und kortikaler Oberfläche entgegen: Über die bereits dargelegten Studienergebnisse von Qiu et al. (2012) und Whalley et al. (2003) hinaus ist auch die Arbeit von Coutinho et al. (2017) zu erwähnen, in welcher man feststellte, dass ein höheres Gesamtcholesterin als Variable eines Insulin-/Stoffwechselfaktors mit einer geringeren kortikalen Dicke mehrerer Gehirnregionen assoziiert war. Ebenso war ein höherer Cholesterinfaktor, der die Variablen LDL und Gesamtcholesterin umfasste, mit einer größeren kortikalen Dicke innerhalb präfrontaler, parietaler und okzipitaler Regionen des Kortex verbunden (Coutinho et al., 2017). Bemerkenswert ist, dass die beiden genannten Faktoren zwar das Gesamtcholesterin als Variable berücksichtigten, aber dennoch entgegengesetzte Effekte auf die kortikale Dicke aufzeigten (Coutinho et al., 2017). Schwierig ist es an dieser Stelle zu differenzieren, welche der einzelnen Variablen beider Faktoren den entscheidenden Effekt auf die kortikale Dicke ausübte, was auch bereits Coutinho et al. (2017) in ihrer Arbeit diskutierten. Eine Überlegung wäre, dass die genannten Effekte durch das im Gesamtcholesterin enthaltene HDL moduliert werden könnten, sodass bei niedrigen HDL-Blutspiegeln (höherer Insulin-/Stoffwechselfaktor) eine geringere kortikale Dicke und bei hohen HDL-Blutspiegeln als Bestandteil des Gesamtcholesterin (höherer Cholesterinfaktor) eine größere kortikale Dicke assoziiert war. Diese Hypothese veranlasste die hier dargelegte Arbeit dazu die eigenen beschriebenen Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und der Gehirnstruktur auf mögliche durch den HDL-Spiegel getriebene Effekte zu testen. Es erfolgte eine Zusatzberechnung des Non-HDL-C, sodass unter Ausschluss der HDL-Fraktion lediglich die Auswirkungen der atherogenen Lipidfraktionen auf die Gehirnstruktur analysiert werden konnten. Diesbezüglich konnten in dieser Arbeit keinerlei signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Mit diesem Ergebnis übereinstimmend konnten auch in der Arbeit von Ward et al. (2010) keine Effekte zwischen Non-HDL-C und dem Volumen der grauen oder weißen Substanz festgestellt werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Ergebnisse der hier dargelegten Arbeit im Zusammenhang mit dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut möglicherweise auf Effekte zurückzuführen sind, die durch HDL getrieben sind und nicht durch die atherogenen Lipidfraktionen des Gesamtcholesterins. Die Uneinigkeit über die bisher berichteten Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Gesamtcholesterin und Gehirnstruktur verdeutlichend, konnten überdies weitere Studien zeigen, dass auch unabhängig von einem potenziell durch HDL getriebenen Effekt, kein Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Gehirnstruktur, hier hinsichtlich der kortikalen Dicke oder des Volumens der grauen sowie weißen Substanz des Gehirns, beobachtet werden konnte (Vuorinen et al., 2013; Wang et al., 2021). Auch die Berücksichtigung der anderen Blutlipide

(Triglyceride, LDL, HDL) in der linearen Regressionsanalyse der hier dargelegten Arbeit bestätigte die Hypothese des durch HDL getriebenen Gesamtcholesterin-Effektes: nach Einbeziehung der anderen Lipide als Störfaktoren zeigte sich kein signifikanter Effekt des Gesamtcholesterins auf die kortikale Oberfläche innerhalb des ITG mehr. Dies lässt den Schluss zu, dass der für das Gesamtcholesterin gefundene Effekt hinsichtlich der Gehirnstruktur durch andere, auch potenziell bisher unbekannte Variablen bedingt zu sein scheint. Insgesamt wird deutlich, dass zukünftige Studien notwendig sind, um die widersprüchlichen Ergebnisse aller bisherigen Arbeiten hinsichtlich der Beziehung zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und Maßen der Gehirnstruktur zu verifizieren, sodass insbesondere, unter klarer Trennung atherogener von HDL-assoziierten Cholesterinfraktionen, spezifische Lipid-assoziierte Effekte hinsichtlich der strukturellen Gesundheit des Gehirns beurteilt werden können.

Über die Gehirnstruktur hinaus zeigten sich ebenfalls unerwartete, direkte positive Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und kognitiven Leistungen, als auch zwischen der kortikalen Oberfläche innerhalb der mit dem Gesamtcholesterin assoziierten signifikanten Region des linken ITG und der Kognition.

So war der Gesamtcholesterinspiegel in der Haupt- als auch in der älteren Untergruppe signifikant positiv mit der Exekutivleistung, sowie in der Untergruppe zusätzlich mit dem visuell-räumlichen Arbeits- und verbal episodischen Gedächtnis assoziiert. Anzumerken ist, dass die Korrelationen für alle in der jeweiligen Gruppe zur Verfügung stehenden Kovariaten korrigiert waren und somit eine Unabhängigkeit von diesen zeigten. Dennoch blieb nach Berücksichtigung der anderen Lipide (LDL, HDL, Triglyceride) als Störfaktoren in den partiellen Berechnungen und einer Benjamini-Hochberg-Korrektur keine der partiellen Korrelationen weiterhin signifikant, sodass die berichteten Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind und möglicherweise durch andere Variablen bedingt sein könnten.

Überdies zeigte sich hinsichtlich des Gesamtcholesterin-assoziierten Clusters innerhalb des ITG, dass eine größere kortikale Oberfläche dieser Region mit einer besseren kognitiven Leistung der verbalen Sprachkompetenz, semantischen Wortflüssigkeit und Exekutivfunktion assoziiert war. All diese Korrelationen blieben auch nach einer Benjamini-Hochberg-Korrektur signifikant, was auf besonders robuste Assoziationen hindeutet. Unerwartet waren diese Ergebnisse dennoch, da hohe Cholesterinspiegel nicht nur viel diskutierte Zusammenhänge zu kardiovaskulären Vorfällen zeigen (Zhu et al., 2019; Schade et al., 2020), sondern auch mit neurodegenerativen Erkrankungen sowie einem insbesondere erhöhten Demenzrisiko assoziiert worden sind (Whitmer et al., 2005; Zhu et al., 2022). Dies veranlasste diese Arbeit die

Hypothese aufzustellen, dass ein höheres Gesamtcholesterin schädlich für die Kognition sei und somit mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein würde.

Dennoch unterstützen auch andere Studien die hier berichteten positiven Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und der Kognition: So wurden sowohl in einer Längsschnittstudie an 326 Frauen mittleren Alters (Henderson et al., 2003) als auch anhand einer kleineren Querschnittspopulation (55 ProbandInnen) (Aine et al., 2014) positive Zusammenhänge zwischen einem höheren Gesamtcholesterinspiegel und einer besseren Gedächtnisleistung beschrieben. Auch Dimopoulos et al. (2007) unterstützen mit ihrer Arbeit den positiven Effekt von Gesamtcholesterin auf die Kognition, indem sie zeigten, dass bei älteren Erwachsenen ein wiederum niedriger Gesamtcholesterinspiegel mit kognitiver Beeinträchtigung und depressiven Symptomen assoziiert war.

Nach bestem Kenntnisstand ist zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit nur eine Studie bekannt, die die Beziehung zwischen dem Gesamtcholesterin im Blut und der Gehirnstruktur unter Einbeziehung der Kognition in derselben Kohorte sowie in ähnlicher Weise wie in der hier dargelegten Arbeit untersucht hat und signifikante Ergebnisse vorweisen konnte: Yang et al. (2020) zeigten anhand nicht dementer ProbandInnen, darunter auch Parkinson-PatientInnen, dass niedrig normale Gesamtcholesterinspiegel mit einem kleineren Volumen der grauen Substanz innerhalb des bilateralen Hippocampus sowie des rechten ITG assoziiert waren und ein kleineres Volumen der grauen Substanz innerhalb dieser Regionen ebenso mit einer schlechteren Leistung der semantischen Wortflüssigkeit zusammenhing. Dabei waren vor allem Regionen innerhalb des temporalen Kortex betroffen, die auch frühzeitigen strukturellen Veränderungen im Rahmen einer beginnenden Demenz unterliegen können (Whitwell et al., 2007). Auch in der hier dargelegten Studie befand sich die Gesamtcholesterin-assozierte Region, die über ihre kortikale Oberfläche einen Zusammenhang zu einer besseren verbalen Sprachkompetenz, semantischen Wortflüssigkeit und Exekutivfunktion zeigte, ebenfalls im temporalen Kortex innerhalb des ITG. Obwohl Yang et al. (2020) die genannten Assoziationen lediglich für den niedrig normalen Gesamtcholesterinspiegel feststellten und keine signifikanten Assoziationen in Bezug auf einen hohen Gesamtcholesterinspiegel vorhanden waren, lassen die Ergebnisse dennoch vermuten, dass Gesamtcholesterin-assozierte Unterschiede der Gehirnstruktur neurokognitive Korrelate aufzeigen könnten. Angesichts der geringen Datenlage zu Arbeiten, die Gesamtcholesterin-assozierte Unterschiede der Gehirnstruktur im direkten Zusammenhang mit kognitiven Leistungen untersuchten, sind verallgemeinernde Aussagen zu der Beziehung zwischen dem Gesamtcholesterin im Blut und damit assoziierten strukturellen sowie kognitiven Unterschieden des Gehirns nur bedingt zu

treffen. Dennoch ist es interessant, dass sowohl Yang et al. (2020) als auch die hier berichtete Studie Assoziationen zwischen strukturellen Unterschieden temporaler Regionen und der semantischen Wortflüssigkeit berichteten. Bereits zuvor wurde eine schlechtere semantische Wortflüssigkeit mit Atrophien innerhalb des Hippocampus und Polus temporalis assoziiert (Pelletier et al., 2017) und gilt als möglicher diagnostischer Wert, um kognitive Veränderungen im Rahmen einer Demenz zu erkennen (Henry et al., 2004; Sutin et al., 2019). Vor dem Hintergrund der möglichen Beziehung zu neurodegenerativen Erkrankungen, die sich anhand von frühzeitigen strukturellen Veränderungen in den genannten temporalen Regionen und anhand von spezifischen kognitiven Leistungen demarkieren können, ist es somit von besonderer Relevanz die Rolle des Gesamtcholesterins in diesem Zusammenhang näher zu erforschen (Whitwell et al., 2007). Auf diese Weise könnten zukünftige longitudinale Studien möglicherweise Präventionsmaßnahmen über eine Modulation des Gesamtcholesterinspiegels durch Änderungen des Lifestyles, der Ernährung oder der Einnahme von Medikamenten empfehlen mit deren Hilfe strukturelle Unterschiede des Gehirns beeinflusst und somit die Entstehung oder das Voranschreiten einer solchen neurodegenerativen Erkrankung potenziell verlangsamt oder gar verhindert werden könnten (Savolainen et al., 2015; Grundy, 2016).

Andere Arbeiten wiederum berichten von gegenteiligen oder gar fehlenden signifikanten Zusammenhängen zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und kognitiven Leistungen: So fanden Wang et al. (2021) und Gonzales et al. (2017) in ihren Kohorten keine Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel und kognitiven Leistungen, unterscheiden sich aber von der hier präsentierten Arbeit wie bereits dargelegt durch die alleinige Betrachtung des grauen und weißen Volumens oder die Nutzung einer Hauptkomponentenanalyse. Im Gegensatz dazu waren in der Studie von Stough et al. (2019) ein höherer Gesamtcholesterinspiegel mit einer schlechteren Gedächtnisleistung assoziiert. Die Studie schloss dabei eine kleinere Stichprobe von 196 ProbandInnen ein, die alle mindestens das 60. Lebensjahr erreicht hatten, was einen deutlichen Unterschied zu der hier berichteten Arbeit darstellt (Stough et al., 2019). Längsschnittstudien berichteten ebenso, dass ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel in der Lebensmitte mit einem größeren kognitiven Verfall (v.a. das Gedächtnis betreffend) über 20 Jahre (Power et al., 2018) oder einem stark erhöhten Risiko für kognitiven Rückgang hinsichtlich der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Exekutivfunktionen und der verbalen Fähigkeiten einhergeht (Ancelin et al., 2014). Die zuerst genannte Studie bewertete dabei die Kognition lediglich anhand von drei Einzeltestungen und nicht anhand einer wie in der hier dargelegten Arbeit breit angelegten kognitiven Testbatterie

(Power et al., 2018). Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist somit durch die heterogene methodische Auslegung stark limitiert. Hierzu erschwerend folgt die Beziehung zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel und der kognitiven Leistung nicht einer linearen Funktion, sondern bildet sich umgekehrt u-förmig ab, sodass bessere kognitive Leistungen mit einem mittleren Cholesterinspiegel assoziiert waren (Yang et al., 2020). Wendell et al. (2014) konnten anhand ihrer Längsschnittstudie diesbezügliche Altersunterschiede aufzeigen, da bei ProbandInnen über dem 70 Lebensjahr die genannte Beziehung einer u-förmigen Kurve glich und somit mit mittleren Cholesterinwerten die schlechteste kognitive Leistung assoziiert war, während für ProbandInnen unter dem 70 Lebensjahr die beste kognitive Leistung mit mittleren Cholesterinwerten assoziiert war. Schlussfolgernd scheint die Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und Kognition wesentlich komplexer zu sein als bisher angenommen, sodass die bisherigen Ergebnisse über verschiedene Altersgruppen hinweg sowie auf eine nicht lineare Beziehung überprüft werden sollten.

Zusammengenommen ist anzumerken, dass auch die Beziehung zwischen Gesamtcholesterin, sowie Gesamtcholesterin-assoziierten Unterschieden der Gehirnstruktur, und kognitiven Leistungen weiterhin noch nicht vollständig verstanden ist und weiterer Forschung bedarf. Zukünftige Studien sollten dabei insbesondere nicht lineare Beziehungen zwischen den genannten Variablen eingehend untersuchen, sowie gefundene Assoziationen hinsichtlich ihrer Relevanz für neurodegenerative Erkrankungen überprüfen. Speziell vor dem Hintergrund der bisherigen teils kontroversen Studienergebnisse hinsichtlich der Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und Kognition stellt sich die Frage, inwiefern berichtete positive Assoziationen möglicherweise durch die Auswirkungen von HDL moduliert sein könnten. Diese Hypothese wird durch Studien unterstützt, die negative Assoziationen zwischen Non-HDL-C und kognitiver Leistung (Carlsson et al., 2009; Jiao et al., 2020) oder keinen Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Kognition feststellten (Crichton et al., 2014; Gonzales et al., 2017). Dies steht im Widerspruch zu dem in der hier dargelegten Studie gefundenen positiven Effekt zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und der kortikalen Oberfläche innerhalb des ITG, welche wiederum positiv mit der kognitiven Leistung assoziiert war (bei Analyse des Gesamtcholesterins ohne Trennung der HDL-Komponente). Deutlich wird, dass es zur Differenzierung möglicher modulierter Effekte zukünftige Studien erfordert, die Zusammenhänge zwischen HDL sowie atherogenen Cholesterinkomponenten und der Kognition getrennt betrachten und somit in der Lage sind, erzielte Ergebnisse Lipid-spezifisch auswerten und interpretieren zu können.

4.4 Einflusswege der Blutlipide auf das Gehirn

Die berichteten Zusammenhänge zwischen einzelnen Lipidfraktionen aus dem Blut, der Gehirnstruktur und der kognitiven Leistung werfen die Frage auf, wie der periphere Lipidstoffwechsel auf das Gehirn Einfluss nehmen mag. Wie bereits in der Einleitung erwähnt verhindert die BHS das effiziente Überwinden intakter Cholesterinmoleküle aus dem Blut in das Gehirn, sodass eine zunächst vermutete direkte Wirkung von Cholesterin auf das Gehirn nicht unmittelbar vorliegt (Pfrieger, 2003; Bjorkhem und Meaney, 2004; Zhang und Liu, 2015). Bemerkenswert ist, dass einzelne Rezeptorsysteme dennoch eine Möglichkeit bieten, wie Lipide in das Gehirn gelangen könnten: So konnten *in-vitro*-Studien zeigen, dass Cholesterin über Rezeptoren wie den SR-BI und LDLR die BHS überwinden kann, indem ein geregelter Austausch von HDL- und LDL-Cholesterinfraktionen, die Aufnahme kleinerer HDL-Moleküle und die Internalisierung von LDL-Molekülen über die BHS erfolgt (Dehouck et al., 1997; Balazs et al., 2004; Fung et al., 2017; Rhea und Banks, 2021). Der „Multiligand-Rezeptor“ (Krieger, 1999) SR-BI auf den Endothelzellen der BHS vermittelt überdies die Aufnahme von Lipidbestandteilen aus den Lipoproteinen HDL und LDL in die Zelle (Goti et al., 2001; Sovic et al., 2004). Auch der LDLR konnte anhand von *in-vitro*-Experimenten auf den Endothelzellen lokalisiert werden und ermöglicht die *Transzytose*, den rezeptorvermittelten Transport eines extrazellulären Moleküls durch eine Zelle hindurch, von LDL-Molekülen in das Gehirn (Dehouck et al., 1997). Diese Lipoprotein-Internalisierung scheint dabei dynamisch an die Bedürfnisse der Astrozyten im Gehirn angepasst zu sein und zeigt so, dass die Selektivität der BHS nicht als starre Grenze zwischen peripherem und zerebralem Lipidpool zu deuten ist, sondern ein hohes Maß an Flexibilität aufzuweisen hat (Dehouck et al., 1997). Da ein Verlust vom SR-BI und LDLR jedoch keinen Einfluss auf den Cholesterinumsatz im Gehirn zeigt, scheint der Anteil des so transportierten Cholesterins gering zu sein (Quan et al., 2003; Wang und Eckel, 2014). So wird trotz bestehender Mechanismen für den Cholesterintransport über die BHS der Großteil des Cholesterinbedarfs im Gehirn über die Eigensynthese der Astrozyten und Oligodendrozyten abgedeckt, sodass zerebraler und peripherer Cholesterinpool weitestgehend unabhängig voneinander zu existieren scheinen (Pfrieger, 2003; Bjorkhem und Meaney, 2004; Dai et al., 2021).

Oxysterole, Abbauprodukte von Cholesterin, werden derzeit hingegen von vielen Studien als Schnittstelle in der Kommunikation zwischen peripherem Blutkreislauf und Gehirn diskutiert (Gamba et al., 2015; Dai et al., 2021). Überschüssiges Cholesterin im Gehirn kann über das gehirnspezifische Enzym 24-Hydroxylase zu 24S-Hydroxycholesterin (24S-OHC)

umgewandelt und so per Diffusion über die BHS in den peripheren Blutkreislauf abgegeben werden (Lutjohann et al., 1996; Lund et al., 1999; Bjorkhem, 2006). In ähnlicher Weise entsteht auch im peripheren Kreislauf in allen Körperzellen über das Enzym CYP27A1 das Oxysterol 27-Hydroxycholesterin (27-OHC), das ebenfalls die BHS passieren kann (Heverin et al., 2005; Bjorkhem et al., 2006). Durch die Fähigkeit beider Oxysterole die BHS zu überwinden, sind sie kontrovers diskutierte Metabolite in der gegenseitigen Beeinflussung von peripherem und zerebralem Cholesterinstoffwechsel (Gamba et al., 2015; Marwarha und Ghribi, 2015).

Im Gehirn vermittelt 24S-OHC abhängig von seiner Konzentration neuroprotektive bis hin zu schädliche Effekte wie den Zelltod (Gamba et al., 2021). Eine geregelte Ausscheidung dieses Metaboliten ist somit für die Cholesterinhomöostase und Gehirngesundheit von zentraler Rolle. Ein hoher Plasmacholesterinspiegel, z. B. durch eine fettreiche Ernährung provoziert, geht mit einem erhöhten Blutspiegel an 27-OHC einher (Heverin et al., 2015; Marwarha und Ghribi, 2015) und ist im Gehirn mit oxidativem Stress, einer schädigenden Stoffwechsellage, Entzündungsreaktionen und Neurodegeneration assoziiert (Gamba et al., 2015; Heverin et al., 2015; Spanos et al., 2024). Ferner steht 27-OHC mit strukturellen Defiziten des Gehirns (Merino-Serrais et al., 2019; Wang et al., 2019), aber auch kognitiven Beeinträchtigungen (Heverin et al., 2015; Sandebring-Matton et al., 2021) und neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Pathogenese in Verbindung (Bjorkhem et al., 2009; Gamba et al., 2015). Dieses Wissen steht insbesondere im Einklang dazu, dass bereits ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel im Blut mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert ist und als modulierbarer Faktor hinsichtlich des Voranschreitens zur Demenz diskutiert wird (Iqbal et al., 2020). Die Identifikation dieser Assoziation ist dabei von äußerster Relevanz, da kognitive Beeinträchtigungen als klinische Hinweise oftmals im Vorfeld einer sich entwickelnden Demenz erscheinen (Ritchie et al., 2014). Es konnte diesbezüglich bereits gezeigt werden, dass 27-OHC bei Alzheimer-PatientInnen erhöht ist und somit einen möglichen Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen darstellen mag (Heverin et al., 2004; Marwarha und Ghribi, 2015). Insgesamt scheinen beide Oxysterole mit erhöhten Cholesterin-, LDL- oder Non-HDL-C-Plasmaspiegeln assoziiert zu sein (Dunk et al., 2024).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 27-OHC und 24S-OHC eine wichtige Schlüsselverbindung in der Kommunikation zwischen peripherem und zerebralem Cholesterinpool darstellen (Gamba et al., 2015). So wird aus der bisherigen Literatur deutlich, dass sich der periphere Cholesterinspiegel mithilfe seines Metaboliten durchaus auf das Gehirn auswirken kann und über diesen Mechanismus mit kognitivem Verfall und neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz assoziiert zu sein scheint (Gamba et al., 2015). Vor

dem Hintergrund, dass ein höherer Gesamtcholesterinspiegel mit einem höheren 27-OHC-Spiegel zusammenhängt und dieser mit zerebraler Neurodegeneration und einer schädigenden Stoffwechsellage assoziiert ist, würde man vermuten, dass ein höherer Gesamtcholesterinspiegel in der vorliegenden Studie mit einer kleineren kortikalen Oberfläche oder Dicke sowie damit assoziierten schlechteren kognitiven Leistungen zusammenhängen müsste (Marwarha und Ghribi, 2015). Die hier stattdessen berichteten positiven Zusammenhänge zwischen höherem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und größerer kortikaler Oberfläche des linken ITG und damit assoziierter besserer kognitiver Leistung scheinen somit zunächst schwer interpretierbar. Differenziert man jedoch, dass das betrachtete Gesamtcholesterin auch die nicht-atherogenen Cholesterinanteile wie das HDL umfasst, ist zu diskutieren, ob die erwähnten positiven Assoziationen nicht durch die positiven Effekte desselben getrieben sein könnten. Diese Vermutung unterstreichend, ergaben sich keinerlei weitere Zusammenhänge zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel und der Gehirnstruktur oder kognitiven Leistung sowie ebenso nicht hinsichtlich des Non-HDL-Cholesterinspiegels. Diese Vermutung bekräftigend, war der Zusammenhang zwischen höherem Gesamtcholesterinspiegel und größerer kortikaler Oberfläche des linken ITG nach Berücksichtigung der anderen Blutlipide (HDL, Triglyceride, LDL) als Störfaktoren in der linearen Regressionsanalyse nicht länger signifikant. Letztlich verbleibt es zukünftigen Studien offen, die hier berichteten positiven Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel und der Gehirnstruktur sowie kognitiven Leistung unter Berücksichtigung von Non-HDL-C zu überprüfen, um die Auswirkungen atherogener und nicht-atherogener Cholesterinfraktionen differenzierter betrachten zu können.

Ebenso wie das Cholesterin, scheint jedoch auch HDL zunächst nicht als intaktes Molekül über die BHS zu gelangen, sondern wird lediglich über die zerebrale Synthese von ApoE zum HDL-ähnlichen Moleküle im Gehirn zusammengesetzt, welches den dortigen Lipidtransport übernimmt (Elliott et al., 2010; Button et al., 2019). Trotz bestehender *in-vitro* Nachweise zu dem Übertritt kleinerer HDL-Moleküle über die BHS mittels SR-BI vermittelter Mechanismen, fehlt es zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit an *in-vivo* Nachweisen (Balazs et al., 2004; Fung et al., 2017; Button et al., 2019). Dennoch lassen sich einzelne HDL-Bestandteile in Form einiger seiner Apolipoproteine im Liquor des Gehirns finden (Borghini et al., 1995; Stukas et al., 2014). Die beiden am häufigsten vorkommenden Apolipoproteine im Liquor sind das ApoE, welches zerebral von Astrozyten synthetisiert wird, und das ApoA1, dessen Herkunft lange Zeit unklar verblieb (Elliott et al., 2010). Aufgrund eines bisher fehlenden Nachweises einer

zerebralen Synthese von ApoA1 und korrelierenden peripheren und zerebralen ApoA1-Spiegeln wird angenommen, dass ApoA1 aus dem systemischen Kreislauf stammt (Fagan et al., 2000; Elliott et al., 2010; Zhou et al., 2019; Tsujita et al., 2021). Dabei scheint ApoA1 SR-BI-vermittelt über die Blut-Liquor-Schranke in den Liquor überzutreten (Balazs et al., 2004; Stukas et al., 2014). Hinweise gibt es ebenfalls für eine Internalisierung von ApoA1 durch die Endothelzellen der BHS (Stukas et al., 2014; Zhou et al., 2019).

Wichtig ist, dass dem zerebralen ApoA1 ebenso wie auch dem HDL im peripheren Blutkreislauf bedeutsame Schutzfunktionen zugesprochen werden (Button et al., 2019; Van Valkenburgh et al., 2021). ApoA1 als Bestandteil jedes HDL-Moleküls ermöglicht im kardiovaskulären System den reversen Cholesterinfluss vom peripheren Gewebe zurück zur Leber und wirkt überdies antioxidativ, antientzündlich, antithrombotisch und immunmodulatorisch (Kajani et al., 2018; Ben-Aicha et al., 2020). Ebenso scheint HDL auch für das zerebrovaskuläre System protektiv zu wirken, da höhere HDL- und ApoA1-Blutspiegel mit einem geringeren Risiko für Neurodegenerationen assoziiert sind (Reitz et al., 2010; Zuliani et al., 2010; Button et al., 2019; Chernick et al., 2020). So werden niedrige ApoA1-Spiegel in Verbindung mit schlechteren kognitiven Leistungen (Lefterov et al., 2010; Song et al., 2012), einer Atrophie des Gehirns (Hye et al., 2014) und der Alzheimer-Pathologie beschrieben (Lefterov et al., 2010; Chernick et al., 2020; Endres, 2021). Dabei sorgt ApoA1 im Gehirn für eine Neuroprotektion, indem es vor Neuroinflammation und Zelltod schützt, die Barrierefunktion der BHS unterstützt und die Gehirndurchblutung durch seine antiatherogene Eigenschaft sichert (Lefterov et al., 2010; Chernick et al., 2020). Ferner reduziert ApoA1 als viel diskutierter möglicher Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen die Peptidaggregation von Amyloid- β (A β) im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung und erleichtert die Entfernung von A β aus dem Gehirn in das Blut (Song et al., 2012; Hye et al., 2014; Chernick et al., 2020).

Betrachtet man vor dem Hintergrund der beschriebenen Korrelationen zwischen peripherem und zerebralem ApoA1-Spiegel die hier dargestellten positiven Assoziationen zwischen dem peripheren HDL-Blutspiegel und der kortikalen Dicke oder Oberfläche einzelner Gehirnregion und damit assoziierten besseren kognitiven Leistung, lässt sich vermuten, dass ein höherer HDL-Blutspiegel mit einem höheren SR-BI-vermittelten Übertritt von ApoA1 vom Blut in den Liquor zerebrospinalis assoziiert zu sein scheint (Tsujita et al., 2021). Schon Tsujita et al. (2021) diskutierten eine Interaktion zwischen peripheren HDL-Molekülen und SR-BI der BHS, sodass ApoA1 vom HDL-Molekül abgespalten und die BHS überqueren kann. Übergetretenes ApoA1 verbindet sich schließlich mit ApoE zu HDL-ähnlichen Molekülen und unterhält unter anderem die Cholesterinversorgung der Neurone sowie die A β -Clearance (Turri et al., 2022).

Ferner lassen sich die in dieser Arbeit berichteten Ergebnisse im Zusammenhang mit der peripheren HDL-Funktion interpretieren. So zeigt HDL im peripheren Kreislauf vasoprotektive Effekte, die zur Integrität der BHS beitragen und erhält die Gehirndurchblutung im Rahmen des reversen Cholesterintransportes zur Leber sowie mithilfe seiner antioxidativen und entzündungshemmenden Effekte (Turri et al., 2022). Dies unterstützend konnte bereits an Mäusen gezeigt werden, dass ein höherer HDL-/ApoA1-Blutspiegel sowie die intravenöse Applikation von ApoA1 mit einer geringeren zerebralen Neuroinflammation und besseren kognitiven Leistung assoziiert waren (Lewis et al., 2010; Fernandez-de Retana et al., 2017; Chernick et al., 2020).

HDL scheint überdies auch eine wichtige Rolle im Rahmen des Oxysterol-Transportes einzunehmen (Prosser et al., 2012). Obwohl der Nachweis direkter Korrelationen zwischen HDL und dem peripher entstehenden 27-OHC bisher nicht gelang, wurde berichtet, dass ein höheres 27-OHC/Cholesterin-Verhältnis mit niedrigeren HDL-Blutspiegeln assoziiert war (Nunes et al., 2013; Nunes et al., 2022; Dunk et al., 2024). Über die BHS gelangtes 27-OHC hängt schließlich mit o.g. Effekten, einer vermehrten A β -Ablagerung und der Beeinträchtigungen von Gedächtnis- und Lernfunktion zusammen (Zhang et al., 2018; Dunk et al., 2024). Höhere 27-OHC-Spiegel sind dabei einerseits mit einer cholesterinreichen Ernährung assoziiert, entstehen aber auch als Resultat eines alternativen Cholesterinabbaus, welcher wiederum durch einen ineffektiven reversen Cholesterintransportes bei niedrigem HDL-Blutspiegel bedingt zu sein scheint (Nunes et al., 2013; Zhang et al., 2018). Ein ausreichend hoher HDL/ApoA1-Blutspiegel scheint somit wiederum umgekehrt im Rahmen des reversen Cholesterin- und Oxysteroltransportes protektiv hinsichtlich eines höheren 27-OHC-Spiegels und dessen zerebraler Effekte zu sein (Babiker und Diczfalusy, 1998; Prosser et al., 2012; Nunes et al., 2013; Ma et al., 2014; Zhang et al., 2018). Dies lässt sich mit den hier berichteten Erkenntnissen von Zusammenhängen zwischen höheren HDL-Blutspiegeln und besser erhaltener Gehirnstruktur und kognitiven Leistung vereinen.

Hinsichtlich der hier berichteten verschiedenen Wirkmechanismen diskutierten bereits vergangene Arbeiten einen schützenden Effekt von peripheren HDL-Molekülen als auch zerebralen HDL-ähnlichen Molekülen auf die zerebrale Zellfunktion, Integrität und kognitive Leistung (Lefterov et al., 2010; Bowman et al., 2012; Chernick et al., 2020; Turri et al., 2022). Um die genannten Zusammenhänge überprüfen zu können, bedarf es zukünftiger Studien, die sich insbesondere auf eine differenzierte Betrachtung von zerebralem und peripherem HDL/ApoA1- und 27-OHC-Spiegel im Zusammenhang mit der Gehirnstruktur und kognitiven Leistung konzentrieren. Insgesamt zeigt sich, dass trotz der unterschiedlichen

Zusammensetzung der HDL-ähnlichen Moleküle im Gehirn und der HDL-Moleküle im Blutkreislauf eine Verbindung beider Systeme über ApoA1 sowie über die peripher induzierten Effekte von HDL zu bestehen scheint, welche die hier dargelegten Studienergebnisse unterstützen könnten.

Studien zu einem möglichen Übertritt von Blutlipiden wie den Triglyceriden über die BHS sind spärlich. Aufgrund der Zusammensetzung von Triglyceriden aus Fettsäuren wäre eine über die Fettsäuren vermittelte Wirkung der Triglyceride auf das Gehirn denkbar, indem diese per Diffusion oder Fettsäure-Transportproteine über die BHS in das zerebrale System gelangen (Mitchell und Hatch, 2011). Lediglich eine Studie ist zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit bekannt, die zeigte, dass intakte Triglyceride aus dem Blut die BHS überwinden und im Liquor nachgewiesen werden können (Banks et al., 2018). Der Übertritt der Triglyceride erfolgt dabei als direkter Transport über die BHS (Rhea und Banks, 2021). Trotz der geringen Datenlage zu einem Übertritt von Triglyceriden ist es interessant, dass in den systemischen Kreislauf von Mäusen injizierte Triglyceride eine zentrale Rezeptorresistenz für das Ernährungshormon Leptin provozierten und auf diese Weise mit kognitiven Defiziten sowie besserer Nahrungsaufnahme einhergingen (Banks et al., 2018). Dabei scheinen Triglyceride einerseits nach direktem Übertritt über die BHS über einen allosterischen Wirkmechanismus zu einer verstärkten Bindung des appetithemmenden Hormons Leptin an seinem Rezeptor im Hypothalamus zu führen und so die Rezeptoraktivierung durch Leptin zu hemmen (Banks et al., 2018; Rhea und Banks, 2021). Ferner wurde gezeigt, dass Triglyceride ebenso in der Lage sind einen indirekten Effekt auf die BHS auszuüben und so den Transport von Leptin über die BHS zu verringern sowie den Transport von dem appetitanregenden Hormon Ghrelin über die BHS zu steigern (Rhea und Banks, 2021). Auf diese Weise werden wichtige Effekte des Leptins eingeschränkt, welche insbesondere neuroprotektive Aufgaben im Gehirn wie die Regulation der synaptischen Übertragung und Aktivität im Hippocampus oder den Schutz der synaptischen Plastizität umfassen und Zusammenhänge mit einer geringeren Amyloidbelastung im Rahmen der Alzheimer-Demenz oder mit geringeren kognitiven Beeinträchtigungen aufzeigen (Harvey, 2024). Dies unterstreichend wurde wiederum eine medikamentöse Senkung des Triglyceridspiegels im Blut im Zusammenhang mit einer besseren kognitiven Wahrnehmung beschrieben (Banks et al., 2018). Auch die Studie von Farr et al. (2008) zeigte die Triglycerid-vermittelten negativen Auswirkungen auf die Kognition von Mäusen: So war eine direkte Verabreichung von Triglyceriden in das Gehirn mit einer Beeinträchtigung von Lernen und dem Gedächtnis assoziiert sowie ein medikamentös gesenkter Triglyceridspiegel bei

fettleibigen Mäusen mit einer besseren kognitiven Leistung verbunden. Unabhängig vom Wirkmechanismus im Zusammenhang mit Leptin wurden erhöhte Triglycerid-Spiegel ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der Calciumkanal-abhängigen Aufrechterhaltung der synapsenspezifischen Plastizität im Hippocampus assoziiert, welche sich schließlich durch Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit abbilden ließ (Farr et al., 2008). Mit den dargestellten Ergebnissen leisten die genannten Studien einen wichtigen Beitrag, um oft beschriebene Assoziationen zwischen Fettleibigkeit oder metabolischem Syndrom, welche beide oft mit erhöhten Triglyceriden einhergehen, und Defiziten des Gehirns besser verstehen zu können (Bischof und Park, 2015; Shan et al., 2019; Angoff et al., 2022; Quetglas-Llabres et al., 2022). Insbesondere die über eine zentrale Leptin-Rezeptorresistenz vermittelte Wirkung der Triglyceride hinsichtlich einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und kognitiven Beeinträchtigung zeigt deutlich, wie sich Fettleibigkeit auf das Gehirn auswirken kann (Banks et al., 2018). Durch einen postulierten Übertritt der Triglyceride über die BHS wird somit angedeutet, dass direkte Auswirkungen des Triglyceridspiegels im Blut auf das Gehirn möglich sind (Banks et al., 2018). So sind auch die in der hier dargelegten Arbeit gefundenen Assoziationen zwischen Triglyceriden aus dem Blutkreislauf und strukturellen sowie kognitiven Unterschieden des Gehirns potenziell durch die beschriebene direkte Wirkung von Triglyceriden über die BHS auf das Gehirn erklärbar. Dennoch betonen Dimache et al. (2021) in ihrer Übersichtsarbeit, dass die Evidenz für eine mögliche Überwindung der BHS durch Triglyceride noch sehr begrenzt sei und weiterer Forschung bedarf.

Insbesondere hinsichtlich der Bedeutung von Lipiden für die vaskuläre Gesundheit wird eine mögliche Assoziation zwischen Gefäßerkrankungen und Unterschieden der Gehirnstruktur und Kognition diskutiert (van Agtmaal und Schram, 2017; Ihle-Hansen et al., 2021). Triglyceride und Cholesterin als Bestandteile der hoch atherogenen LDL-Moleküle im Blut gelten bei erhöhten Blutspiegeln als Risikofaktoren für vaskuläre Erkrankungen wie die Atherosklerose (Rafieian-Kopaei et al., 2014). Durch Fettablagerungen in der arteriellen Wand kommt es zu einer Plaquebildung, die im Verlauf zu einer Einengung des Gefäßlumens und folglich zu einer Behinderung des Blutflusses und möglichen Minderversorgung nachgeschalteter Versorgungsgebiete führt (Rafieian-Kopaei et al., 2014). Da eine Minderdurchblutung mit Sauerstoffmangel und einer Schädigung von Zellmaterial einhergeht, liegt es nahe eine vaskuläre Ursache als möglichen zugrundeliegenden Mechanismus für eine Schädigung des Gehirns und die damit einhergehenden Unterschiede der Gehirnstruktur und Kognition anzunehmen (De la Torre, 2012; Alosco et al., 2013; Toda et al., 2014; Hoscheidt et al., 2017;

van Agtmaal und Schram, 2017). So wurde eine abnehmende zerebrale Durchblutung bereits mit einem Volumenverlust der grauen Substanz und verschlechterten Verarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben (Staffaroni et al., 2019). Diskutiert wurde bereits zuvor, ob eine chronische zerebrale Minderdurchblutung, hervorgerufen durch eine Stenose der *Arteria carotis interna*, ursächlich für eine assoziierte kognitive Dysfunktion sein könnte (Sztriha et al., 2009). Alhusaini et al. (2018) äußerten in ihrer Arbeit jedoch begründete Zweifel an dieser Hypothese, da nur wenige ihrer ProbandInnen einen Grad der Karotisstenose hatten, der zu einer relevanten Minderdurchblutung führt und dennoch ein generell negativer Zusammenhang zwischen Karotisstenose und Gehirnstruktur sowie Kognition gefunden werden konnte. Interessant ist, dass ähnlich wie in der hier dargelegten Arbeit im Zusammenhang mit den Blutlipiden auch die negative Beziehung zwischen Karotisstenose und Kognition teilweise durch Unterschiede der kortikalen Dicke vermittelt wurde (Alhusaini et al., 2018). Obwohl eine aktuellere Studie eine alleinige Auswirkung der Karotisstenose auf die Gehirnstruktur und Kognition verneint (Nickel et al., 2019), wurde die Karotisstenose bereits als eine sogenannte Stellvertreter-Variable für Veränderungen an den Gefäßen innerhalb des Gehirns diskutiert (Alhusaini et al., 2018). Denkbar wäre, dass bestehende Veränderungen an den großen Gefäßen ein Marker dafür sind, dass eben gleiche auch bereits an den kleinen Gehirngefäßen vorhanden sein könnten und so zu einer frühzeitigen Einschränkung der zerebrovaskulären Gesundheit führen (Alhusaini et al., 2018). Damit einhergehend wirkt HDL auch an den Wänden kleinerer Blutgefäße des Gehirns vasoprotektiv, indem es auch hier überschüssiges Cholesterin entfernt (Reitz et al., 2004). Niedrigere HDL-Blutspiegel wurden wiederum im Zusammenhang mit einer höheren Belastung des Gehirns durch Hyperintensitäten der weißen Substanz beschrieben, welche im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie beobachtet werden können (Kang et al., 2023). Weiterhin sind erhöhte Triglycerid- und LDL-Spiegel als Risikofaktoren der Atherosklerose auch mit einer Beeinträchtigung der intrazerebralen Gefäßgesundheit assoziiert, welche über eine zerebrale Minderdurchblutung mit Neurodegeneration sowie einem erhöhten Risiko einer vaskulären Demenz einhergehen kann (Nordestgaard et al., 2022; Shang et al., 2024). Insbesondere die in der hier dargelegten Arbeit signifikanten Regionen innerhalb des frontalen, parietalen und temporalen Kortex, die eine schlechter erhaltene Gehirnstruktur in Assoziation mit höheren Triglyceridspiegeln aufzeigten, sind dafür bekannt, ein geringeres Volumen der grauen Substanz oder eine geringere kortikale Dicke im Zusammenhang mit der normalen Gehirnalterung (Salat et al., 2004; Fjell et al., 2014; Rast et al., 2018), aber auch im Zusammenhang mit spezifischen kardiovaskulären Risikofaktoren und einer Demenz aufzuweisen (Fennema-Notestine et al., 2009; McEvoy et al.,

2009; Coutinho et al., 2017; Silbert et al., 2018; Shan et al., 2019). Speziell im Kontext einer möglichen Demenz sind diese Regionen von besonderer Relevanz und möglicherweise bereits im mittleren Lebensalter anfälliger für Schädigungen durch vaskuläre Risikofaktoren (Kivipelto et al., 2001; Dickerson et al., 2009; Donix et al., 2013). Erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel wurden diesbezüglich bereits bei Mäusen mit mikrovaskulären Dysfunktionen, einer reduzierten Durchblutung im Hippocampus und damit einhergehenden kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert (Hernandez Torres et al., 2024). Ebenso ist der Triglyceridspiegel bei Personen mit metabolischem Syndrom negativ mit der vaskulären Vasodilatation assoziiert und könnte auf diese Weise auch auf den Blutfluss Einfluss nehmen (Lind, 2008). Dies ergänzt die Ergebnisse von Rogers et al. (1989), die eine bessere zerebrale Durchblutung und kognitive Leistung im Zusammenhang mit einer medikamentösen Senkung des Triglyceridspiegels im Blut feststellten. Schon leichte kognitive Beeinträchtigungen zeigen einen reduzierten Blutfluss in frontalen, parietalen und temporalen Regionen, wobei die Abnahme des zerebralen Blutflusses bei Personen mit einer späteren Demenz am höchsten war (Duro et al., 2019). Vor diesem Hintergrund ist es vorstellbar, dass bei einer im Alter ohnehin schon abnehmenden Gehirndurchblutung bereits eine leicht beeinträchtigende Gefäßgesundheit zu einer zusätzlichen relevanten Einschränkung der zerebralen Durchblutung führen kann (Farkas und Luiten, 2001; De la Torre, 2018). Relevante Minderdurchblutungen gehen wiederum mit einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes einher und führen zu einem Um- und Abbau von ansonsten gesundem Gewebe (De la Torre, 2002). Die daraus resultierende ungünstige Stoffwechsellage führt zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und zu einer vermehrten Amyloidablagerung, die möglicherweise schon in den Jahren vor einer manifesten kognitiven Beeinträchtigung zu Schäden in den genannten Regionen führen kann (Aliev et al., 2010; De la Torre, 2012; De la Torre, 2018). Erhöhtes Cholesterin in Neuronen soll darüber hinaus die A β -erzeugte Stresssituation intensivieren (Tong et al., 2024). Ferner ist ein hoher Triglyceridspiegel in der Lebensmitte mit der frühen A β -Akkumulation und ein hoher Cholesterinspiegel mit einer fortgeschrittenen Prädemenzphase assoziiert (Nagga et al., 2018). Dabei gehen kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Regel einer neurodegenerativen Erkrankung voraus und nicht aus ihr hervor, sodass ein wichtiges Ziel die Modulation dieser Faktoren darstellt, um einen daraus resultierenden schädlichen Stoffwechsel und neuronale Energiekrisen zu verhindern (De la Torre, 2012). Auf diese Weise könnte es möglich sein, strukturelle sowie kognitive Defizite oder sogar den Ausbruch neurodegenerativer Erkrankungen im Alter zu verzögern oder gar zu verhindern (De la Torre, 2012). Dennoch gibt es auch Hinweise dafür, dass sowohl die Atherosklerose als auch

die Alzheimer-Pathologie unabhängige Risikofaktoren für Demenz sind und die Atherosklerose nicht direkt mit der Alzheimer-Pathologie assoziiert zu sein scheint (OBrien, 2011). Dies verdeutlicht den Bedarf weiterer Forschungsarbeiten, welche die Blutlipide als Risikofaktoren für Atherosklerose und damit einhergehende neurodegenerative Pathologien untersuchen sowie daraus entstehende Präventionsstrategien zu entwickeln helfen. Im Sinne der Prävention sollte auch die schützende Wirkung von HDL nicht vernachlässigt werden. Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang einen ausreichenden HDL-Spiegel aufrechtzuerhalten, da dieser neben seinen zahlreichen schützenden Funktionen auch dafür sorgt, dass überschüssiges Cholesterin aus der Peripherie in die Leber zurückgeführt wird, was somit den wichtigsten Gegenmechanismus für die Entstehung von Gefäßerkrankungen darstellt (Cho, 2022).

Da die hier berichteten Assoziationen um den Effekt verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren bereinigt wurden, ist denkbar, dass es noch einen weiteren alternativen Weg geben könnte, über den die Blutlipide mit der Gehirnstruktur und Kognition zusammenhängen. Auch die Studie von Parthasarathy et al. (2017) zeigte eine negative Assoziation zwischen Triglyceriden und Exekutivfunktion, welche ebenfalls unabhängig von anderen vaskulären Risikofaktoren und der Mikrostruktur der weißen Substanz als potenzielle Störfaktoren dieser Beziehung war. Ebenso wie in der hier berichteten Arbeit kontrollierten Parthasarathy et al. (2017) jedoch nicht für die zerebrale Perfusion. Diese könnte jedoch wie oben ausgeführt einen potenziellen Pathomechanismus darstellen, über den Blutlipide mit Unterschieden der Gehirnstruktur und Kognition zusammenhängen könnten, sodass dies in zukünftigen Studien mitberücksichtigt werden sollte.

Auch Fettleibigkeit, welche mit systemischen Entzündungsreaktionen einhergeht, wird mit ihren Folgen immer häufiger im Zusammenhang mit der Gehirngesundheit diskutiert und ist bereits bei Erwachsenen des frühen und mittleren Lebensalters mit Gedächtnisdefiziten assoziiert (Gunstad et al., 2006; Gregor und Hotamisligil, 2011; Stillman et al., 2017; Gomez-Apo et al., 2021). Die zugrunde liegenden Entzündungsreaktionen werden dabei im Zusammenhang mit veränderten Mikrostrukturen der weißen Substanz, kleineren kortikalen Dicken und kleineren Volumina der grauen Substanz frontaler und temporaler Gehirnregionen sowie schlechteren kognitiven Leistungen beschrieben (Syme et al., 2019; Gomez-Apo et al., 2021). Auch Lipide wie Cholesterin und Triglyceride werden mit erhöhten proinflammatorischen Markern (Interleukin-6, Tumornekrosefaktor-alpha) sowie oxidativem Stress in Verbindung gebracht (Thirumangalakudi et al., 2008; Welty, 2013; Quetglas-Llabres et al., 2022). Dies wurde unter anderem anhand von Mäusen festgestellt, welche eine fettreiche

Diät erhielten und als Reaktion auf eine bestehende Hypercholesterinämie neuroinflammatorische Veränderungen in Verbindung mit einer kognitiven Dysfunktion zeigten (Thirumangalakudi et al., 2008). So könnte oxidativer Stress und die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies, die allesamt zu einer schädigenden Stoffwechsellage beitragen, die Signalübertragung zwischen Neuronen stören und so zu synaptischer Dysfunktion, aber auch Zellschädigung und -untergang führen, was mit strukturellen und kognitiven Unterschieden des Gehirns im Zusammenhang mit erhöhten Cholesterin- und Triglyceridspiegeln vereinbar wäre (Farr et al., 2008; Thirumangalakudi et al., 2008; Bruce-Keller et al., 2009; Yang et al., 2017; Gomez-Apo et al., 2021). Die Rolle von HDL in diesem Zusammenhang zeigt sich durch seine vasoprotektiven Effekte, insbesondere der antiinflammatorischen Komponente, die einen Schutz vor der beschriebenen Neuroinflammation bietet und auf diese Weise auch die Ergebnisse der hier dargelegten Arbeit hinsichtlich einer besser erhaltenen Gehirnstruktur und Kognition unterstützen mag (Boyce et al., 2017).

Insgesamt wird jedoch deutlich, dass eine große Vielfalt von Mechanismen zu bestehen scheint, über die Blutlipide das Gehirn beeinflussen und zu den beschriebenen Unterschieden der Gehirnstruktur und Kognition führen könnten. Die Vielfalt zeigt aber auch, dass die genaue biochemische Kaskade noch zu erforschen ist und bisherige Erkenntnisse in groß angelegten Studienpopulationen zusammengeführt und überprüft werden sollten. So könnten zukünftige Studien dazu beitragen, Ergebnisse wie in der hier dargelegten Arbeit zu verifizieren und auf dieser Basis potenzielle Kausalketten zu erforschen, indem insbesondere das Wissen über Oxysterole oder ApoA1 im Liquor unter Berücksichtigung von weiteren Kovariaten wie der zerebralen Durchblutung oder der Fettleibigkeit im Zusammenhang mit Blutlipiden und der strukturellen sowie kognitiven Gehirngesundheit erweitert und gefestigt wird.

4.5 Limitationen und Schlussfolgerungen der Studie

Es gibt einige Limitationen der hier dargelegten Arbeit. Diese Studie stellt ein Querschnittsdesign dar, welches die Datenerhebung zu einem spezifischen Punkt der Zeitachse darstellt und somit keinen zeitlichen Verlauf abbilden kann. Folglich lässt dieses Design keine zeitlichen Zusammenhänge und somit keine kausalen Rückschlüsse auf die Effekte zwischen Blutlipiden, Gehirnstruktur und Kognition zu. Es erfordert somit zukünftige prospektive Studien, die Veränderungen im Zeitverlauf im Hinblick auf die Wirkung einzelner Lipidfraktionen auf die Gehirngesundheit untersuchen. Weiterhin nutzte die vorliegende Studie eine breite Anzahl zur Verfügung stehender kardiovaskulärer Risikofaktoren, um die berechneten Korrelationen zwischen den Blutlipiden und der Gehirnstruktur sowie Kognition

unabhängig von diesen zu bewerten, berücksichtigte allerdings nicht Faktoren wie die Ernährung, Fettleibigkeit, Entzündungsmarker oder die zerebrale Durchblutung. Da diese Faktoren jedoch in vergangenen Studien Assoziationen zum strukturellen Gehirn oder der Kognition zeigten, sollten diese ebenfalls im Zusammenhang mit den Blutlipiden untersucht werden, um mögliche Vermittlungseffekte auf das Gehirn aufzudecken (Staffaroni et al., 2019; Gomez-Apo et al., 2021; Melzer et al., 2021). Darüber hinaus wurde in der hier dargelegten Arbeit insbesondere hinsichtlich der signifikanten temporalen Gehirnregionen immer wieder die Verbindung zu möglichen neurodegenerativen Erkrankungen diskutiert, jedoch keine Krankheitsmarker der Alzheimer-Erkrankung berücksichtigt. Um mögliche Lipid-vermittelte Effekte hinsichtlich der Gehirngesundheit im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen aufdecken zu können, sollten weitere Studien die gefundenen Assoziationen durch Hinzunahme von spezifischen Krankheitsmarkern überprüfen. Überdies basieren die berichteten Vermittlungseffekte zwischen Blutlipiden und Unterschieden der Kognition auf statistischen Mediationsverfahren. Das Mediationsverfahren an sich nimmt bei bestehender Signifikanz eine Kausalität zumindest für die Beziehung zwischen der unabhängigen Variable und dem Mediator als auch zwischen dem Mediator und der abhängigen Variable an, kann diese jedoch auch unter Berücksichtigung des vorliegenden Querschnittsdesigns dieser Studie nicht sichern. Es mag durchaus sein, dass Blutlipide wie die Triglyceride mit einer schlechten kognitiven Leistung zusammenhängen, indem diese Beziehung durch eine kleinere kortikale Dicke innerhalb spezifischer Gehirnregionen vermittelt wird. Ebenso plausibel wäre aber dennoch, dass diese Beziehung durch genetische oder weitere bisher unberücksichtigte oder gar unbekannte Faktoren beeinflusst wird. Sicherheit kann diesbezüglich nur gewonnen werden, wenn zukünftige Studien longitudinal Effekte zwischen erhöhten Lipidspiegeln und schlechter erhaltener Gehirnstruktur dieser Gehirnregionen, als auch zwischen strukturellen Maßen dieser signifikanten Regionen und schlechterer Kognition feststellen können und dabei eine breite Auswahl an möglichen Störfaktoren berücksichtigen.

Nichtsdestotrotz stellt diese Studie einen wichtigen Beitrag zu der bisherigen Forschung dar, da es nach dem besten Kenntnisstand der aktuellen Studienlage zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit die erste Studie ist, die den direkten Zusammenhang zwischen der Gehirnstruktur, d. h. hinsichtlich der kortikalen Dicke und Oberfläche, und einzelnen Blutlipiden untersuchte, und darüber hinaus ausgehend von den dort signifikant gewordenen Gehirnregionen ebenfalls Assoziationen zwischen der Gehirnstruktur und kognitiven Leistungen überprüfte. Ferner konnten die gewonnenen Erkenntnisse erweitert werden, indem durch die zusätzliche

Berechnung von Mediationsanalysen signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Assoziationen zwischen einzelnen Blutlipiden und kognitiven Leistungen gefunden wurden, die durch Unterschiede in der Gehirnstruktur spezifischer Gehirnregionen vermittelt wurden. Die Stärken dieser Arbeit liegen überdies darin, dass die beschriebenen Zusammenhänge anhand von zwei Oberflächenparametern, mehreren Blutlipiden, Kovariaten und einer großen Anzahl kognitiver Testungen, die alle wichtigen kognitiven Bereiche abdecken, nachgewiesen werden konnten. Weiterhin wurde eine bevölkerungsbasierte Kohorte untersucht, die mit über 800 normal alternden ProbandInnen in der Hauptgruppe das gesamte Altersspektrum des Erwachsenenlebens abdeckt. Dies ist ein bedeutender Vorteil, da bestehende ähnliche Studien kognitive Unterschiede im Zusammenhang mit Blutlipiden häufig erst im späteren Erwachsenenalter betrachten, wenn bereits unabhängig von dem Einfluss möglicher Blutlipide und durch den normalen Alterungsprozess bedingte schwerwiegende Schädigungen der zerebrovaskulären Gesundheit vorliegen könnten. Besonders wichtig ist es jedoch ein Verständnis aufzubauen, welches ermöglicht Risikofaktoren im mittleren Lebensalter im Zusammenhang mit der Gehirnalterung zu bewerten, um Ansatzpunkte für eine mögliche Prävention struktureller als auch kognitiver Defizite und insbesondere neurodegenerativer Erkrankungen zu formulieren.

Vorschläge im Sinne solcher potenziellen Ansätze für zukünftige Präventionsmaßnahmen, die es ermöglichen könnten, die Gehirnstruktur und Kognition möglichst langfristig im Alter aufrechtzuerhalten, bieten die Ergebnisse der hier dargelegten Arbeit hinsichtlich verschiedener Blutlipide. Zusammenfassend konnte anhand einer weiten Population nachgewiesen werden, dass insbesondere höhere Triglyceridspiegel im Blut mit einer Atrophie der grauen Substanz in vorwiegend frontalen und temporalen Regionen des Gehirns assoziiert waren und diese Atrophie darüber hinaus mit einer schlechteren kognitiven Leistung der Gedächtnis- und Exekutivfunktion verbunden war. Speziell der Zusammenhang zwischen höheren Triglyceridspiegeln im Blut und einer schlechteren Leistung des verbal episodischen Gedächtnisses demarkierte sich dabei in Mediationsanalysen als ein durch eine kleinere kortikale Dicke innerhalb von Regionen des temporalen und frontalen Kortex vermittelter Effekt. Dies legt dar, dass ein erhöhter Triglyceridspiegel mit Unterschieden der Gehirnstruktur in spezifischen Regionen zusammenhängt und diese strukturellen Unterschiede ein neurokognitives Korrelat aufzeigen, indem sie Assoziationen zu Unterschieden verschiedener kognitiver Leistungen darlegen. Gleichmaßen lässt sich bei dem Großteil an temporalen Regionen, die im Zusammenhang mit dem Triglyceridspiegel Signifikanzen aufzeigten,

spekulieren, dass strukturelle Unterschiede in diesen Regionen möglicherweise auch hinsichtlich der Entstehung oder des Fortschreitens neurodegenerativer Erkrankungen von Relevanz sein könnten, was in longitudinalen zukünftigen Studien dringend untersucht werden sollte. Auf diese Weise trägt die hier dargelegte Arbeit dazu bei, Triglyceride im Blut im Sinne eines Risikofaktors für eine schlechter erhaltene Gehirnstruktur und damit zusammenhängenden kognitiven Defiziten zu verstehen, die möglicherweise mit strukturellem Umbau in Regionen assoziiert sind, die mit neurodegenerativen Erkrankungen zusammenhängen. Um eine gesunde Gehirnalterung bestmöglich unterstützen zu können, sollte somit eine Überwachung des Triglyceridspiegels insbesondere im höheren Lebensalter oder bei bestehenden Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen gewährleistet sowie eine Erhöhung dieses Lipids im Blut verhindert und bei Bedarf moduliert werden.

In dem Maße wie die Ergebnisse dieser Studie die Triglyceride als möglicherweise schädlichen Faktor für die Gehirngesundheit identifizieren, zeigen sie auch, dass ein protektiver Faktor im Sinne des HDL-Spiegels im Blut zu bestehen scheint. So war ein höherer HDL-Spiegel im Blut mit einer größeren kortikale Dicke oder Oberfläche innerhalb von parietalen oder frontalen Regionen des Gehirns assoziiert und zeigte über die strukturellen Unterschiede dieser Regionen ebenfalls einen Zusammenhang zu einer besseren kognitiven Leistung. Auch hier zeigten Mediationsanalysen, dass Assoziationen zwischen einem höheren HDL-Spiegel im Blut und besseren Leistungen des verbal episodischen Gedächtnisses, der selektiven Aufmerksamkeit oder verbalen Wortflüssigkeit über eine größere kortikale Dicke oder Oberfläche innerhalb des Gyrus postcentralis oder IPL vermittelt wurden. Daraus lässt sich vermuten, dass die Aufrechterhaltung eines ausreichenden HDL-Spiegels im Blut unterstützend für eine gut erhaltene Gehirnstruktur im Alterungsprozess sein könnte und auf diese Weise ebenfalls die kognitive Leistung gefördert wird. Die Überprüfung dieser Hypothese und damit auch die Möglichkeit potenzielle HDL basierte Präventionsstrategien vorzeitiger kognitiver Alterung zu identifizieren, liegt dabei in der Verantwortung longitudinaler zukünftiger Studien. Überdies zeigten sich Gesamtcholesterin bezogene Ergebnisse dieser Arbeit kontrovers zu der aufgestellten Hypothese, dass ein hoher Gesamtcholesterinspiegel schädlich für die Gehirnstruktur und Kognition sei. Bei Berücksichtigung der alleinigen atherogenen Komponente des Gesamtcholesterins, im Sinne des Non-HDL-C, zeigten sich keinerlei Beziehungen zu strukturellen Maßen des Gehirns, sodass die berichteten positiven Assoziationen hinsichtlich des Gesamtcholesterins mit Vorsicht zur Kenntnis genommen werden müssen und in größer angelegten Studien überprüft werden sollten. Ebenfalls entgegen der Hypothese zeigten sich keinerlei signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Beziehung

zwischen dem LDL-Spiegel im Blut und der kortikalen Oberfläche oder Dicke des Gehirns, sowie für die ältere Untergruppe eine positive Assoziation zwischen höheren LDL-Spiegeln im Blut und einem besseren verbal episodischen Gedächtnis, welche jedoch eine Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht überlebte. Auch diese Befunde werden dringend empfohlen, in einer größeren Studienkohorte überprüft zu werden.

Zusammenfassend unterstreichen die genannten Ergebnisse, dass Blutlipide trotz der vermeintlichen Trennung von peripherem und zerebralem Lipidpool durch die BHS mit Unterschieden der Gehirnstruktur assoziiert sein können und dies ebenfalls mit Unterschieden der kognitiven Leistung verbunden ist. Vor diesem Hintergrund zeigt es sich als notwendig die Blutlipide in zukünftige Studien hinsichtlich der interindividuellen Gehirnalterung einzuschließen und nicht unberücksichtigt zu lassen. Insbesondere aufgrund der betroffenen temporalen Regionen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten, zeigt sich die Notwendigkeit weiterer Forschung zu Blutlipiden als wichtige modulierbare Risikofaktoren für die zerebrovaskuläre Gesundheit.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agarwal, M. and S. Khan (2020). "Plasma Lipids as Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review." *Cureus* **12**(12): e12008.
- Agler, R. and P. De Boeck (2017). "On the Interpretation and Use of Mediation: Multiple Perspectives on Mediation Analysis." *Front Psychol* **8**: 1984.
- Aiken, L. S., S. G. West and S. C. Pitts (2003). "Multiple linear regression." *Handbook of psychology*: 481-507.
- Aine, C. J., L. Sanfratello, J. C. Adair, J. E. Knoefel, C. Qualls, S. L. Lundy, A. Caprihan, D. Stone and J. M. Stephen (2014). "Characterization of a normal control group: are they healthy?" *Neuroimage* **84**: 796-809.
- Ainsworth, B. E., W. L. Haskell, A. S. Leon, D. R. Jacobs, Jr., H. J. Montoye, J. F. Sallis and R. S. Paffenbarger, Jr. (1993). "Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities." *Med Sci Sports Exerc* **25**(1): 71-80.
- Ainsworth, B. E., W. L. Haskell, M. C. Whitt, M. L. Irwin, A. M. Swartz, S. J. Strath, W. L. O'Brien, D. R. Bassett, Jr., K. H. Schmitz, P. O. Emplaincourt, D. R. Jacobs, Jr. and A. S. Leon (2000). "Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities." *Med Sci Sports Exerc* **32**(9 Suppl): S498-504.
- Alberti, K. G., R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J. C. Fruchart, W. P. James, C. M. Loria, S. C. Smith, Jr., E. International Diabetes Federation Task Force on, Prevention, L. Hational Heart, I. Blood, A. American Heart, F. World Heart, S. International Atherosclerosis and O. International Association for the Study of (2009). "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." *Circulation* **120**(16): 1640-1645.
- Alhusaini, S., S. Karama, T. V. Nguyen, A. Thiel, B. C. Bernhardt, S. R. Cox, J. Corley, A. Taylor, A. C. Evans, J. M. Star, M. E. Bastin, J. M. Wardlaw, I. J. Deary and S. Ducharme (2018). "Association between carotid atheroma and cerebral cortex structure at age 73 years." *Ann Neurol* **84**(4): 576-587.
- Aliev, G., H. H. Palacios, E. Gasimov, M. E. Obrenovich, L. Morales, J. Leszek, V. Bragin, A. Solis Herrera and D. Gokhman (2010). "Oxidative Stress Induced Mitochondrial Failure and Vascular Hypoperfusion as a Key Initiator for the Development of Alzheimer Disease." *Pharmaceuticals (Basel)* **3**(1): 158-187.
- Alosco, M. L., J. Gunstad, B. A. Jerskey, X. Xu, U. S. Clark, J. Hassenstab, D. M. Cote, E. G. Walsh, D. R. Labbe, R. Hoge, R. A. Cohen and L. H. Sweet (2013). "The adverse effects of reduced cerebral perfusion on cognition and brain structure in older adults with cardiovascular disease." *Brain Behav* **3**(6): 626-636.
- Alosco, M. L., J. Gunstad, X. Xu, U. S. Clark, D. R. Labbe, H. H. Riskin-Jones, G. Terrero, N. F. Schwarz, E. G. Walsh, A. Poppas, R. A. Cohen and L. H. Sweet (2014). "The impact of hypertension on cerebral perfusion and cortical thickness in older adults." *J Am Soc Hypertens* **8**(8): 561-570.
- An, Y., X. Zhang, Y. Wang, Y. Wang, W. Liu, T. Wang, Z. Qin and R. Xiao (2019). "Longitudinal and nonlinear relations of dietary and Serum cholesterol in midlife with cognitive decline: results from EMCOA study." *Mol Neurodegener* **14**(1): 51.
- Anagnostis, P., J. C. Stevenson, D. Crook, D. G. Johnston and I. F. Godsland (2015). "Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions." *Maturitas* **81**(1): 62-68.
- Ancelin, M. L., E. Ripoche, A. M. Dupuy, C. Samieri, O. Rouaud, C. Berr, I. Carriere and K. Ritchie (2014). "Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly." *Eur Neuropsychopharmacol* **24**(7): 1056-1066.
- Andrews, S. J., B. Fulton-Howard, P. O'Reilly, E. Marcora, A. M. Goate and C. collaborators of the Alzheimer's Disease Genetics (2021). "Causal Associations Between Modifiable Risk Factors and the Alzheimer's Phenome." *Ann Neurol* **89**(1): 54-65.
- Angoff, R., J. J. Himali, P. Maillard, H. J. Aparicio, R. S. Vasani, S. Seshadri, A. S. Beiser and C. W. Tsao (2022). "Relations of Metabolic Health and Obesity to Brain Aging in Young to Middle-Aged Adults." *J Am Heart Assoc*: e022107.
- Anstey, K. J., K. Ashby-Mitchell and R. Peters (2017). "Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis." *J Alzheimers Dis* **56**(1): 215-228.
- Aschenbrenner, S., O. Tucha and K. W. Lange (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*, Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Atzmon, G., I. Gabriely, W. Greiner, D. Davidson, C. Schechter and N. Barzilai (2002). "Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **57**(11): M712-715.
- Babiker, A. and U. Diczfalusy (1998). "Transport of side-chain oxidized oxysterols in the human circulation." *Biochim Biophys Acta* **1392**(2-3): 333-339.
- Baer, F. and S. Rosenkranz (2009). *koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom*. *Klinische Kardiologie*, Springer: 13-71.
- Baigent, C., A. Keech, P. M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, C. Pollicino, A. Kirby, T. Sourjina, R. Peto, R. Collins, R. Simes and C. Cholesterol Treatment Trialists (2005). "Efficacy and safety of cholesterol-lowering

treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins." *Lancet* **366**(9493): 1267-1278.

Balazs, Z., U. Panzenboeck, A. Hammer, A. Sovic, O. Quehenberger, E. Malle and W. Sattler (2004). "Uptake and transport of high-density lipoprotein (HDL) and HDL-associated alpha-tocopherol by an in vitro blood-brain barrier model." *J Neurochem* **89**(4): 939-950.

Banks, W. A., S. A. Farr, T. S. Salameh, M. L. Niehoff, E. M. Rhea, J. E. Morley, A. J. Hanson, K. M. Hansen and S. Craft (2018). "Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance." *Int J Obes (Lond)* **42**(3): 391-397.

Baron, R. M. and D. A. Kenny (1986). "The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations." *Journal of Personality and Social Psychology* **51**(6): 1173-1182.

Bashir, S., F. Alghamd, A. Alhussien, M. Alohal, A. Alatawi, T. Almusned and S. S. Habib (2017). "Effect of Smoking on Cognitive Functioning in Young Saudi Adults." *Med Sci Monit Basic Res* **23**: 31-35.

Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach JR Stroop: Handanweisung*. Göttingen, Verlag für Psychologie Hogrefe.

Bear, M. F., B. W. Connors and M. A. Paradiso (2018). *Die Struktur des Nervensystems. Neurowissenschaften*, Springer: 191-274.

Beckmann, R., M. Berger, A. Beringer, P. Berchtold, J. Beyer, A. Bischoff, G. Brehm, B. Clarke, G. Constam and L. Duncan (2013). *Diabetes mellitus: B*, Springer-Verlag.

Belin, P., R. J. Zatorre and P. Ahad (2002). "Human temporal-lobe response to vocal sounds." *Brain Res Cogn Brain Res* **13**(1): 17-26.

Bell, J. A., D. L. Santos Ferreira, A. Fraser, A. L. G. Soares, L. D. Howe, D. A. Lawlor, D. Carslake, G. Davey Smith and L. M. O'Keefe (2021). "Sex differences in systemic metabolites at four life stages: cohort study with repeated metabolomics." *BMC Med* **19**(1): 58.

Ben-Aicha, S., L. Badimon and G. Vilahur (2020). "Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters." *Int J Mol Sci* **21**(3).

Benjamini, Y. and Y. Hochberg (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.

Benton, A. L., A. Benton-Sivan, O. Spreen and P. Streck (2009). "Der Benton-Test." Göttingen: Hogrefe.

Bernath, M. M., S. Bhattacharyya, K. Nho, D. K. Barupal, O. Fiehn, R. Baillie, S. L. Risacher, M. Arnold, T. Jacobson, J. Q. Trojanowski, L. M. Shaw, M. W. Weiner, P. M. Doraiswamy, R. Kaddurah-Daouk, A. J. Saykin, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging and C. Alzheimer's Disease Metabolomics (2020). "Serum triglycerides in Alzheimer disease: Relation to neuroimaging and CSF biomarkers." *Neurology* **94**(20): e2088-e2098.

Birdsill, A. C., C. M. Carlsson, A. A. Willette, O. C. Okonkwo, S. C. Johnson, G. Xu, J. M. Oh, C. L. Gallagher, R. L. Kosciak, E. M. Jonaitis, B. P. Hermann, A. LaRue, H. A. Rowley, S. Asthana, M. A. Sager and B. B. Bendlin (2013). "Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome." *Obesity (Silver Spring)* **21**(7): 1313-1320.

Bischof, G. N. and D. C. Park (2015). "Obesity and Aging: Consequences for Cognition, Brain Structure, and Brain Function." *Psychosom Med* **77**(6): 697-709.

Bittner, N., C. Jockwitz, K. Franke, C. Gaser, S. Moebus, U. J. Bayen, K. Amunts and S. Caspers (2021). "When your brain looks older than expected: combined lifestyle risk and BrainAGE." *Brain Struct Funct* **226**(3): 621-645.

Bittner, N., C. Jockwitz, T. W. Muhleisen, F. Hoffstaedter, S. B. Eickhoff, S. Moebus, U. J. Bayen, S. Cichon, K. Zilles, K. Amunts and S. Caspers (2019). "Combining lifestyle risks to disentangle brain structure and functional connectivity differences in older adults." *Nat Commun* **10**(1): 621.

Bjorkhem, I. (2006). "Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain." *J Intern Med* **260**(6): 493-508.

Bjorkhem, I., A. Cedazo-Minguez, V. Leoni and S. Meaney (2009). "Oxysterols and neurodegenerative diseases." *Mol Aspects Med* **30**(3): 171-179.

Bjorkhem, I., M. Heverin, V. Leoni, S. Meaney and U. Diczfalusy (2006). "Oxysterols and Alzheimer's disease." *Acta Neurol Scand Suppl* **185**: 43-49.

Bjorkhem, I., D. Lutjohann, O. Breuer, A. Sakinis and A. Wennmalm (1997). "Importance of a novel oxidative mechanism for elimination of brain cholesterol. Turnover of cholesterol and 24(S)-hydroxycholesterol in rat brain as measured with 18O2 techniques in vivo and in vitro." *J Biol Chem* **272**(48): 30178-30184.

Bjorkhem, I. and S. Meaney (2004). "Brain cholesterol: long secret life behind a barrier." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24**(5): 806-815.

Bonner, M. F. and A. R. Price (2013). "Where is the anterior temporal lobe and what does it do?" *J Neurosci* **33**(10): 4213-4215.

Borghini, I., F. Barja, D. Pometta and R. W. James (1995). "Characterization of subpopulations of lipoprotein particles isolated from human cerebrospinal fluid." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* **1255**(2): 192-200.

Bourre, J. (2009). *Brain lipids and ageing. Food for the Ageing Population*, Elsevier: 219-251.

Bowman, G. L., J. A. Kaye and J. F. Quinn (2012). "Dyslipidemia and blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease." *Curr Gerontol Geriatr Res* **2012**: 184042.

Boyce, G., E. Button, S. Soo and C. Wellington (2017). "The pleiotropic vasoprotective functions of high density lipoproteins (HDL)." *J Biomed Res*.

Breusch, T. S. and A. R. Pagan (1979). "A Simple Test for Heteroscedasticity and Random Coefficient Variation." *Econometrica* **47**(5): 1287-1294.

Brickenkamp, R., L. Schmidt-Atzert and D. Liepmann (2010). *Test d2-Revision: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest*. Göttingen, Hogrefe.

Bruce-Keller, A. J., J. N. Keller and C. D. Morrison (2009). "Obesity and vulnerability of the CNS." *Biochim Biophys Acta* **1792**(5): 395-400.

Button, E. B., J. Robert, T. M. Caffrey, J. Fan, W. Zhao and C. L. Wellington (2019). "HDL from an Alzheimer's disease perspective." *Curr Opin Lipidol* **30**(3): 224-234.

Carlsson, C. M., D. M. Nondahl, B. E. Klein, P. E. McBride, M. A. Sager, C. R. Schubert, R. Klein and K. J. Cruickshanks (2009). "Increased atherogenic lipoproteins are associated with cognitive impairment: effects of statins and subclinical atherosclerosis." *Alzheimer Dis Assoc Disord* **23**(1): 11-17.

Caspers, S., S. Moebus, S. Lux, N. Pundt, H. Schutz, T. W. Muhleisen, V. Gras, S. B. Eickhoff, S. Romanzetti, T. Stocker, R. Stirnberg, M. E. Kirlangic, M. Minnerop, P. Pieperhoff, U. Modder, S. Das, A. C. Evans, K. H. Jockel, R. Erbel, S. Cichon, M. M. Nothen, D. Sturma, A. Bauer, N. Jon Shah, K. Zilles and K. Amunts (2014). "Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS." *Front Aging Neurosci* **6**: 149.

Chapman, M. J., H. N. Ginsberg, P. Amarengo, F. Andreotti, J. Boren, A. L. Catapano, O. S. Descamps, E. Fisher, P. T. Kovanen, J. A. Kuivenhoven, P. Lesnik, L. Masana, B. G. Nordestgaard, K. K. Ray, Z. Reiner, M. R. Taskinen, L. Tokgozoglu, A. Tybjaerg-Hansen, G. F. Watts and P. European Atherosclerosis Society Consensus (2011). "Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management." *Eur Heart J* **32**(11): 1345-1361.

Chernick, D., R. Zhong and L. Li (2020). "The Role of HDL and HDL Mimetic Peptides as Potential Therapeutics for Alzheimer's Disease." *Biomolecules* **10**(9).

Cheung, M. C. and A. S. Chan (2003). "Memory impairment in humans after bilateral damage to lateral temporal neocortex." *Neuroreport* **14**(3): 371-374.

Cho, K. H. (2022). "The Current Status of Research on High-Density Lipoproteins (HDL): A Paradigm Shift from HDL Quantity to HDL Quality and HDL Functionality." *Int J Mol Sci* **23**(7).

Chobanian, A. V. (1992). "Pathophysiology of atherosclerosis." *The American Journal of Cardiology* **70**(17): G3-G7.

Cleff, T. (2008). "Regressionsanalyse." *Deskriptive Statistik und moderne Datenanalyse: Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA*: 145-183.

Cohen, R. M., C. Small, F. Lalonde, J. Friz and T. Sunderland (2001). "Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women." *Neurology* **57**(12): 2223-2228.

Cortes, V. A., D. Busso, A. Maiz, A. Arteaga, F. Nervi and A. Rigotti (2014). "Physiological and pathological implications of cholesterol." *Front Biosci (Landmark Ed)* **19**: 416-428.

Coutinho, A. M., J. P. Coutu, E. R. Lindemer, H. D. Rosas, B. R. Rosen and D. H. Salat (2017). "Differential associations between systemic markers of disease and cortical thickness in healthy middle-aged and older adults." *Neuroimage* **146**: 19-27.

Crichton, G. E., M. F. Elias, A. Davey, K. J. Sullivan and M. A. Robbins (2014). "Higher HDL cholesterol is associated with better cognitive function: the Maine-Syracuse study." *J Int Neuropsychol Soc* **20**(10): 961-970.

Culham, J. C. and N. G. Kanwisher (2001). "Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex." *Current Opinion in Neurobiology* **11**(2): 157-163.

Dai, L., L. Zou, L. Meng, G. Qiang, M. Yan and Z. Zhang (2021). "Cholesterol Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets." *Mol Neurobiol* **58**(5): 2183-2201.

Dale, A. M., B. Fischl and M. I. Sereno (1999). "Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction." *Neuroimage* **9**(2): 179-194.

Dause, T. J. and E. D. Kirby (2019). "Aging gracefully: social engagement joins exercise and enrichment as a key lifestyle factor in resistance to age-related cognitive decline." *Neural Regen Res* **14**(1): 39-42.

De la Torre, J. (2018). "The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging." *J Alzheimers Dis* **63**(1): 35-52.

De la Torre, J. C. (2002). "Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis." *Ann N Y Acad Sci* **977**: 196-215.

De la Torre, J. C. (2012). "Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia." *Cardiovasc Psychiatry Neurol* **2012**: 367516.

de Oliveira, J., D. F. Engel, G. C. de Paula, D. B. Dos Santos, J. B. Lopes, M. Farina, E. L. G. Moreira and A. F. de Bem (2020). "High Cholesterol Diet Exacerbates Blood-Brain Barrier Disruption in LDLr^{-/-} Mice: Impact on Cognitive Function." *J Alzheimers Dis* **78**(1): 97-115.

Dehouck, B., L. Fenart, M. P. Dehouck, A. Pierce, G. Torpier and R. Cecchelli (1997). "A new function for the LDL receptor: transcytosis of LDL across the blood-brain barrier." *J Cell Biol* **138**(4): 877-889.

Della Sala, S., C. Gray, A. Baddeley and L. Wilson (1997). "Visual Patterns Test: A test of short-term visual recall." Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.

Desikan, R. S., F. Segonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert and R. J. Killiany (2006). "An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest." *Neuroimage* **31**(3): 968-980.

Dickerson, B. C., A. Bakkour, D. H. Salat, E. Feczko, J. Pacheco, D. N. Greve, F. Grodstein, C. I. Wright, D. Blacker, H. D. Rosas, R. A. Sperling, A. Atri, J. H. Growdon, B. T. Hyman, J. C. Morris, B. Fischl and R. L. Buckner (2009). "The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals." *Cereb Cortex* **19**(3): 497-510.

Dietschy, J. M. (2009). "Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration." *Biol Chem* **390**(4): 287-293.

Dietschy, J. M. and S. D. Turley (2004). "Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal." *J Lipid Res* **45**(8): 1375-1397.

Dimache, A. M., D. L. Salaru, R. Sascau and C. Statescu (2021). "The Role of High Triglycerides Level in Predicting Cognitive Impairment: A Review of Current Evidence." *Nutrients* **13**(6).

Dimopoulos, N., C. Piperi, A. Salonicioti, V. Psarra, C. Mitsonis, I. Liappas, R. W. Lea and A. Kalofoutis (2007). "Characterization of the lipid profile in dementia and depression in the elderly." *J Geriatr Psychiatry Neurol* **20**(3): 138-144.

Dong, J., S. Yang, Q. Zhuang, J. Sun, P. Wei, X. Zhao, Y. Chen, X. Chen, M. Li, L. Wei, C. Chen, Y. Fan and C. Shen (2021). "The Associations of Lipid Profiles With Cardiovascular Diseases and Death in a 10-Year Prospective Cohort Study." *Front Cardiovasc Med* **8**: 745539.

Donix, M., M. Scharf, K. Marschner, A. Werner, C. Sauer, A. Gerner, J. A. Nees, S. Meyer, K. L. Donix, R. Von Kummer and V. A. Holthoff (2013). "Cardiovascular risk and hippocampal thickness in Alzheimer's disease." *Int J Alzheimers Dis* **2013**: 108021.

Dunk, M. M., S. R. Rapp, K. M. Hayden, M. A. Espeland, R. Casanova, J. E. Manson, A. H. Shadyab, R. Wild and I. Driscoll (2024). "Plasma oxysterols are associated with serum lipids and dementia risk in older women." *Alzheimers Dement* **20**(5): 3696-3704.

Duro, D., P. Cerveira, B. Santiago, M. J. Cunha, J. M. Pedroso de Lima, M. A. Botelho and I. Santana (2019). "Clock drawing test in mild cognitive impairment: Correlation with cerebral perfusion in single-photon emission computed tomography." *Neuropsychology* **33**(5): 617-632.

Durstine, J. L., P. W. Grandjean, P. G. Davis, M. A. Ferguson, N. L. Alderson and K. D. DuBose (2001). "Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis." *Sports Med* **31**(15): 1033-1062.

Elliott, D. A., C. S. Weickert and B. Garner (2010). "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders." *Clin Lipidol* **51**(4): 555-573.

Endres, K. (2021). "Apolipoprotein A1, the neglected relative of Apolipoprotein E and its potential role in Alzheimer's disease." *Neural Regen Res* **16**(11): 2141-2148.

Erickson, K. I., M. W. Voss, R. S. Prakash, C. Basak, A. Szabo, L. Chaddock, J. S. Kim, S. Heo, H. Alves, S. M. White, T. R. Wojcicki, E. Mailey, V. J. Vieira, S. A. Martin, B. D. Pence, J. A. Woods, E. McAuley and A. F. Kramer (2011). "Exercise training increases size of hippocampus and improves memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(7): 3017-3022.

Esan, O. and A. S. Wierzbicki (2021). "Triglycerides and cardiovascular disease." *Curr Opin Cardiol* **36**(4): 469-477.

Fagan, A. M., L. H. Younkin, J. C. Morris, J. D. Fryer, T. G. Cole, S. G. Younkin and D. M. Holtzman (2000). "Differences in the A ϵ 40/A ϵ 42 ratio associated with cerebrospinal fluid lipoproteins as a function of apolipoprotein E genotype." *Annals of Neurology* **48**(2): 201-210.

Farkas, E. and P. G. M. Luiten (2001). "Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease." *Progress in Neurobiology* **64**(6): 575-611.

Farr, S. A., K. A. Yamada, D. A. Butterfield, H. M. Abdul, L. Xu, N. E. Miller, W. A. Banks and J. E. Morley (2008). "Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment." *Endocrinology* **149**(5): 2628-2636.

Farrell, S. W., C. E. Finley, C. E. Barlow, B. L. Willis, L. F. DeFina, W. L. Haskell and G. L. Vega (2017). "Moderate to High Levels of Cardiorespiratory Fitness Attenuate the Effects of Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio on Coronary Heart Disease Mortality in Men." *Mayo Clin Proc* **92**(12): 1763-1771.

Fennema-Notestine, C., D. J. Hagler, Jr., L. K. McEvoy, A. S. Fleisher, E. H. Wu, D. S. Karow, A. M. Dale and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2009). "Structural MRI biomarkers for preclinical and mild Alzheimer's disease." *Hum Brain Mapp* **30**(10): 3238-3253.

Ference, B. A., H. N. Ginsberg, I. Graham, K. K. Ray, C. J. Packard, E. Bruckert, R. A. Hegele, R. M. Krauss, F. J. Raal, H. Schunkert, G. F. Watts, J. Boren, S. Fazio, J. D. Horton, L. Masana, S. J. Nicholls, B. G. Nordestgaard, B. van de Sluis, M. R. Taskinen, L. Tokgozoglu, U. Landmesser, U. Laufs, O. Wiklund, J. K. Stock, M. J. Chapman and A. L. Catapano (2017). "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel." *Eur Heart J* **38**(32): 2459-2472.

Ference, B. A., I. Graham, L. Tokgozoglul and A. L. Catapano (2018). "Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series." *J Am Coll Cardiol* **72**(10): 1141-1156.

Fernandez-de Retana, S., A. Montanola, P. Marazuela, M. De La Cuesta, A. Batlle, M. Fatar, S. Grudzenski, J. Montaner and M. Hernandez-Guillamon (2017). "Intravenous treatment with human recombinant ApoA-I Milano reduces beta amyloid cerebral deposition in the APP23-transgenic mouse model of Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* **60**: 116-128.

Ferris, H. A., R. J. Perry, G. V. Moreira, G. I. Shulman, J. D. Horton and C. R. Kahn (2017). "Loss of astrocyte cholesterol synthesis disrupts neuronal function and alters whole-body metabolism." *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**(5): 1189-1194.

Fischl, B. (2012). "FreeSurfer." *Neuroimage* **62**(2): 774-781.

Fischl, B. and A. M. Dale (2000). "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(20): 11050-11055.

Fischl, B., M. I. Sereno and A. M. Dale (1999a). "Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system." *Neuroimage* **9**(2): 195-207.

Fischl, B., M. I. Sereno, R. B. H. Tootell and A. M. Dale (1999b). "High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface." *Human Brain Mapping* **8**(4): 272-284.

Fjell, A. M., L. McEvoy, D. Holland, A. M. Dale, K. B. Walhovd and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2014). "What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus." *Prog Neurobiol* **117**: 20-40.

Fjell, A. M. and K. B. Walhovd (2010). "Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences." *Rev Neurosci* **21**(3): 187-221.

Fjell, A. M., K. B. Walhovd, C. Fennema-Notestine, L. K. McEvoy, D. J. Hagler, D. Holland, J. B. Brewer and A. M. Dale (2009). "One-year brain atrophy evident in healthy aging." *J Neurosci* **29**(48): 15223-15231.

Fjell, A. M., L. T. Westlye, I. Amlie, T. Espeseth, I. Reinvang, N. Raz, I. Agartz, D. H. Salat, D. N. Greve, B. Fischl, A. M. Dale and K. B. Walhovd (2009). "High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples." *Cereb Cortex* **19**(9): 2001-2012.

Fratiglioni, L., S. Paillard-Borg and B. Winblad (2004). "An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia." *The Lancet Neurology* **3**(6): 343-353.

Fung, K. Y., C. Wang, S. Nyegaard, B. Heit, G. D. Fair and W. L. Lee (2017). "SR-BI Mediated Transcytosis of HDL in Brain Microvascular Endothelial Cells Is Independent of Caveolin, Clathrin, and PDZK1." *Front Physiol* **8**: 841.

Funke, J. and P. A. Frensch (2006). *Handbuch der Allgemeinen Psychologie-Kognition*, Hogrefe Verlag.

Gamba, P., S. Giannelli, E. Staurengi, G. Testa, B. Sottero, F. Biasi, G. Poli and G. Leonarduzzi (2021). "The Controversial Role of 24-S-Hydroxycholesterol in Alzheimer's Disease." *Antioxidants (Basel)* **10**(5).

Gamba, P., G. Testa, S. Gargiulo, E. Staurengi, G. Poli and G. Leonarduzzi (2015). "Oxidized cholesterol as the driving force behind the development of Alzheimer's disease." *Front Aging Neurosci* **7**: 119.

Gardener, H., M. Caunca, C. Dong, Y. K. Cheung, N. Alperin, T. Rundek, M. S. V. Elkind, C. B. Wright and R. L. Sacco (2018). "Ideal Cardiovascular Health and Biomarkers of Subclinical Brain Aging: The Northern Manhattan Study." *J Am Heart Assoc* **7**(16): e009544.

Gatterer, G. (2008). *Der Alters-Konzentrations-Test*, 2. Aufl. Göttingen, Hogrefe.

Genaro-Mattos, T. C., A. Anderson, L. B. Allen, Z. Korade and K. Mirnics (2019). "Cholesterol Biosynthesis and Uptake in Developing Neurons." *ACS Chem Neurosci* **10**(8): 3671-3681.

Gibbons, J. D. and J. D. G. Fielden (1993). *Nonparametric statistics: An introduction*, Sage.

Gil-Nunez, A. (2007). "The metabolic syndrome and cerebrovascular disease: suspicion and evidence." *Cerebrovasc Dis* **24 Suppl 1**: 64-75.

Ginsberg, H. N. (1998). "Lipoprotein Physiology." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **27**(3): 503-519.

Gomez-Apo, E., A. Mondragon-Maya, M. Ferrari-Diaz and J. Silva-Pereyra (2021). "Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity." *J Obes* **2021**: 6613385.

Gonzales, M. M., O. Ajilore, R. C. Charlton, J. Cohen, S. Yang, E. Sieg, D. K. Bhaumik, A. Kumar and M. Lamar (2017). "Divergent Influences of Cardiovascular Disease Risk Factor Domains on Cognition and Gray and White Matter Morphology." *Psychosom Med* **79**(5): 541-548.

Gorbach, T., S. Pudas, A. Lundquist, G. Oradd, M. Josefsson, A. Salami, X. de Luna and L. Nyberg (2017). "Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline." *Neurobiol Aging* **51**: 167-176.

Goritz, C., D. H. Mauch and F. W. Pfrieger (2005). "Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron." *Mol Cell Neurosci* **29**(2): 190-201.

Goti, D., A. Hrzenjak, S. Levak-Frank, S. Frank, D. R. van der Westhuyzen, E. Malle and W. Sattler (2001). "Scavenger receptor class B, type I is expressed in porcine brain capillary endothelial cells and contributes to selective uptake of HDL-associated vitamin E." *J Neurochem* **76**(2): 498-508.

Greenfield, M. S., F. Kraemer, T. Tobey and G. Reaven (1980). "Effect of age on plasma triglyceride concentrations in man." *Metabolism* **29**(11): 1095-1099.

Gregor, M. F. and G. S. Hotamisligil (2011). "Inflammatory mechanisms in obesity." *Annu Rev Immunol* **29**: 415-445.

Grundy, S. M. (2016). "Does Dietary Cholesterol Matter?" *Curr Atheroscler Rep* **18**(11): 68.

Gunstad, J., R. H. Paul, R. A. Cohen, D. F. Tate and E. Gordon (2006). "Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults." *Eat Weight Disord* **11**(1): e15-19.

Hagler, D. J., Jr., A. P. Saygin and M. I. Sereno (2006). "Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data." *Neuroimage* **33**(4): 1093-1103.

Hamilton, J. A., C. J. Hillard, A. A. Spector and P. A. Watkins (2007). "Brain uptake and utilization of fatty acids, lipids and lipoproteins: application to neurological disorders." *J Mol Neurosci* **33**(1): 2-11.

Hamilton, M. T., J. Etienne, W. C. McClure, B. S. Pavey and A. K. Holloway (1998). "Role of local contractile activity and muscle fiber type on LPL regulation during exercise." *Am J Physiol* **275**(6): E1016-1022.

Harada, C. N., M. C. Natelson Love and K. L. Triebel (2013). "Normal cognitive aging." *Clin Geriatr Med* **29**(4): 737-752.

Harvey, J. (2024). "Novel Leptin-Based Therapeutic Strategies to Limit Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease." *Int J Mol Sci* **25**(13).

Hayes, A. F. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*, Guilford publications.

Hayes, A. F. and L. Cai (2007). "Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: An introduction and software implementation." *Behavior Research Methods* **39**(4): 709-722.

He, Q., Q. Li, J. Zhao, T. Wu, L. Ji, G. Huang and F. Ma (2016). "Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: a case-control study." *Lipids Health Dis* **15**(1): 146.

Henderson, V. W., J. R. Guthrie and L. Dennerstein (2003). "Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**(11): 1530-1535.

Henry, J. D., J. R. Crawford and L. H. Phillips (2004). "Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis." *Neuropsychologia* **42**(9): 1212-1222.

Hernandez Torres, L. D., F. Rezende, E. Peschke, O. Will, J. B. Hovener, F. Spiecker, U. Ozorhan, J. Lampe, I. Stolting, Z. Aherrahrou, C. Kunne, K. Kusche-Vihrog, U. Matschl, S. Hille, R. P. Brandes, M. Schwaninger, O. J. Muller and W. Raasch (2024). "Incidence of microvascular dysfunction is increased in hyperlipidemic mice, reducing cerebral blood flow and impairing remote memory." *Front Endocrinol (Lausanne)* **15**: 1338458.

Heseker, H., S. Overzier and S. Strathmann (2007). "Ernährungssituation im Alter." *Ernährung-Wissenschaft und Praxis* **1**(2): 60-66.

Heverin, M., N. Bogdanovic, D. Lutjohann, T. Bayer, I. Pikuleva, L. Bretillon, U. Diczfalusy, B. Winblad and I. Bjorkhem (2004). "Changes in the levels of cerebral and extracerebral sterols in the brain of patients with Alzheimer's disease." *J Lipid Res* **45**(1): 186-193.

Heverin, M., S. Maioli, T. Pham, L. Mateos, E. Camporesi, Z. Ali, B. Winblad, A. Cedazo-Minguez and I. Bjorkhem (2015). "27-hydroxycholesterol mediates negative effects of dietary cholesterol on cognition in mice." *Behav Brain Res* **278**: 356-359.

Heverin, M., S. Meaney, D. Lutjohann, U. Diczfalusy, J. Wahren and I. Bjorkhem (2005). "Crossing the barrier: net flux of 27-hydroxycholesterol into the human brain." *J Lipid Res* **46**(5): 1047-1052.

Hogstrom, L. J., L. T. Westlye, K. B. Walhovd and A. M. Fjell (2013). "The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification." *Cereb Cortex* **23**(11): 2521-2530.

Höhne, K. H., M. Bomans, A. Pommert, M. Riemer, C. Schiers, U. Tiede and G. Wiebecke (1990). "3D visualization of tomographic volume data using the generalized voxel model." *The Visual Computer* **6**: 28-36.

Hoscheidt, S. M., J. M. Kellawan, S. E. Berman, L. A. Rivera-Rivera, R. A. Krause, J. M. Oh, M. S. Beeri, H. A. Rowley, O. Wieben, C. M. Carlsson, S. Asthana, S. C. Johnson, W. G. Schrage and B. B. Bendlin (2017). "Insulin resistance is associated with lower arterial blood flow and reduced cortical perfusion in cognitively asymptomatic middle-aged adults." *J Cereb Blood Flow Metab* **37**(6): 2249-2261.

Hottman, D. A., D. Chernick, S. Cheng, Z. Wang and L. Li (2014). "HDL and cognition in neurodegenerative disorders." *Neurobiol Dis* **72 Pt A**: 22-36.

Hussain, G., J. Wang, A. Rasul, H. Anwar, A. Imran, M. Qasim, S. Zafar, S. K. S. Kamran, A. Razzaq, N. Aziz, W. Ahmad, A. Shabbir, J. Iqbal, S. M. Baig and T. Sun (2019). "Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases." *Lipids Health Dis* **18**(1): 26.

Hye, A., J. Riddoch-Contreras, A. L. Baird, N. J. Ashton, C. Bazenet, R. Leung, E. Westman, A. Simmons, R. Dobson, M. Sattlecker, M. Lupton, K. Lunnon, A. Keohane, M. Ward, I. Pike, H. D. Zucht, D. Pepin, W. Zheng, A. Tunnicliffe, J. Richardson, S. Gauthier, H. Soininen, I. Kloszewska, P. Mecocci, M. Tsolaki, B. Vellas and S. Lovestone (2014). "Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease." *Alzheimers Dement* **10**(6): 799-807 e792.

Ihle-Hansen, H., H. Ihle-Hansen, E. C. Sandset and G. Hagberg (2021). "Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis and Cognitive Function: A Mini-Review." *Front Neurol* **12**: 705043.

Iqbal, G., N. Braidy and T. Ahmed (2020). "Blood-Based Biomarkers for Predictive Diagnosis of Cognitive Impairment in a Pakistani Population." *Front Aging Neurosci* **12**: 223.

Iribarren, C., J. D. Belcher, D. R. Jacobs Jr, M. D. Gross, P. J. Schreiner and S. Sidney (1996). "Relationship of lipoproteins, apolipoproteins, triglycerides and lipid ratios to plasma total cholesterol in young adults: the CARDIA study." *Journal of Cardiovascular Risk* **3**(4): 391-396.

Jacobsen, B. K. and D. S. Thelle (1988). "Risk factors for coronary heart disease and level of education. The Tromso Heart Study." *Am J Epidemiol* **127**(5): 923-932.

Jannusch, K., C. Jockwitz, H. J. Bidmon, S. Moebus, K. Amunts and S. Caspers (2017). "A Complex Interplay of Vitamin B1 and B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults." *Front Neurosci* **11**: 596.

Jennings, J. R., A. F. Heim, D. C. Kuan, P. J. Gianaros, M. F. Muldoon and S. B. Manuck (2013). "Use of total cerebral blood flow as an imaging biomarker of known cardiovascular risks." *Stroke* **44**(9): 2480-2485.

Jiao, Y., T. Tian, S. Wei, C. Wang and L. Wu (2020). "Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive dysfunction after acute ischemic stroke: a cross-sectional study." *Braz J Med Biol Res* **53**(12): e9487.

Jockwitz, C., S. Merillat, F. Liem, J. Oschwald, K. Amunts, S. Caspers and L. Jancke (2019). "Generalizing age effects on brain structure and cognition: A two-study comparison approach." *Hum Brain Mapp* **40**(8): 2305-2319.

Kajani, S., S. Curley and F. C. McGillicuddy (2018). "Unravelling HDL-Looking beyond the Cholesterol Surface to the Quality Within." *Int J Mol Sci* **19**(7).

Kang, S. H., H. Yoo, B. K. Cheon, Y. H. Park, S. J. Kim, H. Ham, H. Jang, H. J. Kim, K. Oh, S. B. Koh, D. L. Na, J. P. Kim and S. W. Seo (2023). "Distinct effects of cholesterol profile components on amyloid and vascular burdens." *Alzheimers Res Ther* **15**(1): 197.

Karama, S., S. Ducharme, J. Corley, F. Chouinard-Decorte, J. M. Starr, J. M. Wardlaw, M. E. Bastin and I. J. Deary (2015). "Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex." *Mol Psychiatry* **20**(6): 778-785.

Kaur, S. S., M. M. Gonzales, D. E. Eagan, K. Goudarzi, H. Tanaka and A. P. Haley (2015). "Inflammation as a mediator of the relationship between cortical thickness and metabolic syndrome." *Brain Imaging Behav* **9**(4): 737-743.

Kennedy, K. G., A. H. Islam, A. Grigorian, L. Fiksenbaum, R. H. B. Mitchell, B. W. McCrindle, B. J. MacIntosh and B. I. Goldstein (2021). "Elevated lipids are associated with reduced regional brain structure in youth with bipolar disorder." *Acta Psychiatr Scand* **143**(6): 513-525.

Kharabian Masouleh, S., K. Arelin, A. Horstmann, L. Lampe, J. A. Kipping, T. Luck, S. G. Riedel-Heller, M. L. Schroeter, M. Stumvoll, A. Villringer and A. V. Witte (2016). "Higher body mass index in older adults is associated with lower gray matter volume: implications for memory performance." *Neurobiol Aging* **40**: 1-10.

Kirova, A. M., R. B. Bays and S. Lagalwar (2015). "Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease." *Biomed Res Int* **2015**: 748212.

Kivipelto, M., E. L. Helkala, T. Hanninen, M. P. Laakso, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto and A. Nissinen (2001). "Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study." *Neurology* **56**(12): 1683-1689.

Kivipelto, M., E. L. Helkala, M. P. Laakso, T. Hanninen, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto and A. Nissinen (2001). "Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study." *BMJ* **322**(7300): 1447-1451.

Knopman, D., L. L. Boland, T. Mosley, G. Howard, D. Liao, M. Szklo, P. McGovern, A. R. Folsom and I. Atherosclerosis Risk in Communities Study (2001). "Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults." *Neurology* **56**(1): 42-48.

Krieger, M. (1999). "Charting the fate of the "good cholesterol": identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI." *Annu Rev Biochem* **68**: 523-558.

Krishnadas, R., J. McLean, G. D. Batty, H. Burns, K. A. Deans, I. Ford, A. McConnachie, A. McGinty, J. S. McLean, K. Millar, N. Sattar, P. G. Shiels, Y. N. Velupillai, C. J. Packard and J. Cavanagh (2013). "Cardio-metabolic risk factors and cortical thickness in a neurologically healthy male population: Results from the psychological, social and biological determinants of ill health (pSoBid) study." *Neuroimage Clin* **2**: 646-657.

Krivanek, T. J., S. A. Gale, B. M. McFeeley, C. M. Nicastrì and K. R. Daffner (2021). "Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update." *J Alzheimers Dis* **81**(3): 871-920.

Kuckartz, U., S. Rädiker, T. Ebert, J. Schehl, U. Kuckartz, S. Rädiker, T. Ebert and J. Schehl (2013). "Regression: komplexe Zusammenhänge analysieren und Vorhersagen treffen." *Statistik: Eine verständliche Einführung*: 259-286.

Kwiterovich, P. O. (2000). "The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review." *The American Journal of Cardiology* **86**(12): 5-10.

Lech, R. K. and B. Suchan (2013). "The medial temporal lobe: memory and beyond." *Behav Brain Res* **254**: 45-49.

Lefterov, I., N. F. Fitz, A. A. Cronican, A. Fogg, P. Lefterov, R. Kodali, R. Wetzel and R. Koldamova (2010). "Apolipoprotein A-I deficiency increases cerebral amyloid angiopathy and cognitive deficits in APP/PS1DeltaE9 mice." *J Biol Chem* **285**(47): 36945-36957.

Lemaitre, H., A. L. Goldman, F. Sambataro, B. A. Verchinski, A. Meyer-Lindenberg, D. R. Weinberger and V. S. Mattay (2012). "Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume?" *Neurobiol Aging* **33**(3): 617 e611-619.

Leong, R. L. F., J. C. Lo, S. K. Y. Sim, H. Zheng, J. Tandi, J. Zhou and M. W. L. Chee (2017). "Longitudinal brain structure and cognitive changes over 8 years in an East Asian cohort." *Neuroimage* **147**: 852-860.

Leritz, E. C., D. H. Salat, V. J. Williams, D. M. Schnyer, J. L. Rudolph, L. Lipsitz, B. Fischl, R. E. McGlinchey and W. P. Milberg (2011). "Thickness of the human cerebral cortex is associated with metrics of cerebrovascular health in a normative sample of community dwelling older adults." *Neuroimage* **54**(4): 2659-2671.

Leroux, G., I. Lemieux, B. Lamarche, B. Cantin, G. R. Dagenais, P. J. Lupien and J. P. Despres (2000). "Influence of triglyceride concentration on the relationship between lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B and A-I levels." *Metabolism* **49**(1): 53-61.

Lewis, T. L., D. Cao, H. Lu, R. A. Mans, Y. R. Su, L. Jungbauer, M. F. Linton, S. Fazio, M. J. LaDu and L. Li (2010). "Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease." *J Biol Chem* **285**(47): 36958-36968.

Lind, L. (2008). "Endothelium-dependent vasodilation, insulin resistance and the metabolic syndrome in an elderly cohort: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study." *Atherosclerosis* **196**(2): 795-802.

Linli, Z., J. Feng, W. Zhao and S. Guo (2022). "Associations between smoking and accelerated brain ageing." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **113**: 110471.

Lipnicki, D. M., S. R. Makkar, J. D. Crawford, A. Thalamuthu, N. A. Kochan, M. F. Lima-Costa, E. Castro-Costa, C. P. Ferri, C. Brayne, B. Stephan, J. J. Llibre-Rodriguez, J. J. Llibre-Guerra, A. J. Valhuerdi-Cepero, R. B. Lipton, M. J. Katz, C. A. Derby, K. Ritchie, M. L. Ancelin, I. Carriere, N. Scarmeas, M. Yannakoulia, G. M. Hadjigeorgiou, L. Lam, W. C. Chan, A. Fung, A. Guaita, R. Vaccaro, A. Davin, K. W. Kim, J. W. Han, S. W. Suh, S. G. Riedel-Heller, S. Roehr, A. Pabst, M. van Boxtel, S. Kohler, K. Deckers, M. Ganguli, E. P. Jacobsen, T. F. Hughes, K. J. Anstey, N. Cherbuin, M. N. Haan, A. E. Aiello, K. Dang, S. Kumagai, T. Chen, K. Narazaki, T. P. Ng, Q. Gao, M. S. Z. Nyunt, M. Sczufca, H. Brodaty, K. Numbers, J. N. Trollor, K. Meguro, S. Yamaguchi, H. Ishii, A. Lobo, R. Lopez-Anton, J. Santabarbara, Y. Leung, J. W. Lo, G. Popovic, P. S. Sachdev and C. for Cohort Studies of Memory in an International (2019). "Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study." *PLoS Med* **16**(7): e1002853.

Liu, H., Y. Yang, Y. Xia, W. Zhu, R. K. Leak, Z. Wei, J. Wang and X. Hu (2017). "Aging of cerebral white matter." *Ageing Res Rev* **34**: 64-76.

Lockhart, S. N. and C. DeCarli (2014). "Structural imaging measures of brain aging." *Neuropsychol Rev* **24**(3): 271-289.

Löffler, G. (2008). "Lipide." *Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie*: 91-134.

Lund, E. G., J. M. Guileyardo and D. W. Russell (1999). "cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain." *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(13): 7238-7243.

Lutjohann, D., O. Breuer, G. Ahlborg, I. Nennesmo, A. Siden, U. Diczfalusy and I. Bjorkhem (1996). "Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation." *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**(18): 9799-9804.

Lux, S., W. Hartje, C. Reich and C. Nagel (2012). "VGT: Verbaler Gedächtnistest: Bielefelder Kategorielle Wortlisten." Göttingen: Verlag Hans Huber.

Lv, Y. B., C. Mao, X. Gao, Z. X. Yin, V. B. Kraus, J. Q. Yuan, J. Zhang, J. S. Luo, Y. Zeng and X. M. Shi (2019). "Triglycerides Paradox Among the Oldest Old: "The Lower the Better?"." *J Am Geriatr Soc* **67**(4): 741-748.

Lv, Y. B., Z. X. Yin, C. L. Chei, M. S. Brasher, J. Zhang, V. B. Kraus, F. Qian, X. M. Shi, D. B. Matchar and Y. Zeng (2016). "Serum Cholesterol Levels within the High Normal Range Are Associated with Better Cognitive Performance among Chinese Elderly." *J Nutr Health Aging* **20**(3): 280-287.

Ma, D., W. Liu and Y. Wang (2014). "ApoA-I or ABCA1 expression suppresses fatty acid synthesis by reducing 27-hydroxycholesterol levels." *Biochimie* **103**: 101-108.

MacKinnon, D. P. (2012). *Introduction to Statistical Mediation Analysis*, Routledge.

MacKinnon, D. P., A. J. Fairchild and M. S. Fritz (2007). "Mediation analysis." *Annu Rev Psychol* **58**: 593-614.

Mackinnon, D. P., C. M. Lockwood and J. Williams (2004). "Confidence Limits for the Indirect Effect: Distribution of the Product and Resampling Methods." *Multivariate Behav Res* **39**(1): 99.

Maldonado, K. A. and K. Alsayouri (2019). "Physiology, Brain."

Marcum, Z. A., R. Walker, J. F. Bobb, M. K. Sin, S. L. Gray, J. D. Bowen, W. McCormick, S. M. McCurry, P. K. Crane and E. B. Larson (2018). "Serum Cholesterol and Incident Alzheimer's Disease: Findings from the Adult Changes in Thought Study." *J Am Geriatr Soc* **66**(12): 2344-2352.

Marseglia, A., A. Darin-Mattsson, J. Skoog, L. Ryden, T. Hadarsson-Bodin, S. Kern, T. Rydberg Sterner, Y. Shang, A. Zettergren, E. Westman and I. Skoog (2021). "Metabolic Syndrome Is Associated With Poor Cognition: A Population-Based Study of 70-Year-Old Adults Without Dementia." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **76**(12): 2275-2283.

Marwarha, G. and O. Ghribi (2015). "Does the oxysterol 27-hydroxycholesterol underlie Alzheimer's disease-Parkinson's disease overlap?" *Exp Gerontol* **68**: 13-18.

Max Rubner-Institut (2008). Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 1. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Karlsruhe, MRI.

Max Rubner-Institut, B. f. E. u. L. (2008). Nationale Verzehrsstudie II–Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen: Ergebnisbericht Teil 2, Max Rubner-Institut Karlsruhe, DE.

McEvoy, L. K., C. Fennema-Notestine, J. C. Roddey, D. J. Hagler, Jr., D. Holland, D. S. Karow, C. J. Pung, J. B. Brewer, A. M. Dale and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2009). "Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment." *Radiology* **251**(1): 195-205.

McIntosh, E. C., A. Jacobson, N. Kemmotsu, E. Pongpipat, E. Green, L. Haase and C. Murphy (2017). "Does medial temporal lobe thickness mediate the association between risk factor burden and memory performance in middle-aged or older adults with metabolic syndrome?" *Neurosci Lett* **636**: 225-232.

McPhee, J. S., D. P. French, D. Jackson, J. Nazroo, N. Pendleton and H. Degens (2016). "Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty." *Biogerontology* **17**(3): 567-580.

Mefford, M. T., L. Chen, C. E. Lewis, P. Muntner, S. Sidney, L. J. Launer, K. L. Monda, A. Ruzza, H. Kassahun, R. S. Rosenson and A. P. Carson (2021). "Long-Term Levels of LDL-C and Cognitive Function: The CARDIA Study." *J Int Neuropsychol Soc* **27**(10): 1048-1057.

Melzer, T. M., L. M. Manosso, S. Y. Yau, J. Gil-Mohapel and P. S. Brocardo (2021). "In Pursuit of Healthy Aging: Effects of Nutrition on Brain Function." *Int J Mol Sci* **22**(9).

Mensink, G., C. L. Barbosa and A.-K. Brettschneider (2016). Verbreitung der vegetarischen Ernährungsweise in Deutschland, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. **1**.

Merched, A., Y. Xia, S. Visvikis, J. M. Serot and G. Siest (2000). "Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease☆." *Neurobiology of Aging* **21**(1): 27-30.

Merino-Serrais, P., R. Loera-Valencia, P. Rodriguez-Rodriguez, C. Parrado-Fernandez, M. A. Ismail, S. Maioli, E. Matute, E. M. Jimenez-Mateos, I. Bjorkhem, J. DeFelipe and A. Cedazo-Minguez (2019). "27-Hydroxycholesterol Induces Aberrant Morphology and Synaptic Dysfunction in Hippocampal Neurons." *Cereb Cortex* **29**(1): 429-446.

Meusel, L. C., N. D. Anderson, M. D. Parrott, W. Yuen, E. Tchistiakova, B. J. MacIntosh, S. Feldman and C. E. Greenwood (2017). "Brain Function Is Linked to LDL Cholesterol in Older Adults with Cardiovascular Risk." *J Am Geriatr Soc* **65**(2): e51-e55.

Mitchell, R. W. and G. M. Hatch (2011). "Fatty acid transport into the brain: of fatty acid fables and lipid tails." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **85**(5): 293-302.

Moazzami, K., M. C. Power, R. Gottesman, T. Mosley, P. L. Lutsey, C. R. Jack, Jr., R. C. Hoogeveen, N. West, D. S. Knopman and A. Alonso (2020). "Association of mid-life serum lipid levels with late-life brain volumes: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARICNCS)." *Neuroimage* **223**: 117324.

Möller, C., A. Hafkemeijer, Y. A. L. Pijnenburg, S. Rombouts, J. van der Grond, E. Dopper, J. van Swieten, A. Versteeg, M. D. Steenwijk, F. Barkhof, P. Scheltens, H. Vrenken and W. M. van der Flier (2016). "Different patterns of cortical gray matter loss over time in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* **38**: 21-31.

Mooney, C. Z., C. F. Mooney, R. D. Duval, C. L. Mooney and R. Duvall (1993). Bootstrapping: A nonparametric approach to statistical inference, sage.

Morris, J. C., A. Heyman, R. C. Mohs, J. Hughes, G. van Belle, G. Fillenbaum, E. Mellits and C. Clark (1989). "The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." *Neurology*.

Mortimer, J. A., D. Ding, A. R. Borenstein, C. DeCarli, Q. Guo, Y. Wu, Q. Zhao and S. Chu (2012). "Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders." *J Alzheimers Dis* **30**(4): 757-766.

Mottillo, S., K. B. Filion, J. Genest, L. Joseph, L. Pilote, P. Poirier, S. Rinfret, E. L. Schiffrin and M. J. Eisenberg (2010). "The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis." *J Am Coll Cardiol* **56**(14): 1113-1132.

Muga, M. A., P. O. Owili, C. Y. Hsu and J. C. Chao (2019). "Association of lifestyle factors with blood lipids and inflammation in adults aged 40 years and above: a population-based cross-sectional study in Taiwan." *BMC Public Health* **19**(1): 1346.

Müller-Wieland, D. and W. Krone (2005). Lipide. Diabetes und Herz, Springer: 362-377.

Murali, N., R. W. Browne, K. Fellows Maxwell, M. L. Bodziak, D. Jakimovski, J. Hagemeyer, N. Bergsland, B. Weinstock-Guttman, R. Zivadinov and M. Ramanathan (2020). "Cholesterol and neurodegeneration: longitudinal changes in serum cholesterol biomarkers are associated with new lesions and gray matter atrophy in multiple sclerosis over 5 years of follow-up." *Eur J Neurol* **27**(1): 188-e184.

Nagga, K., A. M. Gustavsson, E. Stomrud, D. Lindqvist, D. van Westen, K. Blennow, H. Zetterberg, O. Melander and O. Hansson (2018). "Increased midlife triglycerides predict brain beta-amyloid and tau pathology 20 years later." *Neurology* **90**(1): e73-e81.

Naiberg, M. R., D. F. Newton, J. E. Collins, D. P. Dickstein, C. R. Bowie and B. I. Goldstein (2016). "Elevated triglycerides are associated with decreased executive function among adolescents with bipolar disorder." *Acta Psychiatr Scand* **134**(3): 241-248.

Nichols, E. S., C. J. Wild, A. M. Owen and A. Soddu (2021). "Cognition across the Lifespan: Investigating Age, Sex, and Other Sociodemographic Influences." *Behav Sci (Basel)* **11**(4).

Nickel, A., S. Kessner, A. Niebuhr, J. Schroder, C. Malherbe, F. Fischer, M. Heinze, B. Cheng, J. Fiehler, H. Pinn Schmidt, A. Larena-Avellaneda, C. Gerloff and G. Thomalla (2019). "Cortical thickness and cognitive performance in asymptomatic unilateral carotid artery stenosis." *BMC Cardiovasc Disord* **19**(1): 154.

Niu, H., I. Alvarez-Alvarez, F. Guillen-Grima and I. Aguinaga-Ontoso (2017). "Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis." *Neurologia* **32**(8): 523-532.

Nordestgaard, L. T., M. Christoffersen and R. Frikke-Schmidt (2022). "Shared Risk Factors between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease." *Int J Mol Sci* **23**(17).

Numssen, O., D. Bzdok and G. Hartwigsen (2021). "Functional specialization within the inferior parietal lobes across cognitive domains." *Elife* **10**.

Nunes, V. S., E. J. da Silva, G. D. S. Ferreira, S. I. S. de Assis, P. M. Cazita, E. R. Nakandakare, V. H. S. Zago, E. C. de Faria and E. C. R. Quintao (2022). "The Plasma Distribution of Non-cholesterol Sterol Precursors and Products of Cholesterol Synthesis and Phytosterols Depend on HDL Concentration." *Front Nutr* **9**: 723555.

Nunes, V. S., C. C. Leanca, N. B. Panzoldo, E. Parra, V. Zago, P. M. Cazita, E. R. Nakandakare, E. C. de Faria and E. C. Quintao (2013). "Plasma 27-hydroxycholesterol/cholesterol ratio is increased in low high density lipoprotein-cholesterol healthy subjects." *Clin Biochem* **46**(15): 1619-1621.

O'Brien, R. J. (2011). "Vascular dementia: atherosclerosis, cognition and Alzheimer's disease." *Curr Alzheimer Res* **8**(4): 341-344.

Oswald, J., S. Guye, F. Liem, P. Rast, S. Willis, C. Rocke, L. Jancke, M. Martin and S. Merillat (2019). "Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change." *Rev Neurosci* **31**(1): 1-57.

Oswald, W. D. and U. M. Fleischmann (1999). *Nürnbergger-Alters-Inventar:(NAI); NAI-testmanual und-textband*, Verlag für Psychologie, Hogrefe.

Packard, C. J. and Y. Saito (2004). "Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk." *J Atheroscler Thromb* **11**(1): 6-14.

Pappolla, M. A., T. K. Bryant-Thomas, D. Herbert, J. Pacheco, M. Fabra Garcia, M. Manjon, X. Girones, T. L. Henry, E. Matsubara, D. Zambon, B. Wolozin, M. Sano, F. F. Cruz-Sanchez, L. J. Thal, S. S. Petanceska and L. M. Refolo (2003). "Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology." *Neurology* **61**(2): 199-205.

Parthasarathy, V., D. T. Frazier, B. M. Bettcher, L. Jastrzab, L. Chao, B. Reed, D. Mungas, M. Weiner, C. DeCarli, H. Chui and J. H. Kramer (2017). "Triglycerides are negatively correlated with cognitive function in nondemented aging adults." *Neuropsychology* **31**(6): 682-688.

Pelletier, A., C. Bernard, B. Dilharreguy, C. Helmer, M. Le Goff, S. Chanraud, J. F. Dartigues, M. Allard, H. Amieva and G. W. Catheline (2017). "Patterns of brain atrophy associated with episodic memory and semantic fluency decline in aging." *Aging (Albany NY)* **9**(3): 741-752.

Persson, J., S. Pudas, J. Lind, K. Kauppi, L. G. Nilsson and L. Nyberg (2012). "Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline." *Cereb Cortex* **22**(10): 2297-2304.

Pettigrew, C., A. Soldan, Y. Zhu, M. C. Wang, A. Moghekar, T. Brown, M. Miller, M. Albert and B. R. Team (2016). "Cortical thickness in relation to clinical symptom onset in preclinical AD." *Neuroimage Clin* **12**: 116-122.

Pfriefer, F. W. (2003). "Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system." *Cell Mol Life Sci* **60**(6): 1158-1171.

Phillips, C. (2017). "Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging." *Neural Plast* **2017**: 3589271.

Portet, F., A. M. Brickman, Y. Stern, N. Scarmeas, J. Muraskin, F. A. Provenzano, C. Berr, A. Bonafe, S. Artero, K. Ritchie and T. N. Akbaraly (2012). "Metabolic syndrome and localization of white matter hyperintensities in the elderly population." *Alzheimers Dement* **8**(5 Suppl): S88-95 e81.

Poulose, S. M., M. G. Miller, T. Scott and B. Shukitt-Hale (2017). "Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function." *Adv Nutr* **8**(6): 804-811.

Power, M. C., A. Rawlings, A. R. Sharrett, K. Bandeen-Roche, J. Coresh, C. M. Ballantyne, Y. Pokharel, E. D. Michos, A. Penman, A. Alonso, D. Knopman, T. H. Mosley and R. F. Gottesman (2018). "Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study." *Alzheimers Dement* **14**(2): 167-177.

Prosser, H. C., M. K. C. Ng and C. A. Bursill (2012). "The role of cholesterol efflux in mechanisms of endothelial protection by HDL." *Curr Opin Lipidol* **23**(3): 182-189.

Qiu, C., Y. Zhang, L. Bronge, A. Herlitz, P. Aspelin, L. Backman, L. Fratiglioni and L. O. Wahlund (2012). "Medial temporal lobe is vulnerable to vascular risk factors in men: a population-based study." *Eur J Neurol* **19**(6): 876-883.

Quan, G., C. Xie, J. M. Dietschy and S. D. Turley (2003). "Ontogenesis and regulation of cholesterol metabolism in the central nervous system of the mouse." *Brain Res Dev Brain Res* **146**(1-2): 87-98.

Quetglas-Llabres, M. M., M. Monserrat-Mesquida, C. Bouzas, C. Gomez, D. Mateos, T. Ripoll-Vera, J. A. Tur and A. Sureda (2022). "Inflammatory and Oxidative Stress Markers Related to Adherence to the Mediterranean Diet in Patients with Metabolic Syndrome." *Antioxidants (Basel)* **11**(5).

Quispe, R., T. Sweeney, B. Varma, A. Agarwala and E. D. Michos (2022). "Recent Updates in Hypertriglyceridemia Management for Cardiovascular Disease Prevention." *Curr Atheroscler Rep*.

Rafieian-Kopaei, M., M. Setorki, M. Douidi, A. Baradaran and H. Nasri (2014). "Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes." *International journal of preventive medicine* **5**(8): 927.

Rast, P., K. M. Kennedy, K. M. Rodrigue, P. Robinson, A. L. Gross, D. G. McLaren, T. Grabowski, K. W. Schaie and S. L. Willis (2018). "APOEepsilon4 Genotype and Hypertension Modify 8-year Cortical Thinning: Five Occasion Evidence from the Seattle Longitudinal Study." *Cereb Cortex* **28**(6): 1934-1945.

Regard, M., E. Strauss and P. Knapp (1982). "Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks." *Perceptual and motor skills* **55**(3): 839-844.

Reiter, K., K. A. Nielson, T. J. Smith, L. R. Weiss, A. J. Alfini and J. C. Smith (2015). "Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment." *J Int Neuropsychol Soc* **21**(10): 757-767.

Reitz, C., M. X. Tang, J. Luchsinger and R. Mayeux (2004). "Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia." *Arch Neurol* **61**(5): 705-714.

Reitz, C., M. X. Tang, N. Schupf, J. J. Manly, R. Mayeux and J. A. Luchsinger (2010). "Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease." *Arch Neurol* **67**(12): 1491-1497.

Reynolds, C. A., M. Gatz, J. A. Prince, S. Berg and N. L. Pedersen (2010). "Serum lipid levels and cognitive change in late life." *J Am Geriatr Soc* **58**(3): 501-509.

Rhea, E. M. and W. A. Banks (2021). "Interactions of Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins with the Blood-Brain Barrier." *Pharm Res* **38**(9): 1469-1475.

Ricciarelli, R., E. Canepa, B. Marengo, U. M. Marinari, G. Poli, M. A. Pronzato and C. Domenicotti (2012). "Cholesterol and Alzheimer's disease: a still poorly understood correlation." *IUBMB Life* **64**(12): 931-935.

Ritchie, C., N. Smailagic, A. H. Noel-Storr, Y. Takwoingi, L. Flicker, S. E. Mason and R. McShane (2014). "Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)." *Cochrane Database Syst Rev*(6): CD008782.

Robinson, J. G. (2009). "Are you targeting non-high-density lipoprotein cholesterol?" *J Am Coll Cardiol* **55**(1): 42-44.

Rogers, R. L., J. S. Meyer, K. McClintic and K. F. Mortel (1989). "Reducing hypertriglyceridemia in elderly patients with cerebrovascular disease stabilizes or improves cognition and cerebral perfusion." *Angiology* **40**(4 Pt 1): 260-269.

Ronnlund, M., L. Nyberg, L. Backman and L. G. Nilsson (2005). "Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study." *Psychol Aging* **20**(1): 3-18.

Rucker, D. D., K. J. Preacher, Z. L. Tormala and R. E. Petty (2011). "Mediation Analysis in Social Psychology: Current Practices and New Recommendations." *Social and Personality Psychology Compass* **5**(6): 359-371.

Saher, G., S. Quintes and K. A. Nave (2011). "Cholesterol: a novel regulatory role in myelin formation." *Neuroscientist* **17**(1): 79-93.

Salat, D. H., R. L. Buckner, A. Z. Snyder, D. N. Greve, R. S. Desikan, E. Busa, J. C. Morris, A. M. Dale and B. Fischl (2004). "Thinning of the cerebral cortex in aging." *Cereb Cortex* **14**(7): 721-730.

Salthouse, T. A., D. R. Mitchell, E. Skovronek and R. L. Babcock (1989). "Effects of adult age and working memory on reasoning and spatial abilities." *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* **15**(3): 507-516.

Sanchez-Izquierdo, M. and R. Fernandez-Ballesteros (2021). "Cognition in Healthy Aging." *Int J Environ Res Public Health* **18**(3).

Sandebing-Matton, A., J. Goikolea, I. Bjorkhem, L. Paternain, N. Kempainen, T. Laatikainen, T. Ngandu, J. Rinne, H. Soininen, A. Cedazo-Minguez, A. Solomon and M. Kivipelto (2021). "27-Hydroxycholesterol, cognition, and brain imaging markers in the FINGER randomized controlled trial." *Alzheimers Res Ther* **13**(1): 56.

Sandhofer, F. (1994). "[Physiology and pathophysiology of the metabolism of lipoproteins]." *Wien Med Wochenschr* **144**(12-13): 286-290.

Santello, M., N. Toni and A. Volterra (2019). "Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment." *Nat Neurosci* **22**(2): 154-166.

Santos-Baez, L. S. and H. N. Ginsberg (2020). "Hypertriglyceridemia-Causes, Significance, and Approaches to Therapy." *Front Endocrinol (Lausanne)* **11**: 616.

Sastry, P. S. (1985). "Lipids of nervous tissue: Composition and metabolism." *Progress in Lipid Research* **24**(2): 69-176.

Savolainen, J., H. Kautiainen, L. Niskanen and P. Mantyselka (2015). "Decreasing cholesterol levels in the community--lifestyle change with statin?" *BMC Fam Pract* **16**: 29.

Schade, D. S., L. Shey and R. P. Eaton (2020). "Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule." *Endocr Pract* **26**(12): 1514-1523.

Schaer, M., M. B. Cuadra, N. Schmansky, B. Fischl, J. P. Thiran and S. Eliez (2012). "How to measure cortical folding from MR images: a step-by-step tutorial to compute local gyrification index." *J Vis Exp*(59): e3417.

Schellig, D. (1997). Block-tapping-test. Frankfurt, Swets Test Services.

Schmermund, A., S. Mohlenkamp, A. Stang, D. Gronemeyer, R. Seibel, H. Hirche, K. Mann, W. Siffert, K. Lauterbach, J. Siegrist, K. H. Jockel and R. Erbel (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. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle." *Am Heart J* **144**(2): 212-218.

Schroedter, J. H., Y. Lechert and P. Lüttinger (2006). "Die Umsetzung der Bildungsskala ISCED-1997 für die Volkszählung 1970, die Mikrozensus-Zusatzerhebung 1971 und die Mikrozensus 1976-2004 (Version 1)."

Schwarz, N. F., L. K. Nordstrom, L. H. G. Pagen, D. J. Palombo, D. H. Salat, W. P. Milberg, R. E. McGlinchey and E. C. Leritz (2018). "Differential associations of metabolic risk factors on cortical thickness in metabolic syndrome." *Neuroimage Clin* **17**: 98-108.

Shahbaz, A., K. Aziz, M. Umair, P. Zarghamravanbakhsh and I. Sachmechi (2018). "A Patient with Artificially Low Serum High Density Lipoprotein Cholesterol Due to Waldenstrom Macroglobulinemia." *Cureus* **10**(6): e2900.

Shan, H., P. Li, H. Liu, B. Nie, X. Yin, T. Zhang, X. Sun, W. Zhang, T. Feng, L. Wang, Y. Hu, G. Dong, H. Gao, J. Du, L. Ma, D. Li and B. Shan (2019). "Gray matter reduction related to decreased serum creatinine and increased triglyceride, Hemoglobin A1C, and low-density lipoprotein in subjects with obesity." *Neuroradiology* **61**(6): 703-710.

Shang, G., Q. Shao, K. Lv, W. Xu, J. Ji, S. Fan, X. Kang, F. Cheng, X. Wang and Q. Wang (2024). "Hypercholesterolemia and the Increased Risk of Vascular Dementia: a Cholesterol Perspective." *Curr Atheroscler Rep* **26**(8): 435-449.

Shao, T. N., G. Z. Yin, X. L. Yin, J. Q. Wu, X. D. Du, H. L. Zhu, J. H. Liu, X. Q. Wang, D. W. Xu, W. J. Tang and L. Hui (2017). "Elevated triglyceride levels are associated with cognitive impairments among patients with major depressive disorder." *Compr Psychiatry* **75**: 103-109.

Shi, R. and S. A. Conrad (2009). "Correlation and regression analysis." *Ann Allergy Asthma Immunol* **103**(4 Suppl 1): S35-41.

Shinohara, M., N. Sato, M. Shimamura, H. Kurinami, T. Hamasaki, A. Chatterjee, H. Rakugi and R. Morishita (2014). "Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors." *Front Aging Neurosci* **6**: 71.

Sikand, G. and T. Severson (2020). "Top 10 dietary strategies for atherosclerotic cardiovascular risk reduction." *Am J Prev Cardiol* **4**: 100106.

Silbert, L. C., D. Lahna, N. O. Promjunyakul, E. Boespflug, Y. Ohya, Y. Higashiesato, J. Nishihira, Y. Katsumata, T. Tokashiki and H. H. Dodge (2018). "Risk Factors Associated with Cortical Thickness and White Matter Hyperintensities in Dementia Free Okinawan Elderly." *J Alzheimers Dis* **63**(1): 365-372.

Singh-Manoux, A., D. Gimeno, M. Kivimaki, E. Brunner and M. G. Marmot (2008). "Low HDL cholesterol is a risk factor for deficit and decline in memory in midlife: the Whitehall II study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **28**(8): 1556-1562.

Singh-Manoux, A., M. Kivimaki, M. M. Glymour, A. Elbaz, C. Berr, K. P. Ebmeier, J. E. Ferrie and A. Dugravot (2012). "Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study." *BMJ* **344**: d7622.

Sliz, E., J. Shin, C. Syme, S. Black, S. Seshadri, T. Paus and Z. Pausova (2020). "Thickness of the cerebral cortex shows positive association with blood levels of triacylglycerols carrying 18-carbon fatty acids." *Commun Biol* **3**(1): 456.

Smith, J. C., K. A. Nielson, P. Antuono, J. A. Lyons, R. J. Hanson, A. M. Butts, N. C. Hantke and M. D. Verber (2013). "Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment." *J Alzheimers Dis* **37**(1): 197-215.

Solomon, A., I. Kareholt, T. Ngandu, B. Wolozin, S. W. Macdonald, B. Winblad, A. Nissinen, J. Tuomilehto, H. Soininen and M. Kivipelto (2009). "Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly." *Neurobiol Aging* **30**(6): 1006-1009.

Solomon, A., M. Kivipelto, B. Wolozin, J. Zhou and R. A. Whitmer (2009). "Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later." *Dement Geriatr Cogn Disord* **28**(1): 75-80.

Song, F., A. Poljak, J. Crawford, N. A. Kochan, W. Wen, B. Cameron, O. Lux, H. Brodaty, K. Mather, G. A. Smythe and P. S. Sachdev (2012). "Plasma apolipoprotein levels are associated with cognitive status and decline in a community cohort of older individuals." *PLoS One* **7**(6): e34078.

Soria-Flrido, M. T., H. Schroder, M. Grau, M. Fito and C. Lassale (2020). "High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis." *Atherosclerosis* **302**: 36-42.

Sovic, A., Z. Balazs, A. Hrsenjak, H. Reicher, U. Panzenboeck, E. Malle and W. Sattler (2004). "Scavenger receptor class B, type I mediates uptake of lipoprotein-associated phosphatidylcholine by primary porcine cerebrovascular endothelial cells." *Neurosci Lett* **368**(1): 11-14.

Spanos, F., G. Gerenu, J. Goikolea, M. Latorre-Leal, H. Balleza-Tapia, K. Gomez, L. Alvarez-Jimenez, A. Piras, M. Gomez-Galan, A. Fisahn, A. Cedazo-Minguez, S. Maioli and R. Loera-Valencia (2024). "Impaired astrocytic synaptic function by peripheral cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol." *Front Cell Neurosci* **18**: 1347535.

Sparks, D. L., R. J. Kryscio, D. J. Connor, M. N. Sabbagh, L. M. Sparks, Y. Lin and C. Liebsack (2010). "Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment: results in a clinical trial cohort." *Neurodegener Dis* **7**(1-3): 183-186.

Spielberg, J. M., N. Sadeh, E. C. Leritz, R. E. McGlinchey, W. P. Milberg, J. P. Hayes and D. H. Salat (2017). "Higher serum cholesterol is associated with intensified age-related neural network decoupling and cognitive decline in early- to mid-life." *Hum Brain Mapp* **38**(6): 3249-3261.

Spitler, K. M. and B. S. J. Davies (2020). "Aging and plasma triglyceride metabolism." *J Lipid Res* **61**(8): 1161-1167.

Staffaroni, A. M., Y. Cobigo, F. M. Elahi, K. B. Casaletto, S. M. Walters, A. Wolf, C. A. Lindbergh, H. J. Rosen and J. H. Kramer (2019). "A longitudinal characterization of perfusion in the aging brain and associations with cognition and neural structure." *Hum Brain Mapp* **40**(12): 3522-3533.

Stephen, R., M. Barbera, R. Peters, N. Ee, L. Zheng, J. Lehtisalo, J. Kulmala, K. Hakansson, N. Chowdhary, T. Dua, A. Solomon, K. J. Anstey and M. Kivipelto (2021). "Development of the First WHO Guidelines for Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: Lessons Learned and Future Directions." *Front Neurol* **12**: 763573.

Stern, Y., C. A. Barnes, C. Grady, R. N. Jones and N. Raz (2019). "Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience." *Neurobiol Aging* **83**: 124-129.

Stillman, C. M., A. M. Weinstein, A. L. Marsland, P. J. Gianaros and K. I. Erickson (2017). "Body-Brain Connections: The Effects of Obesity and Behavioral Interventions on Neurocognitive Aging." *Front Aging Neurosci* **9**: 115.

Storsve, A. B., A. M. Fjell, C. K. Tamnes, L. T. Westlye, K. Overbye, H. W. Aasland and K. B. Walhovd (2014). "Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change." *J Neurosci* **34**(25): 8488-8498.

Stough, C., A. Pipingas, D. Camfield, K. Nolidin, K. Savage, S. Deleuil and A. Scholey (2019). "Increases in total cholesterol and low density lipoprotein associated with decreased cognitive performance in healthy elderly adults." *Metab Brain Dis* **34**(2): 477-484.

Stroop, J. R. (1935). "Studies of interference in serial verbal reactions." *Journal of experimental psychology* **18**(6): 643.

Strube, H. (2006). "Es ist nie zu spät-Ernährung im Alter." *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* **49**(6): 547-557.

Stukas, S., J. Robert, M. Lee, I. Kulic, M. Carr, K. Tourigny, J. Fan, D. Namjoshi, K. Lemke, N. DeValle, J. Chan, T. Wilson, A. Wilkinson, R. Chapanian, J. N. Kizhakkedathu, J. R. Cirrito, M. N. Oda and C. L. Wellington (2014). "Intravenously injected human apolipoprotein A-I rapidly enters the central nervous system via the choroid plexus." *J Am Heart Assoc* **3**(6): e001156.

Sturm, W., W. Horn and K. Willmes (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige:(LPS 50+); Handanweisung*. Göttingen, Hogrefe, Verlag für Psychologie.

Su, X., X. Yan and C.-L. Tsai (2012). "Linear regression." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics* **4**(3): 275-294.

Sutin, A. R., Y. Stephan and A. Terracciano (2019). "Verbal fluency and risk of dementia." *Int J Geriatr Psychiatry* **34**(6): 863-867.

Syme, C., S. Pelletier, J. Shin, M. Abrahamowicz, G. Leonard, M. Perron, L. Richer, S. Veillette, D. Gaudet, B. Pike, L. J. Strug, Y. Wang, H. Xu, G. Taylor, S. Bennett, T. Paus and Z. Pausova (2019). "Visceral fat-related systemic inflammation and the adolescent brain: a mediating role of circulating glycerophosphocholines." *Int J Obes (Lond)* **43**(6): 1223-1230.

Sztriha, L. K., D. Nemeth, T. Sefcsik and L. Vecsei (2009). "Carotid stenosis and the cognitive function." *J Neurol Sci* **283**(1-2): 36-40.

Tendolkar, I., M. Enajat, M. P. Zwiers, G. van Wingen, F. E. de Leeuw, J. van Kuilenburg, L. Bouwels, G. Pop and M. Pop-Purceanu (2012). "One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial." *Int J Geriatr Psychiatry* **27**(1): 49-58.

Thirumangalakudi, L., A. Prakasam, R. Zhang, H. Bimonte-Nelson, K. Sambamurti, M. S. Kindy and N. R. Bhat (2008). "High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice." *J Neurochem* **106**(1): 475-485.

Toda, N., K. Ayajiki and T. Okamura (2014). "Obesity-induced cerebral hypoperfusion derived from endothelial dysfunction: one of the risk factors for Alzheimer's disease." *Current Alzheimer Research* **11**(8): 733-744.

Tong, B., Y. Ba, Z. Li, C. Yang, K. Su, H. Qi, D. Zhang, X. Liu, Y. Wu, Y. Chen, J. Ling, J. Zhang, X. Yin and P. Yu (2024). "Targeting dysregulated lipid metabolism for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Current advancements and future prospects." *Neurobiol Dis* **196**: 106505.

Toth, P. P. (2004). "High-density lipoprotein and cardiovascular risk." *Circulation* **109**(15): 1809-1812.

Toutenburg, H., M. Schomaker and M. Wißmann (2006). "Multiple lineare Regression." *Arbeitsbuch zur deskriptiven und induktiven Statistik*: 227-239.

Tremblay, A. J., A. D. Sniderman, C. Gagne, J. Bergeron and P. Couture (2007). "Differential impact of plasma triglycerides on HDL-cholesterol and HDL-apo A-I in a large cohort." *Clin Biochem* **40**(1-2): 25-29.

Tsekouras, Y. E., F. Magkos, K. I. Prentzas, K. N. Basioukas, S. G. Matsama, A. E. Yanni, S. A. Kavouras and L. S. Sidossis (2009). "A single bout of whole-body resistance exercise augments basal VLDL-triacylglycerol removal from plasma in healthy untrained men." *Clin Sci (Lond)* **116**(2): 147-156.

Tsujita, M., B. Vaisman, L. Chengyu, K. C. Vickers, K. I. Okuhira, S. Braesch-Andersen and A. T. Remaley (2021). "Apolipoprotein A-I in mouse cerebrospinal fluid derives from the liver and intestine via plasma high-density lipoproteins assembled by ABCA1 and LCAT." *FEBS Lett* **595**(6): 773-788.

Turri, M., C. Marchi, M. P. Adorni, L. Calabresi and F. Zimetti (2022). "Emerging role of HDL in brain cholesterol metabolism and neurodegenerative disorders." *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* **1867**(5): 159123.

United Nations, D. o. E. a. S. A., Population Division (2022). "World Population Prospects 2022: Summary of Results." *UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3*.

van Agtmaal, M. J. M. and M. T. Schram (2017). "Are structural brain changes driven by aortic atherosclerosis?" *Atherosclerosis* **265**: 248-249.

van den Kommer, T. N., M. G. Dik, H. C. Comijs, C. Jonker and D. J. Deeg (2012). "Role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: do they interact?" *Neurobiol Aging* **33**(1): 196 e191-112.

van Exel, E., A. J. de Craen, J. Gussekloo, P. Houx, A. Bootsma-van der Wiel, P. W. Macfarlane, G. J. Blauw and R. G. Westendorp (2002). "Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old." *Ann Neurol* **51**(6): 716-721.

Van Petten, C., E. Plante, P. S. Davidson, T. Y. Kuo, L. Bajuscak and E. L. Glisky (2004). "Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities." *Neuropsychologia* **42**(10): 1313-1335.

Van Valkenburgh, J., C. Meuret, A. E. Martinez, V. Kodancha, V. Solomon, K. Chen and H. N. Yassine (2021). "Understanding the Exchange of Systemic HDL Particles Into the Brain and Vascular Cells Has Diagnostic and Therapeutic Implications for Neurodegenerative Diseases." *Front Physiol* **12**: 700847.

Van Velsen, E. F., M. W. Vernooij, H. A. Vrooman, A. van der Lugt, M. M. Breteler, A. Hofman, W. J. Niessen and M. A. Ikram (2013). "Brain cortical thickness in the general elderly population: the Rotterdam Scan Study." *Neurosci Lett* **550**: 189-194.

Vance, J. E., H. Hayashi and B. Karten (2005). "Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells." *Semin Cell Dev Biol* **16**(2): 193-212.

Vanvliet, P. van Vliet, W. van de Water, A. J. M. de Craen and R. G. J. Westendorp (2009). "The influence of age on the association between cholesterol and cognitive function." *Experimental gerontology* **44**(1-2): 112-122.

Verschuren, W. M., D. R. Jacobs, B. P. Bloemberg, D. Kromhout, A. Menotti, C. Aravanis, H. Blackburn, R. Buzina, A. S. Dontas, F. Fidanza and et al. (1995). "Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study." *JAMA* **274**(2): 131-136.

Vinagre, C. G., F. R. Freitas, C. H. de Mesquita, J. C. Vinagre, A. C. Mariani, R. Kalil-Filho and R. C. Maranhao (2018). "Removal of Chylomicron Remnants from the Bloodstream is Delayed in Aged Subjects." *Aging Dis* **9**(4): 748-754.

Vuorinen, M., I. Kareholt, V. Julkunen, G. Spulber, E. Niskanen, T. Paajanen, H. Soininen, M. Kivipelto and A. Solomon (2013). "Changes in vascular factors 28 years from midlife and late-life cortical thickness." *Neurobiol Aging* **34**(1): 100-109.

Wang, F., J. Zheng, B. Yang, J. Jiang, Y. Fu and D. Li (2015). "Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *J Am Heart Assoc* **4**(10): e002408.

Wang, H. and R. H. Eckel (2014). "What are lipoproteins doing in the brain?" *Trends Endocrinol Metab* **25**(1): 8-14.

Wang, M., Y. Li, L. Cong, T. Hou, Y. Luo, L. Shi, L. Chang, C. Zhang, Y. Wang, X. Wang, Y. Du and C. Qiu (2021). "High-density lipoprotein cholesterol and brain aging amongst rural-dwelling older adults: a population-based magnetic resonance imaging study." *Eur J Neurol* **28**(9): 2882-2892.

Wang, Y., Y. An, D. Zhang, H. Yu, X. Zhang, Y. Wang, L. Tao and R. Xiao (2019). "27-Hydroxycholesterol Alters Synaptic Structural and Functional Plasticity in Hippocampal Neuronal Cultures." *J Neuropathol Exp Neurol* **78**(3): 238-247.

Wang, Y., A. Wang, Y. Zuo, S. Wu and X. Zhao (2021). "Two-Year Change in Serum Total Cholesterol Is Associated With Incident Ischemic Stroke: Results From the Kailuan Study." *Front Neurol* **12**: 710083.

Ward, M. A., B. B. Bendlin, D. G. McLaren, T. M. Hess, C. L. Gallagher, E. K. Kastman, H. A. Rowley, S. Asthana, C. M. Carlsson, M. A. Sager and S. C. Johnson (2010). "Low HDL Cholesterol is Associated with Lower Gray Matter Volume in Cognitively Healthy Adults." *Front Aging Neurosci* **2**.

Wellington, C. L. and R. Frikke-Schmidt (2016). "Relation between plasma and brain lipids." *Curr Opin Lipidol* **27**(3): 225-232.

Welty, F. K. (2013). "How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis?" *Curr Cardiol Rep* **15**(9): 400.

Wendell, C. R., S. R. Waldstein and A. B. Zonderman (2014). "Nonlinear longitudinal trajectories of cholesterol and neuropsychological function." *Neuropsychology* **28**(1): 106-112.

West, R., M. S. Beerli, J. Schmeidler, C. M. Hannigan, G. Angelo, H. T. Grossman, C. Rosendorff and J. M. Silverman (2008). "Better memory functioning associated with higher total and low-density lipoprotein cholesterol levels in very elderly subjects without the apolipoprotein e4 allele." *Am J Geriatr Psychiatry* **16**(9): 781-785.

Whalley, L. J., R. T. Staff, A. D. Murray, S. J. Duthie, A. R. Collins, H. A. Lemmon, J. M. Starr and I. J. Deary (2003). "Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people." *Neuroscience Letters* **341**(3): 173-176.

Whitmer, R. A., S. Sidney, J. Selby, S. C. Johnston and K. Yaffe (2005). "Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life." *Neurology* **64**(2): 277-281.

Whitwell, J. L., S. A. Przybelski, S. D. Weigand, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2007). "3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." *Brain* **130**(Pt 7): 1777-1786.

Whitwell, J. L., M. M. Shiung, S. A. Przybelski, S. D. Weigand, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2008). "MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment." *Neurology* **70**(7): 512-520.

Williams, V. J., E. C. Leritz, J. Shepel, R. E. McGlinchey, W. P. Milberg, J. L. Rudolph, L. A. Lipsitz and D. H. Salat (2013). "Interindividual variation in serum cholesterol is associated with regional white matter tissue integrity in older adults." *Hum Brain Mapp* **34**(8): 1826-1841.

Wolf, H., A. Hensel, T. Arendt, M. Kivipelto, B. Winblad and H. J. Gertz (2004). "Serum lipids and hippocampal volume: the link to Alzheimer's disease?" *Ann Neurol* **56**(5): 745-748.

Wolf, S., B. Seehaus, K. Minol and H. Ginter Gassen (1996). "Die Blut-Hirn-Schranke: Eine Besonderheit des cerebralen Mikrozirkulationssystems." *Naturwissenschaften* **83**(7): 302-311.

World Health Organization (2020). "Decade of Healthy Ageing: Plan of Action."

World Health Organization (2021). "Decade of healthy ageing: baseline report. Summary."

Yaffe, K., E. Barrett-Connor, F. Lin and D. Grady (2002). "Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women." *Arch Neurol* **59**(3): 378-384.

Yang, F. N., M. Stanford and X. Jiang (2020). "Low Cholesterol Level Linked to Reduced Semantic Fluency Performance and Reduced Gray Matter Volume in the Medial Temporal Lobe." *Front Aging Neurosci* **12**: 57.

Yang, W., H. Shi, J. Zhang, Z. Shen, G. Zhou and M. Hu (2017). "Effects of the duration of hyperlipidemia on cerebral lipids, vessels and neurons in rats." *Lipids in health and disease* **16**(1): 1-9.

Yeagle, P. L. (1991). "Modulation of membrane function by cholesterol." *Biochimie* **73**(10): 1303-1310.

Yin, Z. X., X. M. Shi, V. B. Kraus, S. M. Fitzgerald, H. Z. Qian, J. W. Xu, Y. Zhai, M. D. Sereny and Y. Zeng (2012). "High normal plasma triglycerides are associated with preserved cognitive function in Chinese oldest-old." *Age Ageing* **41**(5): 600-606.

Yokoyama, Y., S. M. Levin and N. D. Barnard (2017). "Association between plant-based diets and plasma lipids: a systematic review and meta-analysis." *Nutr Rev* **75**(9): 683-698.

Yoon, D. H., S. H. Choi, J. H. Yu, J. H. Ha, S. H. Ryu and D. H. Park (2012). "The relationship between visceral adiposity and cognitive performance in older adults." *Age Ageing* **41**(4): 456-461.

Yu, C., K. L. Youmans and M. J. LaDu (2010). "Proposed mechanism for lipoprotein remodelling in the brain." *Biochim Biophys Acta* **1801**(8): 819-823.

Zeng, Y., R. Guo, S. Cao and H. Yang (2023). "Causal associations between blood lipids and brain structures: a Mendelian randomization study." *Cereb Cortex* **33**(21): 10901-10908.

Zhang, J. and Q. Liu (2015). "Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain." *Protein Cell* **6**(4): 254-264.

Zhang, Q., M. Zhang, Y. Chen, Y. Cao and G. Dong (2022). "Nonlinear Relationship of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cognitive Function in American Elders: A Cross-Sectional NHANES Study (2011-2014)." *J Alzheimers Dis* **86**(1): 125-134.

Zhang, X., C. Lv, Y. An, Q. Liu, H. Rong, L. Tao, Y. Wang, Y. Wang and R. Xiao (2018). "Increased Levels of 27-Hydroxycholesterol Induced by Dietary Cholesterol in Brain Contribute to Learning and Memory Impairment in Rats." *Mol Nutr Food Res* **62**(3).

Zhao, B., S. Shang, P. Li, C. Chen, L. Dang, Y. Jiang, J. Wang, K. Huo, M. Deng, J. Wang and Q. Qu (2019). "The gender- and age- dependent relationships between serum lipids and cognitive impairment: a cross-sectional study in a rural area of Xi'an, China." *Lipids Health Dis* **18**(1): 4.

Zhao, X., J. G. Lynch and Q. Chen (2010). "Reconsidering Baron and Kenny: Myths and Truths about Mediation Analysis." *Journal of Consumer Research* **37**(2): 197-206.

Zhou, A. L., S. K. Swaminathan, G. L. Curran, J. F. Poduslo, V. J. Lowe, L. Li and K. K. Kandimalla (2019). "Apolipoprotein A-I Crosses the Blood-Brain Barrier through Clathrin-Independent and Cholesterol-Mediated Endocytosis." *J Pharmacol Exp Ther* **369**(3): 481-488.

Zhou, R., H. M. Liu, F. R. Li, J. R. Yu, Z. L. Yuan, J. Z. Zheng, L. W. Zou and X. B. Wu (2021). "Variability in Cardiometabolic and Inflammatory Parameters and Cognitive Decline." *Am J Prev Med* **61**(4): e181-e189.

Zhu, Y., X. Liu, R. Zhu, J. Zhao and Q. Wang (2022). "Lipid levels and the risk of dementia: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies." *Ann Clin Transl Neurol* **9**(3): 296-311.

Zhu, Y., J. M. Lu, Z. B. Yu, D. Li, M. Y. Wu, P. Shen, H. B. Lin, J. B. Wang and K. Chen (2019). "Intra-individual variability of total cholesterol is associated with cardiovascular disease mortality: A cohort study." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **29**(11): 1205-1213.

Ziegler, G., R. Dahnke, C. Gaser and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2012). "Models of the aging brain structure and individual decline." *Front Neuroinform* **6**: 3.

Zuliani, G., M. Cavalieri, M. Galvani, S. Volpato, A. Cherubini, S. Bandinelli, A. M. Corsi, F. Lauretani, J. M. Guralnik, R. Fellin and L. Ferrucci (2010). "Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and dementia in the elderly. The InChianti study." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **65**(5): 559-564.

Internetseiten:

<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, Zugriffsdatum: 10. März 2023

<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysisV6.0>, Zugriffsdatum: 10. März 2023

<https://www.ibm.com/products/spss-statistics>, Zugriffsdatum: 10. März 2023

Danksagung

Nach all der vergangenen Zeit des Schreibens dieser Dissertation möchte ich mich aus tiefstem Herzen bei all denjenigen bedanken, die mich unermüdlich ihre Unterstützung spüren lassen haben und mich motiviert haben, stetig fleißig zu sein und meinem Ziel des medizinischen Dokortitels näherzukommen.

Allen voran geht mein größter Dank an das gesamte Team des Instituts für Anatomie I an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, welches diese Arbeit überhaupt möglich gemacht hat. Ich danke meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers, die durch ihre vermittelten Denkanstöße und großartigen Ideen nicht nur das Thema dieser Arbeit ermöglicht hat, sondern immer wieder dazu angespornt hat, auch über den Tellerrand hinaus zu denken. Danke für deine regelmäßigen Motivationsschübe, noch stetiger und besser an der Verwirklichung dieser Dissertation zu arbeiten und niemals aufzugeben. Danke für deine großartige wissenschaftliche Expertise, die es ermöglicht hat, auch den schwierigsten Ergebnissen eine Perspektive zu geben und eine Geschichte daraus zu gestalten, ohne den roten Faden zu verlieren. Und vielen Dank, dass trotz all der vielen Arbeit immer wieder Raum für ein gemeinsames Mittagessen, Veranstaltungen zu besonderen Anlässen und unterhaltsame Gespräche war. Die Möglichkeit, eine so unglaublich spannende wissenschaftliche Arbeit in einem so freundlichen und angenehmen Arbeitsumfeld zu verwirklichen, hat mich wachsen lassen und wird mir für immer als schöne Erinnerung verbleiben.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Schnitzler danken, welcher ebenso stetigen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit leistete und durch anregende Vorschläge die Qualität dieser Arbeit anheben konnte. Danke für die immer wieder unkomplizierte und schnelle Kommunikation mit Ihnen, Ihre große wissenschaftliche Expertise und das immer wieder sehr freundliche und angenehme Miteinander in Gesprächen.

Weiterhin möchte ich meiner einzigartigen Betreuung Frau Dr. rer. nat. Nora Bittner danken. Neben all deinen täglichen Aufgaben hast du es noch geschafft, mich mit meiner Doktorarbeit und meinen zahlreichen immer wiederkehrenden Fragen unterzubringen. Du hast mir nicht nur mit deiner wissenschaftlichen Expertise immens helfen können, sondern hast mich auch ganz persönlich wachsen lassen. Danke, dass auch du immer an mich geglaubt hast und nie aufgehört hast, mich zu unterstützen, selbst wenn dies bedeutete, auch mal ein Meeting an einem Freitagabend abhalten zu müssen. Danke für all die Arbeit, die du mit in dieses Projekt gesteckt hast, mit der du mir gezeigt hast, was es bedeutet, wissenschaftlich zu arbeiten und wie viel Herzblut dazu gehört. Besonders schätze ich, dass du neben all dieser Arbeit nicht vergessen

hast, du selbst zu sein und mir auch immer wieder gezeigt hast, dass auch Platz ist, um den persönlichen Aspekt eines jeden Menschen nicht zu vergessen. Danke für dein stetiges Verständnis für Unsicherheiten meinerseits, deine Geduld für Erklärungen, die trotzdem stets vorhandene angenehme Arbeitsatmosphäre mit dir und deine immer vorhandene Unterstützung. Ich wünsche dir von Herzen, dass du weiterhin so erfolgreich bleibst, alles erreichst, was du dir erträumst und du die Zeit ebenso schön in Erinnerung behalten wirst, wie ich es tun werde.

Nicht zu vergessen ist Jacob, der eine unglaubliche Geduld bezüglich meiner IT-Kenntnisse aufbringen musste, dabei aber stets freundlich und enthusiastisch war. Ohne dich hätte ich mir in dieser kurzen Zeit nicht annähernd so schnell die vielen IT-Kenntnisse beibringen können, vielen Dank! Ein besonderer Dank geht ebenfalls an Patrick Brzoska und Dennis, die ebenso bei IT-Problemen jederzeit zur Stelle waren und sofortige Hilfe geleistet haben. Besonders wichtig und einzigartig an euch war, dass ihr dabei nie die Spaßkomponente an der Arbeit vergessen habt und mit euren kurzen Ablenkungen immer wieder für neue Energie gesorgt habt! Weiterhin danke ich meiner engen Freundin und ehemaligen Kommilitonin Ruth Kerkhoff, dass sie mich immer wieder angespornt hat, nicht zu verzagen und in Momenten, als ich nicht das Licht am Ende des Tunnels sehen konnte, dies für mich tat. Du bist mir eine wahre Freundin und ich wüsste nicht, ob ich heute diese Danksagung schreiben würde, wenn du nicht gewesen wärest! Du hast immer alles zurückgestellt, sobald jemand Hilfe gebraucht hat und warst mir eine unendliche Stütze über all die Zeit. Ich werde unsere täglichen Arbeitssessions im liebevoll genannten „Arbeitsbunker“ nicht vergessen und behalte unser Freisemester und diese ganz besondere Zeit mit zwei lachenden Augen im Gedächtnis.

Allen voran gilt mein tiefster Dank den Menschen in meinem privaten Umfeld: meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, meinem Vater, meinem Bruder und meiner Großmutter. Ihr habt mich immer bedingungslos unterstützt und über all die Zeit immer wieder Verständnis gezeigt, wenn ich mal wieder viel zu lange am Schreibtisch gearbeitet habe. Danke, dass ihr mich immer daran erinnert habt, was ich über die Zeit bereits alles geschafft habe und dass mit jedem kleinen erledigten Arbeitspunkt das Ziel näherkommt. Danke, dass ihr immer auf mich und mein seelisches Wohl aufgepasst habt und dabei den Humor nie aus den Augen verloren habt. Auch danke ich von Herzen meinem Lebenspartner und Seelenverwandten Felix Wegner, der Tag und Nacht an meiner Seite ist und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt. Danke, dass du dir immer meine Sorgen und Gedanken angehört hast, ohne dich je zu beschweren oder mir das Gefühl zu geben, es sei zu viel. Besonders hilfreich waren dein unendliches Verständnis und deine Erinnerungen daran, dass effektives Arbeiten auch von Erholungsphasen lebt. Danke, dass du mir den Raum und die Zeit gegeben hast, meinem Wunsch des Dokortitels

entgegenzuarbeiten und nie aufgehört hast, mir zu verdeutlichen, dass ich stolz sein kann auf das, was ich erschaffen habe.