

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Jürgen Grabe)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald  
Betreuer: PD Dr. med. Deborah Janowitz

Thema:

**Body mass index but not genetic risk is longitudinally associated with altered structural  
brain parameters**

Inaugural – Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Universität Greifswald  
2022

Vorgelegt von:  
Anne Tüngler  
geb. am 22.03.1989  
in Stendal

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. med. Deborah Janowitz

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Manuela Dudeck

Ort, Raum: Greifswald, Hörsaal Ellernholzstraße 1-2

Tag der Disputation: 08.05.2023

## I. Vorwort

Diese kumulative Dissertation basiert auf der folgenden Publikation:

**Anne Tüngler**, Sandra Van der Auwera, Katharina Wittfeld, Stefan Frenzel, Jan Terock, Nele Röder, Georg Homuth, Henry Völzke, Robin Bülow, Hans Jürgen Grabe, Deborah Janowitz  
Body mass index but not genetic risk is longitudinally associated with altered structural brain parameters. *Sci Rep.* 2021 Dec 20;11(1):24246.

Impact Factor: 4.996 (2021)

Der publizierte Artikel ist dieser Arbeit als Anhang angefügt. Er wurde in *scientific reports* publiziert und unterliegt den Richtlinien der Open Access der *Creative Commons Attribution 4.0 International License* des Springer Verlages.

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung sowohl weiblicher, männlicher als auch diverser (m/w/d) Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter gelten im Sinne der Gleichberechtigung gleichermaßen für alle Geschlechter.

## II. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Hintergrund .....	1
1.2. Zielstellung .....	3
2. Material und Methoden .....	4
2.1. Studienpopulation.....	4
2.2. Interview und klinische Untersuchung.....	5
2.3. MRT-Untersuchung.....	5
2.4. MRT-Segmentierung.....	6
2.5. Präfrontale Zielregionen.....	6
2.6. Genetische Daten.....	8
2.7. Statistische Analysen.....	9
3. Ergebnisse .....	12
4. Diskussion .....	14
4.1. Einfluss von BMI auf Hirnparameter .....	14
4.2. Einfluss von Hirnparametern auf BMI .....	15
4.4. Pathophysiologisches Modell.....	17
5. Limitationen .....	20
6. Zusammenfassung .....	21
7. Abkürzungsverzeichnis .....	22
8. Abbildungsverzeichnis .....	23
9. Quellen .....	24
10. Anhang .....	31
10.1. Tabelle 1 .....	31
10.2. Tabelle 2 .....	31
10.3. Tabelle 3 .....	32

10.4. Tabelle 4 .....	32
10.5. Tabelle 5 .....	34
10.6. Tabelle 6 .....	35
10.7. Tabelle 7 .....	37
10.8. Tabelle 8 .....	38
10.9. Abbildung 2 .....	40
10.10. Abbildung 3 .....	41
10.11. Abbildung 4 .....	42
10.12. Tüngler et al., Sci Rep. 2021 .....	43

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund

Im Jahr 2016 waren weltweit 1,9 Milliarden der Erwachsenen übergewichtig <sup>1</sup>, was einem Prozentsatz von 39 % entsprach. Davon waren wiederum 650 Millionen adipös <sup>1</sup>, was einem Anteil von circa 13 % der erwachsenen Weltbevölkerung entsprach.

Dabei ist der Anteil übergewichtiger Menschen in der Weltbevölkerung in den letzten Jahrzehnten so rasch gestiegen, dass Adipositas mittlerweile epidemisches Ausmaß angenommen hat. Zwischen 1975 und 2016 hat sich die Prävalenz übergewichtiger oder adipöser Kinder und Jugendlicher im Alter zwischen 5 bis 19 Jahren weltweit von 4 % auf 18 % mehr als vervierfacht <sup>1</sup>. Auch der Prozentsatz fettleibiger Erwachsener ist weltweit zwischen 1980 und 2013 von 28,8 % auf 36,9 % bei den Männern und von 29,8 % auf 38,0 % bei den Frauen angestiegen <sup>2</sup>. Wenn sich die jüngsten Trends fortsetzen, könnten bis 2030 schätzungsweise 60 % der erwachsenen Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein <sup>3</sup> – mit weitreichenden Folgen für die Gesundheit.

Übergewicht und Fettleibigkeit zählen zu den maßgeblichen Risikofaktoren bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, Typ-II-Diabetes, degenerativen Veränderungen des Stütz- und Bewegungsapparates, Infertilität sowie bestimmten Tumorerkrankungen <sup>4-9</sup>. Zusätzlich hat Adipositas einen negativen Effekt auf das psychische Wohlbefinden sowie die Lebensqualität der Betroffenen <sup>10,11</sup>.

Dabei sterben allein 2,8 Millionen Menschen jährlich an den Folgen von Übergewichtigkeit und Adipositas <sup>12</sup>, was enorme Zusatzkosten für die Gesundheitssysteme bedeutet. In OECD-Ländern entfielen 2019 durchschnittlich 8,4 % der jährlichen Gesundheitsausgaben auf die Therapie übergewichtsassoziierter Erkrankungen <sup>13</sup>.

Übergewicht ist definiert als Body-Mass-Index (BMI,  $\text{kg/m}^2$ )  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , Adipositas als BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  <sup>1</sup>.

Die Faktoren, die Adipositas und Übergewicht verursachen, sind vielschichtig und komplex. Neben verhaltensbedingten Faktoren wie unausgewogener, hochkalorischer Ernährung und geringer körperlicher Aktivität, gibt es Hinweise, die auf einen signifikanten Einfluss genetischer Faktoren hinweisen <sup>14</sup>.

Durch mehrere, molekulargenetische Studien konnten multiple, adipositasassoziierte Gene im menschlichen Genom identifiziert werden <sup>15,16</sup>. Mutationen innerhalb dieser Gene können einen

Einfluss auf den BMI haben, wobei jede einzelne Genvariante nur einen kleinen Einfluss auf das Körpergewicht hat. Große genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten in den letzten Jahren immer mehr solcher Risikovarianten identifizieren <sup>15,16</sup>.

Die erste identifizierte Variante bildete 1998 eine Rezeptorvariante des Melanokortin-4-Rezeptors. Dieses Rezeptorgen beeinflusst maßgeblich den Appetit. Bei einer Störung durch beispielsweise eine Mutation dieses Rezeptorgens kann die Funktion dessen gestört sein und durch eine verringerte Rezeptoraktivität somit faktoriell an einer ausgeprägten Adipositaserkrankung beteiligt sein <sup>17</sup>. Bisher wurden mehr als 160 funktionell relevante Varianten innerhalb dieses Rezeptorgens identifiziert <sup>18</sup>. Bis heute konnten mittels GWAS mehr als 100 Polygene identifiziert werden, die genomweit mit Gewichtsregulierung assoziiert sind <sup>15,16</sup>.

Innerhalb dieser großangelegten Studien konnte zudem gezeigt werden, dass viele dieser genetischen Varianten besonders im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert werden <sup>15,16</sup>. Dies weist wiederum daraufhin, dass diese speziellen Gene sowohl an der Gewichtsregulation beteiligt sind als auch einen Einfluss auf mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden, strukturellen Hirnveränderungen haben können <sup>15</sup>.

Dieser negative Zusammenhang zwischen Adipositas und strukturellen Hirnveränderungen konnte bereits durch mehrere Studien bestätigt werden <sup>19–21</sup>.

Es zeigte sich jedoch ein sehr heterogenes Bild der primär von übergewichtsassoziierten, strukturellen Veränderungen betroffenen Hirnareale. Zum einen konnten strukturelle Alterationen vor allem in Bereichen von Impulskontroll- und Belohnungszentren u.a. des postzentralen Gyrus, des frontalen Operculums, des Putamens sowie des mittleren frontalen Gyrus identifiziert werden <sup>22</sup>. Es konnten jedoch auch BMI-assoziierte Volumenreduktionen der grauen Substanz im Bereich des rechten orbitofrontalen Kortex (OFC) <sup>23</sup> – einer Region, die stark auf visuelle und olfaktorische Lebensmittelreize reagiert, sowie des medialen präfrontalen Kortex (mPFC) <sup>24</sup> – einer Region, die essentiell für die Handlungssteuerung ist, nachgewiesen werden.

Aktuell gibt es nur sehr wenige Untersuchungen, die die Parameter Adipositas, adipositasassoziierte Hirnveränderungen und genetische Grundlagen eines erhöhten BMI kombinieren.

In einer Längsschnittstudie aus dem Jahr 2017 konnte erstmals eine Verbindung zwischen dem genetischen Risiko für einen erhöhten BMI und reduzierten Hirnvolumina gezeigt werden <sup>25</sup>.

Die Autoren postulierten, dass strukturelle Hirnveränderungen eine mögliche Übergangsphase in der Entwicklung einer Adipositaserkrankung darstellen <sup>25</sup>.

## **1.2. Zielstellung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen erhöhter BMI-Werte ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) auf strukturelle Hirnparameter – der kortikalen Dicke, dem Hirnvolumen sowie der Hirnoberfläche – und analysiert diese Parameter in zwei vordefinierten Hirnregionen – dem orbitofrontalen Kortex (OFC) und dem vorderen cingulären und medialen präfrontalen Kortex (AC-MPFC) über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,9 Jahren in einer Studienkohorte von  $n = 502$ .

Insbesondere soll mit dieser Studie untersucht werden, ob erhöhte BMI-Werte zukünftige Veränderungen struktureller Hirnparameter vorhersagen können und, ob bereits vorhandene volumetrische Hirnveränderungen Rückschlüsse auf den individuellen BMI ermöglichen. Zudem wurde das genetische Risiko als möglicher Mechanismus für einen erhöhten BMI und ein verringertes Hirnvolumen untersucht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienpopulation

Die Daten, auf denen diese Studie basiert, stammen aus der *Study of Health in Pomerania* (SHIP) <sup>26</sup>, einer bevölkerungsbasierten Langzeitstudie.

Die SHIP-Zielpopulation bestand hierbei aus erwachsenen, deutschen Einwohnern aus drei Städten und 29 Gemeinden in Mecklenburg-Vorpommern. Die Gesamtkohorte setzte sich aus einer Gesamtbevölkerung von 213.057 Personen im Jahre 1996 zusammen. Nach Erfassung der Bevölkerung erfolgte eine zweistufig stratifizierte Cluster-Stichprobe von Erwachsenen im Alter von 20 bis 79 Jahren aus den lokalen Bevölkerungsregistrierungsakten. Die Nettostichprobe umfasste danach 6.265 geeignete Teilnehmer (ohne verzogene oder verstorbene Probanden), von denen 4.308 Personen (2.192 Frauen) zwischen 1997 und 2001 an der Baseline SHIP-START-0 teilnahmen.

Zwischen 2008 und 2012 erfolgte anschließend das 11-Jahres-Follow-up (SHIP-START-2) mit der Untersuchung von 2.333 Probanden. Von 2014 bis 2016 wurde die dritte Nachuntersuchung (SHIP-START-3, 17-Jahres-Follow-up) durchgeführt, an der 1.718 Probanden teilnahmen.

Alle Teilnehmer von SHIP-START-0 wurden dabei zu allen Follow-up-Terminen erneut eingeladen und unterzogen sich grundlegenden medizinischen Untersuchungen. Zusätzlich wurden alle Teilnehmer von SHIP-START-2 und SHIP-START-3 gebeten, an einer Ganzkörper-MRT (Magnetresonanztomographie) -Untersuchung teilzunehmen <sup>27</sup>. Insgesamt konnte somit von 1.163 Probanden aus SHIP-START-2 und von 868 Probanden aus SHIP-START-3 ein MRT erstellt werden, sodass in etwa 50 % der gefragten Probanden für die vorliegende MRT-Studie in Frage kamen und sich freiwillig zur Teilnahme bereit erklärten. Alle Probanden wurden schriftlich über die Studie aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald genehmigt (Nr. BB 131/17).

## 2.2. Interview und klinische Untersuchung

Es erfolgte die Erhebung einer individuellen Anamnese eines jeden Probanden sowie die Erfassung soziodemografischer Faktoren mittels standardisierter Fragebögen. Die anschließenden, computergestützten Interviews erfolgten jeweils durch geschulte, zertifizierte Interviewer.

Die somatometrischen Daten wie Größe und Gewicht wurden durch das Studienpersonal erhoben und später zur Berechnung des BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) verwendet.

## 2.3. MRT-Untersuchung

Nach bereits im Vorfeld durchgeführter, SHIP-interner Qualitätskontrolle und Plausibilitätsprüfung<sup>26</sup>, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie zudem der Ausschluss einzelner Probanden mit studienrelevanten Grund- und Vorerkrankungen (z.B. Z.n. Apoplex, Hirntumor, Parkinson, Epilepsie). Des Weiteren wurden MRT-Datensätze schlechter technischer Qualität (z.B. schwere Bewegungsartefakte) verworfen, sodass noch für 607 Probanden MRT-Längsschnittdaten in SHIP-START-2 und SHIP-START-3 verfügbar waren. Abschließend mussten einige Probanden ausgeschlossen werden, bei denen zum Beispiel nur ein Datensatz MRT-Bilder vorlag, sodass sich eine endgültige Studienstichprobe von  $n = 502$  Personen ergab (Alter 31-87, Durchschnittsalter SHIP-START-2 55,3/ SHIP-START-3 60,2, Durchschnitts-BMI SHIP-START-2 27,4/ SHIP-START-3 27,6).

*Tabelle 1* gibt einen Überblick über die demografischen Daten der Studienkohorte zu den beiden Studienzeitpunkten.

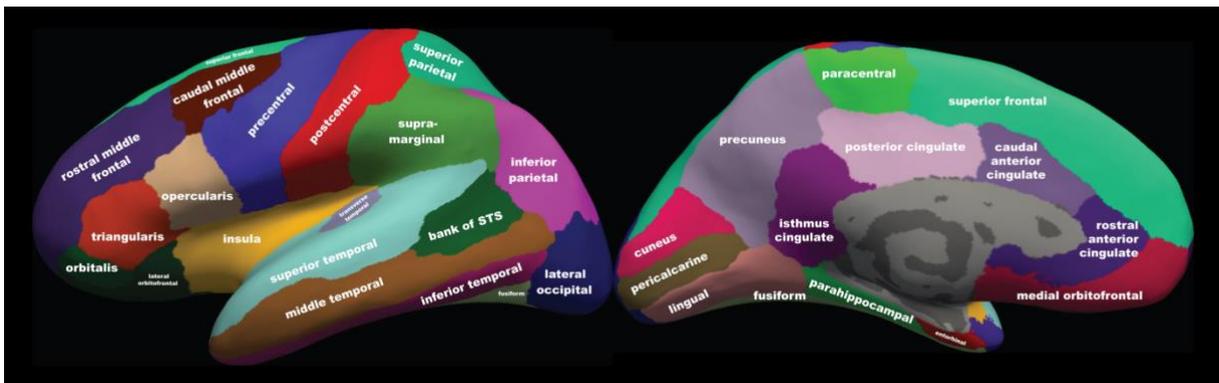
Alle MRT-Bilder wurden unter Verwendung eines 1,5-T-Scanners (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) angefertigt. Zur Darstellung wurde eine T<sub>1</sub>-gewichtete MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo) verwendet. Die anatomischen T<sub>1</sub>-gewichteten Bilder wurden mit einem dreidimensionalen axialen, multiplanaren Rekonstruktions-MRT mit folgenden Sequenzparametern aufgenommen: 1900 ms Repetitionszeit, 3,4 ms Echozeit, Flipwinkel = 15 und eine Voxelgröße von  $1,0 \times 1,0 \times 1,0 \text{ mm}^3$ . Die Dauer des in dieser Studie durchgeführten Schädel-MRT-Protokolls betrug 3:38 min

<sup>28</sup>.

## 2.4. MRT-Segmentierung

Die Analyse der hier vorliegenden T<sub>1</sub>-gewichteten MRT-Aufnahmen erfolgte mithilfe der FreeSurfer Image Analysis Suite (FreeSurfer Version 6.0.0, 2017; <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), einer Software zur Analyse struktureller MRT-Aufnahmen, welche eine automatische Segmentierung des Gehirns und Parzellierung der Hirnrinde vornimmt. FreeSurfer ermöglicht die Berechnung der globalen und regionalen kortikalen Dicke sowie Volumina kortikaler und subkortikaler Hirnstrukturen<sup>29,30</sup>. Strukturelle Hirnveränderungen können dadurch erfasst und verglichen werden. FreeSurfer liefert zudem auch eine Schätzung des gesamten intrakraniellen Volumens (ICV) basierend auf linearen Transformationen in den MNI305-Raum<sup>29</sup>.

Abbildung 1 Beispiel einer cerebralen Parzellierung in FreeSurfer



## 2.5. Präfrontale Zielregionen

Für die Untersuchung möglicher struktureller Hirnveränderungen wurden zuvor zwei Kernregionen festgelegt – der orbitofrontale Kortex (OFC) sowie der anteriore und cinguläre mediale präfrontale Kortex (AC-MPFC). Zusätzlich erfolgte zudem eine Analyse des gesamten Hirns.

Diese beiden Regionen wurden in FreeSurfer mithilfe eines neuartigen Kartierungssystems definiert. Die hier verwendete Parzellierung beruht auf dem Hirnatlas von Glasser et al.<sup>31</sup>. Dieser umfasst 180 Hirnregionen pro Hemisphäre, die aufgrund unterschiedlicher Zytoarchitekturmerkmale, aber auch mithilfe aufgabenbezogener funktioneller MRT (fMRT)-Untersuchungen sowie Unterschieden in der funktionellen Konnektivität von Gehirnen

definiert wurden. Frühere Hirnatlanten verwendeten bisher nur neurobiologische Eigenschaften zur Kartierung unterschiedlicher Hirnareale. Glasser et al. kombinierte o.g. Parameter, sodass eine ganzheitlichere Parzellierung möglich ist.

Basierend auf diesem Atlas wurden die beiden Zielregionen in dieser Studie definiert.

Die erste Kernregion ist der orbitale und polare Teil des frontalen Cortex (OPFC), der im weiteren Verlauf als OFC bezeichnet wird. Dieser besteht wiederum aus 11 Unterregionen. *Tabelle 2* gibt einen Überblick über diese 11 Unterregionen des OFC.

Es wird angenommen, dass der OFC Teil eines größeren, funktionellen Netzwerks ist, das sowohl den OFC als auch den medialen präfrontalen Kortex und den anterioren cingulären Kortex umfasst <sup>32</sup>. Daher wurde in dieser Arbeit sowohl der anteriore cinguläre als auch der mediale präfrontale Kortex (AC-MPFC) bei der Untersuchung berücksichtigt. Dieser besteht, basierend auf Glasser et al., aus 15 Unterregionen. *Tabelle 3* gibt einen Überblick über diese Unterregionen.

Für beide Zielregionen wurden jeweils die mittlere kortikale Dicke, das Gesamtvolumen der einzelnen Region sowie deren Ausdehnung berechnet.

Die Analysen der Zielregionen erfolgte jeweils für die linke und rechte Hemisphäre separat. Darüber hinaus erfolgte die Untersuchung der mittleren kortikalen Dicken sowie der Volumina und der Gesamtausdehnung für die gesamte linke und rechte Hemisphäre.

Nach Abschluss der Analysen durch FreeSurfer wurde eine Qualitätskontrolle aller volumetrischen Messungen durchgeführt. Dabei wurden alle Messungen ausgeschlossen, die mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert der gesamten Stichprobe entfernt waren, nachdem sie für Alter, Geschlecht und intrakranielles Volumen (ICV) angepasst wurden (n = 10).

Die Variablen für mittlere kortikale Dicke, Volumen und Ausdehnung des OFC und AC-MPFC der linken und rechten Hemisphäre (linke und rechte Hemisphäre jeweils separat in SHIP-START-2 und SHIP-START-3) wurden wie folgt berechnet:

Volumen und Oberfläche von OFC und AC-MPFC wurden als Summe des Volumens oder der Fläche der eingeschlossenen Strukturen definiert. Die mittlere kortikale Dicke wurde als flächengewichtete Summe gemäß den eingeschlossenen Strukturen berechnet.

$$\sum_{i=1}^n \frac{area(i)}{area(total)} * thickness(i)$$

In einer zusätzlichen statistischen Qualitätskontrolle wurden zudem alle Teilnehmer ausgeschlossen, deren volumetrische Werte außerhalb einer Drei-Standardabweichungsgrenze in jedem der  $n = 24$  Parameter lagen.

Daraus ergibt sich endgültig ein vollständiger Datensatz für Analysen von  $n = 502$  Teilnehmern.

## 2.6. Genetische Daten

Die Genotypisierung der SHIP-Teilnehmer erfolgte mit dem Human SNP Array 6,0 (Affymetrix, Santa Clara, Kalifornien, SNP = Single Nucleotide Polymorphism). Die Gesamteffizienz der Genotypisierung betrug hierbei 98,55 %. Die Imputation von Genotypen in der SHIP-Kohorte wurde mit der Software IMPUTE v2.2.2 gegen das Referenzpanel 1000 Genomes (v1.3, Build 37) unter Verwendung von 869.224 genotypisierten SNPs durchgeführt. Einzelheiten zur Imputation und Qualitätskontrolle (QC) für die SHIP-Probe siehe Teumer et al. <sup>33</sup>. Die Berechnung des genetischen Risikoprofils basierend auf den zusammenfassenden Ergebnissen der BMI GWAS von Locke et al. <sup>15</sup> wurde mit der Software PLINK vorgenommen <sup>34</sup>. Dafür wurden die SNP-Informationen, einschließlich p-Werte und Betas, verwendet <sup>34</sup>. Um polygene Effekte aufgrund unabhängiger SNPs im Kopplungsgleichgewicht zu identifizieren, wurden die SNPs im Vorfeld basierend auf Varianzinflation und einer paarweisen R<sup>2</sup>-Schwelle von 0,1 gefiltert. Dabei wurde ein SNP-Fenster von 50 SNPs, die 5 SNPs bei jedem Schritt verschieben, gewählt. SNPs auf den Chromosomen X und Y, mitochondriale SNPs und SNPs mit geringer Allelfrequenz  $< 0,01$  sowie Genotypfehlrate  $> 0,05$  und einer Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ( $p < 0,001$ ) wurden ausgeschlossen. Der polygene Risiko-Score (PRS) für jeden Probanden wurde nur basierend auf SNPs mit einem p-Wert  $p \leq 0,05$  im BMI GWAS berechnet, um nur BMI-relevante Signale zu erfassen und Mehrfachtests zu vermeiden. Für jeden SNP wurde die Anzahl der Risikovarianten (0–2) bei einzelnen Trägern mit der Effektstärke für die jeweilige Variante aus den GWAS-Ergebnissen multipliziert.

## 2.7. Statistische Analysen

Beschreibende Informationen zu den Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen für metrische Variablen angegeben. Gruppenunterschiede zwischen SHIP-START-2 und SHIP-START-3 wurden mittels T-Tests (kontinuierliche Daten) auf statistische Signifikanz getestet, wobei ein p-Wert von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde.

Mehrere lineare Regressionsmodelle wurden durchgeführt, um die Assoziation zwischen Hirnstrukturen, BMI und genetischer Prädisposition für BMI zu bewerten.

Dabei wurden fünf verschiedene Hypothesen getestet:

1. Der BMI bei SHIP-START-2 (Baseline-BMI) zeigt, in einer Querschnittsanalyse, eine Assoziation mit Hirnvariablen in SHIP-START-2:

Es wurde für jeden der 18 Hirn-Outcomes bei SHIP-START-2 (Brain\_S2) ein lineares Regressionsmodell mit entsprechender Adjustierung für das Alter zum Messzeitpunkt SHIP-START-2 (Alter\_S2), Geschlecht, Geschlecht\*Alter-Interaktionsterm und intrakranielles Volumen bei SHIP-START-2 (icv\_S2) angepasst.

Der Prädiktor von Interesse war hierbei der BMI bei SHIP-START-2 (BMI\_S2).

$$\text{Hirn\_S2} \sim \text{BMI\_S2} + \text{icv\_S2} + \text{Alter\_S2} + \text{Geschlecht} + \text{Alter\_S2} * \text{Geschlecht}$$

2. Der Baseline-BMI bei SHIP-START-2 sagt eine Hirnatrophie in SHIP-START-3 (Follow-up) voraus:

Für jeden der 18 Hirn-Outcomes bei SHIP-START-3 (Brain\_S3) wurde ein lineares Regressionsmodell an das damalige Alter bei SHIP-START-2 (Alter\_S2), Geschlecht, Interaktionszeitraum Alter\*Geschlecht, Nachbeobachtungszeit zwischen SHIP-START-2 und SHIP-START-3 (fup\_time), Hirnparameter bei SHIP-START-2 (Brain\_S2) sowie das intrakranielle Volumen bei SHIP-START-2 (icv\_S2) adjustiert.

Der Prädiktor von Interesse war hier der BMI bei SHIP-START-2 (BMI\_S2).

$$\text{Brain\_S3} \sim \text{BMI\_S2} + \text{Brain\_S2} + \text{icv\_S2} + \text{age\_S2} + \text{sex} + \text{age\_S2} * \text{sex} + \text{fup\_time}$$

3. Strukturelle Hirnparameter bei SHIP-START-2 sagen den BMI bei SHIP-START-3 voraus:

Ein lineares Regressionsmodell für den BMI wurde für die gleichen Kovarianten wie in Hypothese 2 angepasst.

Die Prädiktoren waren diesmal die 18 Hirnvariablen in SHIP-START-2.

$$BMI\_S3 \sim Brain\_S2 + BMI\_S2 + icv\_S2 + age\_S2 + sex + age\_S2 * sex + fup\_time$$

4. Der PRS für BMI sagt eine Hirnatrophie in SHIP-START-3 voraus:

Für jeden der 18 untersuchten Hirnparameter wurden die linearen Regressionsmodelle so angepasst, dass die Kovarianten denen der zweiten Hypothese entsprechen, einschließlich der PRS für den BMI als Prädiktor von Interesse. Die Analysen wurden mit und ohne zusätzliche Anpassung für den BMI berechnet.

$$Brain\_S3 \sim PRS + Brain\_S2 + icv\_S2 + age\_S2 + sex + age\_S2 * sex + fup\_time (+BMI\_S2)$$

5. Kombiniertes Effekt einer Interaktion von Hirnparametern und dem PRS für BMI auf den gemessenen BMI:

Ein lineares Regressionsmodell für den BMI bei SHIP-START-2 wurde angepasst an Alter\_s2, Geschlecht, ihre Interaktion und Nachbeobachtungszeit.

Der Prädiktor von Interesse war der Interaktionsterm zwischen den 18 Hirnmodellen in SHIP-START-2 und dem PRS für den BMI.

$$BMI\_S2 \sim Brain\_S2 * PRS + Brain\_S2 + PRS + icv\_S2 + age\_S2 + sex + age\_S2 * sex + fup\_time$$

In allen Analysen wurde das Alter, basierend auf Harrell et al. <sup>35</sup>, nichtlinear als eingeschränkte kubische Spline mit vier Knoten behandelt.

In allen multiplen Regressionsmodellen wurden robuste Varianzschätzungen verwendet. Alle Analysen wurden mit STATA 14 durchgeführt.

Das Ziel dieser Analysen war es, die Anzahl der Tests zu reduzieren, indem die gegebenen Informationen zu ganzen Hemisphärenparametern kombiniert wurden. Mehrere Regressionsmodelle für das gesamte Gehirn, OFC und AC-MPFC (links, rechts; kortikale

Dicke, Volumen, Oberfläche) wurden durchgeführt, was zu  $n = 18$  Modellen führte. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der kortikalen Dicke. Zusätzliche Analysen wurden bezüglich der Volumina und Oberflächenausdehnungen durchgeführt. Da die Werte für beide Hemisphären hochgradig miteinander korrelierten ( $r = 0,84-0,99$ ), wurde für  $n = 3$  Tests in jeder Unteranalyse korrigiert – einen Test für jede anatomische Struktur (Gesamthirn, OFC und AC-MPFC), ( $p_{\text{korrigiert}} = 0,017$ ).

### 3. Ergebnisse

*Tabelle 1* fasst die klinischen Merkmale der Studienteilnehmer in den Baseline- (SHIP-START-2) und Follow-up- (SHIP-START-3) Stichproben mit verfügbaren MRT-Längsschnittdaten des Gehirns zum Zeitpunkt der Messung zusammen. Die Probanden zeigten bei SHIP-START-3 im Vergleich zu SHIP-START-2 eine signifikante Atrophie der globalen MRT-Merkmale des Gehirns. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im BMI zwischen SHIP-START-2 und SHIP-START-3.

1. Zuerst wurde der Querschnittseffekt des BMI auf Hirnparameter sowohl in SHIP-START-2 als auch SHIP-START-3 getestet. Insbesondere für den präfrontalen Kortex zeigte der BMI einen starken negativen Zusammenhang (*siehe Tabelle 4*).
2. Danach wurde die Wirkung des Baseline-BMI bei SHIP-START-2 auf Hirnparameter bei SHIP-START-3 im Längsschnitt (*siehe Tabelle 5*) bewertet. Dabei ergab sich kein signifikanter Effekt des BMI auf die graue Substanz der festgelegten Hirnparameter in Bezug auf das gesamte Gehirn. Bezüglich der vorher festgelegten Zielregionen (OFC und AC-MPFC) war jedoch der BMI bei SHIP-START-2 mit einer reduzierten mittleren kortikalen Dicke und einem verringerten Volumen der grauen Substanz des OFC assoziiert. Zudem zeigte sich eine reduzierte mittlere kortikale Dicke des AC-MPFC. Diese Effekte wurden im OFC beidseits und für die rechte Hemisphäre im AC-MPFC gefunden (*siehe Tabelle 5 und Abbildung 2, 3, 4*). Die Oberflächenausdehnung bei SHIP-START-3 war nicht signifikant mit dem BMI bei SHIP-START-2 assoziiert.
3. In einem nächsten Schritt wurde die Wirkung von Baseline-Hirnparametern bei SHIP-START-2 auf den Follow-up-BMI bei SHIP-START-3 getestet. Kein Hirnparameter in SHIP-START-2 zeigte eine signifikante Wirkung auf den BMI in SHIP-START-3 (*siehe Tabelle 6*).
4. Anschließend wurde die Wirkung der PRS für den BMI auf longitudinale Hirnveränderungen zu beiden Zeitpunkten bewertet. Die PRS für den BMI zeigten keine signifikante Wirkung auf die getesteten Hirnstrukturen, unabhängig von der zusätzlichen Anpassung für den BMI (*siehe Tabelle 7*).

5. In einem letzten Schritt wurde die Querschnittsinteraktion zwischen den PRS für den BMI und Hirnparametern auf den gemessenen BMI in SHIP-START-2 evaluiert. Es konnte keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Hirnparametern und PRS für den BMI auf den gemessenen BMI in SHIP-START-2 beobachtet werden (*siehe Tabelle 8*).

## 4. Diskussion

Ein möglicher Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition einer Adipositaserkrankung, erhöhten BMI-Werten sowie globalen wie auch regionalen Hirnatrophiemustern war bereits Gegenstand einer Vielzahl von Studien <sup>36</sup>.

Die vorliegende Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag diese früheren Ergebnisse unter Verwendung eines Querschnitts- und Längsschnittstudiendesigns zu replizieren und zu erweitern.

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

### 4.1. Einfluss von BMI auf Hirnparameter

Der negative Effekt erhöhter Body-Mass-Indices auf strukturelle Hirnveränderungen konnte bereits in zahlreichen Arbeiten <sup>19–24,36–38</sup> gezeigt werden. Obwohl in aktuellen Studien ein geringeres globales Hirnvolumen bei Personen mit erhöhtem BMI im Vergleich zu nicht-fettleibigen Personen beobachtet werden konnte, sind die Forschungsergebnisse bezüglich der betroffenen Hirnregionen heterogen.

Es konnten jedoch insbesondere strukturelle Veränderungen der grauen Substanz in Regionen der Impuls- und Belohnungszentren wie dem postzentralen Gyrus, dem Striatum, dem frontalen Operculum, dem Putamen und dem mittleren frontalen Gyrus identifiziert werden <sup>22,24,39</sup>. Neben großangelegten Metaanalysen, untersuchte auch die bereits im zugrundeliegenden Paper diskutierte Studie der Arbeitsgruppe Opel et al. den volumetrischen Einfluss erhöhter BMI-Werte auf unterschiedliche Hirnstrukturen <sup>25</sup>. Hier konnten ebenfalls große strukturelle Veränderungen u.a. im Bereich des medialen präfrontalen Gyrus sowie in den medialen und orbitalen Anteilen des Gyrus frontalis superior gefunden werden <sup>25</sup>. Diese Beobachtungen wurden allerdings ausschließlich im Querschnitt gemacht.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Zielregionen basieren auf den Ergebnissen von Opel et al. und können diese sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt bestätigen.

Beide untersuchten Regionen – OFC und AC-MPFC – stehen in einem sehr engen funktionellen Zusammenhang zueinander – wobei insbesondere der OFC bei der Impulskontrolle <sup>40,41</sup>, der Belohnung <sup>42,43</sup> sowie der Verarbeitung visueller <sup>44</sup> und geschmacklicher <sup>45</sup> Lebensmittelreize

eine entscheidende Rolle spielt. Der AC-MPFC hingegen ist eine funktionell sehr vielschichtige Region, die eine elementare Rolle bei der Gefühlsverarbeitung innehat <sup>46</sup>. Zudem unterhält der AC-MPFC Verbindungen zu Hirnregionen, die kognitive, sensorische und auch motorische Funktionen ausüben <sup>46</sup>. Beide Areale sind somit essentiell für verschiedene kognitive Funktionen wie das Lernen, die Gedächtnisfunktion sowie die Entscheidungsfindung <sup>47</sup>.

Die Ergebnisse dieser Studie, insbesondere der Zielregionen OFC und AF-MPFC, unterstützen die Entdeckungen anderer Studien zu zuvor beschriebenen, volumetrischen Veränderungen der grauen Substanz in genau diesen Hirnarealen in Verbindung mit erhöhten BMI-Werten. Obwohl eine globale Hirnatrophie in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden konnte, sprechen die Ergebnisse für eine Schlüsselrolle des OFC sowie des AC-MPFC bei der Entwicklung einer Adipositas und deren negative Auswirkungen auf die Hirnmorphologie, aber vor allem auch auf dessen kognitive Funktionen.

Multiple Studien konnten bereits zeigen, dass Adipositas mit einer Einschränkung kognitiver Funktionen im Alter einhergeht <sup>48-50</sup>. Ob Adipositas dabei ausschließlich ein Risikofaktor für die Entstehung anderer, dem kognitiven Verfall zugrundeliegender Erkrankungen darstellt, oder ein Symptom dieser ist, bleibt bislang ungeklärt.

## **4.2. Einfluss von Hirnparametern auf BMI**

Der BMI wird häufig als Hilfsmittel zur Vorhersage unterschiedlichster Erkrankungen, wie zum Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen <sup>51</sup>, Alzheimer <sup>52</sup>, aber auch zur Prognose der allgemeinen Mortalität <sup>53</sup>, genutzt.

Opel et al. <sup>25</sup> konnte zeigen, dass die individuelle Hirnmorphologie als Marker bildgebender Verfahren als Prädiktor genutzt werden kann, um ein zukünftiges Adipositasleiden für den Einzelnen vorherzusagen. Dieser Effekt von strukturellen Hirnparametern auf den BMI konnte in dieser Studie nicht repliziert werden. Eine individualisierte Vorhersage zukünftiger BMI-Werte auf Basis einzelner Hirnparameter ist auf Grundlage dieser Arbeit daher nicht möglich. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die durch genomweite Assoziationsstudien identifizierten Risikovarianten bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Zudem kann die Insignifikanz der Ergebnisse auch in der relativ kurzen Zeitspanne zwischen den beiden Messpunkten begründet sein.

### 4.3. Einfluss polygener Adipositas auf Hirnparameter

Genetische Faktoren spielen bei der Gewichtsregulation eine entscheidende Rolle. Mithilfe von genomweiten Assoziationsstudien konnten bisher über 100 BMI-assozierte Gene identifiziert werden<sup>15,16</sup>. Mutationen innerhalb dieser Gene können einen Effekt auf das Körpergewicht haben, wobei jede einzelne Variante hier jeweils nur einen kleinen Einfluss ausübt. Locke et al.<sup>15</sup> konnte anhand einer Stichprobe von 8.164 Personen europäischer Abstammung zeigen, dass die kombinierte Wirkungen der Haupt-Einzelnukleotid-Polymorphismen an den 2015 identifizierten 97 BMI-assozierten Loci eine durchschnittliche Zunahme von 0,1 BMI-Einheiten ( $\text{kg/m}^2$ ) pro BMI-erhöhendem Allel bedeutete. Dies entspricht einem Mehrgewicht von durchschnittlich 260 bis 320 g für eine Person mit einer Körpergröße zwischen 160 und 180 cm. Bei 145 Probanden mit der höchsten Anzahl BMI-erhöhender Allele ( $> 104$ ) konnte zudem gezeigt werden, dass der BMI durchschnittlich um  $1,8 \text{ kg/m}^2$  höher war als bei denjenigen mit einer durchschnittlichen Anzahl BMI-erhöhender Allele. Dies entspricht wiederum einem Mehrgewicht von 4,6 bis 5,8 kg für eine Person mit einer Körpergröße zwischen 160 und 180 cm<sup>15</sup>. Allerdings sind diese Genvarianten selten und interindividuell sehr unterschiedlich in ihrer Ausprägung, sodass die zunehmende Prävalenz übergewichtiger Menschen damit nur bedingt erklärbar scheint und epigenetische Faktoren als Einflussgröße zumindest denkbar sind<sup>54-56</sup>.

Da jedoch viele der BMI-assozierten Genvarianten im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden konnten, sind BMI-assozierte Hirnveränderungen aktuell Gegenstand vieler Studien<sup>24,36,57</sup>. Auch Opel et al. konnte einen Zusammenhang zwischen polygener Adipositas und strukturellen Hirnveränderungen darstellen<sup>25</sup>.

Die Berechnungen der vorliegenden Arbeit hingegen zeigen diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen der Hirnmorphologie. Die Unterschiede könnten in dem unterschiedlichen demografischen Hintergrund der Kohorte begründet sein, wie beispielsweise der unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsverteilungen innerhalb der untersuchten Personengruppen. Darüber hinaus könnten Komorbiditäten bei jedem Individuum zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, indem möglicherweise die Wirkung von polygener Adipositas auf die Hirnmorphologie maskiert wird.

Eine weitere potenzielle Abweichungsquelle stellt die Verwendung klinisch erhobener, somatometrischer Merkmale (Größe, Gewicht) dar, die in vorausgegangen Studien hauptsächlich durch Selbstauskunft der Probanden erhoben wurden.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse stellen dabei einen direkten genetischen Einfluss einer Adipositas auf die Hirnstruktur in Frage und unterstützen das Konzept einer multifaktoriellen Genese einer Adipositas. Adipositas könnte das Ergebnis aus polygener Basis im Zusammenspiel mit epigenetischen Faktoren wie geringer körperlicher Aktivität, pathologischem Essverhalten oder anderen Umwelteinflüssen sein.

#### **4.4. Pathophysiologisches Modell**

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine Korrelation von erhöhten BMI-Werten und Hirnatrophie bestimmter Hirnregionen hin.

Basierend auf den vorliegenden Daten ist ein direkter genetischer Einfluss erhöhter Body-Mass-Indices auf die Hirnmorphologie jedoch ungewiss.

Ein direkter Einfluss des BMI auf strukturelle Alterationen des Hirns scheint allerdings möglich.

Vorausgehende Studien konnten dabei nicht nur einen negativen Zusammenhang zwischen erhöhten BMI-Werten und strukturellen Hirnparametern darstellen. Eine Vielzahl von Studien zu Anorexia nervosa, einer Erkrankung, bei der es durch eine verminderte Nahrungsaufnahme zu einer selbst herbeigeführten Gewichtsabnahme kommt, konnten ebenfalls Anzeichen einer Hirnatrophie nachweisen<sup>58-62</sup>. Innerhalb dieser Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die durch niedrige BMI-Werte ( $< 18 \text{ kg/m}^2$ ) hervorgerufenen strukturellen Veränderungen in ähnlichen Hirnregionen auftreten wie bei erhöhten BMI-Werten<sup>60-63</sup>. Jedoch ist die Forschungslage hier ähnlich heterogen.

Nach überstandener Erkrankung, richtiger Ernährung und konsekutiver Gewichtszunahme erholte sich das Gehirn dieser Patienten jedoch wieder<sup>64,65</sup>.

Vor dem Hintergrund dieser Forschungsergebnisse und den in dieser Arbeit gefundenen Resultaten wäre ein Mediationseffekt von Ernährung auf BMI-Varianzen und Hirnatrophie denkbar.

Eine Studie mit adipösen Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, welche mit einer anschließenden Gewichtsreduktion und physiologischer Ernährungsweise einherging, zeigte ähnliche Effekte: Durch Gewichtsabnahme und Reduzierung des Körperfettanteils konnte die Integrität der grauen und weißen Substanz wiederhergestellt werden<sup>66-69</sup>. Zudem konnte die neuronale Aktivität der Betroffenen verbessert werden<sup>70</sup>.

Adipositas ist nicht nur mit einer volumetrischen Abnahme der Hirnmasse verbunden, sondern kann auch zu kognitiven sowie psychischen Beeinträchtigungen führen. Es konnte gezeigt werden, dass psychische Störungen wie Angst und Depression mit erhöhten BMI-Werten bei Kindern einhergehen <sup>71,72</sup>. Auch bei Erwachsenen können erhöhte BMI-Werte mit Depressionen assoziiert sein <sup>73,74</sup>. Robinson et al. konnte zusätzlich Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen in Bereichen der belohnungsbezogenen Entscheidungsfindung und Impulsivität sowie eine allgemeine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen nachweisen <sup>75</sup>. Benito-Lèon et al. wies zudem nach, dass adipöse Probanden in Tests zur Quantifizierung der verbalen Fähigkeiten sowie der Gedächtnisfunktion und der psychomotorischen Reaktionsgeschwindigkeit schlechter abschnitten als ihre normal-/übergewichtigen Altersgenossen <sup>76</sup>.

Warum Adipositas die Kognition beeinträchtigen könnte, ist bisher weiterhin unklar. Auch, ob überhaupt ein pathologischer BMI für eine ernährungsbedingte, kognitive Beeinträchtigung notwendig ist, bleibt fraglich.

Da ein erhöhtes Körpergewicht höchstwahrscheinlich auch auf spezifischen Ernährungsmustern beruht, ist es von entscheidender Bedeutung zu berücksichtigen, wie sich Nahrung unabhängig von BMI-Werten auf die kognitiven Leistungen eines Menschen auswirkt.

Es gibt Hinweise darauf, dass Nahrung mit einem hohen Fettanteil bestimmte kognitive Bereiche beeinträchtigen kann <sup>77,78</sup>. Auf der anderen Seite konnte nachgewiesen werden, dass die Zufuhr gesunder Nahrungsmittel die Kognition verbessert <sup>79</sup>. Zudem konnte auch gezeigt werden, dass eine eher westliche Ernährung, unabhängig vom BMI, auch zu strukturellen Hirnveränderungen führen kann. So konnte Jacka et al. eine Verringerung des Hippocampusvolumens durch ungesunde, unausgewogene Ernährung beobachten <sup>80</sup>. Eine vermehrte Aufnahme von rotem Fleisch, verarbeiteten und frittierten Lebensmitteln sowie eine geringe Aufnahme von Vollkornprodukten wie Brot führt außerdem zu erhöhten Plasmawerten entzündungsfördernder Stoffe wie C-reaktivem Protein (CRP) <sup>81,82</sup>. Die Aufnahme von Fisch, grünem Gemüse und Obst ist wiederum mit niedrigen Werten proinflammatorischer Stoffe verbunden <sup>82-84</sup>.

Auch Morys et al. untersuchte kognitive Adipositas-Effekte und stellte fest, dass erhöhte BMI-Werte, ein schlechtes Taillen-Hüft-Verhältnis sowie ein erhöhter Körperfettanteil ebenfalls mit hohen C-reaktiven Proteinwerten, Bluthochdruck und Diabetes einhergingen <sup>85</sup>. Sowohl hohe Plasmawerte dieser proinflammatorischer Substanzen als auch hohe BMI-Werte

stehen wiederum jeweils mit einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen in Verbindung – insbesondere der Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses<sup>86,87</sup>.

## 5. Limitationen

Die zugrundeliegende Studie hat einige Limitationen, die bei zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden sollten.

Durch die diversen Ausschlusskriterien bei der Auswahl der MRT-Datensätze kann es zu einer möglichen Auswahlverzerrungen und somit zur Verzerrung der Patientenkohorte gekommen sein.

Auch die Anforderung an die Patientengruppe zu beiden Messzeitpunkten MRT-Untersuchungen durchführen zu lassen, könnte zu einer Nichtteilnahme und damit zu einem möglichen Selektionsbias geführt haben.

Außerdem wurden untergewichtige Teilnehmer nicht aus der Stichprobe ausgeschlossen, was zu einer eventuellen Interpretationsverzerrung geführt hat, da angenommen wird, BMI verhält sich umgekehrt linear zum Hirnvolumen.

Hinzukommend war die Studienkohorte bezüglich ihrer interindividuellen Charakteristika (Alter, Geschlecht, BMI) sehr heterogen, was sinnvoll ist, um möglichst allgemeingültige Ergebnisse zu sammeln. Um jedoch die komplexe Genese struktureller Hirnveränderungen zu untersuchen und die Generalisierbarkeit der Daten zu verbessern, wäre eine homogenere Studienkohorte geeigneter. So könnte zudem die Zahl potenzieller Einflussfaktoren reduziert werden.

Demgegenüber schloss SHIP trotzdem ausschließlich Kaukasier in die Studie ein, was die Übertragbarkeit der Studie zwar verringert, aber die potenzielle Bedeutungslosigkeit genetischer Effekte unterstreicht.

Die Zeitspanne zwischen den Messzeitpunkten und die moderate Stichprobengröße können aufgrund geringerer statistischer Power ebenfalls die Aussagekraft der Studie beeinflussen, was insbesondere nicht signifikante Ergebnisse der Interaktionsanalyse erklären kann. Darüber hinaus könnten mögliche Gründe für diese Nullergebnisse, insbesondere in Bezug auf die genetischen Insignifikanzen, in der Verwendung eines zu schwachen polygenen Risiko-Scores (PRS) liegen. Die Studiendaten basieren auf einem älteren PRS. Für die weitere Untersuchung ist eine hochleistungsfähige polygene Score-Studie oder eine Zwillingsstudie erforderlich. Auch funktionelle, kognitive und affektive Daten wurden nicht eingeschlossen.

## 6. Zusammenfassung

Da die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas weiterhin ansteigt, wird die Prävention sowie die Behandlung von Adipositas und ihren Folgeerkrankungen in Zukunft eine entscheidende Rolle in der Medizin spielen.

Um jedoch passende Präventionsstrategien und Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, ist es von großer Bedeutung, die pathophysiologischen Grundlagen dieser Volkskrankheit zu erforschen.

Da die Prävalenz erst in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist, gibt es bislang nur wenige Langzeitstudien zu Adipositas und ihrem Effekt auf Hirnparameter.

Die vorliegende Studie verwendet jedoch einen Versuchsaufbau, der es ermöglicht strukturelle Adipositaseffekte des Gehirns über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,9 Jahren zu dokumentieren. Gleichzeitig ermöglicht diese Arbeit die Beobachtung langfristiger Auswirkungen polygener Adipositas auf die graue Substanz.

Nach standardisierter Erhebung somatometrischer Daten von 502 Probanden, erfolgte die Durchführung von ebenfalls standardisierten MRT-Untersuchungen des Hirns an zwei Messzeitpunkten, jeweils unter den gleichen Bedingungen. Daraufhin erfolgte die statistische Auswertung dieser Daten unter Verwendung einer Zielregion- sowie Globalanalyse. Eine mögliche altersbedingte Verzerrung wurde durch die Adjustierung an das Alter verhindert. Es konnten strukturelle Unterschiede der grauen Substanz des Gehirns dokumentiert und bestätigt sowie eine mögliche Verbindung zwischen hohen BMI-Werten und einer konsekutiven Hirnatrophie formuliert werden.

Die Ergebnisse liefern erste Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang struktureller Adipositas-Effekte auf das Gehirn.

Im Zuge dieser Arbeit wurde herausgefunden, dass hauptsächlich die kortikale Dicke sowie das Volumen des OFC und des AC-MPFC durch einen höheren Ausgangs-BMI-Wert negativ beeinflusst werden. Allerdings ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen genetisch bedingter BMI-Erhöhung und Hirnatrophie.

Eine Vielzahl von unterschiedlichen Mechanismen könnten dabei eine mögliche Rolle bei der Entstehung einer Hirnatrophie bei adipösen Personen spielen. Um diese besser zu verstehen, sind weitere Studien notwendig und aufgrund der hohen Prävalenzen sicher auch von medizinischem, aber auch wirtschaftlichem Interesse.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AC-MPFC *anteriorer cingulärer und medialer präfrontale Kortex*

BMI *Body Mass Index*

CRP *C-reaktives Protein*

fMRT *funktionelle Magnetresonanztomographie*

GWAS *genomweite Assoziationsstudie*

ICV *intrakranielles Volumen*

MP-RAGE *Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo*

mPFC *medialer präfrontaler Kortex*

MRT *Magnetresonanztomographie*

OECD *Organization for Economic Cooperation and Development*

OFC *orbitofrontaler Kortex*

OPFC *orbitaler und polarer frontaler Kortex*

PRS *Polygenic Risk Score*

QC *Qualitätskontrolle*

SHIP *Study of Health in Pomerania*

SNP *Single Nucleotide Polymorphism*

ZNS *Zentrales Nervensystem*

## 8. Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1* Beispiel einer cerebralen Parzellierung in FreeSurfer

<https://bookdown.org/u0243256/tbicc/images/aparc.png> 10.05.2022

## 9. Quellen

1. WHO. *Fact Sheets Overweight and Obesity*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 29 September 2022 (2022).
2. Ng, M. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **384**, 766–781 (2014).
3. Kelly, T., Yang, W., Chen, C.-S., Reynolds, K. & He, J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* **32**, 1431–1437 (2008).
4. Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J. & Alpert, M. A. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol* **46**, 100655 (2021).
5. Yang, T., Zhao, B. & Pei, D. Evaluation of the Association between Obesity Markers and Type 2 Diabetes: A Cohort Study Based on a Physical Examination Population. *J Diabetes Res* **2021**, 6503339 (2021).
6. De Pergola, G. & Silvestris, F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* **2013**, 291546 (2013).
7. Talmor, A. & Dunphy, B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **29**, 498–506 (2015).
8. Leisegang, K., Sengupta, P., Agarwal, A. & Henkel, R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia* **53**, e13617 (2021).
9. Kulkarni, K., Karssiens, T., Kumar, V. & Pandit, H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas* **89**, 22–28 (2016).
10. Avila, C. *et al.* An Overview of Links Between Obesity and Mental Health. *Curr Obes Rep* **4**, 303–310 (2015).
11. Kolotkin, R. L., Meter, K. & Williams, G. R. Quality of life and obesity. *Obes Rev* **2**, 219–229 (2001).
12. WHO. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity>. Accessed 29 September 2022 (2022).
13. OECD. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. (OECD, 2019). doi:10.1787/67450d67-en.

14. Albuquerque, D., Stice, E., Rodríguez-López, R., Manco, L. & Nóbrega, C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics* **290**, 1191–1221 (2015).
15. Locke, A. E. *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* **518**, 197–206 (2015).
16. Yengo, L. *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* **27**, 3641–3649 (2018).
17. Farooqi, I. S. *et al.* Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* **348**, 1085–1095 (2003).
18. Hinney, A., Volckmar, A.-L. & Knoll, N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci* **114**, 147–191 (2013).
19. Hamer, M. & Batty, G. D. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology* **92**, e594–e600 (2019).
20. Janowitz, D. *et al.* Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *Neuroimage* **122**, 149–157 (2015).
21. Gurholt, T. P. *et al.* Population-based body-brain mapping links brain morphology with anthropometrics and body composition. *Transl Psychiatry* **11**, 295 (2021).
22. Pannacciulli, N. *et al.* Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* **31**, 1419–1425 (2006).
23. Chen, E. Y., Eickhoff, S. B., Giovannetti, T. & Smith, D. V. Obesity is associated with reduced orbitofrontal cortex volume: A coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage Clin* **28**, 102420 (2020).
24. García-García, I. *et al.* Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *Int J Obes* **43**, 943–951 (2019).
25. Opel, N. *et al.* Prefrontal gray matter volume mediates genetic risks for obesity. *Mol. Psychiatry* **22**, 703–710 (2017).
26. Völzke, H. *et al.* Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* **40**, 294–307 (2011).
27. Hegenscheid, K. *et al.* Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP study. *Rofo* **181**, 748–759 (2009).

28. Grabe, H. J. *et al.* Alexithymia and brain gray matter volumes in a general population sample. *Hum Brain Mapp* **35**, 5932–5945 (2014).
29. Buckner, R. L. *et al.* A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage* **23**, 724–738 (2004).
30. Fischl, B. & Dale, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97**, 11050–11055 (2000).
31. Glasser, M. F. *et al.* A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* **536**, 171–178 (2016).
32. Kringelbach, M. L. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 691–702 (2005).
33. Teumer, A. *et al.* Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria. *Nat Commun* **10**, 4130 (2019).
34. Purcell, S. *et al.* PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 559–575 (2007).
35. Harrell, F. E. Jr. *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis.* (Springer New York, 2001).
36. Herrmann, M. J., Tesar, A.-K., Beier, J., Berg, M. & Warrings, B. Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies. *Obes Rev* **20**, 464–471 (2019).
37. Dekkers, I. A., Jansen, P. R. & Lamb, H. J. Obesity, Brain Volume, and White Matter Microstructure at MRI: A Cross-sectional UK Biobank Study. *Radiology* **291**, 763–771 (2019).
38. Gómez-Apo, E., Mondragón-Maya, A., Ferrari-Díaz, M. & Silva-Pereyra, J. Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *J Obes* **2021**, 6613385 (2021).
39. Raji, C. A. *et al.* Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp* **31**, 353–364 (2010).
40. Jentsch, J. D. & Taylor, J. R. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* **146**, 373–390 (1999).
41. Roberts, A. C. & Wallis, J. D. Inhibitory control and affective processing in the prefrontal cortex: neuropsychological studies in the common marmoset. *Cereb Cortex* **10**, 252–262 (2000).

42. Oldham, S. *et al.* The anticipation and outcome phases of reward and loss processing: A neuroimaging meta-analysis of the monetary incentive delay task. *Hum. Brain Mapp.* **39**, 3398–3418 (2018).
43. Diekhof, E. K., Kaps, L., Falkai, P. & Gruber, O. The role of the human ventral striatum and the medial orbitofrontal cortex in the representation of reward magnitude - an activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies of passive reward expectancy and outcome processing. *Neuropsychologia* **50**, 1252–1266 (2012).
44. van der Laan, L. N., de Ridder, D. T. D., Viergever, M. A. & Smeets, P. A. M. The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *NeuroImage* **55**, 296–303 (2011).
45. Veldhuizen, M. G. *et al.* Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum. Brain Mapp.* **32**, 2256–2266 (2011).
46. Etkin, A., Egner, T. & Kalisch, R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* **15**, 85–93 (2011).
47. Wikenheiser, A. M. & Schoenbaum, G. Over the river, through the woods: cognitive maps in the hippocampus and orbitofrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* **17**, 513–523 (2016).
48. Dye, L., Boyle, N. B., Champ, C. & Lawton, C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc* **76**, 443–454 (2017).
49. Liu, Z., Yang, H., Chen, S., Cai, J. & Huang, Z. The association between body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and cognitive disorder in older adults. *J Public Health (Oxf)* **41**, 305–312 (2019).
50. Tang, X. *et al.* Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neurosci Biobehav Rev* **130**, 301–313 (2021).
51. Lyall, D. M. *et al.* Association of Body Mass Index With Cardiometabolic Disease in the UK Biobank: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol* **2**, 882–889 (2017).
52. Terzo, S., Amato, A. & Mulè, F. From obesity to Alzheimer’s disease through insulin resistance. *J Diabetes Complications* **35**, 108026 (2021).
53. Sun, Y.-Q. *et al.* Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ* **364**, 11042 (2019).
54. van Dijk, S. J. *et al.* Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)* **39**, 85–97 (2015).

55. Lopomo, A., Burgio, E. & Migliore, L. Epigenetics of Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci* **140**, 151–184 (2016).
56. van Dijk, S. J., Tellam, R. L., Morrison, J. L., Muhlhausler, B. S. & Molloy, P. L. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics* **7**, 66 (2015).
57. Fernández-Andújar, M., Morales-García, E. & García-Casares, N. Obesity and Gray Matter Volume Assessed by Neuroimaging: A Systematic Review. *Brain Sci* **11**, 999 (2021).
58. Titova, O. E., Hjorth, O. C., Schiöth, H. B. & Brooks, S. J. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry* **13**, 110 (2013).
59. Boto, J. *et al.* Evaluating anorexia-related brain atrophy using MP2RAGE-based morphometry. *Eur Radiol* **27**, 5064–5072 (2017).
60. Curzio, O. *et al.* Lower gray matter volumes of frontal lobes and insula in adolescents with anorexia nervosa restricting type: Findings from a Brain Morphometry Study. *Eur Psychiatry* **63**, e27 (2020).
61. Vidal, L., Ortega, M. A., Alvarez-Mon, M. A., Álvarez-Mon, M. & Lahera, G. Volumetric Alterations of the Cerebral Cortex in Eating Disorders. *J Clin Med* **10**, 5480 (2021).
62. Su, T. *et al.* Structural and functional brain alterations in anorexia nervosa: A multimodal meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* **42**, 5154–5169 (2021).
63. Mühlau, M. *et al.* Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* **164**, 1850–1857 (2007).
64. Bernardoni, F. *et al.* Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Neuroimage* **130**, 214–222 (2016).
65. King, J. A. *et al.* Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol. Psychiatry* **77**, 624–632 (2015).
66. Rullmann, M. *et al.* Gastric-bypass surgery induced widespread neural plasticity of the obese human brain. *Neuroimage* **172**, 853–863 (2018).
67. Tuulari, J. J. *et al.* Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel-Based Morphometric Study. *Hum Brain Mapp* **37**, 3745–3756 (2016).

68. Rullmann, M. *et al.* Adiposity Related Brain Plasticity Induced by Bariatric Surgery. *Front Hum Neurosci* **13**, 290 (2019).
69. Michaud, A. *et al.* Neuroanatomical changes in white and grey matter after sleeve gastrectomy. *Neuroimage* **213**, 116696 (2020).
70. Zeighami, Y. *et al.* Spontaneous neural activity changes after bariatric surgery: A resting-state fMRI study. *Neuroimage* **241**, 118419 (2021).
71. Wang, S. *et al.* The Prevalence of Depression and Anxiety Symptoms among Overweight/Obese and Non-Overweight/Non-Obese Children/Adolescents in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH* **16**, 340 (2019).
72. Anderson, S. E., Cohen, P., Naumova, E. N., Jacques, P. F. & Must, A. Adolescent Obesity and Risk for Subsequent Major Depressive Disorder and Anxiety Disorder: Prospective Evidence. *Psychosomatic Medicine* **69**, 740–747 (2007).
73. Rajan, T. M. & Menon, V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med* **63**, 182–190 (2017).
74. Luppino, F. S. *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 220–229 (2010).
75. Robinson, E., Roberts, C., Vainik, U. & Jones, A. The psychology of obesity: An umbrella review and evidence-based map of the psychological correlates of heavier body weight. *Neurosci Biobehav Rev* **119**, 468–480 (2020).
76. Benito-León, J., Mitchell, A. J., Hernández-Gallego, J. & Bermejo-Pareja, F. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES). *Eur. J. Neurol.* **20**, 899–906, e76-77 (2013).
77. Yeh, T.-S. *et al.* Long-term intake of total energy and fat in relation to subjective cognitive decline. *Eur J Epidemiol* (2021) doi:10.1007/s10654-021-00814-9.
78. Leigh, S.-J. & Morris, M. J. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1866**, 165767 (2020).
79. Wu, J. *et al.* Dietary pattern in midlife and cognitive impairment in late life: a prospective study in Chinese adults. *Am J Clin Nutr* **110**, 912–920 (2019).
80. Jacka, F. N., Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P. & Butterworth, P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med* **13**, 215 (2015).

81. Lane, M. M. *et al.* Higher Ultra-Processed Food Consumption Is Associated with Greater High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentration in Adults: Cross-Sectional Results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutrients* **14**, 3309 (2022).
82. Cao, Y. *et al.* Nutrient patterns and chronic inflammation in a cohort of community dwelling middle-aged men. *Clin Nutr* **36**, 1040–1047 (2017).
83. Wang, Y. B., Page, A. J., Gill, T. K. & Melaku, Y. A. Association of dietary and nutrient patterns with systemic inflammation in community dwelling adults. *Front Nutr* **9**, 977029 (2022).
84. Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N. & Stefanadis, C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* **44**, 152–158 (2004).
85. Morys, F., Dadar, M. & Dagher, A. Association Between Midlife Obesity and Its Metabolic Consequences, Cerebrovascular Disease, and Cognitive Decline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* dgab135 (2021) doi:10.1210/clinem/dgab135.
86. Shields, G. S., Deer, L. K., Hastings, P. D. & Hostinar, C. E. Adiposity, Inflammation, and Working Memory: Evidence for a Vicious Cycle. *Brain Behav Immun Health* **13**, 100202 (2021).
87. Yang, Y. *et al.* The association between obesity and lower working memory is mediated by inflammation: Findings from a nationally representative dataset of U.S. adults. *Brain Behav Immun* **84**, 173–179 (2020).

## 10. Anhang

### 10.1. Tabelle 1

*Tabelle 1.* Beschreibung der Studienkohorte zu den Messzeitpunkten SHIP-START-2 und SHIP-START-3 mit verfügbaren MRT-Längsschnittdaten (n = 502)

	SHIP-START-2	SHIP-START-3	Vergleich
<b>Alter in Jahren</b>	Ø 55.3 (12.0) 31-82	Ø 60.2 (12.0) 36-87	T=-140, P<0.001
<b>Männer/Frauen</b>	221/281	221/281	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.4 (4.2)	27.6 (4.5)	T=-1.8, P=0.08
<b>Ø kortikale Dicke * (mm)</b>	2.344 (0.11)	2.323 (0.12)	T=10.7, P<0.001
<b>Ø Volumen* (mm<sup>3</sup>)</b>	225323 (23169)	221099 (23172)	T=23.8, P<0.001
<b>Ø Oberflächenausdehnung* (mm<sup>2</sup>)</b>	87164 (8675)	86274 (8588)	T=19.5, P<0.001
<b>Intrakranielles Volumen (mm<sup>3</sup>)</b>	1565015 (160573)	1565015 (160573)	P=1

\* Ø der rechten und linken Hemisphäre, durchschnittliches Volumen bezieht sich auf durchschnittliches Volumen der grauen Substanz

Body Mass Index (BMI), Study of Health in Pomerania (SHIP)

### 10.2. Tabelle 2

*Tabelle 2.* Subareale des OFC

Abkürzung	Anatomischer Name
47s	Area 47s
47m	Area 47m
a47r	Area anterior 47r
11l	Area 11l
13l	Area 13l
a10p	Area anterior 10p
p10p	Area posterior 10p
10pp	Polar 10p
10d	Area 10d

### 10.3. Tabelle 3

Tabelle 3. Subareale des AC-MPFC

<b>Abkürzung</b>	<b>Anatomischer Name</b>
33pr	Area 33 prime
p24pr	Area posterior 24 prime
a24pr	Anterior 24 prime
p24	Area posterior 24
a24	Area a24
p32pr	Area p32 prime
a32pr	Area anterior 32 prime
d32	Area dorsal 32
s32	Area s32
8BM	Area 8BM
9m	Area 9 Middle
10v	Area 10v
10r	Area 10r
25	Area 25

### 10.4. Tabelle 4

Tabelle 4. Querschnittseffekte des SHIP-START-2/SHIP-START-3-BMIs auf SHIP-START-2/SHIP-START-3-Hirnparameter

<b>Parameter</b>	<b>SHIP-START-2</b>			<b>SHIP-START-3</b>		
	<b>Koeffizient</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95% Konfidenz- intervall</b>	<b>Koeffizient</b>	<b>p- Wert</b>	<b>95% Konfidenz- intervall</b>
<i>Gesamtes Gehirn</i>						
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.003$	<b>0.008</b>	<b>[-0.004, -0.0007]</b>	<b>-0.003</b>	<b>0.006</b>	<b>[-0.005, -0.0008]</b>
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.002$	0.020	[-0.004, -0.0003]	<b>-0.0025</b>	<b>0.008</b>	<b>[-0.004, -0.0007]</b>
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-237.75$	0.021	[-440.24, -35.27]	-205.39	0.039	[-400.79, -10.00]

<b>Volumen links</b>	<b><math>\beta=-255.18</math></b>	<b>0.013</b>	<b>[-456.26, -54.11]</b>	-218.58	0.023	[-406.32, -30.84]
<b>Oberflächen- ausdehnung rechts</b>	$\beta=25.75$	0.57	[-62.41, 113.92]	49.89	0.23	[-31.13, 130.91]
<b>Oberflächen- ausdehnung links</b>	$\beta=10.15$	0.81	[-74.49, 94.79]	44.61	0.26	[-33.56, 122.78]
<b><i>Orbitofrontaler Kortex (OFC)</i></b>						
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.0013$	0.38	[-0.004, 0.0016]	-0.004	0.009	[-0.007, -0.001]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.003$	0.046	[-0.006, -0.0001]	-0.005	0.001	[-0.008, -0.002]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-23.19$	0.037	[-44.98, -1.41]	-32.83	0.002	[-53.39, -12.27]
<b>Volumen links</b>	<b><math>\beta=-26.89</math></b>	<b>0.014</b>	<b>[-48.32, -5.46]</b>	<b>-35.32</b>	<b>0.001</b>	<b>[-56.04, -14.60]</b>
<b>Oberflächen- ausdehnung rechts</b>	$\beta=-2.38$	0.51	[-9.41, 4.64]	1.09	0.75	[-5.72, 7.90]
<b>Oberflächen- ausdehnung links</b>	$\beta=-0.73$	0.85	[-8.15, 6.69]	1.82	0.62	[-5.37, 9.00]
<b><i>Anteriorer cingulärer und medialer präfrontal Kortex (AC-MPFC)</i></b>						
<b>kortikale Dicke rechts</b>	<b><math>\beta=-0.006</math></b>	<b>0.001</b>	<b>[-0.009, -0.003]</b>	<b>-0.007</b>	<b>1.7E-5</b>	<b>[-0.01, -0.004]</b>
<b>kortikale Dicke links</b>	<b><math>\beta=-0.005</math></b>	<b>0.0001</b>	<b>[-0.008, -0.003]</b>	<b>-0.006</b>	<b>6.5E-5</b>	<b>[-0.009, -0.003]</b>
<b>Volumen rechts</b>	<b><math>\beta=-28.47</math></b>	<b>0.015</b>	<b>[-51.34, -5.59]</b>	<b>-30.20</b>	<b>0.01</b>	<b>[-53.15, -7.24]</b>
<b>Volumen links</b>	$\beta=-28.34$	0.019	[-52.06, -4.61]	-21.86	0.035	[-42.22, -1.49]
<b>Oberflächen- ausdehnung rechts</b>	$\beta=4.21$	0.29	[-3.55, 11.97]	4.72	0.19	[-2.29, 11.72]

<b>Oberflächen- ausdehnung links</b>	$\beta=2.41$	0.52	[-4.87, 9.68]	4.06	0.21	[-2.30, 10.43]
--	--------------	------	---------------	------	------	-------------------

signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben ( $p < 0.017$ ); die Analysen wurden für das intrakranielle Volumen (ICV) SHIP-START-2/3, Alter\_SHIP-START-2/3,

Geschlecht, Alter\_SHIP-START-2/3\*Geschlecht-Interaktionen und Hirnparameter bei SHIP-START-2/3 adjustiert

Study of Health in Pomerania (SHIP)

## 10.5. Tabelle 5

*Tabelle 5.* Längsschnitteffekte des SHIP-START-2-BMI bei auf SHIP-START-3-Hirnparameter

	<b>Koeffizient</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b><i>Gesamtes Gehirn</i></b>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.0009$	0.078	[-0.002, 0.0001]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.0008$	0.094	[-0.002, 0.0001]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-66.04$	0.12	[-148.42, 16.33]
<b>Volumen links</b>	$\beta=-49.63$	0.25	[-133.89, 34.63]
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=18.65$	0.14	[-6.31, 43.62]
<b>rechts</b>			
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=29.45$	0.026	[3.47, 55.43]
<b>links</b>			
<b><i>Orbitofrontaler Kortex (OFC)</i></b>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.0037$	<b>0.0055</b>	<b>[-0.006, -0.001]</b>
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.0034$	<b>0.006</b>	<b>[-0.006, -0.001]</b>
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-20.80$	<b>0.0032</b>	<b>[-34.61, -6.99]</b>
<b>Volumen links</b>	$\beta=-20.33$	<b>0.0032</b>	<b>[-33.80, -6.86]</b>
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=2.53$	0.29	[-2.12, 7.19]
<b>rechts</b>			

<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=1.48$	0.51	[-2.90, 5.86]
<b>links</b>			
<i>Anteriorer cingulärer und medialer präfrontal Kortex (AC-MPFC)</i>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.003$	<b>0.0045</b>	<b>[-0.006, -0.001]</b>
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.003$	0.037	[-0.005, -0.0002]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-10.70$	0.077	[-22.58, 1.18]
<b>Volumen links</b>	$\beta=-4.80$	0.39	[-15.86, 6.27]
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=1.09$	0.55	[-2.53, 4.71]
<b>rechts</b>			
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=1.97$	0.24	[-1.35, 5.30]
<b>links</b>			

signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben ( $p < 0.017$ ); Analysen wurden für das intrakranielle Volumen (ICV), Alter\_2, Geschlecht, Alter\*Geschlecht-Interaktion

und Hirnparameter bei SHIP-START-2 sowie SHIP-START-3 adjustiert, Volumen bezieht sich auf die graue Substanz

Study of Health in Pomerania (SHIP)

## 10.6. Tabelle 6

Tabelle 6. Längsschnitteffekte von SHIP-START-2-Hirnparametern auf SHIP-START-3-BMI

	<b>Koeffizient</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<i>Gesamtes Gehirn</i>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=0.02$	0.98	[-1.34, 1.37]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=0.17$	0.80	[-1.19, 1.53]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=7.94E-6$	0.21	[-4.6E-6, 0.00002]
<b>Volumen links</b>	$\beta=8.3E-6$	0.22	[-4.9E-6, 0.00002]
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=0.00002$	0.30	[-0.00002, 0.00005]
<b>rechts</b>			
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=0.00001$	0.43	[-0.00002, 0.00005]
<b>links</b>			

---

***Orbitofrontaler Kortex (OFC)***

<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=0.03$	0.94	[-0.76, 0.82]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.09$	0.83	[-0.96, 0.77]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=0.00007$	0.24	[-0.00005, 0.0002]
<b>Volumen links</b>	$\beta=0.0001$	0.17	[-0.00004, 0.0002]
<b>Oberflächenausdehnung rechts</b>	$\beta=0.0001$	0.47	[-0.0002, 0.0005]
<b>Oberflächenausdehnung links</b>	$\beta=0.0003$	0.15	[-0.0001, 0.0007]

***Anteriorer cingulärer und medialer präfrontal Kortex (AC-MPFC)***

<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=0.36$	0.42	[-0.52, 1.25]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=0.33$	0.47	[-0.57, 1.24]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=0.00009$	0.18	[-0.00004, 0.0002]
<b>Volumen links</b>	$\beta=0.0001$	0.36	[8.9E-6, 0.0003]
<b>Oberflächenausdehnung rechts</b>	$\beta=0.00009$	0.64	[-0.0003, 0.0005]
<b>Oberflächenausdehnung links</b>	$\beta=0.0002$	0.34	[-0.0002, 0.0006]

Analysen wurde für das intrakranielle Volumen (ICV), Alter<sub>2</sub>, Geschlecht, Alter\*Geschlechts-Interaktion sowie den Body Mass Index (BMI) bei SHIP-START-

2 und SHIP-START-3 adjustiert; Volumen bezieht sich auf die graue Substanz

Study of Health in Pomerania (SHIP)

## 10.7. Tabelle 7

Tabelle 7. Längsschnitteffekte des genetischen Scores für den BMI auf Hirnparameter bei SHIP-START-3 mit und ohne zusätzliche Anpassung für den BMI

	Ohne Adjustierung für BMI	Mit Adjustierung für BMI
	Effekt (pos/neg), p-Wert	Effect (pos/neg), p-Wert
<b>Gesamtes Gehirn</b>		
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-1.57$ , $p=0.16$	$\beta=-1.20$ , $p=0.3$
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.74$ , $p=0.52$	$\beta=-0.32$ , $p=0.78$
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-107878$ , $p=0.28$	$\beta=-80533$ , $p=0.44$
<b>Volumen links</b>	$\beta=-54111$ , $p=0.61$	$\beta=-31855$ , $p=0.76$
<b>Oberflächenausdehnung rechts</b>	$\beta=15043$ , $p=0.55$	$\beta=5177$ , $p=0.84$
<b>Oberflächenausdehnung links</b>	$\beta=969$ , $p=0.97$	$\beta=-16399$ , $p=0.55$
<b>Orbitofrontaler Kortex (OFC)</b>		
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.12$ , $p=0.96$	$\beta=2.0$ , $p=0.46$
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-0.40$ , $p=0.87$	$\beta=1.66$ , $p=0.52$
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=3875$ , $p=0.81$	$\beta=16019$ , $p=0.32$
<b>Volumen links</b>	$\beta=-4505$ , $p=0.74$	$\beta=7428$ , $p=0.60$
<b>Oberflächenausdehnung rechts</b>	$\beta=-2083$ , $p=0.70$	$\beta=-3508$ , $p=0.54$
<b>Oberflächenausdehnung links</b>	$\beta=-5331$ , $p=0.34$	$\beta=-6571$ , $p=0.26$
<b>Anteriorer cingulärer und medialer präfrontal Kortex (AC-MPFC)</b>		
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=-0.43$ , $p=0.89$	$\beta=1.46$ , $p=0.63$
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=-1.68$ , $p=0.51$	$\beta=-0.26$ , $p=0.92$

<b>Volumen rechts</b>	$\beta=16487, p=0.25$	$\beta=24163, p=0.098$
<b>Volumen links</b>	$\beta=-4483, p=0.72$	$\beta=2087, p=0.87$
<b>Oberflächenausdehnung rechts</b>	$\beta=6428, p=0.17$	$\beta=6459, p=0.19$
<b>Oberflächenausdehnung links</b>	$\beta=1216, p=0.78$	$\beta=191, p=0.97$

Analysen wurden für das intrakranielle Volumen (ICV), Alter\_2, Geschlecht, Alter\*Geschlecht-Interaktion sowie Hirnparameter bei SHIP-START-2 und SHIP-START-3 adjustiert, Volumen bezieht sich auf die graue Substanz

Body Mass Index (BMI)

Study of Health in Pomerania (SHIP)

## 10.8. Tabelle 8

Tabelle 8. Resultate für die Hirn-Gen-Wechselwirkung zwischen PRS für BMI und Hirnparametern für BMI bei SHIP-START-2

<b>Prädiktor*PRS</b>	<b>Koeffizient</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b><i>Gesamtes Gehirn</i></b>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=1151$	0.21	[-633, 2934]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=644$	0.44	[-1006, 2294]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-0.001$	0.77	[-0.009, 0.007]
<b>Volumen links</b>	$\beta=-0.002$	0.59	[-0.01, 0.006]
<b>Oberflächenausdehnung rechts</b>	$\beta=-0.01$	0.21	[-0.04, 0.008]
<b>rechts</b>			
<b>Oberflächenausdehnung links</b>	$\beta=-0.01$	0.26	[-0.03, 0.01]
<b>links</b>			
<b><i>Orbifrontaler Kortex (OFC)</i></b>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=363$	0.60	[-982, 1707]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=191$	0.77	[-1084, 1467]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-0.02$	0.69	[-0.14, 0.10]

<b>Volumen links</b>	$\beta=-0.01$	0.84	[-0.13, 0.11]
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=-0.14$	0.41	[-0.46, 0.19]
<b>rechts</b>			
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=-0.012$	0.52	[-0.49, 0.25]
<b>links</b>			
<b><i>Anteriorer cingulärer und medialer präfrontal Kortex (AC-MPFC)</i></b>			
<b>kortikale Dicke rechts</b>	$\beta=575$	0.32	[-567, 1718]
<b>kortikale Dicke links</b>	$\beta=79$	0.89	[-1078, 1235]
<b>Volumen rechts</b>	$\beta=-0.03$	0.53	[-0.14, 0.07]
<b>Volumen links</b>	$\beta=-0.01$	0.88	[-0.13, 0.12]
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=-0.30$	0.056	[-0.61, 0.008]
<b>rechts</b>			
<b>Oberflächenausdehnung</b>	$\beta=-0.16$	0.39	[-0.51, 0.20]
<b>links</b>			

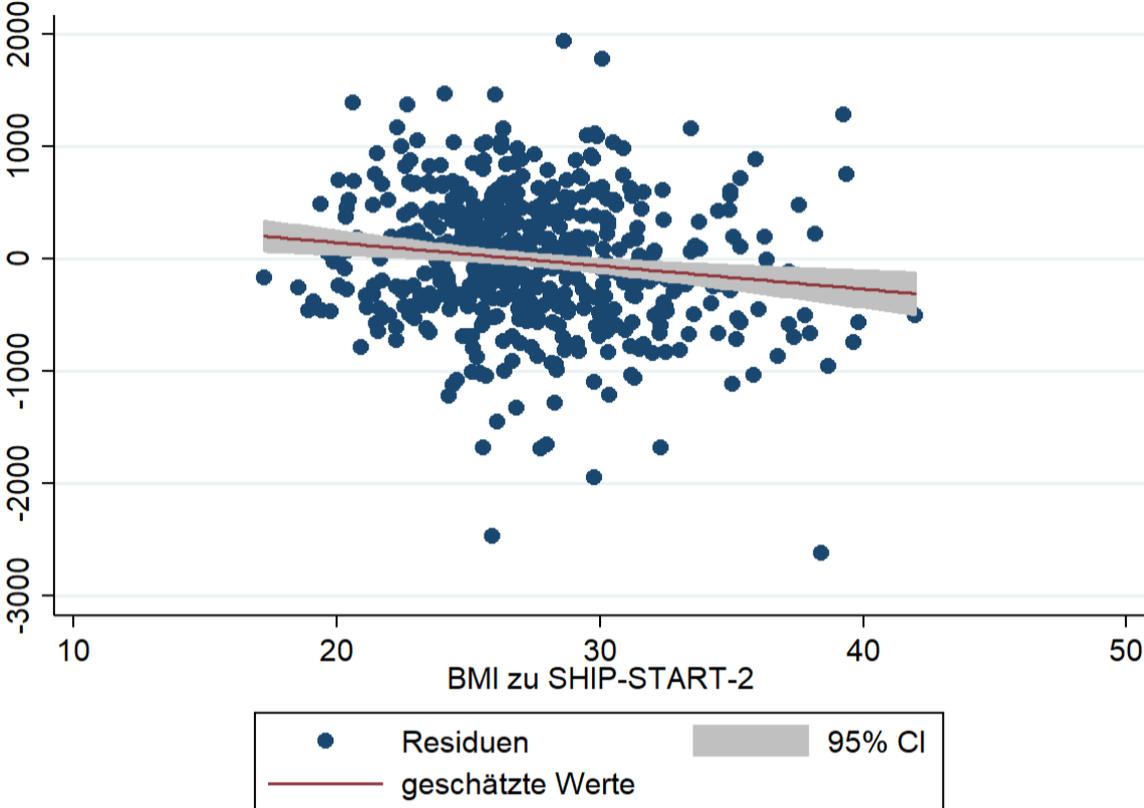
Analysen wurden für das intrakranielle Volumen (ICV), Alter<sub>2</sub>, Geschlecht und Alter\*Geschlecht-Interaktion adjustiert, Volumen bezieht sich auf die graue

Substanz

Study of Health in Pomerania (SHIP)

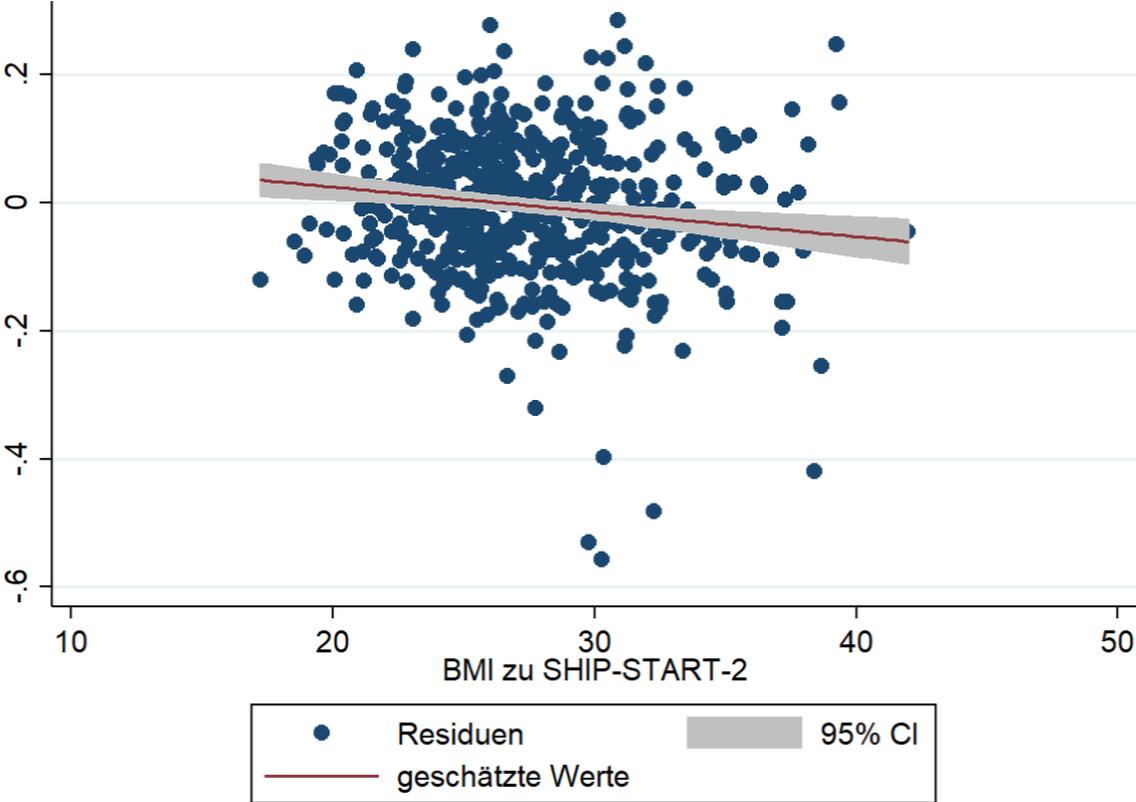
10.9. Abbildung 2

Abbildung 2. Residuen des rechten OFC-Volumens zu SHIP-START-3



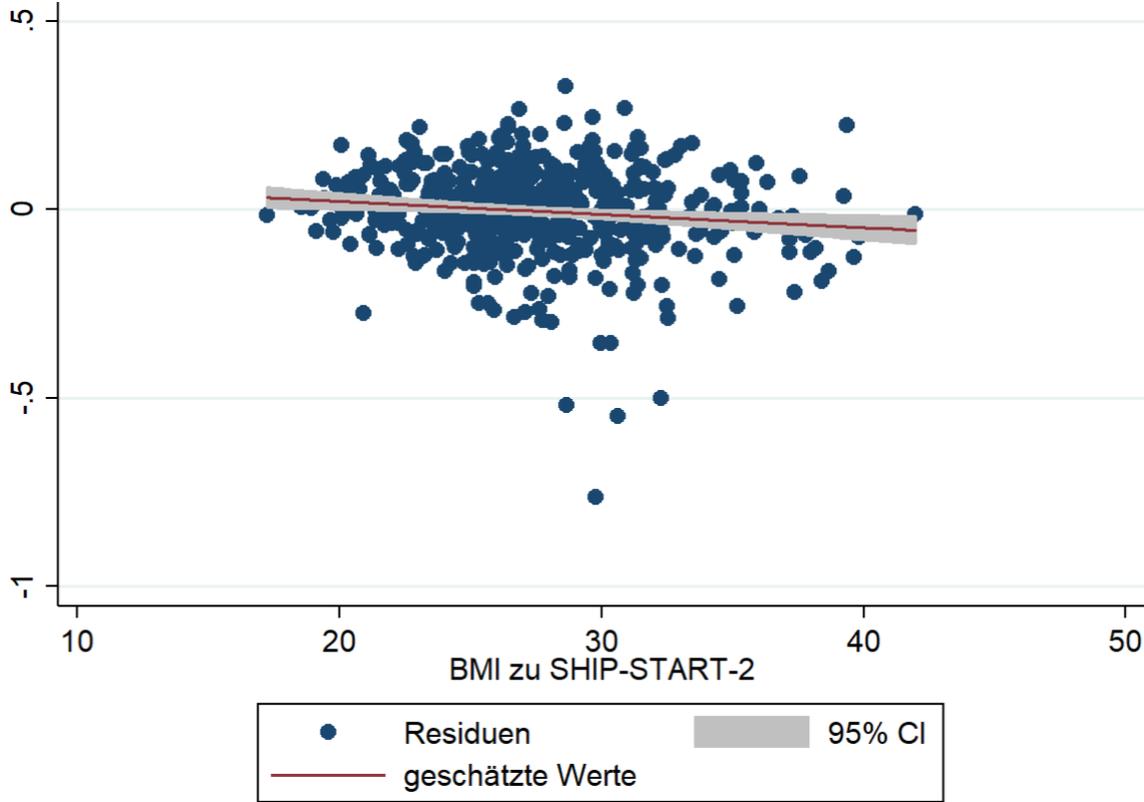
10.10. Abbildung 3

Abbildung 3. Residuen der kortikalen Dicke des rechten OFC zu SHIP-START-3



10.11. Abbildung 4

Abbildung 4. Residuen der kortikalen Dicke des mPFC zu SHIP-START-3



# scientific reports



## OPEN Body mass index but not genetic risk is longitudinally associated with altered structural brain parameters

Anne Tüngler<sup>1</sup>, Sandra Van der Auwera<sup>1,2</sup>, Katharina Wittfeld<sup>1,2</sup>, Stefan Frenzel<sup>1</sup>, Jan Terock<sup>1,3</sup>, Nele Röder<sup>1</sup>, Georg Homuth<sup>4</sup>, Henry Völzke<sup>5</sup>, Robin Bülow<sup>6</sup>, Hans Jürgen Grabe<sup>1,2</sup> & Deborah Janowitz<sup>1,3✉</sup>

Evidence from previous studies suggests that elevated body mass index (BMI) and genetic risk for obesity is associated with reduced brain volume, particularly in areas of reward-related cognition, e.g. the medial prefrontal cortex (AC-MPFC), the orbitofrontal cortex (OFC), the striatum and the thalamus. However, only few studies examined the interplay between these factors in a joint approach. Moreover, previous findings are based on cross-sectional data. We investigated the longitudinal relationship between increased BMI, brain structural magnetic resonance imaging (MRI) parameters and genetic risk scores in a cohort of  $n = 502$  community-dwelling participants from the Study of Health in Pomerania (SHIP) with a mean follow-up-time of 4.9 years. We found that (1) increased BMI values at baseline were associated with decreased brain parameters at follow-up. These effects were particularly pronounced for the OFC and AC-MPFC. (2) The genetic predisposition for BMI had no effect on brain parameters at baseline or follow-up. (3) The interaction between the genetic score for BMI and brain parameters had no effect on BMI at baseline. Finding a significant impact of overweight, but not genetic predisposition for obesity on altered brain structure suggests that metabolic mechanisms may underlie the relationship between obesity and altered brain structure.

Overweight (BMI = body mass index,  $\text{kg/m}^2$ ,  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) and obesity ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) represent serious challenges for international health care systems. Since 1975, the number of people with obesity has more than tripled<sup>1</sup> with now 1.9 billion adults worldwide affected and 650 million of those being obese<sup>1</sup>. Factors causing obesity and overweight are manifold and not yet well understood. In addition to behavioral factors like unfavorable diet and low physical exercise, converging evidence points at a significant influence of genetic predisposition promoting the development of obesity<sup>2</sup>.

In their large-scale genome-wide association study (GWAS), Locke et al. (2015) identified 97 BMI-associated loci<sup>3</sup>. Moreover, many of these genetic variants were found to be enriched particularly in the central nervous system, suggesting that genes involved in weight regulation and obesity may directly impact on obesity-related structural brain changes. A more recent meta-analysis with  $N = 700,000$  probands was able to confirm and reinforce these results<sup>4</sup>.

In addition to the association of obesity with diverse health conditions and particularly cardiovascular diseases<sup>5</sup>, converging evidence suggests that overweight and obesity are related to brain structural and functional impairments. For example, a previous study of our working group found highly significant associations between abdominal obesity and reduced gray matter volumes<sup>6</sup> (GMV). Likewise, in a cross-sectional study using data

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medicine Greifswald, Ellernholzstraße 1-2, 17475 Greifswald, Germany. <sup>2</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases DZNE, Site Rostock/Greifswald, Ellernholzstraße 1-2, 17475 Greifswald, Germany. <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, HELIOS Hanseklíníkum Stralsund, Rostocker Chaussee 70, 18437 Stralsund, Germany. <sup>4</sup>Interfaculty Institute for Genetics and Functional Genomics, University Medicine Greifswald, Felix-Hausdorff-Str. 8, 17475 Greifswald, Germany. <sup>5</sup>Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Walther-Rathenau-Str. 48, 17487 Greifswald, Germany. <sup>6</sup>Department of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Str., 17475 Greifswald, Germany. ✉email: Deborah.Janowitz@helios-gesundheit.de

from the UK Biobank, Hamer and Batty found that both, BMI and waist-to-hip-ratios were important predictors of brain gray matter atrophy<sup>7</sup>. Another, very recent, large-scale UK Biobank study by Gurlholt et al. also showed negative associations between specific brain areas and anthropometric factors such as BMI, waist-to-hip-ratio and waist circumference<sup>8</sup>.

Results on brain regions which are primarily affected by obesity remained heterogeneous to some degree: For example, findings by Pannacciulli et al. illustrated that high BMI values are associated with reduced GMV in impulse control and reward-related brain areas including the post-central gyrus, frontal operculum, putamen and middle frontal gyrus<sup>9</sup>. Some studies even showed that high BMI levels are associated with hemispheric asymmetries in obesity<sup>10,11</sup>. Alonso-Alonso et al. found that elevated BMI levels are associated with low values in cortical thickness in right frontal lobe and high values in thickness in the left frontal lobe<sup>11</sup>.

A recent meta-analysis by Chen et al. study showed BMI-associated decrease in GMV in the orbitofrontal cortex (OFC), a region which also showed strong responses to visual and olfactory food cues<sup>12</sup>. Still, findings of another meta-analysis by Garcia-Garcia et al. emphasized the involvement of the medial prefrontal cortex (mPFC)<sup>13</sup> in the relation between increased BMI and reduced gray matter volumes.

Applying an integrative approach, Opel et al. combined (2017) the genetic basis of high BMI, obesity and gray matter alterations using a cross-sectional design<sup>14</sup>. The authors found evidence for associations between the genetic risk for increased BMI levels and reduced gray matter volumes suggesting that gray matter alterations represent an unavoidable transitional phase in the development of pronounced obesity. In a more recent study of this working group, the authors could replicate their major findings of associations between overweight and obesity on one hand and cortical as well as subcortical abnormalities on the other hand<sup>15</sup>. In addition, the polygenic risk score for obesity was directly correlated with reduced occipital surface area.

Another source of heterogeneity in existing findings is the use of different parameters of brain structure, i.e. cortical thickness, surface area and cortical volumes. Evidence showed that these outcomes are genetically and phenotypically independently determined<sup>16</sup>. Moreover, most previous studies on the relationship between overweight/ obesity, the corresponding genetic variants and brain structural alterations were based on cross-sectional data, which limits their explanatory power.

To further examine the association between brain alterations, BMI-related genes and obesity, investigations using longitudinal designs are needed. This approach appears particularly important in the light of findings suggesting that obesity may represent as an accelerator for aging processes in the brain<sup>17</sup>.

To overcome these shortcomings, we examined the effects of increased BMI values on various structural brain parameters—cortical thickness, volume, surface area—analyzed these parameters in two regions of interest—the orbitofrontal cortex (OFC) and the anterior cingulate and medial prefrontal cortex (AC-PFC)—areas which were recently identified in meta-analytic studies<sup>12,13</sup>, are functionally closely interconnected and which are linked to eating behavior, and assessed them twice across a time period 4.9 years on average in a large and well-characterized general-population sample. Specifically, we sought to determine whether increased BMI values can predict future reductions in structural brain parameters and vice versa. Additionally, we investigated genetic risk as a possible mechanism for increased BMI and reduced GMV both in a longitudinal and cross-sectional design.

## Materials and methods

**Study population.** Data from the Study of Health in Pomerania (SHIP) were used<sup>18</sup>. The target population was comprised of adult German residents in northeast Germany living in three cities and 29 communities, with a total population of 212,157. A two-stage stratified cluster sample of adults aged 20–81 years had been drawn from local population registration files. The net sample comprised 6267 eligible participants, of which 4308 Caucasian individuals participated at baseline SHIP-0 between 1997 and 2001. In 2008, the 11-year-follow-up (SHIP-2) of the population-based study started, examining 2333 individuals. From 2014 to 2016 the third follow-up examination (SHIP-3, 17-year-follow-up) was carried out (n = 1718). All participants from SHIP-0 were invited back for both follow-ups and underwent basic medical examinations.

Additionally, participants from SHIP-2 and SHIP-3 were asked to participate in a whole-body MRI assessment<sup>19</sup>. In total, 1163 individuals from SHIP-2 and 868 individuals from SHIP-3 underwent the MRI. Thus, approximately 50% of all individuals were eligible for the MRI study and volunteered to participate. A complete description of the study was provided to the participants, a written informed consent was obtained.

**Interview and clinical examination.** Medical history and sociodemographic factors were assessed in a standardized questionnaire by means of a computer-assisted face-to-face interview. Body measurements such as height and weight were measured by staff and later used to calculate the BMI (kg/m<sup>2</sup>).

**MRI assessment.** Longitudinal MRI data was available for n = 686 individuals. After exclusion of medical conditions (e.g., history of cerebral tumor, stroke, Parkinson's disease, epilepsy) or poor technical quality (e.g., severe movement artefacts), longitudinal MRI data was available for n = 607 participants in SHIP-2 and SHIP-3. After applying quality control measures<sup>18</sup>, including a plausibility check, and then excluding a number of participants, the final study sample was n = 502.

All images were obtained using a 1.5 T scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with a T1-weighted magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) sequence. Anatomic T1-weighted images were acquired using a three-dimensional axial, multiplanar reconstruction MRI with the following sequence parameter: 1900 ms repetition time, 3.4 ms echo time, flip angle = 15° and a voxel size of 1.0 × 1.0 × 1.0 mm<sup>3</sup>. The duration of the MRI brain protocol performed in this study was 3:38 min<sup>20</sup>.

For further information on MRI segmentation, used brain atlas specifications and description of statistical outlier control, see "MR image segmentation".

**MR image segmentation.** Cortical reconstruction was performed with the FreeSurfer image analysis suite (FreeSurfer Version 6, 2017), which is documented and freely available for download at: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>.

Briefly, this processing includes removal of non-brain tissue using a hybrid watershed/surface deformation procedure<sup>21</sup> automated Talairach transformation, intensity normalization<sup>22</sup>, tessellation of the gray matter white matter boundary, automated topology correction<sup>23,24</sup> and surface deformation following intensity gradients to optimally place the gray/white and gray/cerebrospinal fluid borders at the location where the greatest shift in intensity defines the transition to the other tissue class<sup>25–27</sup>.

Once the cortical models are complete, individual images are being registered to a spherical atlas which is based on individual cortical folding patterns to match cortical geometry across participants<sup>25</sup>. FreeSurfer also gives an estimate of the total intracranial volume (ICV) based on linear transformations to MNI305 space<sup>21</sup>.

In order to accurately define the boundaries of the target regions we projected a recently published cortical atlas by Glasser et al. to the template used for spherical registration by FreeSurfer<sup>28</sup>. Using this projection new annotations of the cortical models of all individuals and time points were computed.

**Prefrontal cortex regions.** The atlas proposed by Glasser et al. comprises 180 regions per hemisphere which were delineated using cytoarchitecture, task-related fMRI, and functional connectivity. Previous brain maps only used one neurobiological property to describe brain areas. Glasser et al. combined all properties, so a more wholesome approach was possible. Therefore, in this study, the two target regions were defined based on this atlas. The first one is the orbital and polar part of the frontal cortex (OPFC), further referred to as orbitofrontal cortex OFC (see Supplement 1). The orbitofrontal cortex is believed to be part of a larger functional network which includes the orbitofrontal cortex, the medial prefrontal cortex, and the anterior cingulate cortex<sup>29</sup>. Therefore, we also considered the anterior cingulate and medial prefrontal cortex (AC-MPFC) (see Supplement 1). For both target regions mean cortical thicknesses, volumes, and surface areas were computed. Left and right hemisphere for region of interest (ROI) analyses was conducted separately. In addition, we also considered mean cortical thickness, volume, and surface area of the whole left and right hemisphere.

Quality control of all volumetric measures was implemented by exclusion of cases which were more than three standard deviations away from the whole sample mean after adjusting for age, sex, and intracranial volume (N = 10). Variables for mean cortical thickness, volume and surface area of the OFC and AC-MPFC, left and right hemisphere (left and right hemisphere separately in SHIP2 and SHIP-3), were calculated as follows. Volume and surface area of OFC and AC-MPFC were defined as the sum of the volume or area of the included structures. Mean cortical thickness was calculated as an area weighted sum according to the included structures.

$$\sum_{i=1}^n \frac{area(i)}{area(total)} * thickness(i)$$

In an additional statistical quality control, we excluded participants with values outside a three standard deviation boundary in each of the N = 24 parameters leaving a final complete data set for analyses of N = 502 participants.

**Genetic data.** SHIP participants were genotyped using Human SNP Array 6.0 (Affymetrix, Santa Clara, California, SNP = Single Nucleotide Polymorphism). The overall genotyping efficiency was 98.55%. Imputation of genotypes in the SHIP cohort was performed with the software IMPUTE v2.2.2 against the 1000 Genomes (v1.3, Build 37) reference panel using 869,224 genotyped SNPs. For details on imputation and quality control (QC) for the SHIP sample see Teumer et al.<sup>30</sup>. The genetic profile scoring was based on the summary results from the meta-analysis on BMI by Locke et al.<sup>3</sup>. SNP information including *p* values and betas were obtained by using PLINK<sup>31</sup>.

To identify polygenic effects owing to independent SNPs in linkage equilibrium, SNPs were pruned based on variance inflation and a pairwise *R*<sup>2</sup> threshold of 0.1 and a sliding window of 50 SNPs shifting 5 SNPs at each step. We excluded SNPs on chromosomes X and Y, mitochondrial SNPs, and SNPs with a minor allele frequency < 0.01, genotype missing rate > 0.05, deviation from Hardy–Weinberg equilibrium (*p* < 0.001). The polygenic risk score (PRS) for each subject were calculated only based on SNPs with a *p*-value *p* ≤ 0.05 in the BMI GWAS to catch only BMI relevant signals and to avoid multiple testing. For each SNP, the number of risk variants (0–2) in individual carriers was multiplied by the beta estimate for the particular variant from the GWAS results.

**Statistical analyses.** Descriptive information on the variables was given as means and standard deviations for metric variables. Group differences between SHIP-2 and SHIP-3 were tested for statistical significance with T-tests (continuous data). A value of *p* < 0.05 was considered statistically significant.

Multiple linear regression models were performed to assess the association between brain structures, BMI and genetic predisposition for BMI (source code information available in supplement material). Different hypotheses were tested.

0. B Baseline cross-sectional analysis: BMI at SHIP-2 is associated with brain variables in SHIP-2: For each of the 18 brain outcomes at SHIP-2 (Brain\_S2) a linear regression model with robust estimates was fitted adjusted for age at the time point SHIP-2 (age\_S2), sex, sex\*age interaction term and intracranial volume at SHIP-2 (icv\_S2). Predictor of interest was BMI at SHIP-2 (BMI\_S2).

$$\text{Brain\_S2} \sim \text{BMI\_S2} + \text{icv\_S2} + \text{age\_S2} + \text{sex} + \text{age\_S2} * \text{sex}$$

Mean (sd)	SHIP-2	SHIP-3	Comparison
Age in years	55.3 (12.0) Range: 31–82	60.2 (12.0) Range: 36–87	T = -140, P < 0.001
Men/women	221/281	221/281	
BMI	27.4 (4.2)	27.6 (4.5)	T = -1.8, P = 0.08
Mean cortical thickness <sup>a</sup> (mm)	2.344 (0.11)	2.323 (0.12)	T = 10.7, P < 0.001
Mean volume <sup>a</sup> (mm <sup>3</sup> )	225,323 (23,169)	221,099 (23,172)	T = 23.8, P < 0.001
Mean area <sup>a</sup> (mm <sup>2</sup> )	87,164 (8675)	86,274 (8588)	T = 19.5, P < 0.001
Intracranial volume (mm <sup>3</sup> )	1,565,015 (160,573)	1,565,015 (160,573)	P = 1

**Table 1.** Description of SHIP-2 and SHIP-3 sample with available longitudinal MRI data (N = 502). <sup>a</sup>Mean of left and right hemisphere, mean volume refers to mean GMV.

1. BMI at SHIP-2 (baseline) predicts brain atrophy in SHIP-3 (follow-up): For each of the 18 brain outcomes at SHIP-3 (Brain\_S3) a linear regression model with robust estimates was fitted adjusted for age at the time point of SHIP-2 (age\_S2), sex, age\*sex interaction term, follow up time between SHIP-2 and SHIP-3 (fup\_time), brain parameter at SHIP-2 (Brain\_S2) and intracranial volume at SHIP-2 (icv\_S2). Predictor of interest was BMI at SHIP-2 (BMI\_S2).

$$\text{Brain\_S3} \sim \text{BMI\_S2} + \text{Brain\_S2} + \text{icv\_S2} + \text{age\_S2} + \text{sex} + \text{age\_S2} * \text{sex} + \text{fup\_time}$$

2. Brain parameters at SHIP-2 predict BMI at SHIP-3: A linear regression model for BMI was fitted adjusted for the same covariates as in 1. Predictors of interest were the 18 brain variables in SHIP-2.

$$\text{BMI\_S3} \sim \text{Brain\_S2} + \text{BMI\_S2} + \text{icv\_S2} + \text{age\_S2} + \text{sex} + \text{age\_S2} * \text{sex} + \text{fup\_time}$$

3. The genetic score for BMI predicts brain atrophy in SHIP-3: For each of the 18 brain parameters linear regression models were fitted adjusted for the same covariates as in 1, including the (PRS) for BMI as predictor of interest. Analyses were calculated with and without additional adjustment for BMI.

$$\text{Brain\_S3} \sim \text{PRS} + \text{Brain\_S2} + \text{icv\_S2} + \text{age\_S2} + \text{sex} + \text{age\_S2} * \text{sex} + \text{fup\_time} (+\text{BMI\_S2})$$

4. Combined effect of an interaction of brain parameters and the genetic score for BMI on measured BMI: A linear regression model for BMI in SHIP-2 was fitted adjusted for age\_s2, sex, their interaction and follow up time. Predictor of interest was the interaction term between the 18 brain models in SHIP-2 and the genetic score for BMI.

$$\text{BMI\_S2} \sim \text{Brain\_S2} * \text{PRS} + \text{Brain\_S2} + \text{PRS} + \text{icv\_S2} + \text{age\_S2} + \text{sex} + \text{age\_S2} * \text{sex} + \text{fup\_time}$$

In all analyses age was treated nonlinear as restricted cubic splines with four knots based on Harrell et al., 2001<sup>32</sup>. In all multiple regression models robust variance estimates were used. All analyses were performed with STATA 14.

We aimed to reduce the number of tests by combining the given information into whole hemisphere parameters (see “Statistical analyses”). Multiple regression models for whole brain, OFC and AC-MPFC (left, right; cortical thickness, volume, surface area) were carried out resulting in n = 18 models. Our main focus was on cortical thickness with surface area and volume as additional analyses. As the values for both hemispheres were highly correlated (r between 0.84 and 0.99, Table 3) we corrected for n = 3 tests in each sub-analysis (1)–(4), one for each anatomic structure (whole brain, OFC and AC-MPFC), respectively ( $p_{\text{corrected}} = 0.017$ ).

**Ethics approval.** The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, including written informed consent of all participants included in the study. The survey and study methods of both the studies were approved by the institutional review boards of the University of Greifswald.

## Results

Table 1 summarizes the clinical characteristics of the study participants in the baseline (SHIP-2) and follow-up (SHIP-3) samples with available longitudinal brain MRI data at times of measurement. Participants differed in age and showed significant atrophy in the global brain MRI characteristics in SHIP-3 as compared to SHIP-2. There were no statistically significant differences in BMI between SHIP-2 and SHIP-3.

0. First, we tested the cross-sectional effect of BMI on brain parameters in SHIP-2. Especially for the prefrontal cortex the BMI showed a strong negative association (see supplementary Table S).

1. After this, we evaluated the effect of BMI on brain parameters in a longitudinal setting (see Table 1). BMI revealed no significant effect on whole brain gray matter parameters. Regarding our regions of interest (OFC and AC-MPFC) BMI at SHIP-2 was associated with reduced mean cortical thickness and GMV of the OFC and reduced mean cortical thickness of the AC-MPFC. These effects were found for both hemispheres in

Outcome	Coefficient	P-value	95% confidence interval
<b>Whole brain</b>			
Right cortical thickness	$\beta = -0.0009$	0.078	[-0.002, 0.0001]
Left cortical thickness	$\beta = -0.0008$	0.094	[-0.002, 0.0001]
Right volume	$\beta = -66.04$	0.12	[-148.42, 16.33]
Left volume	$\beta = -49.63$	0.25	[-133.89, 34.63]
Right surface area	$\beta = 18.65$	0.14	[-6.31, 43.62]
Left surface area	$\beta = 29.45$	0.026	[3.47, 55.43]
<b>Orbitofrontal cortex</b>			
Right cortical thickness	$\beta = -0.0037$	<b>0.0055</b>	<b>[-0.006, -0.001]</b>
Left cortical thickness	$\beta = -0.0034$	<b>0.006</b>	<b>[-0.006, -0.001]</b>
Right volume	$\beta = -20.80$	<b>0.0032</b>	<b>[-34.61, -6.99]</b>
Left volume	$\beta = -20.33$	<b>0.0032</b>	<b>[-33.80, -6.86]</b>
Right surface area	$\beta = 2.53$	0.29	[-2.12, 7.19]
Left surface area	$\beta = 1.48$	0.51	[-2.90, 5.86]
<b>Anterior cingulate and medial prefrontal cortex</b>			
Right cortical thickness	$\beta = -0.003$	<b>0.0045</b>	<b>[-0.006, -0.001]</b>
Left cortical thickness	$\beta = -0.003$	0.037	[-0.005, -0.0002]
Right volume	$\beta = -10.70$	0.077	[-22.58, 1.18]
Left volume	$\beta = -4.80$	0.39	[-15.86, 6.27]
Right surface area	$\beta = 1.09$	0.55	[-2.53, 4.71]
Left surface area	$\beta = 1.97$	0.24	[-1.35, 5.30]

**Table 2.** Results for longitudinal effects of BMI at SHIP-2 on brain parameters at SHIP-3. Significant results are highlighted in bold ( $p < 0.017$ ); analyses are adjusted for ICV, age<sub>2</sub>, sex, age\*sex interaction, brain parameter at SHIP2 and follow-up time, volume refers to GMV.

- the OFC and for the right hemisphere in the AC-MPFC (see Table 2 and Figs. 1, 2 and 3). Brain surface area at SHIP-3 was not significantly associated with BMI at SHIP-2.
- In a next step we tested the effect of baseline brain parameters on follow-up BMI. No brain parameter in SHIP-2 revealed a significant effect on BMI in SHIP-3 (see Table 3).
- Thirdly, we evaluated the effect of the PRS for BMI on longitudinal brain changes in SHIP. The PRS for BMI revealed no significant effect on the tested brain structures irrespective of the additional adjustment for BMI (see Table 4).
- In a last step, we evaluated the cross-sectional interaction between the PRS for BMI and brain parameters on measured BMI in SHIP-2. No significant interaction between any brain parameter and PRS for BMI on measured BMI in SHIP-2 could be observed (see Table 5).

## Discussion

In the present study we aimed at replicating and extending previous findings on associations between high BMI, polygenic risk for elevated BMI, and measures of global as well as regional brain atrophy patterns using a cross-sectional as well as longitudinal approach.

Firstly, our findings support previously described abnormalities of gray matter in areas such as the orbitofrontal (OFC) and the anterior cingulate and medial prefrontal cortex (AC-MPFC) in association with high BMI levels. Although lower global gray matter volume has consistently been observed in individuals with high BMI compared to non-obese control individuals, there has been some controversy on the specific brain regions affected by obesity. In this study we focused on regions of interest (ROIs), which were recently identified in meta-analytic studies<sup>12,13</sup>, which are functionally closely interconnected and which are linked to eating behavior. Specifically, the OFC is related to impulse control<sup>33</sup>, reward<sup>34</sup>, food visual<sup>35</sup> as well as taste<sup>36</sup> cues. Negative correlations of obesity with volumes of the AC-MPFC in our study are in line with findings showing reduced volumes and cortical thinning of this region in individuals with childhood obesity<sup>33</sup> as well as adulthood obesity<sup>37</sup>. The AC-MPFC is a functionally versatile region with a key role in emotion processing and projections in various brain regions involved in cognitive, sensory and motor processes<sup>38</sup>.

Given the key role of the OFC as well as the MPFC for various cognitive domains including learning and memory functioning, decision making<sup>39</sup> and social cognition<sup>40</sup>, our results lend further support to the concept of obesity as a condition associated with negative impact on brain structure and function including brain regions central to both emotional regulation and cognition. The frequency of reproducibility of these regionally specific results suggest a significant link between these particular regions and obesity.

Secondly, we tested the effect of brain parameters on BMI in a longitudinal setting. We were unable to confirm a significant effect of brain parameters on BMI changes between SHIP-2 and SHIP-3. An individualized prediction of future BMI values based on single brain parameters is not possible according to our study.

Predictor	Coefficient	P-value	95% confidence interval
<b>Whole brain</b>			
Right cortical thickness	$\beta = 0.02$	0.98	[-1.34, 1.37]
Left cortical thickness	$\beta = 0.17$	0.80	[-1.19, 1.53]
Right volume	$\beta = 7.94E-6$	0.21	[-4.6E-6, 0.00002]
Left volume	$\beta = 8.3E-6$	0.22	[-4.9E-6, 0.00002]
Right surface area	$\beta = 0.00002$	0.30	[-0.00002, 0.00005]
Left surface area	$\beta = 0.00001$	0.43	[-0.00002, 0.00005]
<b>Orbifrontal cortex</b>			
Right cortical thickness	$\beta = 0.03$	0.94	[-0.76, 0.82]
Left cortical thickness	$\beta = -0.09$	0.83	[-0.96, 0.77]
Right volume	$\beta = 0.00007$	0.24	[-0.00005, 0.0002]
Left volume	$\beta = 0.0001$	0.17	[-0.00004, 0.0002]
Right surface area	$\beta = 0.0001$	0.47	[-0.0002, 0.0005]
Left surface area	$\beta = 0.0003$	0.15	[-0.0001, 0.0007]
<b>Anterior cingulate and medial prefrontal cortex</b>			
Right cortical thickness	$\beta = 0.36$	0.42	[-0.52, 1.25]
Left cortical thickness	$\beta = 0.33$	0.47	[-0.57, 1.24]
Right volume	$\beta = 0.00009$	0.18	[-0.00004, 0.0002]
Left volume	$\beta = 0.0001$	0.36	[8.9E-6, 0.0003]
Right surface area	$\beta = 0.00009$	0.64	[-0.0003, 0.0005]
Left surface area	$\beta = 0.0002$	0.34	[-0.0002, 0.0006]

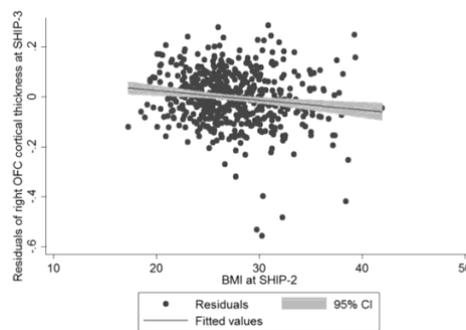
**Table 3.** Results for longitudinal effects of brain parameters at SHIP-2 on BMI at SHIP-3. Analyses are adjusted for ICV, age<sub>2</sub>, sex, age\*sex interaction, BMI at SHIP-2 and follow-up time, volume refers to GMV.

Outcome	Without adjustment for BMI	With adjustment for BMI
	Effect (pos/neg), p-value	Effect (pos/neg), p-value
<b>Whole brain</b>		
Right cortical thickness	$\beta = -1.57, p = 0.16$	$\beta = -1.20, p = 0.3$
Left cortical thickness	$\beta = -0.74, p = 0.52$	$\beta = -0.32, p = 0.78$
Right volume	$\beta = -107,878, p = 0.28$	$\beta = -80,533, p = 0.44$
Left volume	$\beta = -54,111, p = 0.61$	$\beta = -31,855, p = 0.76$
Right surface area	$\beta = 15,043, p = 0.55$	$\beta = 5177, p = 0.84$
Left surface area	$\beta = 969, p = 0.97$	$\beta = -16,399, p = 0.55$
<b>Orbifrontal cortex</b>		
Right cortical thickness	$\beta = -0.12, p = 0.96$	$\beta = 2.0, p = 0.46$
Left cortical thickness	$\beta = -0.40, p = 0.87$	$\beta = 1.66, p = 0.52$
Right volume	$\beta = 3875, p = 0.81$	$\beta = 16,019, p = 0.32$
Left volume	$\beta = -4505, p = 0.74$	$\beta = 7428, p = 0.60$
Right surface area	$\beta = -2083, p = 0.70$	$\beta = -3508, p = 0.54$
Left surface area	$\beta = -5331, p = 0.34$	$\beta = -6571, p = 0.26$
<b>Anterior cingulate and medial prefrontal cortex</b>		
Right cortical thickness	$\beta = -0.43, p = 0.89$	$\beta = 1.46, p = 0.63$
Left cortical thickness	$\beta = -1.68, p = 0.51$	$\beta = -0.26, p = 0.92$
Right volume	$\beta = 16,487, p = 0.25$	$\beta = 24,163, p = 0.098$
Left volume	$\beta = -4483, p = 0.72$	$\beta = 2087, p = 0.87$
Right surface area	$\beta = 6428, p = 0.17$	$\beta = 6459, p = 0.19$
Left surface area	$\beta = 1216, p = 0.78$	$\beta = 191, p = 0.97$

**Table 4.** Results for longitudinal effects of the genetic score for BMI on brain parameters at SHIP-3 with and without additional adjustment for BMI. Analyses are adjusted for ICV, age<sub>2</sub>, sex, age\*sex interaction, brain parameter at SHIP-2 and follow-up time, volume refers to GMV.

Predictor*PRS	Coefficient	P-value	95% confidence interval
<b>Whole brain</b>			
Right cortical thickness	$\beta = 1151$	0.21	[-633, 2934]
Left cortical thickness	$\beta = 644$	0.44	[-1006, 2294]
Right volume	$\beta = -0.001$	0.77	[-0.009, 0.007]
Left volume	$\beta = -0.002$	0.59	[-0.01, 0.006]
Right surface area	$\beta = -0.01$	0.21	[-0.04, 0.008]
Left surface area	$\beta = -0.01$	0.26	[-0.03, 0.01]
<b>Orbifrontal cortex</b>			
Right cortical thickness	$\beta = 363$	0.60	[-982, 1707]
Left cortical thickness	$\beta = 191$	0.77	[-1084, 1467]
Right volume	$\beta = -0.02$	0.69	[-0.14, 0.10]
Left volume	$\beta = -0.01$	0.84	[-0.13, 0.11]
Right surface area	$\beta = -0.14$	0.41	[-0.46, 0.19]
Left surface area	$\beta = -0.012$	0.52	[-0.49, 0.25]
<b>Anterior cingulate and medial prefrontal cortex</b>			
Right cortical thickness	$\beta = 575$	0.32	[-567, 1718]
Left cortical thickness	$\beta = 79$	0.89	[-1078, 1235]
Right volume	$\beta = -0.03$	0.53	[-0.14, 0.07]
Left volume	$\beta = -0.01$	0.88	[-0.13, 0.12]
Right surface area	$\beta = -0.30$	0.056	[-0.61, 0.008]
Left surface area	$\beta = -0.16$	0.39	[-0.51, 0.20]

**Table 5.** Results for brain-gene interactions between PRS for BMI and brain parameters on BMI in SHIP-2. Analyses are adjusted for ICV, age<sub>2</sub>, sex and age\*sex interaction, volume refers to GMV.

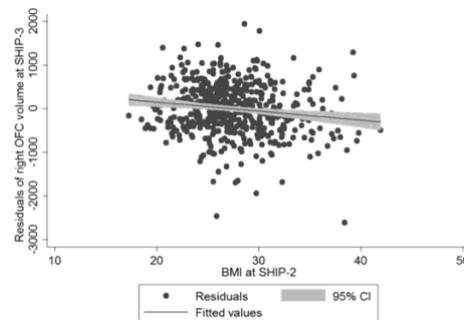


**Figure 1.** Scatter plot of BMI measured at SHIP-2 against the adjusted residuals for right OFC cortical thickness at SHIP-3 (adjusted for right OFC cortical thickness at SHIP-2, age, sex, age\*sex interaction, ICV, follow-up time).

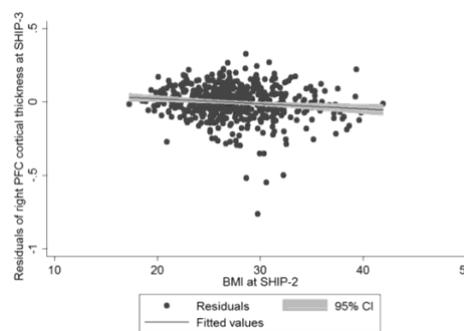
However, risk loci identified by GWAS were not taken into consideration when utilizing GMV as a prediction tool<sup>41,42</sup>. These findings are in contrast to the results by Opel et al. in 2017<sup>14</sup>, who found that an individualized forecast of the BMI could be made by examining differences in the volume of gray matter. While we applied a similar statistical approach in order to enable a sufficient comparability, the longitudinal approach represents an important difference.

In accordance with this finding our analyses of the genetic score for BMI on longitudinal brain changes in SHIP revealed no significant associations with volumetric brain abnormalities. This calls a direct genetic impact of the risk for obesity on brain structure into question. In the context of the previously reported findings, these results support the concept that obesity and related lifestyle factors may directly impact on patterns of brain structure. Also, it is conceivable that obesity and related factors influence epigenetic regulation of brain metabolism and may thereby impact on the brain structure<sup>43–45</sup>.

In a last step, we tested the cross-sectional interaction between the genetic score of BMI and brain parameters on measured BMI in SHIP-2. Our data demonstrated no interaction between brain parameters and genetic score for BMI on measured BMI in SHIP-2. In particular, we were not able to replicate previous findings by Opel et al.<sup>14</sup>.



**Figure 2.** Scatter plot of BMI measured at SHIP-2 against the adjusted residuals for right OFC volume at SHIP-3 (adjusted for right OFC volume at SHIP-2, age, sex, age\*sex interaction, ICV, follow-up time).



**Figure 3.** Scatter plot of BMI measured at SHIP-2 against the adjusted residuals for right AC-MPFC mean cortical thickness at SHIP-3 (adjusted for right AC-MPFC mean cortical thickness at SHIP-2, age, sex, age\*sex interaction, ICV, follow-up time).

Differences may be grounded in different demographic backgrounds of the cohort such as different age and gender distributions within the examined group of individuals. Furthermore, comorbidities within each individual could lead to varying results by possibly masking the effect of PRS for obesity on the brain. Another potential source of variance was the use of clinician-rated somatometric characteristics, while previous studies were mainly based on self-report data.

**Pathophysiological model.** Our data indicates structural changes in mean cortical thickness and brain volume of the OFC and the AC-MPFC in participants with elevated BMI cross-sectionally as well as longitudinally, with brain atrophy not being associated with BMI-related predisposition. These findings support a connection between BMI and structural brain alterations. However, based on our data, direct genetic influence for elevated BMI values and consecutive brain alterations is uncertain which promotes the idea of a direct impact of BMI values on structural brain changes.

Previous studies not only showed negative associations between overweight/obesity and brain parameters: for example, different studies on anorexia nervosa illness characterized with reduced intake of food, revealed signs of brain atrophy<sup>46,47</sup> and lack of gyrification<sup>48</sup>. When given the right amount of nutrition and regaining weight, the brain was able to recover and brain atrophy was reduced<sup>49</sup> which makes a connection between lifestyle-related, out-of-the-norm BMI variance and changes in brain morphometry possible. A study with obese patients undergoing bariatric surgery showed similar effects: By losing weight and reducing body fat, gray and white matter integrity was restored<sup>50–54</sup> making a mediation effect of nutrition in the association between brain atrophy and BMI possible.

So, chronic obesity is not only associated with volumetric decrease in brain mass, it can also lead to cognitive impairment. A meta-analysis by Robinson et al.<sup>55</sup> showed evidence that mental disorders such as anxiety and depression are associated with elevated BMI values in children and adults<sup>55</sup>. Also highly suggestive evidence for cognitive impairment concerning areas such as reward-related decision making, impulsivity and impairment of overall executive function were found<sup>55</sup>. Benito-Lèon et al. demonstrated that obese participants performed

worse in tests quantifying verbal ability, memory function and psychomotoric reaction rate than their normal-/overweight peers<sup>56</sup> linking obesity to cognitive decline.

However, possible pathways why obesity affects brain function are not fully understood yet. Available data points towards inflammation and vascular dysfunction.

Morys et al. examined the relationship between adiposity and cognitive dysfunction and found that anthropometrics such as BMI levels, waist-to-hip-ratio and body fat percentage are related to increased C-reactive protein levels, hypertension and diabetes<sup>57</sup>.

Janowitz et al.<sup>58</sup> also demonstrated a link between inflammatory markers and brain atrophy in patients with Alzheimer's disease. Furthermore, they showed that vascular risk factors such as diabetes, smoking and high triglyceride concentrations which of whom are also found in many obese individuals, are often associated with increased white blood cell counts, suggesting that inflammation is a possible cause of brain atrophy<sup>58</sup>.

**Limitations.** Potential selection biases due to exclusion criteria for MRI examinations and individuals with claustrophobia who refused participation may result in unrepresentative samples. Also, underweight participants were not excluded from the sample leading to potential interpretation bias, assuming BMI acts reversely linear to brain volume.

Due to the longitudinal design of this study non-participation of participants at both points of measurement could have induced another potential selection bias.

SHIP only included Caucasians reducing the generalizability of the study but underlining the potential insignificance of genetic effects.

The relatively short time period between both examination points and the moderate sample size may influence the validity of the study due to lower statistical power, which may particularly explain non-significant results of the interaction analysis. Additionally, possible reasoning behind these null results, especially those concerning genetics, could lay in the use of an underpowered polygenic risk score since we are not using the latest and most large-scale one. A highly-powered polygenic score study or a twin study is needed for further examination. Also, functional, cognitive, and affective data was not included as well.

To our knowledge this is the first study to examine volumetric brain differences in a longitudinal setting while observing long-term effects on gray matter in obese participants with PRSs.

Our study provides a significant confirmation documenting the structural differences of gray matter and formulating a possible conclusion between high BMI levels and brain atrophy.

Our study opted for a regions of interest analysis combined with whole brain analysis to conduct a more holistic study. Age bias was prevented by adjusting for age. Measurement errors were minimized by using standardized somatometric examinations. Furthermore, our study was conducted by ascertaining data with the same system (same protocol, same MRI scanner) at both measurement points providing a standardized testing. Participants with metabolic problems such as type II diabetes were not excluded to better naturalistic observation. Nevertheless, other confounding factors influencing the outcome cannot be ruled out.

## Conclusion

Our results provide first evidence for a potential causal relationship between obesity and brain alterations. We found that mainly mean cortical thickness and volume of the OFC and AC-MPFC are negatively affected by higher baseline BMI. However, there is no evidence in our data supporting an association between BMI-related genetic predisposition and brain atrophy. Several mechanisms could play a probable role in the development of brain atrophy in obese individuals: dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, inflammation, impaired neuronal plasticity, epigenetic influence and hormonal dysfunction.

## Data availability

The program that was used for cortical reconstruction of this study is openly available at FreeSurfer (FreeSurfer Version 6, 20127) at: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>. The imputation of genotypes was realized by using Impute2. The software is openly available at: [http://mathgen.stats.ox.ac.uk/impute/impute\\_v2.2.2.html](http://mathgen.stats.ox.ac.uk/impute/impute_v2.2.2.html). The brain atlas the findings of this study were based on is available in the supplementary material of Glasser et al. 2016 at Nature: 536:171–178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>. SNP information including *p* values and betas were obtained by using PLINK available at the American Journal of Human Genetics: 81:559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>.

## Code availability

STATA Code for models 1–4 is available in the supplement material.

Received: 29 June 2021; Accepted: 17 November 2021

Published online: 20 December 2021

## References

1. WHO. Fact Sheets Overweight and Obesity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 12 June 2021 (2021).
2. Albuquerque, D., Nóbrega, C., Manco, L. & Padez, C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br. Med. Bull.* **123**, 159–173 (2017).
3. Locke, A. E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* **518**, 197–206 (2015).
4. Yengo, L. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 3641–3649 (2018).

5. Koliaki, C., Liatis, S. & Kokkinos, A. Obesity and cardiovascular disease: Revisiting an old relationship. *Metabolism* **92**, 98–107 (2019).
6. Janowitz, D. *et al.* Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *Neuroimage* **122**, 149–157 (2015).
7. Hamer, M. & Batty, G. D. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology* **92**, e594–e600 (2019).
8. Gurholt, T. P. *et al.* Population-based body-brain mapping links brain morphology with anthropometrics and body composition. *Transl. Psychiatry* **11**, 295 (2021).
9. Pannacciulli, N. *et al.* Brain abnormalities in human obesity: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage* **31**, 1419–1425 (2006).
10. Vainik, U. *et al.* Neurobehavioral correlates of obesity are largely heritable. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, 9312–9317 (2018).
11. Alonso-Alonso, M. & Pascual-Leone, A. The right brain hypothesis for obesity. *JAMA* **297**, 1819–1822 (2007).
12. Chen, E. Y., Eickhoff, S. B., Giovannetti, T. & Smith, D. V. Obesity is associated with reduced orbitofrontal cortex volume: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage Clin.* **28**, 102420 (2020).
13. García-García, I. *et al.* Neuroanatomical differences in obesity: Meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *Int. J. Obes.* **43**, 943–951 (2019).
14. Opel, N. *et al.* Prefrontal gray matter volume mediates genetic risks for obesity. *Mol. Psychiatry* **22**, 703–710 (2017).
15. Opel, N. *et al.* Brain structural abnormalities in obesity: Relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders: Evidence through univariate and multivariate mega-analysis including 6420 participants from the ENIGMA MDD working group. *Mol. Psychiatry* <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0774-9> (2020).
16. Winkler, A. M. *et al.* Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage* **53**, 1135–1146 (2010).
17. Bruce-Keller, A. J., Keller, J. N. & Morrison, C. D. Obesity and vulnerability of the CNS. *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Basis Dis.* **1792**, 395–400 (2009).
18. Völzke, H. *et al.* Cohort profile: The study of health in Pomerania. *Int. J. Epidemiol.* **40**, 294–307 (2011).
19. Hegenscheid, K. *et al.* Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: Pilot study results from the population-based SHIP study. *ROFO. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed.* **181**, 748–759 (2009).
20. Grabe, H. J. *et al.* Alexithymia and brain gray matter volumes in a general population sample. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 5932–5945 (2014).
21. Buckner, R. L. *et al.* A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage* **23**, 724–738 (2004).
22. Sled, J. G., Zijdenbos, A. P. & Evans, A. C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans. Med. Imaging* **17**, 87–97 (1998).
23. Fischl, B., Liu, A. & Dale, A. M. Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans. Med. Imaging* **20**, 70–80 (2001).
24. Ségonne, F., Pacheco, J. & Fischl, B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans. Med. Imaging* **26**, 518–529 (2007).
25. Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. Cortical surface-based analysis I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* **9**, 179–194 (1999).
26. Dale, A. M. & Sereno, M. I. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *J. Cogn. Neurosci.* **5**, 162–176 (1993).
27. Fischl, B. & Dale, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 11050–11055 (2000).
28. Glasser, M. F. *et al.* A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* **536**, 171–178 (2016).
29. Krügelbach, M. L. The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 691–702 (2005).
30. Teumer, A. *et al.* Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria. *Nat. Commun.* **10**, 4130 (2019).
31. Purcell, S. *et al.* PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 559–575 (2007).
32. Harrell, F. E. Jr. *Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis* (Springer, 2001).
33. Marqués-Iturria, I. *et al.* Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Res.* **214**, 109–115 (2013).
34. Oldham, S. *et al.* The anticipation and outcome phases of reward and loss processing: A neuroimaging meta-analysis of the monetary incentive delay task. *Hum. Brain Mapp.* **39**, 3398–3418 (2018).
35. van der Laan, L. N., de Ridder, D. T. D., Viergever, M. A. & Smeets, P. A. M. The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *Neuroimage* **55**, 296–303 (2011).
36. Veldhuizen, M. G. *et al.* Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum. Brain Mapp.* **32**, 2256–2266 (2011).
37. Medic, N. *et al.* Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *Int. J. Obes.* **40**, 1177–1182 (2016).
38. Etkin, A., Egner, T. & Kalisch, R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* **15**, 85–93 (2011).
39. Wikenheiser, A. M. & Schoenbaum, G. Over the river, through the woods: Cognitive maps in the hippocampus and orbitofrontal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* **17**, 513–523 (2016).
40. Kong, F. *et al.* Neural correlates of social well-being: Gray matter density in the orbitofrontal cortex predicts social well-being in emerging adulthood. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **14**, 319–327 (2019).
41. Hung, C.-F. *et al.* A genetic risk score combining 32 SNPs is associated with body mass index and improves obesity prediction in people with major depressive disorder. *BMC Med.* **13**, 86 (2015).
42. Lee, J. S., Cheong, H. S. & Shin, H.-D. BMI prediction within a Korean population. *PeerJ* **5**, e3510 (2017).
43. van Dijk, S. J. *et al.* Epigenetics and human obesity. *Int. J. Obes.* **2005**(39), 85–97 (2015).
44. van Dijk, S. J., Tellam, R. L., Morrison, J. L., Muhlhauser, B. S. & Molloy, P. L. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin. Epigenet.* **7**, 66 (2015).
45. Lopomo, A., Burgio, E. & Migliore, L. Epigenetics of obesity. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **140**, 151–184 (2016).
46. Titova, O. E., Hjorth, O. C., Schiöth, H. B. & Brooks, S. J. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: A meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry* **13**, 110 (2013).
47. Bernardoni, F. *et al.* Nutritional status affects cortical folding: Lessons learned from anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* **84**, 692–701 (2018).
48. Bernardoni, F. *et al.* Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Neuroimage* **130**, 214–222 (2016).

49. King, J. A. *et al.* Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol. Psychiatry* **77**, 624–632 (2015).
50. Nota, M. H. C. *et al.* Obesity affects brain structure and function- rescue by bariatric surgery?. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **108**, 646–657 (2020).
51. Bohon, C. & Geliebter, A. Change in brain volume and cortical thickness after behavioral and surgical weight loss intervention. *NeuroImage Clin.* **21**, 101640 (2019).
52. Bohon, C., Garcia, L. C. & Morton, J. M. Changes in cerebral cortical thickness related to weight loss following bariatric surgery. *Obes. Surg.* **28**, 2578–2582 (2018).
53. Rullmann, M. *et al.* Gastric-bypass surgery induced widespread neural plasticity of the obese human brain. *Neuroimage* **172**, 853–863 (2018).
54. Tuulari, J. J. *et al.* Bariatric surgery induces white and grey matter density recovery in the morbidly obese: A voxel-based morphometric study. *Hum. Brain Mapp.* **37**, 3745–3756 (2016).
55. Robinson, E., Roberts, C., Vainik, U. & Jones, A. The psychology of obesity: An umbrella review and evidence-based map of the psychological correlates of heavier body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **119**, 468–480 (2020).
56. Benito-León, J., Mitchell, A. J., Hernández-Gallego, J. & Bermejo-Pareja, F. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: A population-based cross-sectional study (NEDICES). *Eur. J. Neurol.* **20**(899–906), e76–77 (2013).
57. Morys, F., Dadar, M. & Dagher, A. Association between midlife obesity and its metabolic consequences, cerebrovascular disease, and cognitive decline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab135> (2021).
58. Janowitz, D. *et al.* Inflammatory markers and imaging patterns of advanced brain aging in the general population. *Brain Imaging Behav.* <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00058-y> (2019).

### Acknowledgements

This study was performed in part with the support of the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania and Siemens Healthineers, Erlangen, Germany. SV was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF). This study was further supported by the EU-JPND Funding for BRIDGET (01ED1615). We would also like to thank SHIP staff members for obtaining data for this study.

### Author contributions

H.J.G., D.J., S.v.d.A., K.W. and A.T. conceived of the presented idea. S.v.d.A., K.W. and S.F. worked out most of the technical details and performed the numerical calculations for the suggested experiment. A.T. wrote the manuscript with support from D.B., J.T., S.F., K.W., N.R. and S.v.d.A. H.J.G., G.H., H.V. and R.B. helped supervise the project. All authors provided critical feedback and discussed the results and contributed to the final manuscript.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The Federal State of Mecklenburg-West Pomerania (SHIP is part of the Community Medicine Research network of the University of Greifswald, Germany) funded this study. Being part of the Community Medicine Research network of the University of Greifswald, Germany, SHIP is supported by the Federal Ministry of Education and Research (grants no. 01ZZ9603, 01ZZ0103, and 01ZZ0403), the Ministry of Cultural Affairs as well as the Social Ministry of the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. Genome-wide SNP typing and MRI scans in SHIP and SHIP-TREND have been supported by a joint grant from Siemens Healthineers, Erlangen, Germany and the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. SV was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) within the framework of the e: Med research and funding concept (Integument; grant no. 01ZX1614E). This study was further supported by the EU-JPND Funding for BRIDGET (01ED1615).

### Competing interests

HJG has received travel grants and speakers honoraria from Fresenius Medical Care, Neuraxpharm and Janssen Cilag as well as research funding from Fresenius Medical Care. The other authors have nothing to declare.

### Additional information

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03343-3>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to D.J.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021