Aus dem Institut für Anatomie I

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Untersuchung der bidirektionalen Beziehung zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und depressiver Symptomatik auf neurostruktureller Ebene

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ruth Kerkhoff

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks

In Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Zusammenfassung

Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) haben eine erhöhte Prävalenz depressiver Symptome verglichen zur Allgemeinbevölkerung. Es ist jedoch unklar, wodurch dies vermittelt wird. Betrachtet man neurostrukturelle Mechanismen so zeigen Personen mit T2DM ein erhöhtes Volumen der White matter hyperintensities (WMH) und eine verminderte Integrität der weißen Substanz. Hinsichtlich depressiver Symptomatik geraten insbesondere regionale Veränderungen der Hirnstruktur u.a. des anterioren cingulären Cortex (ACC) in den Fokus. Dies wirft die Frage auf, ob Menschen mit T2DM Veränderungen in Regionen aufweisen, die für die Stimmungsregulation relevant sind und damit eine depressive Symptomatik begünstigt wird. In der vorliegenden Arbeit wurden daher verschiedene Methoden des Neuroimagings genutzt, um Veränderungen der weißen Substanz bei Personen mit T2DM zu identifizieren und hierauf aufbauend Veränderungen mit zunehmender depressiver Symptomatik zu untersuchen. Hierzu wurden Daten der bevölkerungsbasierten 1000BRAINS-Kohorte untersucht. Depressive Symptome wurden anhand der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) erfasst. WMH wurden mit einem Fokus auf Faserbahnen, die mit dem ACC in Verbindung stehen, analysiert. Mittels probabilistischer Traktographie wurde die strukturelle Konnektivität (SC) der zyto- und rezeptorarchitektonischen Areale des ACCs (SCACC) sowie die durch WMH betroffene SC (SCWMH) untersucht.

T2DM war mit einer signifikanten Zunahme des WMH-Volumens im Forceps minor und im linken Fasciculus uncinatus sowie einer höheren SC_{WMH} für verschiedene Areale des ACCs assoziiert. Diese Unterschiede zeigten sich nach Bonferroni-Korrektur robust für verschiedene demographische, sozioökonomische und metabolische Parameter. Es fanden sich keine Assoziation zwischen dem globalen oder traktspezifischen WMH-Volumen sowie der SC und depressiver Symptomatik. Allerdings konnten explorative Analysen in einer Subgruppe von Personen mit einem HbA1c-Wert über 6,5% Hinweise für eine abnehmende SC_{ACC} für die linken Areale s24 und p24ab sowie eine zunehmende SC_{WMH} für das linken Areal p32 mit zunehmender depressiver Symptomatik zeigen. Diese Ergebnisse blieben jedoch nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorliegenden Arbeit bei T2DM zwar Hinweise auf Schäden in Regionen, die für die Emotionsregulation relevant sind, allerdings war keine signifikante Zunahme depressiver Symptomatik mit zunehmender Schädigung dieser Regionen zu verzeichnen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die komplexe Beziehung von T2DM und depressiver Symptomatik auf neurostruktureller Ebene zu erfassen.

Abstract

People with type 2 diabetes mellitus (T2DM) express an increased prevalence of depressive symptoms compared to the general population. The underlying mechanism that mediates this association, however, is not yet understood. Looking at neurostructural mechanisms, individuals with T2DM show an increased volume of white matter hyperintensities (WMH) and decreased white matter integrity. With regard to depressive symptoms, regional changes in brain structure, including the anterior cingulate cortex (ACC), are of special interest. This raises the question whether people with T2DM have alterations in regions that are relevant for mood regulation, thus predisposing them to depressive symptoms.

Therefore, the present study used various neuroimaging techniques to identify white matter changes in individuals with T2DM and, based on this, to investigate changes with increasing depressive symptomatology.

Participants were drawn from the population-based 1000BRAINS cohort. Depressive symptoms were assessed via the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). White matter hyperintensities (WMH) were extracted from structural brain images, focusing on white matter tracts associated with the ACC. Probabilistic tractography was used to investigate the structural connectivity (SC) of cyto- and receptor-architectural areas of the ACC (SC_{ACC}) as well as the SC affected by WMH (SC_{WMH}).

T2DM was associated with a significant increase in WMH volume in the forceps minor and left uncinate fascicle, as well as higher SC_{WMH} for different areas of the ACC. These differences were robust after Bonferroni correction for various demographic, socioeconomic and metabolic parameters. No association was found between global or tract-specific WMH volume and SC and depressive symptomatology. However, exploratory analyses in a subgroup of individuals with HbA1c \geq 6.5% showed evidence for decreasing SC_{ACC} for left areas s24 and p24ab and increasing SC_{WMH} for left area p32 with increasing depressive symptomatology. However, these results remained nonsignificant after correction for multiple comparisons.

In summary, the present work provides evidence of damage in regions in T2DM that are relevant to emotion regulation, while there was no significant increase in depressive symptoms with increasing impairment to these regions. Further research is needed to understand the complex interplay between T2DM and depressive symptoms at the neurostructural level.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BIANCA	Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm
BMI	Body-Mass-Index
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CRP	C-reaktives Protein
CSD	Constrained Spherical Deconvolution
DemTect	Demenz-Detektion-Test
dMRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
dof	degrees of freedom
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FNIRT	FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool
fODF	Fiber orientation density function
FoV	Fields of view
LDL	Low-Density-Lipoprotein
ROI	Region Of Interest
RRsys	Systolischer Blutdruck
SC	Strukturelle Konnektivität
SCACC	Normalized number of streamlines der ACC-Areale
SCwмн	Normalized number of streamlines der ACC-Areale durch WMH
SD	Spherical Deconvolution
SES	Sozioökonomischer Status
SI	Dice Similarity Index
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
TE	Echo Time
ТІ	Inversion Time
TR	Repetition Time
WMH	White Matter Hyperintensities

Inhaltsverzeichnis

	1 EII	ILEITUNG	1
	1.1	DIABETES MELLITUS	1
	1.1	.1 Klassifikation des Diabetes mellitus	1
	1.1	.2 Prävalenz und Folgen des Diabetes mellitus	2
	1.2	DEPRESSIVE SYMPTOMATIK UND DEPRESSIVE STÖRUNG	3
	1.2	2.1 Prävalenz und Klassifikation depressiver Störungen	3
	1.2	2.2 Der Anteriore Cinguläre Cortex als Schlüsselstruktur bei Depressionen	4
	1.3	DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEPRESSIVEN STÖRUNGEN UND DIABETES MELLITUS	6
	1.4	DARSTELLUNG NEURONALER STRUKTUREN	8
	1.4	.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	8
	1.4	2 Diffusions-Tensor-Bildgebung und Spherical Deconvolution	9
	1.4	.3 Traktographie	12
	1.4	.4 Quantifizierung von Veränderungen der weißen Hirnsubstanz	13
	1.5	VERÄNDERUNGEN DER WEIßEN SUBSTANZ BEI DIABETES MELLITUS	14
	1.6	VERÄNDERUNGEN DER WEIßEN SUBSTANZ BEI DEPRESSIONEN	15
	1.7	ZIELE DER ARBEIT	16
2	2 MA		18
	2.1	STUDIENPOPULATION	18
	2.2	ERHEBUNG UND MESSUNG KLINISCHER MERKMALE	18
	2.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	19
	2.4	GRUPPENEINTEILUNG	20
	2.5	Durchführung der MRT-Untersuchung	20
	2.6	Hyperintensitäten der Weißen Substanz	21
	2.6	i.1 Vorverarbeitung	21
	2.6	2 Vorbereitung des Trainingsdatensatz	22
	2.6	3 Hauptschritt	22
	2.6	.4 Nachbearbeitung	23
	2.7	ATLANTEN DES ACCS UND SEINER VERBINDUNGEN	24
	2.8	Vorverarbeitung der dMRT-Daten	25
	2.9	TRAKTOGRAPHIE	26
	2.9	.1 Probabilistische Ganzhirntraktographie	26
	2.9	2 Extraktion der Streamlines des ACC	26
	2.9	2.3 Extraktion der WMH durchziehenden Streamlines des ACC	27
	2.10	TRAKTSPEZIFISCHES WMH VOLUMEN UND ERSTELLUNG VON	
	WAHF	SCHEINLICHKEITSKARTEN	28
	2.11	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29

	2.11	.1 Standardisierung der WMH und SC	29
	2.11	.2 Durchführung statistischer Tests	29
3	ERC	EBNISSE	31
	3.1	KLINISCHE MERKMALE	31
	3.2	ÄNDERUNGEN DER WEIßEN SUBSTANZ BEI T2DM	33
	3.2.	1 Vergleich des WMH-Volumens zwischen HC und DG1	33
	3.2.	2 Vergleich der SCACC zwischen HC und DG1	33
	3.2.	3 Vergleich der SCWMH zwischen der HC und DG1	33
	3.3	Hyperintensitäten der Weiben Hirnsubstanz und zerebrovaskuläre	
RISIKOFA		FAKTOREN	37
	3.3.	1 Einflussfaktoren auf WMH in der Gesamtgruppe	37
	3.3.	2 Einflussfaktoren auf WMH in der Diabetes Gruppe 1	41
	3.3.	3 Einflussfaktoren auf WMH in der Diabetes Gruppe 2	45
	3.4	STRUKTURELLE KONNEKTIVITÄT DES ACCS UND ZEREBROVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	49
	3.4.	1 Einflussfaktoren auf die SCAcc in der Gesamtgruppe	49
	3.4.	2 Einflussfaktoren auf die SCACC in der DG1	58
	3.4.	3 Einflussfaktoren auf die SCAcc in der DG2	67
	3.5	STRUKTURELLE KONNEKTIVITÄT DES ACCS, WMH UND ZEREBROVASKULÄRE	
RISIKOFAKTOREN			77
3.5.1		1 Einflussfaktoren auf die SСwмн in der Gesamtgruppe	77
	3.5.	2 Einflussfaktoren auf die SСwмн in der DG1	86
	3.5.	3 Einflussfaktoren auf die SСwмн in der DG2	95
	3.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	104
4	DIS	KUSSION	106
	4.1	ZEREBROVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN UND ÄNDERUNGEN DER WEIßEN SUBSTANZ	107
	4.2	ÄNDERUNGEN DER WEIßEN SUBSTANZ UND DEPRESSIVE SYMPTOMATIK BEI T2DM	110
	4.3	LIMITATIONEN DER ARBEIT UND KONSEQUENZEN FÜR DIE ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	113
	4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	115
5	QUE	ELLENVERZEICHNIS	117

1 Einleitung

Die Prävalenz von Diabetes mellitus hat in den vergangenen Jahren zugenommen (Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2017). Betroffene leiden häufig auch an depressiven Symptomen (Ali et al., 2006; Anderson et al., 2001). Um die medizinische Versorgung dieser Patientengruppe zu optimieren ist die Erforschung zugrunde liegender pathophysiologischer Änderungen notwendig. Techniken des *Neuroimagings* ermöglichen es hierbei unter anderem strukturelle Änderungen des menschlichen Gehirns zu analysieren. Diese Techniken wurden im Rahmen dieser Arbeit genutzt, um die Auswirkung einer diabetische Stoffwechsellage sowie depressiver Symptomatik auf die strukturelle Konnektivität in Probandinnen und Probanden der populations-basierten 1000BRAINS-Studie zu untersuchen.

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Klassifikation des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine häufige chronische Erkrankung in unserer alternden Bevölkerung. Hierbei handelt es sich um eine Stoffwechselstörung, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Die Hyperglykämie ist sowohl auf eine Beeinträchtigungen der Insulinsekretion als auch der Insulinwirkung zurückzuführen (Alberti & Zimmet, 1998).

Pathophysiologisch lässt sich der Diabetes mellitus in verschiedene Typen unterteilen. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet und tritt vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auf, allerdings auch bei Erwachsenen als latent autoimmune diabetes in adults. Der häufigere Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), welcher etwa 80 bis 90 % der Diabetesfälle ausmacht, manifestiert sich in der Regel im höheren Lebensalter, wird aber auch zunehmend bei jüngeren Menschen beobachtet. Er beruht sowohl auf genetischen Veranlagungen als auch auf umweltbedingten Faktoren wie Bewegungsmangel, Überernährung und daraus resultierender Adipositas. Diese Faktoren führen im Falle eines Diabetes Mellitus Typ II zu einer Insulinresistenz und verminderten einer Insulinproduktion. Davon abzugrenzen sind der Schwangerschaftsdiabetes sowie aufgrund genetischer Defekte oder im Rahmen von Erkrankungen vorkommende Diabetesformen (Heidemann et al., 2011; Zaccardi et al., 2016).

Zur Diagnostik eines T2DM wird u.a. der Plasma-Glukose-Wert herangezogen. Überschreitet die Nüchtern-Plasma-Glucose einen Wert von \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) liegt laut der World Health Organisation (WHO) ein Diabetes mellitus vor. Daneben kann ein Diabetes mellitus auch bei einer vorliegenden erhöhten Zufalls-Plasma-Glukose \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) in Kombination mit diabetestypischen Symptomen wie Polydipsie, Polyurie und Gewichtsverlust, diagnostiziert werden. Neben der Plasma-Glucose kann zur Diagnosestellung auch der HbA1c-Wert herangezogen werden. Dieser ist ein Maß für den langfristigen mittleren Blutzuckerspiegel der letzten 8 bis 12 Wochen. Eine diabetische Stoffwechsellage liegt bei einem HbA1c-Wert \geq 6,5% vor (Alberti & Zimmet, 1998; Nauck et al., 2021).

1.1.2 Prävalenz und Folgen des Diabetes mellitus

8,9 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland gaben 2019/2020 an, dass bei Ihnen ein Diabetes mellitus vorliegt. Die Prävalenz zeigte hierbei sowohl geschlechtsspezifische Unterschiede - so lag die Prävalenz bei Frauen mit 8,2 % unter der von Männern mit 9,6 % - als auch eine deutlichen Zunahme im Alter (Heidemann et al., 2021). Darüber hinaus ist die Prävalenz des Diabetes mellitus in den letzten Jahren gestiegen (Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2017). Studien zufolge ist dieser Anstieg zu etwa einem Drittel auf die demografische Alterung zurückzuführen (Heidemann et al., 2011; Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2017; Köster et al., 2012). Daneben führt auch die frühere Diagnosestellung, die zum Teil auf die Einführung des *Disease-Management-Programms* für Diabetes mellitus Typ 2 zurückzuführen ist, dazu, dass der Anteil, der nicht diagnostizierten Fälle von Diabetes mellitus sinkt (Fuchs et al., 2014; Heidemann et al., 2016; Heidemann et al., 2017). Darüber hinaus hat sich durch die verbesserte medizinische Versorgung von Personen mit Diabetes mellitus deren Überlebenszeit verlängert, was wiederum die Zahl der diagnostizierten Fälle erhöht (Fuchs et al., 2014; Heidemann et al., 2011; Heidemann et al., 2017).

Als Folge von pathologischen Stoffwechselvorgängen bei Diabetes können Mikro- und Makroangiopathien schwere Organschäden verursachen. Zu den mikroangiopatischen Komplikationen gehören die diabetische Neuropathie, Nephropathie sowie die Retinopathie. Durch makroangiopathische Prozesse können u.a. koronare Herzerkrankungen (KHK), periphere arteriellen Verschlusserkrankungen (pAVK) und zerebrale Ischämien entstehen (Herold, 2021; Nathan, 1993). Daneben ist die Diagnose einer Depression bei Diabetespatientinnen und Diabetespatienten doppelt so häufig verglichen mit Nichtdiabetikerinnen und Nichtdiabetikern (Anderson et al., 2001).

1.2 Depressive Symptomatik und depressive Störung

1.2.1 Prävalenz und Klassifikation depressiver Störungen

10,1 % der über 18-jährigen in Deutschland berichteten 2014/2015 von einer depressiven Symptomatik. Hierbei waren Frauen mit 11,6 % häufiger als Männer mit 8,6 % betroffen. Daneben zeigten sich auch deutliche Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen. Während in der Altersgruppe der 18- bis 28-jährigen Frauen bis zu 16,4 % eine depressive Symptomatik aufwiesen, waren es bei den über 65-jährigen Frauen 8,7 % (Bretschneider et al., 2017). Im Verlauf des Lebens erkranken 16 bis 20 % an einer Depression (Bijl et al., 1998; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2017; Ebmeier et al., 2006).

Um diese depressive Symptomatik in klinischen Studien systematisch zu erfassen, werden u.a. Fragebögen verwendet. Ein Vorteil neben der Eigendurchführung dieser Fragebögen ist, dass man anhand dieser auch die Stärke der Symptomatik darstellen kann. Beispiele für diese Fragebögen sind u.a. das Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der in dieser Arbeit verwendete CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression*) (Kühner et al., 2007; Radloff, 1977). Im CES-D werden so anhand von 20 Items Häufigkeiten typischer Depressionssymptome während der vergangenen Woche erfragt (Radloff, 1977).

Fragebögen als alleiniges Diagnoseinstrument sind allerdings nicht ausreichend, um die Diagnose einer depressiven Störung zu stellen. Hierfür müssen laut den Diagnosekriterien des Klassifikationssystems ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) der *World Health Organisation* mehrere klinische Merkmale vorliegen (World Health Organization, 1993). Zu den Hauptsymptomen der Depression zählen laut ICD-10 eine deutlich gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit und Antriebsminderung über einen mindestens 2-wöchigen Zeitraum. Zusatzsymptome umfassen eine verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Schlafstörungen, einen verminderten Appetit, Suizidgedanken sowie erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen (World Health Organization, 1993).

Die Schweregradeinteilung erfolgt anhand der Anzahl der Symptome. Laut ICD-10 müssen mindestens zwei der drei Hauptsymptome sowie zwei Zusatzsymptome über einen zweiwöchigen Zeitraum vorliegen, um eine leichte depressive Episode zu diagnostizieren. Liegen daneben drei bis vier Zusatzsymptome vor spricht man von einer mittelschweren depressiven Episode. Treffen alle drei Hauptsymptome, sowie vier Zusatzsymptome zu ist eine schwere depressive Episode zu diagnostizieren (World Health Organization, 1993).

Zusätzlich kann zu den hier aufgezählten Haupt- und Zusatzsymptomen auch ein somatisches Syndrom vorliegen. Zur Diagnosestellung müssen vier Merkmale klassifiziert werden. Hier nennt der ICD-10 ein frühmorgendliches Erwachen, ein Morgentief, einen deutlichen Appetitverlust sowie Gewichtsverlust, einen Interessenverlust, eine psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, einen deutlichen Libidoverlust sowie die mangelnde Fähigkeit, auf positive Ereignisse emotional zu reagieren (World Health Organization, 1993).

Interessanterweise weisen auch Personen mit Depressionen ein erhöhtes Risiko auf, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, sodass hier eine bidirektionale Beziehung vermutet wird (Golden et al., 2008; Mezuk et al., 2008; Zhuang et al., 2017).

1.2.2 Der Anteriore Cinguläre Cortex als Schlüsselstruktur bei Depressionen

Auch wenn Depressionen polymorph sind und sich nicht einheitlich durch die Beteiligung oder das Fehlen der Funktion einer einzelnen Region, eines Bereichs oder eines Netzwerks erklären lassen, so konnten bildgebende Studien zeigen, dass der ACC eine Schlüsselrolle in der Neurobiologie der Krankheit spielt (Riva-Posse et al., 2014).

Der ACC wurde erstmals von Brodmann (1909) definiert und in die Areale 24, 25, 32 und 33 unterteilt. Aufgrund sowohl zytologischer Aspekte als auch durch die Erkenntnisse struktureller und funktioneller Bildgebung wurde die Einteilung überarbeitet. Die ursprüngliche Topografie des ACCs wurde aufgegeben und zunächst eine Unterscheidung zwischen midcingulären Kortex und ACC eingeführt (Vogt, 1993; Vogt et al., 2004). Der ACC wurde nun weiter in einen subgenualen ACC und prägenualen ACC unterteilt, wobei berücksichtigt werden muss, dass es in der Literatur deutliche Differenzen in der Ausdehnung dieser Bereiche gibt (Vogt, 2019b). Schließlich wurde der ACC von Palomero-Gallagher et al. anhand von zyto- und rezeptorarchitektonischen Eigenschaften in subgenuale (s24, s32, 25) und prägenuale (p24a, p24b, pv24c, pd24cv, pv24cd, p32) Areale sowie in das Areal 33, das sich über den subgenualen und prägenualen ACC bis in den midcingulären Kortex erstreckt, unterteilt (Palomero-Gallagher et al., 2008; Palomero-Gallagher et al., 2015; Palomero-Gallagher et al., 2018). Die mikrostrukturelle Parzellierung des prägenualen ACCs wurde durch

Palomero-Gallagher et al. (2018) aufgrund der vergleichsweisen reduzierten räumlichen Auflösung für Bildgebungsdaten gröber zusammengefasst (Abb. 1). So bilden die Bereiche p24a des Sulcus callosus und p24b auf der Oberfläche des Gyrus cinguli die gyrale Komponente (p24ab) und die Bereiche pv24c, pd24cv und pd24cd, die sich innerhalb des Sulcus cinguli befinden, die sulcale Komponente (p24c) (Palomero-Gallagher et al., 2018).



Abb. 1: 3-dimensionale Darstellung der farblich markierten linken ACC-Areale im MNI-Raum in a) sagittaler, b) koronarer, und c) horizontaler Ansicht. Modifiziert nach: Palomero-Gallagher et al., 2008; Palomero-Gallagher et al., 2015; Palomero-Gallagher et al., 2018

Sowohl strukturelle als auch funktionelle Untersuchungen konnten die Bedeutung des ACC als relevante Schlüsselregion bei Depressionen hervorheben (Niida et al., 2019; Rodríguez-Cano et al., 2014; Roy et al., 2020). Insbesondere Verbindungen des subcallosalen Cingulums zu frontalen, limbischen, subkortikalen und Stammhirnarealen scheinen hierbei relevant für die Stimmungsregulation und Depressionen zu sein (Carmichael & Price, 1996; Freedman et al., 2000; Ghashghaei et al., 2007; Haber et al., 2000; Mayberg, 1997; Mayberg et al., 1999; Ongür & Price, 2000; Riva-Posse et al., 2014). So wurde das subcallosale Cingulum von mehreren Wissenschaftlerinnen und

Wissenschaftlern als Zielregion für Tiefe Hirnstimulation in Depressionen untersucht (Guinjoan et al., 2010; Holtzheimer, 2012; Kennedy et al., 2011; Lozano et al., 2008; Lozano et al., 2012; Merkl et al., 2013; Puigdemont et al., 2012; Ramasubbu et al., 2013; Riva-Posse et al., 2014). Riva Posse et al. (2014) konnten zeigen, dass Personen, die klinisch nach dem Eingriff profitierten, eine gemeinsame Traktographiekarte teilten. So wurde der subgenuale ACC über das cinguläre Bündel mit dem Rest des ACCs, über den Fasciculus uncinatus mit subkortikalen Kernen sowie über den Forceps minor mit den Frontalkortex verbunden (Riva-Posse et al., 2014; Riva-Posse et al., 2019).

Die Frage, inwieweit der ACC als zentrale Region für die Stimmungsregulation beim Auftreten depressiver Symptome bei T2DM involviert ist, ist noch offen.

1.3 Der Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und Diabetes mellitus

Zwischen depressiven Störungen und Diabetes mellitus besteht ein komplexer Zusammenhang, der wahrscheinlich bidirektional ist (Wagner et al., 2014). Anderson et al. (2001) berichten, dass die Prävalenz für Depressionen bei Personen mit T2DM bei 11% liegt und sogar 31% eine subklinische Depression aufweisen (Anderson et al., 2001). In einer späteren Metaanalyse von Ali et al. (2006) liegt sogar bei 17,6% eine depressive Störung vor (Ali et al., 2006). Allerdings belegen diese Untersuchungen nicht die Direktionalität zwischen Diabetes mellitus und depressiven Störungen (Golden et al., 2008; Mezuk et al., 2008; Zhuang et al., 2017). So ergab eine Metaanalyse, dass eine depressive Störung mit einem um 60 % erhöhten Risiko für T2DM assoziiert ist, während T2DM mit einer Risikoerhöhung für eine depressive Störung um 15 % verbunden ist (Mezuk et al., 2008). Zhuang et al. (2017) berichteten hingegen, dass die Beziehung zwischen den beiden Krankheiten in beiden Richtungen ähnliche Stärken aufweist.

Das Vorhandensein von depressiven Symptomen bei T2DM ist mit hohen Gesundheitskosten, negativen gesundheitlichen Folgen, einer geringeren Lebensqualität und einem hohen Sterberisiko verbunden (Bogner et al., 2007; Brüne et al., 2021; Egede & Zheng, 2003; Groot et al., 2001; Hanninen et al., 1999; Katon et al., 2005).

Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Beziehung sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt. So werden u.a. ein ähnlicher Lebensstil, dysregulierte Stoffwechselwege, neuroanatomische Veränderungen sowie Entzündungsprozesse als Bindeglieder der beiden Erkrankungen vermutet (Semenkovich et al., 2015; Wagner et al., 2014).

Eine depressive Erkrankung kann einen gesunden Lebensstil negativ beeinflussen. So werden Depressionen mit schlechter Ernährung, geringer körperlicher Aktivität und daraus resultierendem hohen *Body-Mass-Index* (BMI) in Verbindung gebracht, die wiederum Risikofaktoren für das Auftreten von T2DM darstellen (Icks et al., 2021; Katon et al., 2010). Auf der anderen Seite könnte Depressivität, wie bei weiteren chronischen Erkrankungen, auch in Folge des diabetesbedingten Leidensdrucks auftreten (Bisschop et al., 2004; Polsky et al., 2005; Wagner et al., 2014). Hierbei stehen insbesondere die Behandlung des Diabetes sowie die diabetischen Komplikationen im Fokus, welche zu einem erhöhten Stress beitragen und damit in Verbindung zu Depressivität stehen könnten (Golden et al., 2008; Groot et al., 2001).

Als weitere Ursache für die Beziehung zwischen Depression und Diabetes mellitus wird eine gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse vermutet (Golden, 2007; Mezuk et al., 2008). Diese ist ein streng reguliertes System, das einen der Mechanismen des Körpers zur Reaktion auf akuten und chronischen Stress darstellt (Joseph & Golden, 2017). Isoliert betrachtet sind sowohl Diabetes mellitus als auch depressive Erkrankungen mit einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, welche eine Hyperkortisolämie zur Folge hat, verbunden (Prestele et al., 2003; Wagner et al., 2014). Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse wird durch physiologischen und psychologischen Stress aktiviert. Der Hypothalamus setzt Corticotropin-Releasing-Hormon frei. Dieses führt im Hypophysen-Vorderlappen zur Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon, welches dann die Freisetzung von Cortisol aus der Nebenniere stimuliert. Schließlich unterdrückt Cortisol die weitere Ausschüttung von dem Corticotropin-Releasing-Hormon und dem adrenocorticotropen Hormon. Besteht dieser Stress nun über eine längere Zeit, könnte dies zu einer Beeinträchtigung der Rückkopplungsmechanismen führen, was wiederum einen chronisch erhöhten Cortisolspiegel zur Folge hätte (Joseph & Golden, 2017). Durch Induktion einer Insulinresistenz der Skelettmuskulatur, einer Verringerung der Insulinsekretion und einer Erhöhung der hepatischen Glukoseproduktion begünstigt der Hypercortisolismus die Entwicklung von T2DM (Anagnostis et al., 2009; Pivonello et al., 2016). Daneben kann Hypercortisolismus auch zu neuropsychiatrischen Erkrankungen beitragen. Hinweis hierfür ist eine hohe Prävalenz von Depressionen beim Cushing-Syndrom (Joseph & Golden, 2017; Pivonello et al., 2016). Die chronisch erhöhten Cortisolspiegel beim Cushing-Syndrom gehen mit strukturellen und funktionellen Veränderungen in verschiedenen glucocorticoidrezeptorreichen Hirnregionen einher, die

für emotionale und kognitive Funktionen relevant sind (Joseph & Golden, 2017; Pivonello et al., 2016).

Daneben werden auch Entzündungsprozesse mit der Entstehung von Diabetes mellitus und Depressionen in Verbindung gebracht. So besteht laut mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Biomarkern für Entzündungen und Depressionen. Auch besteht eine Beziehung zwischen T2DM und subklinischen Entzündungen (Herder et al., 2017; Stuart & Baune, 2012). Herder et al. (2017) konnten eine positive Assoziation zwischen dem hochempfindlichen C-reaktive Protein (CRP) im Serum und depressiver Symptomatik in Personen mit T2DM zeigen (Herder et al., 2017).

Sowohl bei Personen mit Diabetes mellitus als auch bei an Depression erkrankten Personen wurden mittels *Neuroimaging*-Techniken Veränderungen der weißen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen (Arnone et al., 2012; Dalby et al., 2010; Dillon et al., 2018; Falvey et al., 2013; Gouw et al., 2008; Hoogenboom et al., 2014; Leeuwis et al., 2019; Taylor et al., 2003; Taylor et al., 2013; Tudorascu et al., 2014; Wassenaar et al., 2019; Zhang et al., 2012; Zhang et al., 2013; Zhang et al., 2018). Während sich bisherige Arbeiten überwiegend isoliert auf Diabetes mellitus und Depression fokussieren, wurden Änderungen der weißen Substanz beim komorbiden Auftreten bisher nur ansatzweise untersucht (Zhang et al., 2013).

1.4 Darstellung neuronaler Strukturen

Die radiologische Bildgebung ist ein fundamentaler Bestandteil der modernen Medizin und ermöglicht es zwischen physiologischen und pathologischen Zuständen zu differenzieren. Die nachfolgenden Abschnitte geben zunächst eine Einführung in die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (dMRT) und hierauf aufbauend Einblicke in die Rekonstruktion von Faserbahnen des zentralen Nervensystems. Abschließend werden hieraus abgeleitete Maße zur Quantifizierung von Änderungen der weißen Substanz diskutiert.

1.4.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (dMRT) ist eine nicht-invasive Methode zur Untersuchung der Mikrostruktur des menschlichen Gehirns. Während die konventionelle MRT die detaillierte Anatomie der weißen Substanz nur eingeschränkt darstellt, ermöglicht es die dMRT detaillierte Informationen über die neuronalen Verbindungen im lebenden menschlichen Gehirn zu erhalten (Basser et al., 1994b; Jones, 2008).

Grundlage für die dMRT ist die ungerichtete Wärmebewegung von Teilchen in Flüssigkeiten oder Gasen, welche erstmals von Brown (1828) beschrieben und später als Brown'sche Molekularbewegung bezeichnet wurde (Brown, 1828). Die weiße Hirnsubstanz, charakterisiert durch parallel verlaufende myelinisierte Axone, die als Faserband gebündelt verlaufen. führt zu einer richtungsabhängigen Molekularbewegung: Während die Bewegung der Wassermoleküle senkrecht zu den Fasern stark eingeschränkt ist, ist die Wasserdiffusion entlang der Faserausrichtung relativ ungehindert. Die regelmäßige Anordnung der Fasern führt somit zu einer anisotropen Diffusion (Alexander et al., 2007; Basser et al., 1994a; Jeurissen et al., 2014; Jones, 2008).

1.4.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung und Spherical Deconvolution

Ausgehend von den Diffusionsmessungen wird mit Hilfe lokaler Modelle die Diffusion in jedem Voxel charakterisiert.

Ein Modell zur Abbildung und Charakterisierung der dreidimensionalen Wasserdiffusion ist das des Diffusionstensors (Alexander et al., 2007; Basser et al., 1994a, 1994b). In der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) wird die Diffusion als Ellipsoid dargestellt. Liegt eine isotrope Diffusion vor, stellt sich das dreidimensionale Diffusionsellipsoid kugelförmig da, wohingegen bei einer anisotropen Diffusion ein zigarrenförmiges Diffusionsellipsoid vorliegt.

Im DTI werden die Richtungen der Hauptachsen des Diffusionellipsoids durch die Eigenvektoren (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) und die Ellipsoidradien durch die Eigenwerte (λ_1 , λ_2 , λ_3) beschrieben. Die Diffusion gilt als isotrop, wenn die Eigenwerte der Achsen nahezu gleich sind. Umgekehrt ist der Diffusionstensor anisotrop, wenn sich die Eigenwerte beträchtlich in ihrer Größe unterscheiden (Alexander et al., 2007). Ein hieraus abgeleiteter Index, der die Anisotropie der Diffusion beschreibt, ist die Fraktionelle Anisotropie (*FA*). Liegt eine völlig gerichtete, anisotrope Diffusion vor beträgt die *FA* 1, wohingegen bei einer völlig isotropen Diffusion ein Wert von 0 vorliegen würde.

Allerdings versagt das Modell des Diffusionstensors in Regionen, die mehrere Faserpopulationen mit unterschiedlichen Ausrichtungen enthalten (Alexander et al., 2001; Alexander et al., 2002; Frank, 2001, 2002; Jeurissen et al., 2013). Dies erschwert die Interpretation der DTI-Metriken, die häufig als Marker für die "Integrität" der weißen

Substanz genutzt werden, wobei Änderungen hierbei oft nur durch unterschiedliche Faserkohärenzen bedingt sind (Dell'Acqua & Tournier, 2019; Jeurissen et al., 2013; Jones et al., 2013). Bei der Traktographie kann dies dazu führen, dass der Faserverfolgungsalgorithmus versagt unfd dadurch Verbindungen abgeleitetwerden, die in Wirklichkeit nicht existieren (Behrens et al., 2007; Jeurissen et al., 2011; Jeurissen et al., 2013; Pierpaoli et al., 2001).

Daher wurden Methoden entwickelt, mit denen man mehrere Faserorientierungen innerhalb eines Voxels aus den diffusionsgewichteten Bildern extrahieren kann. Eine dieser Methoden ist die *Spherical Deconvolution* (SD), welche auf dem *High Angular Resolution Diffusion Imaging* Protokoll beruht. Mit diesem wird das Diffusionssignal mit einer größeren Anzahl von Richtungen gemessen und dadurch höhere Winkelfrequenzen im Vergleich zum DTI erfasst (Alexander, 2005; Jeurissen et al., 2013; Tournier et al., 2011; Tuch et al., 2002). Die SD ist in der Lage Schätzungen der vollständigen Faserorientierungsverteilungsfunktion (*fiber orientation density function* (fODF)) in jedem Hirnvoxel zu liefern, unabhängig von der Anzahl der zugrunde liegenden Faserorientierungen (Tournier et al., 2004).

Bei der SD wird davon ausgegangen, dass die Diffusionscharakteristika aller Faserpopulationen identisch sind und durch die Antwortfunktion (*Responsefunction*; R) beschrieben werden können. Meist wird R aus Fasern, die mit hoher Wahrscheinlichkeit parallel zueinander laufen, wie z.B. im Corpus Calosum, berechnet. Das diffusiongewichtete MRT-Signal (S), das von den verschiedenen in einem Voxel vorhandenen Faserpopulationen stammt, kann durch die sphärische Faltung der Responsefunktion R mit der fODF berechnet werden (Abb. 2). Ist die Responsefunktion R bekannt, ergibt sich die fODF schließlich aus der inversen Faltung des Signals S und der Responsefunktion R (Jeurissen et al., 2014; Tournier et al., 2004).



Abb. 2: Zweidimensionale Darstellung zur Veranschaulichung der Spherical Deconvolution. Das Signal S ergibt sich aus der Faltung der Responsefunktion R mit der fODF. Modifiziert nach: Tournier et al., 2004

Eine Weiterentwicklung der SD ist die *Constrained Spherical Deconvolution* (CSD). Mit Einführung dieser wurde das Auftreten physikalisch unmöglich negativer Werte in der rekonstruierten fODF minimiert und damit die Zuverlässigkeit der Traktographie erhöht (Jeurissen et al., 2011; Tournier et al., 2007). Die CSD ist für Daten entwickelt worden, die mit einer einzigen konstanten Diffusionsgewichtung erfasst wurden, dem so genannten "*Single-Shell*"-Erfassungsschema. Hierdurch bleiben allerdings bei Datensätzen mit mehreren Diffusionsgewichtungen potenziell wertvolle Informationen aus den anderen Schalen unberücksichtigt. Mittels der *Multi-Shell Multi-Tissue* CSD ist es möglich eine gewebeübergreifende *orientation density function*, welche Signalbeiträge für die weiße und graue Substanz sowie für den Liquor liefert, direkt aus den diffusionsgewichteten Daten zu erstellen (Jeurissen et al., 2014). Hierdurch werden zuverlässigere Ergebnisse der Traktographie erzielt.

Vergleicht man die Annahmen des DTI-Modells mit denen des SD-Modells fällt auf, dass diese im Widerspruch zueinanderstehen. So wird bei der Responsefunktion zur Schätzung der Faserorientierung davon ausgegangen, dass es keine Unterschiede in den Diffusionseigenschaften der Fasern der weißen Substanz zwischen verschiedenen Bahnen gibt (Dell'Acqua & Tournier, 2019; Tournier et al., 2004). Dies impliziert, dass die beobachteten Unterschiede in denen mittels des DTI-Modells abgeleiteten Mikrostrukturmetriken ausschließlich auf partielle Volumeneffekte (z. B. kreuzende Fasern) zurückzuführen sind und damit nicht zur Interpretation der Mikrostruktur bzw. der Integrität der weißen Substanz geeignet sind (Dell'Acqua & Tournier, 2019). Daneben wurde lange Zeit davon ausgegangen, dass sich das Problem der kreuzenden Fasern für das DTI nur auf wenige Bereiche im Gehirn beschränkt. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der weißen Substanz durch sich kreuzende

Faserpopulationen charakterisiert ist, was sowohl bei der Extraktion von Mikrostrukturmetriken als auch bei der Durchführung der Traktographie nicht ignoriert werden kann (Dell'Acqua & Tournier, 2019; Jeurissen et al., 2013).

1.4.3 Traktographie

Die Rekonstruktion von Faserbahnen bzw. Streamlines anhand der Daten aus der diffusionsgewichteten MRT wird als Traktographie bezeichnet. Für die voxelübergreifende dreidimensionale Rekonstruktion der Streamlines werden die voxelspezifischen Richtungsinformationen aus den lokalen Modellen genutzt (Basser et al., 2000). Wird die SD als lokales Modell gewählt, können Streamlines auch in Regionen der weißen Substanz mit komplexer Faserarchitektur berechnet werden (Jeurissen et al., 2011; Jeurissen et al., 2019; Tournier et al., 2012). Die Herausforderung der Traktographie besteht nun darin die ermittelten Faserorientierungen für jedes Voxel im Gehirn miteinander zu verknüpfen, um dadurch die Streamlines zu bilden. Zu beachten ist, dass es sich bei den mittels der Faserverfolgung gewonnenen Streamlines um virtuelle Einheiten handelt. Diese stehen damit nur indirekt mit den Nervenfasern des Gehirns in Verbindung (Jeurissen et al., 2019).

Für die Rekonstruktion der Streamlines gibt es verschiedene Verfahren zur Auswahl der Startpunkte, auch Seedpoints genannt. So kann eine bestimmte Region von Interesse (region of interest (ROI)) definiert werden, von der aus die Traktographie begonnen wird. Hierbei bieten architektonische und schablonenbasierte Atlanten die einfachste Möglichkeit, Parzellierungen der grauen Substanz zu erhalten (Caspers et al., 2013), mit denen sichergestellt werden kann, dass die ROIs in Bezug auf Datengröße, Geometrie und Lage übereinstimmen (Caspers et al., 2013). Eine Alternative zur ROI-basierten Traktographie ist die Verwendung der Ganzhirntraktographie, bei der von Seedpoints im gesamten Gehirn die Verfolgung ausgeht. Die Verfolgung von Streamlines bei der Ganzhirntraktographie kann zum einen von allen Voxeln der weißen Substanz aus erfolgen. Ein Vorteil hierbei wäre, dass dadurch die gesamte weiße Substanz erfasst wird. Allerdings werden hierbei auch lange, große Bündel der weißen Substanz von wesentlich mehr Seedpoints erfasst und dadurch überrepräsentiert. Eine andere Möglichkeit ist, die Traktographie von den Voxeln in der Nähe der Schnittstelle zwischen grauer und weißer Substanz ausgehen zu lassen, da dort anatomisch gesehen die Fasern ihren Ursprung haben (Girard et al., 2014; Jeurissen et al., 2019; Smith et al., 2012, 2013).

Zur Verfolgung der Streamlines werden u.a. deterministische und probabilistische Traktographie-Methoden unterschieden. Bei der deterministischen Traktographie wird von einer eindeutigen Schätzung der Faserorientierung in jedem Voxel ausgegangen. Von jedem Seedpoint aus wird eine einzelne Streamline gebildet, welche von Voxel zu Voxel weiterverflogt wird, bis ein sogenanntes Stopkriterium erfüllt wird. Die probabilistische Traktographie baut auf dem deterministischen Ansatz auf, wobei allerdings aus einem Startpunkt mehrere Streamlines hervorgehen. Bei der probabilistischen Traktographie wird eine große Sammlung oder Verteilung möglicher Streamlines von jedem Seedpoint aus erzeugt. Dadurch haben die Hirnregionen, die eine höhere Dichte der resultierenden Streamlines aufweisen, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbindung mit dem Seedpoint (Behrens et al., 2003; Jeurissen et al., 2019; Parker et al., 2003). Diese Methode ermöglicht es auch in Regionen zu gelangen, bei welcher eine hohe Unsicherheit besteht, wodurch beispielsweise das Auffächern von Faserbahnen dargestellt werden kann (Jeurissen et al., 2019). Die Verfolgung der Streamlines wird in der Regel dann beendet, wenn die lokalen Faserdichten, die durch die fODF entlang der aktuellen Verfolgungsorientierung charakterisiert werden, unter einen bestimmten Schwellenwert fallen oder wenn der Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schritten über einem vordefinierten Schwellenwert liegt. Daneben können auch weitere Kriterien, wie die Faserlänge, als Abbruchkriterium herangezogen werden (Jeurissen et al., 2011; Jeurissen et al., 2014; Jeurissen et al., 2019; Tournier et al., 2012).

1.4.4 Quantifizierung von Veränderungen der weißen Hirnsubstanz

Zur Quantifizierung von Veränderungen der weißen Substanz werden u.a. die Lokalisation und das Volumen von *White Matter Hyperintensities* (WMH) und Metriken des DTI-Modells herangezogen. WMH bezeichnen Hyperintensitäten der weißen Substanz in MRT-Bildern der T2-Wichtung oder FLAIR Sequenz. Sie werden als bildmorphologisches Korrelat für Läsionen der weißen Hirnsubstanz gewertet und zeigen eine signifikante altersabhängige Zunahme. WMH treten insbesondere um die Ventrikel und in der tiefen subkortikalen weißen Substanz auf und sind u.a. auf degenerative Veränderungen kleiner Gefäße zurückzuführen (Leeuw, 2001).

Als Marker für die "Integrität" der weißen Substanz werden häufig Metriken des DTI-Modells, wie die FA genutzt. Allerdings müssen diese, wie bereits erwähnt, mit Vorsicht interpretiert werden, da Änderungen hierbei oft durch unterschiedliche Faserkohärenzen bedingt sind. So ist die FA in Bereichen der weißen Substanz, in denen sich Fasern kreuzen, von Natur aus niedrig (Dell'Acqua & Tournier, 2019; Jones et al., 2013). Methoden der Traktographie werden genutzt um die Strukturelle Konnektivität (*structural connectivity* (SC)) zu untersuchen (Jones et al., 2013). So ziehen viele Studien zur Annäherung an eine Quantifizierung der SC die Anzahl der *Streamlines* heran (Bertino et al., 2020; Brown et al., 2020; Konopleva et al., 2021; Rutland et al., 2019; Zhang et al., 2012). Es werden zunehmend Methoden entwickelt, um hieraus eine zuverlässige Ableitung der Verbindungsstärke zu erlangen (Jones et al., 2013; Smith et al., 2022). Hierfür werden zunächst Traktogramme des gesamten Gehirns genutzt und Daten so weit modifiziert, dass die Rekonstruktion auf bestmögliche Weise mit der Dichte der zugrunde liegenden axonalen Projektionen übereinstimmt (Smith et al., 2022). Trotz der erheblichen Fortschritte bei den methodischen Technologien gibt es bisher keinen Konsens über die beste Methodik bei der quantitativen Analyse der Traktographie (Zhang et al., 2022).

1.5 Veränderungen der weißen Substanz bei Diabetes mellitus

Techniken des *Neuroimagings* ermöglichen es Veränderungen der Hirnstruktur in vivo zu untersuchen. Im Kontext von T2DM konnten hierdurch Änderungen der weißen Hirnsubstanz beschrieben werden.

Auffällig ist, dass frühere Studien uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich der Beziehung zwischen Diabetes mellitus und WMH zeigen. Während einige Studien eine signifikante Zunahme von WMH in Probandinnen und Probanden mit Diabetes mellitus gezeigt haben (Gouw et al., 2008; Taylor et al., 2003), konnten andere Studien dies nicht belegen (den Heijer et al., 2003; Schmidt et al., 2004). In einer Übersichtsarbeit haben Tamura und Araki (2015) dargestellt, dass diese Unterschiede auf Analysemethoden zurückzuführen sein könnten, bei der eine dichotome visuelle Bewertung der MRT-Bilder vorgenommen wurde. Unter Verwendung visueller Bewertungsskalen wurde vor Einführung automatisierter Segmentierungstechniken eine signifikante Zunahme an WMH bei T2DM gezeigt (Manschot et al., 2006; Tamura & Araki, 2015; van Harten et al., 2007). Dies wurde durch Studien, die eine automatisierte Segmentierungstechnik verwendeten, bestätigt (Jongen et al., 2007; Lucatelli et al., 2016; Saczynski et al., 2009; Tamura & Araki, 2015).

Betrachtet man den HbA1c-Wert im Zusammenhang zu WMH sind die Ergebnisse ebenfalls inkonsistent. Während Murray et al. (2005) eine Zunahme des WMH-Volumens mit steigendem HbA1c-Wert zeigten, konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Bresser et al., 2010; Manschot et al., 2006; Murray et al., 2005). In Bezug auf DTI-Metriken zur Untersuchung der "Integrität" der weißen Substanz, wurden niedrigere FA-Werte im Fasciculus uncinatus, im cingulären Bündel, im Fasciculus longitudinalis superior und im Fasciculus longitudinalis inferior bei Patientinnen und Patienten mit T2DM gezeigt (Hoogenboom et al., 2014; Tan et al., 2016; Zhang et al., 2018). In einer Studie von Falvey et al. (2013) konnte eine Reduktion der FA für die gesamte weißen Substanz in Personen mit Diabetes mellitus gezeigt werden (Falvey et al., 2013).

Änderungen der weißen Substanz wurden bislang beim komorbiden Auftreten von Diabetes mellitus und Depressionen nur ansatzweise untersucht. So konnten Zhang et al. (2013) erste Hinweise auf eine stärker veränderte "Integrität" der weißen Substanz liefern. So war die FA im Bereich des anterioren Schenkels der Capsula interna bei diabetischen Probandinnen und Probanden, die einen hohen HbA1c-Wert aufwiesen, signifikant geringer, wenn diese einen CES-D ≥ 16 aufwiesen (Zhang et al., 2013).

1.6 Veränderungen der weißen Substanz bei Depressionen

Im Kontext von Depressionen sind pathologische Veränderungen in neuronalen Verbindungen, die u.a. für die Regulation von Emotionen relevant sind, von besonderem Interesse (Cummings, 1993; Wagner et al., 2014).

Neben Hinweisen auf eine Volumenzunahme von WMH bei Probandinnen und Probanden mit Depression (Arnone et al., 2012), scheint insbesondere die Lokalisation dieser WMH relevant zu sein. So wiesen Probandinnen und Probanden mit Depressionen eine höhere Rate an WMH im linken cingulären Bündel auf (Taylor et al., 2013). Die Schwere der depressiven Symptomatik zeigte eine positive Assoziation zu dem WMH-Volumen im Forceps minor in einer Patientengruppe mit dementieller Entwicklung (Leeuwis et al., 2019). Dalby et al. (2010) berichteten von einem Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und von WMHs durchzogenen Faserbahnen im rechten Fasciculus uncinatus sowie im linken Fasciculus longitudinal superior (Dalby et al., 2010).

In Bezug auf die "Integrität" der weißen Substanz wurden Depressionen mit einer reduzierten FA des rechten Fasciculus uncinatus, des rechten vorderen Schenkels der Capsula interna, des Genus des Corpus callosum und des cingulären Bündels in Verbindung gebracht (Dillon et al., 2018; Tudorascu et al., 2014; Zhang et al., 2012; Zhang et al., 2013). Außerdem korrelierte der Schweregrad der Depression negativ mit der FA im bilateralen Cingulum und dem rechten Fasciculus uncinatus (Charlton et al.,

2014; McIntosh et al., 2013). Auffallend ist hierbei, dass all diese Bahnen eine topographische Verbindung zum Anterioren Cingulären Cortex (ACC) aufweisen (Riva-Posse et al., 2014).

1.7 Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund der beschriebenen cerebralen Veränderungen bei Diabetes mellitus und Depressionen ergibt sich die Frage, inwieweit sich das komorbide Auftreten dieser Erkrankungen auf die weiße Substanz auswirkt. Anhand der vorliegenden Arbeit soll daher das komplexe Zusammenspiel von Diabetes mellitus und Depressionen auf neuroanatomischer Ebene weiter entschlüsselt werden. In Hinblick auf die Bedeutung des ACCs hinsichtlich emotionaler Regulationsprozesse werden hiervon ausgehend mit Hilfe verschiedener Methoden des *Neuroimagings* neuronale Verbindungen untersucht.

Hierfür soll zunächst der Einfluss verschiedener Faktoren insbesondere die Bedeutung einer diabetischen Stoffwechsellage, auf die cerebrale Konnektivität untersucht werden und davon ausgehend, folgende Fragen beantwortet werden: Gibt es Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit und ohne Diabetes mellitus? Zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Änderungen der strukturellen Konnektivität des ACCs und depressiver Symptomatik? Gibt es einen Zusammenhang zwischen der strukturellen Konnektivität bei Personen mit Diabetes mellitus und einer depressiven Symptomatik?

Um diese Fragen beantworten zu können ergibt sich folgende Gliederung:

- → In einem ersten Experiment wurde das Volumen und die Lokalisation von WMH bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern der 1000BRAINS Studie mit einem Fokus auf T2DM untersucht. Um hierbei ein besseres Verständnis für depressive Symptomatik im Kontext von neuroanatomischen Änderungen zu erlangen, wurden Faserbahnen mit Verbindung zum ACC (cinguläre Bündel, der Forœps minor und der Fasciculus uncinatus) gesondert betrachtet.
- → In einem zweiten Experiment wurden die Verbindungen der rezeptor- und zytoarchitektonischen Areale des ACCs mittels probabilistischer Traktographie dargestellt, um weitere Informationen über die SC des ACCs zu gewinnen. Zur Quantifizierung der SC wird die Anzahl der durch diese Areale laufenden *Streamlines* bestimmt (SC_{ACC}).
- → In einem letzten Experiment wurde die Schädigung der strukturellen Konnektivität durch WMH weiter untersucht. Hierfür wurde explorativ die Anzahl

der *Streamlines,* die sowohl durch den ACC als auch durch WMH ziehen, betrachtet (SCWMH).

Die durch die einzelnen Experimente gewonnenen Daten wurden mittels einer ANCOVA auf Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Diabetes mellitus untersucht. Der Einfluss einer depressiven Symptomatik wurde unter Berücksichtigung verschiedener sozioökonomischer sowie metabolischer Parameter durch multiple lineare Regressionsanalysen berechnet. Um hierbei ebenfalls Effekte bei Probandinnen und Probanden mit Diabetes mellitus bzw. mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5% zu erfassen, wurden diese Regressionsanalysen im Anschluss separat für eine Subgruppen von Personen mit Diabetes mellitus sowie mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5% durchgeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die für diese Dissertation verwendeten Daten stammen aus der 1000BRAINS Studie. Hierbei handelt es sich um eine epidemiologische bevölkerungsbasierte Studie zur Untersuchung der strukturellen und funktionellen Variabilität während des Alterungsprozesses im menschlichen Gehirn (Caspers et al., 2014). Die 1000BRAINS Studie stammt aus der 10-Jahres-Follow-up-Kohorte der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR) und der angeschlossenen MultiGeneration-Studie, die Ehepartner und Nachkommen von HNR-Probandinnen und Probanden umfasst (Erbel et al., 2012; Schmermund et al., 2002). Bei der HNR handelt es sich um eine epidemiologische Längsschnittuntersuchung zur Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die 1000BRAINS Studie basiert auf den HNR-Daten und fokussiert auf eine umfassende MRT-Untersuchung zur Struktur und Funktion des Gehirns sowie eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie sowie Fragebogenerhebungen (Caspers et al., 2014).

Probandinnen und Probanden wurden von der 1000BRAINS Studie ausgeschlossen, wenn es Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung wie Herzschrittmacher, Koronarstents, chirurgische Implantate oder Prothesen an Kopf oder Rumpf, neurochirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte und Tätowierungen oder *Permanent-Make-up* am Kopf gab (Caspers et al., 2014). Außerdem wurde die MRT-Untersuchung bei Klaustrophobie oder beim Auftreten von Artefakten in den Gehirnbildern durch Zahnimplantate und -brücken abgebrochen (Caspers et al., 2014).

Vor der Teilnahme an der 1000BRAINS-Studie wurde von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen (Nr. 11-4678, Nr. 12-5199-BO) hat das Studienprotokoll der 1000BRAINS genehmigt.

2.2 Erhebung und Messung klinischer Merkmale

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Daten bzw. Blutwerte der 1000BRAINS Studie genutzt, die nachfolgend aufgeführt werden (Caspers et al., 2014).

Die interessierenden Blutwerte waren glykiertes Hämoglobin (HbA1c in Prozent), Nüchternblutzucker (Messeinheit:mg/dl), *Low-Density-Lipoprotein* (LDL in mg/dl) und Creaktives Protein (CRP in mg/dl). Der HbA1c-Wert spiegelt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten drei Monate wider, während der Blutzuckerspiegel die aktuelle Konzentration von Glukose im Blut erfasst. LDL transportiert Cholesterin aus der Leber in extrahepatisches Gewebe und ist ein wichtiger Parameter für die Bewertung des kardiovaskulären Risikos. CRP ist ein Akute-Phase-Protein der Leber, das z. B. bei Entzündungsreaktionen vermehrt gebildet wird.

Darüber hinaus wurden auch der Body-Mass-Index (BMI; Maßeinheit: kg/m²) und der systolische Blutdruck (RR_{sys}; Maßeinheit: mmHg) in die Analyse einbezogen.

Für die Bewertung depressiver Symptome wurde die deutsche Version der *Center for Epidemiologic Studies Depression* (CES-D) Skala mit 15 Items genutzt (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977). Die CES-D-Skala ist eine kurze Selbstauskunftsskala, die zur Messung depressiver Symptome in der Bevölkerung entwickelt wurde. Jedes Item fragt nach Gefühlen oder Verhaltensweisen während der vergangenen Woche und wird auf einer Skala mit Antworten von 0 (weniger als 1 Tag) bis 3 (5-7 Tage) skaliert. In der deutschen Kurzversion der CES-D Skala reichen die Punktwerte für depressive Symptome von 0 bis 45, wobei höhere Werte eine stärkere depressive Symptomatik widerspiegeln. Der CES-D gilt als Indikator für eine wahrscheinliche depressive Episode, ist allerdings für die klinische Diagnosestellung nicht ausreichend (Hautzinger & Bailer, 1993).

Frühe Anzeichen einer Demenz wurden mit dem Demenz-Screening-Test (DemTect) erfasst (Kalbe et al., 2004). Anhand dieses Testes ist es möglich Patientinnen und Patienten mit Demenz im Frühstadium der Krankheit zu identifizieren. So ist bei einem Punktwert von 13-18 die kognitive Leistungsfähigkeit dem Alter angemessen, wohingegen bei einem Wert von 9-12 eine leichte kognitive Beeinträchtigung und bei einem Wert von 8 oder weniger eine Demenz zu vermuten ist. Probandinnen und Probanden, die einen DemTect-Score von 9 unterschritten, wurden, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, von den Analysen im Rahmen dieser Dissertation ausgeschlossen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ausgangskohorte der vorliegenden Dissertation entstammt der 1000BRAINS Studie (Caspers et al., 2014). Von den in der Studie eingeschlossen 1315 Probandinnen und Probanden, waren vollständige MRT-Datensätze inklusive der Daten zur Ganzhirntraktographie für 905 Probandinnen und Probanden verfügbar.

19

Von den 905 Testpersonen wurden 275 aus folgenden Gründen ausgeschlossen: (i) fehlende Informationen zur Diabetesanamnese oder fehlender systolischer Blutdruckwert (n = 213); (ii) fehlender HbA1c-Wert oder fehlende Angaben zum Body-Mass-Index (BMI) (n = 12); (iii) nicht verfügbare Demtect-Ergebnisse oder ein Demtect-Score < 9 (n = 14); (iv) fehlende Angaben zum Rauchstatus oder zum sozioökonomischen Status, gemessen am Haushaltsnettoeinkommen geteilt durch die Anzahl der Personen im Haushalt (n = 25); (v) Fehler bei der Kalkulation des Volumens der weißen Substanz (n = 1). Die endgültige Stichprobe bestand aus 630 Personen.

2.4 Gruppeneinteilung

Für die detaillierte Auswertung der Daten wurden die Testpersonen in Gruppen unterteilt. Von den 630 Personen hatten 53 einen diagnostizierten T2DM und 9 Teilnehmer eine Nüchternglukosewert \geq 126 mg/dl, weshalb insgesamt 62 Probandinnen und Probanden zur *Diabetes Group 1* (DG1) gezählt wurden. Die übrigen 568 Personen stellen die *Healthy controls* (HC) dar. Da es Hinweise darauf gibt, dass höhere HbA1c-Werte mit depressiven Symptomen bei T2DM verbunden sind (Ceretta et al., 2012; Lustman et al., 2000) wurden Testpersonen aus DG1 mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5% gesondert in *Diabetes Group 2* (DG2) berücksichtigt (n = 37).





2.5 Durchführung der MRT-Untersuchung

Aus dem Neurobildgebungsprotokoll der 1000BRAINS-Studie mit strukturellen und funktionellen Sequenzen, das mit Hilfe eines 3-Tesla-MR-Scanner (Tim-TRIO, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) für alle Probandinnen und Probanden im Forschungszentrum Jülich unter Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule erhoben wurde

(Caspers et al., 2014)., wurden im Rahmen dieser Dissertation sowohl strukturell anatomische 3D-Scans als auch dMRT-Daten genutzt. Strukturelle Scans beinhalteten eine anatomische T1-gewichtete 3D-MPRAGE-Sequenz (176 Schichten, repetition time (TR) = 2,25 s, *echo time* (TE) = 3,03 ms, *inversion time* (TI) = 900 ms, fields of view (FoV) = 256 × 256 mm², Flip-Winkel = 9°, Voxelauflösung = 1 × 1 ×1 mm³) und eine klinisch T2-gewichtete FLAIR-Sequenz (25 Schichten, TR = 9s, TE = 100ms, FoV = 220 × 220 mm², Flip-Winkel = 150°, Voxelauflösung = 0. 9 × 0,9 ×4 mm³). Diffusionsgewichtete MRT Daten wurden mit zwei verschiedenen b-Werten (b=1000 s/mm² (*gradient-echo echo planar imaging*, TR=6. 3 s, TE=81 ms, 7 b0-Bilder (*interleaved*) und 60 diffusionsgewichtete Volumina) sowie b=2700 s/mm² (EPI, TR=8 s, TE=112 ms, 13 b0-Bilder (*interleaved*) und 120 diffusionsgewichtete Volumina)) in 2,4 mm isotroper Auflösung aufgenommen.

2.6 Hyperintensitäten der Weißen Substanz

Für die Bestimmung der WMH wurde der *Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm* (BIANCA) genutzt (Griffanti et al., 2016).

2.6.1 Vorverarbeitung

Für BIANCA ist es notwendig T1-Bilder und FLAIR-Bilder auf eine konsistente Referenz-MRT-Modalität zu registrieren. Hierbei ist BIANCA flexibel in Bezug auf die MRT-Modalität, die als Referenz verwendet werden soll (Griffanti et al., 2016). Im Rahmen dieser Dissertation wurden die FLAIR-Bilder als Referenz-Modalität gewählt, da diese den größten Intensitätskontrast für WMH aufweisen. Daneben benötigt BIANCA zur Berechnung räumlicher Merkmale die Transformationsmatrix vom Referenzraum (hier FLAIR-Raum) zum MNI-Standardraum. Die Berechnungsschritte werden im Folgenden skizziert.

Die Vorverarbeitung der Bilddaten für die Bestimmung der WMH erfolgte mit FSL (FMRIB Software Library). Zunächst wurde mittels des *Brain Extraktion Tools* die Gehirnregion aus den T1-gewichteten Daten extrahiert (Mark Jenkinson et al., 2005; Smith, 2002). Anschließend wurden die T1-gewichteten Bilder linear auf die FLAIR-Bilder registriert. Hierfür wurde FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) mit 6 Freiheitsgraden verwendet (*degreesoffreedom* (dof))(Jenkinson et al., 2002; Jenkinson & Smith, 2001). Zur Ausrichtung der FLAIR-Bilder auf den MNI152-Standard-Template-Raum wurde eine kombinierte Transformation genutzt. Diese ergab sich aus einer

linearen Registrierung (FLIRT, 6 dof) der einzelnen T1-gewichteten Bilder auf das FSL MNI152 Template und der Inversion der zuvor berechneten Registrierung der einzelnen T1-gewichteten Daten auf die FLAIR-Bilder.

2.6.2 Vorbereitung des Trainingsdatensatz

Der Algorithmus von BIANCA erfordert einen Trainingsdatensatz mit vorklassifizierten Voxeln, der zur Erstellung eines Satzes von Merkmalsvektoren für Läsions- und Nicht-Läsionsklassen verwendet wird. Dafür ist es notwendig binäre Masken zu erzeugen, in denen die Läsionsvoxel manuell markiert wurden. Bei der Auswahl von Probandinnen und Probanden für diesen Trainingsdatensatz beschreiben Griffanti et al. (2016), dass die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bestimmung der WMH bei der Verwendung von Bildern von Probandinnen und Probanden mit hohem WMH-Volumen erzielt werden (Griffanti et al., 2016).

Für die Auswahl von Probandinnen und Probanden mit einer hohen WMH-Belastung wurden im Rahmen dieser Dissertation vorhandene Daten zum WMH-Volumen herangezogen, welche mithilfe der *Lesion Segmentation Toolbox* berechnet wurden (Schmidt et al., 2012). Anhand dieser Daten wurden 23 Probandinnen und Probanden aus dem Quartil mit der höchsten WMH-Last zufällig ausgewählt. Die manuelle Segmentation der WMH erfolgte in den FLAIR-Bildern dieser Probandinnen und Probanden in fsleyes, und binäre Läsionsmasken wurden erzeugt.

2.6.3 Hauptschritt

Für die Auswahl der Anzahl der Trainingspunkte für WMH- und Nicht-WMH-Voxel innerhalb der manuell segmentierten WMH-Masken wurde als Einstellung für BIANCA die maximale Anzahl der zu verwendenden Läsionspunkte von 2000 (limitiert durch die Anzahl der in den manuellen Masken verfügbaren Punkten) und die maximale Anzahl der zu verwendenden Nicht-Läsionspunkte von 10000 gewählt. Die Nicht-Läsionspunkte wurden mit der BIANCA-Option "noborder" ausgewählt. Damit werden Voxel, die sich in der Nähe des Randes der markierten WMH befinden, als Nicht-Läsionspunkte ausgeschlossen (Griffanti et al., 2016).

Unter Verwendungen dieser Einstellungen berechnet BIANCA ein Ausgabebild, welches für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer WMH angibt (Griffanti et al., 2016).

2.6.4 Nachbearbeitung

Zur Reduktion falsch positiver Hyperintensitäten in den WMH-Wahrscheinlichskeitskarten wurden mit BIANCA Masken erstellt, welche die kortikale graue Substanz, das Putamen, den Globus pallidus, den Nucleus accumbens, den Thalamus, den Hirnstamm, den Hippocampus, die Amygdala und das Kleinhirn aus den Wahrscheinlichkeitsdaten ausschließen. Zum Ausschluss der kortikalen grauen Substanz wird hierbei anhand von Wahrscheinlichkeitskarten der kortikale Liguor cerebrospinalis der einzelnen Versuchspersonen extrahiert und bis zur kortikalen grauen Substanz erweitert. Die anderen Strukturen werden im MNI-Raum identifiziert, nichtlinear auf die Bilder der einzelnen Versuchspersonen registriert und aus der Hirnmaske entfernt (Griffanti et al., 2016).

Hierfür war es notwendig, mittels einer zweistufigen Transformation das MNI152 nichtlinear auf das T1-gewichtete Bild (FLAIR-Raum) zu registrieren. Dafür wurde eine lineare Registrierung mittels FLIRT durchgeführt und zur Initialisierung der nicht-linearen Registrierung mit FNIRT (FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool) verwendet (Andersson al.. 2007). Vorfeld dieser et Im Arbeit wurden Gewebewahrscheinlichkeitskarten u.a. für den Liquor cerebrospinalis für die T1gewichteten Daten mit Hilfe der CAT12-Toolbox, einer Erweiterung von SPM12, berechnet und in den DWI-Raum transformiert (Ashbumer, 2009). Die Registrierung der Gewebewahrscheinlichkeitsdaten in den FLAIR-Raum wird zur besseren Übersicht im Kapitel 2.9.2 beschrieben. Das sowie MNI152 (FLAIR-Raum) die Gewebewahrscheinlichkeitskarte für Liquor cerebrospinalis (FLAIR-Raum) wurden schließlich verwendet, um die oben genannten Masken zu berechnen und mit diesen mittels fslmaths die oben genannten Bereiche in den WMH-Wahrscheinlichkeitskarten auszuschließen.

In einem letzten Schritt wurde die Leistung von BIANCA überprüft und ein Schwellenwert für die WMH-Wahrscheinlichkeitskarten festgelegt, um binäre WMH-Karten zu erhalten. Hierfür wurden die WMH-Wahrscheinlichkeitskarten visuell begutachtet und mit den manuell segmentierten WMH-Masken verglichen. Diese visuelle Auswertung der Daten ergab eine gute Übereinstimmung bei einem Schwellenwert von 95%. Als Beispiel hierfür sind die manuell segmentierte WMH-Maske, die 95% WMH-Wahrscheinlichkeitskarte und das dazugehörige FLAIR-gewichtete Bild in *Abb. 4* abgebildet.



Abb. 4: Verwendung von BIANCA a) FLAIR-gewichtetes Bild b) manuell markierte WMH c) BIANCA-Output.

Zur weiteren Quantifizierung der BIANCA-Leistung im Vergleich zur manuellen Segmentierung wurde der *Dice Similarity Index* (SI) herangezogen. Der SI ist ein Maß für die Ähnlichkeit zwischen zwei Datensätzen und wird wie folgt berechnet (Griffanti et al., 2016):

 $SI = \frac{2 \text{ x} (\text{Richtig positive WMH Voxel})}{(\text{Richtige WMH Voxel + Positive Voxel})}$

Der SI lag bei einem Schwellenwert von 95% bei 0,72. Dieser Schwellenwert wurde bei einer Clustergröße von 1 genutzt, um das Volumen der Läsionen aus jeder WMH-Wahrscheinlichkeitskarte zu extrahieren.

2.7 Atlanten des ACCs und seiner Verbindungen

Für die vorliegende Dissertation wurden die von Palomero-Gallagher et al. definierten Areale des ACC als ROIs für die Traktographie ausgewählt (Palomero-Gallagher et al., 2008; Palomero-Gallagher et al., 2015; Palomero-Gallagher et al., 2018). Diese sind als probabilistische Karten im *Juelich Brain Atlas* frei verfügbar (Amunts et al., 2020). Im speziellen wurden folgenden Areale für die nachfolgenden Analysen ausgewählt: 33, p24ab, p24c, p32, 25, s24 und s32.

Für die lokalisationsabhängige Kalkulation des WMH-Volumens wurden Bahnen mit einer Verbindung zum ACC als ROIs gewählt. Bezugnehmend auf die Arbeit von Riva-Posse et al. (2014) waren der Fasciculus uncinatus, das cinguläre Bündel sowie der Forceps minor von besonderem Interesse (Riva-Posse et al., 2014). Die in dieser Dissertation verwendeten Wahrscheinlichkeitskarten für diese Faserbahnen entstammen dem *JHU white-matter tractography atlas* (Hua et al., 2008; Mori et al., 2005; Wakana et al., 2007).

2.8 Vorverarbeitung der dMRT-Daten

Im Rahmen der Vorverarbeitung der dMRT-Daten in der 1000BRAINS-Studie wurden unter Verwendung der CAT12-Toolbox Gewebewahrscheinlichkeitskarten für die graue Substanz, die weiße Substanz und den Liguor cerebrospinalis aus T1-Daten berechnet (Ashburner, 2009). die Hirnmasken wurden erstellt. indem drei Wahrscheinlichkeitskarten addiert und mit einem Schwellenwert von 0,5 versehen wurden. Unter Verwendung dieser Gehirnmasken wurde das Gehirn aus den T1-Daten extrahiert. Anschließend wurde das T1-gewichtete Gehirn um sein Verzerrungsfeld korrigiert, starr am MNI152 Template ausgerichtet und auf eine isotrope Voxelgröße von 1,25 mm umgerechnet.

Die dMRT-Daten wurden für Wirbelstrom- und Bewegungsartefakte korrigiert. Eine visuelle Qualitätskontrolle wurde zur Überprüfung auf verbleibende Signalausfälle oder verrauschte Daten durchgeführt. Suboptimale Datensätze wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Zur Ausrichtung der dMRT-Daten auf den T1-Datensatz wurden die ersten b0-Bilder aus jedem dMRT-Datensatz mit b1000 und b2700 extrahiert und unter Verwendung der *mutual information* als Kostenfunktion starr am T1-Datensatz ausgerichtet (Wells et al., 1996). Anschließend wurden alle dMRT-Daten getrennt für die beiden b-Werte in den individuellen T1-Raum registriert. Diese Neuausrichtung bewirkte ein Resampling auf 1,25 mm. Die B-Vektoren wurden entsprechend den Transformationen gedreht.

Anisotropic Power Maps wurden aus den b2700 dMRT-Daten berechnet (Dell'Acqua et al., 2014). Diese Karten weisen einen mit den T1-gewichteten Bildern vergleichbaren Kontrast auf und bieten somit eine optimale Grundlage für die Bildregistrierung. Diese Anisotropic Power Maps wurden verwendet, um die nichtlineare Transformation vom Diffusions- in den anatomischen Raum zu berechnen. Diese nichtlinearen Transformationen wurden verwendet, um die Gewebewahrscheinlichkeitskarten in den Diffusionsraum zu transformieren und eine optimal passende Hirnmaske für die dMRI-Daten zu berechnen. Die beiden dMRT-Datensätze mit b1000 und b2700 wurden zu einer Datei zusammengeführt und für die unterschiedlichen Echozeiten korrigiert. Diese Korrektur wurde durch eine voxelweise Multiplikation der b2700-Daten mit dem Verhältnis der nicht-diffusionsgewichteten Daten der beiden Datensätze berechnet.

2.9 Traktographie

Im Rahmen dieser Dissertation wurden im Rahmen der 1000BRAINS Studie erhobene Daten zur probabilistischen Ganzhirntraktographie verwendet (Caspers et al., 2014). Diese Daten wurden genutzt um sowohl die *Streamlines*, die ROIs durchziehen/ihnen entspringen, als auch die *Streamlines*, welche die WMH durchziehen, zu extrahieren. Die einzelnen Schritte der Traktographie werden im Folgenden skizziert.

2.9.1 Probabilistische Ganzhirntraktographie

Zur Durchführung der probabilistischen Traktographie wurde das MRtrix-Softwarepaket Version 0.3.15 verwendet (Tournier et al., 2012; Tournier et al., 2019). Das lokale Modell des Diffusionssignals wurde mit dem *Multi-Shell Multi-Tissue* CSD Algorithmus unter Verwendung beider *shells* und einer maximalen sphärischen harmonischen Ordnung von 8 berechnet (Jeurissen et al., 2014). Für jede Probandin und jeden Probanden wurden 10 Millionen *Streamlines* mit dynamischem *Seeding* an der Schnittstelle zwischen grauer und weißer Substanz unter Verwendung des probabilistischen iFOD2-Algorithmus berechnet. Hierfür wurde eine maximale Länge von 250 mm und ein Cut-off-Wert bei einer FOD-Amplitude von 0,06 gewählt.

2.9.2 Extraktion der Streamlines des ACC

Zur nicht-linearen Registrierung der ACC-ROIs in den diffusionsgewichteten Raum (DWI-Raum) wurden die *Anisotropic Power Maps* verwendet. Mit Hilfe des Softwarepakets *Advanced Normalization Tool* und des SyN-Algorithmus wurde eine nichtlineare Transformation der ACC-ROIs auf die *Anisotropic Power Maps* berechnet (Avants et al., 2014).

Das MRtrix-Softwarepaket wurde verwendet, um aus der probabilistischen Ganzhirntraktographie gezielt die *Streamlines* zu extrahieren, die im Kontakt zu den ACC-Areale stehen. Zur Quantifizierung wurde die Anzahl der ACC-Streamlines für jedes ACC-Areal berechnet. Das Volumen der ACC-ROIs wurden für alle Probandinnen und Probanden mittels *fslstats* berechnet.

Mithilfe der *Anisotropic Power Maps* wurden die im Abschnitt 2.6.4 erwähnten Wahrscheinlichkeitskarten für Liquor cerebrospinalis in den FLAIR-Raum registriert. Dazu wurden die *Anisotropic Power Maps* zunächst mit FLIRT und FNIRT auf die T1-gewichteten Bilder (FLAIR-Raum) registriert. Die durch diesen Prozess erzeugten *warp*

fields wurden zur Transformation der Wahrscheinlichkeitskarten für Liquor cerebrospinalis in den FLAIR-Raum verwendet.

2.9.3 Extraktion der WMH durchziehenden Streamlines des ACC

Um die WMH-Wahrscheinlichkeitskarten auf den DWI-Raum zu registrieren, wurden zunächst die T1-gewichteten Bilder (FLAIR-Raum) auf die *Anisotropic Power Maps* registriert. Die lineare Transformation wurde mit FLIRT unter Verwendung von 6 Freiheitsgraden durchgeführt. Danach wurde eine nichtlineare Registrierung mit FNIRT durchgeführt. Die durch diesen Prozess erzeugten *warp fields* wurden genutzt, um die WMH-Wahrscheinlichkeitskarten in den DWI-Raum zu transformieren. Die WMH-Wahrscheinlichkeitskarten wurden dann mit einem Schwellenwert von 95% versehen und mit *fslmaths* binarisiert.

Anschließend wurde das MRtrix-Softwarepaket erneut verwendet, um aus allen ACC-Streamlines nur diejenigen zu extrahieren, die durch WMHs der Probandinnen und Probanden verlaufen. Zur Quantifizierung wurde die Anzahl der Streamlines, die durch WMH laufen, für jedes ACC-Areal berechnet.

Zur Visualisierung der einzelnen Arbeitsschritte dient Abb. 5.



Abb. 5: Schematische Darstellung der einzelnen Arbeitsschritte a) 3-dimensionale
Darstellung des Areals p24ab links, b) Strukturelle Konnektivität des Areals p24ab links,
c) WMH (blau), d) Strukturelle Konnektivität des Areals p24ab links und WMH (blau)

2.10 Traktspezifisches WMH Volumen und Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten

Zur Bestimmung des spezifischen Volumens der WMH im Forceps minor, Fasciculus uncinatus und cingulärem Bündel wurden die Wahrscheinlichkeitskarten des JHU whitematter tractography atlas genutzt (Hua et al., 2008; Mori et al., 2005; Wakana et al., 2007). Zur Registrierung der Atlanten in den DWI-Raum wurden zunächst die Anisotropic Power Maps mittels einer zweistufigen Transformation (FLIRT und FNIRT) auf das MNI152 registriert. Die durch diesen Prozess erzeugten Transformationsmodelle wurden invertiert und schließlich auf diese Atlanten angewendet. Die Atlas-Wahrscheinlichkeitskarten wurden mit einem Schwellenwert von 10 % versehen und mit fslmaths binarisiert. Die binarisierten Atlanten wurden folglich mit den binarisierten WMH-Karten mittels fslmaths multipliziert, und das Schnittvolumen dieser Atlanten wurde mit fslstats berechnet, woraus das traktspezifische WMH-Volumen resultierte.

Zur Visualisierung der Verbindungen der einzelnen ACC-Areale wurden Traktwahrscheinlichkeitskarten erstellt. Dafür wurden mittels des MRtrix-Softwarepakets zunächst *Streamline density maps* erstellt. Diese wurden in den MNI152-Raum transformiert und mittels fslstats und fslmaths mit einem Schwellenwert von 10 % versehen und binarisiert. Schließlich wurde fslmaths dazu verwendet die binarisierten
Maps der 630 Personen zu addieren, woraus sich Wahrscheinlichkeitskarten für die jeweiligen ACC-Areale ergaben (Abb. 6).



Abb. 6: 50%-Traktwahrscheinlichkeitskarte (rot) für das Areal s24 links (grau) im MNI-Raum in a) sagittaler b) transversaler und c) frontaler Ansicht

2.11 Statistische Auswertung

2.11.1 Standardisierung der WMH und SC

Zur Gewährleistung einer Vergleichbarkeit der erhobenen Daten wurden diese für interindividuelle Volumenunterschiede korrigiert.

Hierzu wurde für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der 1000BRAINS Kohorte das WMH-Volumen durch das Gesamtvolumen der weißen Substanz, welches zuvor mittels fslstats berechnet wurde, geteilt.

Die Anzahl der Streamlines der einzelnen ACC-Areale wurde am Volumen der jeweiligen ACC-Areale normalisiert (*normalized number of streamlines*).

Nachfolgend gibt die SC_{ACC} die *normalized number of streamlines* der jeweiligen ACC-Areale und die SC_{WMH} die *normalized number of streamlines* der durch WMH verlaufenden Streamlines der jeweiligen ACC-Areale an.

2.11.2 Durchführung statistischer Tests

Die statistischen Analysen wurde mittels IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt (IBM Corp., 2017). Für metrische Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen und für nominalskalierte Items Prozentwerte berechnet. Für das WMH-Volumen, die SC_{ACC} sowie die SC_{WMH} wurden zusätzlich die jeweiligen 95% *bias corrected and accelerated* Konfidenzintervalle (BCa-KI) für eine Bootstrap-Verteilung von 1000 Stichproben kalkuliert. Bei einer Stichprobengröße n > 30 wird entsprechend des zentralen Grenzwertsatzes eine Normalverteilung angenommen (Henze, 2013). Um Unterschiede zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Probandinnen und

Probanden der 1000BRAINS-Kohorte abschätzen zu können, wurden die klinischen Charakteristika der HC mit der DG1 verglichen. Dabei wurden metrische Daten, wie das Alter, SES, CRP oder des CES-D mit dem *t*-Test und nominalskalierte Daten, wie das Geschlecht oder der Raucherstatus, mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht.

Zum Vergleich der Integrität der Weißen Substanz wurden Gruppenunterschiede zwischen der DG1 und der HC für (i) das gesamte sowie traktspezifische WMH-Volumen, (ii) die SCACC sowie (iii) die SCWMH mittels einer *Analysis of Covariance* (ANCOVA) untersucht. Um hierbei den Einfluss verschiedener Parameter zu berücksichtigen, wurden mehrere statistische Modelle, die schrittweise mehrere Kovariaten enthielten, entworfen:

- → Modell A = Alter und Geschlecht
- → Modell B = Modell A + SES und Raucherstatus
- → Modell C = Modell B + Systolischer Blutdruck, LDL, CRP und BMI

Durch die Durchführung multipler linearer Regressionsanalysen wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf die abhängigen Variablen WMH-Volumen, SCACC und SCWMH bestimmt. Dazu wurden wieder Modelle erstellt, die nacheinander den Einfluss soziökonomische Parameter, depressiver Symptomatik und metabolischer Faktoren überprüften:

- \rightarrow Modell 1 = Alter und Geschlecht
- → Modell 2 = Modell 1 + SES und Raucherstatus
- \rightarrow Modell 3 = Modell 2 + CES-D-Score
- → Modell 4 = Modell 3 + HbA1c, systolischer Blutdruck, LDL, CRP, BMI und Insulintherapie

Um den Einfluss von WMH auf die SC_{ACC} zu untersuchen, wurden diese bei der Untersuchung der SC_{ACC} als weitere Kovariate mit in Modell 4 eingeschlossen.

Diese Berechnungen wurden zunächst für die Gesamtgruppe und anschließend für die DG1 und DG2 durchgeführt.

Um die Wahrscheinlichkeit eines α -Fehlers bei multiplem Testen zu verringern, wurden für alle durchgeführten Analysen Post-hoc Bonferroni-Korrekturen berechnet. Hierfür wurde das Signifikanzniveau durch die jeweilige Anzahl ROIs dividiert. Hieraus resultierte ein Signifikanzniveau von p < .01 bezüglich der WMH und ein Signifikanzniveau p < .00357 bezüglich der ACC-Areale. Ergebnisse, die nach der Bonferroni-Korrektur signifikant blieben, wurden gesondert hervorgehoben.

3 Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die komplexe Beziehung zwischen T2DM und depressiver Symptomatik auf neurostruktureller Ebene zu untersuchen. Hierbei wurden zunächst Unterschiede zwischen diabetischen und nicht diabetischen Probandinnen und Probanden betrachtet. Nachfolgend wurden Änderungen der Integrität der weißen Hirnsubstanz isoliert für DG1 und DG2 untersucht, mit dem Ziel, neue Erkenntnisse zur Interaktion zwischen Diabetes mellitus und depressiver Symptomatik auf neurostruktureller Ebene zu erlangen.

Das erste Unterkapitel beschäftigt sich mit den klinischen Merkmalen der HC, DG1 und DG2. Im Unterkapitel 3.2 werden Unterschiede zwischen Personen mit und ohne T2DM dargestellt. Die Unterkapitel 3.3, 3.4 sowie 3.5 fokussieren die Regressionsergebnisse bezüglich des Einflusses einer depressiven Symptomatik auf die weiße Hirnsubstanz anhand von WMH, der SCACC und der SCWMH. Hierbei wurden verschiedene sozioökonomischer und metabolische Faktoren berücksichtigt. Die jeweiligen Unterkapitel stellen hierbei jeweils die Ergebnisse getrennt für die Gesamtgruppe sowie die diabetischen Subgruppen (DG1 und DG2) dar.

3.1 Klinische Merkmale

Das Durchschnittsalter aller Probandinnen und Probanden (N = 630) lag bei 63,4 (\pm 12,1) Jahren, der Frauenanteil bei 47,1 %, der Raucheranteil bei 10,5 %, der CES-D Score bei 6,3 (\pm 5,8) Punkten, der HbA1c-Wert bei 5,8 % (\pm 0,5), der LDL-Wert bei 127,8 (\pm 33,0) mg/dl, der CRP-Wert bei 0,2 (\pm 0,3) mg/dl, der BMI 26,8 (\pm 3,9), der systolische Blutdruck bei 127,4 (\pm 17,1) mmHg und eine Insulinmedikation bestand bei 1,6 %. Die klinischen Charakteristika der Untergruppen DG1, DG2 und HC sind in Tabelle 1 dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen HC und DG1 hinsichtlich des Alters, des HbA1c-Wertes, des CRPs, des LDLs, des BMIs, des systolischen Blutdrucks und der Insulin-Medikation. Die übrigen Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied.

	HC	DG 1	DG 2	T	X ²
Alter (Jahre)	62.8 (±12.3)	68.8 (±7.6)	69.8 (±5.7)	-5.556 (<.001)	
Frauenanteil (in %)	47.7	41.9	32.4		0.748 (.387)
SES	1 (±0.45)	0.89 (±0.37)	0.85 (±0.31)	1.878 (.061)	·
Rauchstatus (in %)	10.39	11.29	10.81		0.049 (.826)
CES-D Score	6.2 (±5.6)	6.6 (±7.2)	6.8 (±7.5)	-0.454 (.65)	ı
HbA1c (%)	5.7 (±0.3)	6.7 (±0.9)	7.3 (±0.6)	-9.868 (<.001)	
CRP (mg/dI)	0.2 (±0.4)	0.2 (±0.1)	0.2 (±0.1)	2.101 (.037)	
LDL (mg/dl)	128.9 (±32.4)	117.8 (±37)	115.3 (±32.8)	2.523 (<.012)	
BMI (kg/m²)	26.5 (±3.8)	29.0 (±4)	29.1 (±3.9)	-4.775 (<.001)	
RRsys (mmHg)	126.8 (±17.2)	133.6 (±14.5)	134.7 (±13.6)	-3.01 (<.003)	ı
Insulintherapie (%)	0	16.13	24.32	ı	93.09 (<.001)
Anmerkung. Angegeb	en sind Mittelwerte u	nd Standardabweichu	ing bzw. Prozentwerte	e der klinischen Char	akteristika sowie die
Ergebnisse des T-Te	st bzw. Chi-Quadrat-	Tests zum Vergleich	der HC und DG1. Die	ijeweiligen p-Werte s	ind in Klammern

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der HC, DG1 und DG2 und Vergleich der klinischen Charakteristika der HC und DG1

angegeben.

3.2 Änderungen der weißen Substanz bei T2DM

3.2.1 Vergleich des WMH-Volumens zwischen HC und DG1

Zum Vergleich des WMH-Volumens von Personen mit (DG1) und ohne Diabetes (HC) wurden ANCOVAs mit den verschiedenen Variablen als unabhängige Faktoren (Modell A: Alter + Geschlecht; Modell B: Modell A +SES + Raucherstatus; Modell C: Modell B + systolischer Blutdruck + LDL + CRP + BMI) berechnet. Die Ergebnisse der ANCOVAs sind in Tabelle 2 dargestellt. In Modell A (Alter und Geschlecht als Kovariaten) zeigte sich ein signifikant höheres WMH-Gesamtvolumen (F(1, 626) = 4.258, p < .05) für die DG1 im Vergleich zur HC. Darüber hinaus zeigte sich auch das traktspezifische WMH-Volumen für den Forceps minor (F(1, 626) = 23.844, p < .01), den linken Fasciculus uncinatus (F(1, 626) = 8.788, p < .025) und das linke cinguläre Bündel (F(1, 626) = 7.393, p < .025) in der DG1 signifikant höher, während sich keine signifikanten Unterschiede für den rechten Fasciculus uncinatus und das rechte cinguläre Bündel zeigten.

Modell B und C zeigten im Vergleich zu Modell A keinen signifikanten Unterschied für das WMH-Gesamtvolumen, während die Unterschiede für den Forceps minor, das linke cinguläre Bündel und den linken Fasciculus uncinatus signifikant blieben.

Nach Korrektur für multiple Vergleiche (p < .01) zeigten sich die Unterschiede für den Forceps minor (Modell C), das linke cinguläre Bündel (Modell B) sowie den linken Fasciculus uncinatus (Modell C) signifikant.

3.2.2 Vergleich der SC_{ACC} zwischen HC und DG1

Zum Vergleich der SC_{ACC} wurden ebenfalls ANCOVAs mit den verschiedenen Variablen als unabhängige Faktoren (Modell A-C) berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der SC_{ACC} zwischen der DG1 und HC (Tabelle 3).

3.2.3 Vergleich der SC_{WMH} zwischen der HC und DG1

Zum Vergleich der SC_{WMH} wurden ebenfalls ANCOVAs berechnet (Tabelle 4). In Modell A zeigte sich eine signifikant (p < .025) höhere SC_{WMH} in der DG1 der Areale 33 links, 33 rechts, p24ab rechts, p24c rechts, p32 links und p32 rechts. Unter Hinzunahme weiterer Faktoren in Modell C sowie nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich die Unterschiede der SC_{WMH} für die Bereiche p24ab rechts, p24c rechts, p32 links und p32 rechts, p32 links und p32 rechts.

Ğ	
ן pr	
In	
H	
zwischen	
WMH-Volumens	
traktspezifischen	
pur	
des globalen u	
: Unterschiede	
Tabelle 2:	

WMH-Volumen	DG1	НС	Modell A ¹⁾	Modell B ²⁾	Modell C ³⁾
Gesamte weiße Substanz	1.8085 ± 1.6049	1.2324 ± 1.2133	4.258 (.039)	3.513 (.061)	2.191 (.139)
	(1.4401-2.2017)	(1.1339-1.3406)			
Olari Ishan Dündal Ilaha	0.0021 ± 0.0057	0.0006 ± 0.0032	1200 / 202 2	6 778 / 000/	E 007 / 01E)
unguare purider minks	(0.001-0.0035)	(0.0004-0.0009)	(100.) 282.1	0.110 (.009)	(CIU.) 188.C
Ciscaliëro Büsedel reebto	0.0009 ± 0.0026	0.0005 ± 0.0025	(112 / 201 0	1027 / 00 0	
Olliguiale Dulluel lecills	(0.0003-0.0015)	(0.0004-0.0007)	(117) (21.0	011) 00.0	(e.~) 100.0~
Economic and a final and a	0.0211 ± 0.0353	0.011 ± 0.0176	6 788 / 003)	0 164 / 004	6 630 (7 04)
rasciculus uncinatus innks	(0.0142-0.0296)	(0.0096-0.0127)	0.100 (.000)	0.101 (.004)	0.039 (1.01)
Economic monimenting module	0.0106 ± 0.0137	0.0077 ± 0.01	1 061 / 202)	0 060 / 275	0 766 / 906)
rasoloulus ulicilialus leoilis	(0.0077-0.0137)	(0.007-0.0086)		(0.20.) 606.0	
	0.0346 ± 0.0426	0.016 ± 0.0208	22 844 (~ 004)	22 EE (~ 001)	10 200 // 001
	(0.0255-0.0454)	(0.0145-0.0178)	(100.2) ##0.62	(1,00.~) 60.22	19.230 (~.001)
Anmerkung. Angegeben sin	d Mittelwerte, Star	idardabweichung u	nd 95% BCa-KI	des WMH-Volu	mens sowie die
Ergebnisse der ANCOVA.) Alter and Geschl	echt als Kovariater	ı; ²⁾ Alter, Gesch	lecht, SES und	Rauchstatus als
Kovariaten; ³⁾ Alter, Geschle	cht, SES, Rauchsti	atus, BMI, LDL, RR	sys, CRP als Ko	variaten; Signifik	ante Ergebnisse

nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

ACC-Areal	DG1	HC	Modell A ¹⁾	Modell B ²⁾	Modell B ³⁾
25 links	8.27 ± 6.92 (6.56-10.15)	11.07 ± 7.84 (10.46-11.68)	2.513 (.113)	2.238 (.135)	2.125 (.145)
25 rechts	4.66 ± 5.55 (3.43-6.14)	5.92 ± 5.66 (5.47-6.41)	0.338 (.561)	0.195 (.659)	0.017 (.897)
33 links	178.64 ± 56.5 (165.35-191.5)	176.63 ± 37.33 (173.39-180.18)	1.093 (.296)	1.032 (.31)	1.134 (.287)
33 rechts	112.18 ± 34.48 (103.51-120.32)	115.27 ± 26.72 (113.15-117.7)	0.022 (.881)	0.061 (.806)	0.07 (.791)
p24ab links	15.28 ± 5.88 (13.72-16.85)	17.36 ± 5.93 (16.88-17.81)	2.992 (.084)	2.868 (.091)	1.879 (.171)
p24ab rechts	18.46 ± 8.27 (16.46-20.58)	20.16 ± 7.67 (19.59-20.78)	0.349 (.555)	0.298 (.586)	0.243 (.622)
p24c links	19.8 ± 9.86 (17.51-22.08)	23.28 ± 10.23 (22.47-24.14)	1.617 (.204)	1.41 (.236)	1.211 (.271)
p24c rechts	26.15 ± 7.01 (24.43-27.82)	26.85 ± 6.49 (26.33-27.39)	0.451 (.502)	0.601 (.439)	1.132 (.288)
p32 links	18.8 ± 4.25 (17.83-19.74)	18.9 ± 3.66 (18.64-19.17)	2.085 (.149)	2.046 (.153)	2.798 (.095)
p32 rechts	26.11 ± 4.64 (24.97-27.26)	25.71 ± 4.17 (25.37-26.03)	2.924 (.088)	2.692 (.101)	2.349 (.126)
s24 links	13.04 ± 5.2 (11.75-14.37)	14.08 ± 4.59 (13.71-14.47)	0.351 (.554)	0.311 (.577)	0.071 (.791)
s24 rechts	18.74 ± 8.3 (16.86-20.77)	20.07 ± 6.28 (19.55-20.61)	0.229 (.632)	0.145 (.703)	0.187 (.665)
s32 links	25.63 ± 7.52 (23.85-27.39)	25.94 ± 6.12 (25.45-26.49)	0.035 (.852)	0.071 (.789)	0.278 (.598)
s32 rechts	18.23 ± 6.97 (16.48-19.93)	19.52 ± 5.58 (19.05-20.0)	1.144 (.285)	1.033 (.31)	0.937 (.334)
Anmerkung. An	igegeben sind Mittelwerte, Standarda	bweichung und 95% BCa-KI der SC	Acc sowie die Erg	ebnisse der ANC	OVA. ¹⁾ Alter und
Geschlecht als	Kovariaten: ²⁾ Alter, Geschlecht, SE	S und Rauchstatus als Kovariaten:	³⁾ Alter. Geschled	cht. SES. Rauchs	tatus. BMI. LDL

RRsys, CRP als Kovariaten; Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p <.0036 sind hervorgehoben.

Tabelle 3: Vergleich der SCACC der HC und DG1

ACC-Areal	DG1	HC	Modell A^{η}	Modell B ²⁾	Modell C ³⁾
25 links	0.01 ± 0.03 (0.01-0.02)	0.01 ± 0.04 (0.01-0.02)	0.396 (.53)	0.352 (.553)	0.037 (.847)
25 rechts	$0.01 \pm 0.03 (0.01-0.02)$	0.01 ± 0.02 (0.01-0.01)	0.001 (.97)	<0.001 (.997)	0.103 (.749)
33 links	17.35 ± 20.68 (12.64-22.36)	9.9±14.14 (8.78-11.04)	5.401 (.02)	4.559 (.033)	2.65 (.104)
33 rechts	6.72 ± 7.89 (4.74-8.78)	3.6 ± 5.65 (3.18-4.04)	6.914 (.009)	5.954 (.015)	3.612 (.058)
p24ab links	0.22 ± 0.31 (0.15-0.3)	0.18 ± 0.24 (0.16-0.2)	0.093 (.761)	0.061 (.805)	0.286 (.593)
p24ab rechts	0.25 ± 0.53 (0.15-0.4)	0.14 ± 0.17 (0.13-0.15)	8.525 (.004)	8.227 (.004)	9.973 (.002)
p24c links	0.2 ± 0.31 (0.13-0.29)	0.15 ± 0.23 (0.13-0.17)	1.227 (.268)	1.274 (.259)	0.529 (.467)
p24c rechts	0.38 ± 0.61 (0.25-0.53)	0.17 ± 0.27 (0.15-0.19)	18.165 (<.001)	17.811 (<.001)	19.715 (<.001)
p32 links	0.91 ± 0.88 (0.71-1.15)	0.52 ± 0.47 (0.48-0.56)	21.894 (<.001)	21.331 (<.001)	18.971 (<.001)
p32 rechts	1.34 ± 1.56 (1.0-1.78)	0.71 ± 0.68 (0.66-0.75)	23.468 (<.001)	22.555 (<.001)	19.714 (<.001)
s24 links	0.04 ± 0.08 (0.03-0.06)	0.03 ± 0.05 (0.02-0.03)	1.816 (.178)	1.768 (.184)	2.061 (.152)
s24 rechts	0.07 ± 0.14 (0.04-0.1)	0.04 ± 0.07 (0.04-0.05)	1.301 (.255)	1.134 (.287)	1.444 (.23)
s32 links	0.36 ± 0.4 (0.27-0.46)	0.23 ± 0.49 (0.2-0.26)	1.609 (.205)	1.498 (.221)	1.312 (.252)
s32 rechts	0.18 ± 0.24 (0.13-0.24)	0.15 ± 0.23 (0.13-0.16)	0.022 (.882)	0.011 (.917)	0.022 (.883)
Anmerkung.	Angegeben sind Mittelwerte,	Standardabweichung und	95% BCa-KI de	r SCwmh sowie di	e Ergebnisse der
ANCOVA. ¹⁾	Alter und Geschlecht als Kov	/ariaten; ²⁾ Alter, Geschle	cht, SES und Ra	auchstatus als Kc	ovariaten; ³⁾ Alter,
Geschlecht,	SES, Rauchstatus, BMI, LDL, I	RRsys, CRP als Kovariater	η; Signifikante Er	gebnisse nach Bo	nferroni-Korrektur

p <.0036 sind hervorgehoben

Tabelle 4: Vergleich der SCwMH der HC und DG1

3.3 Hyperintensitäten der Weißen Hirnsubstanz und zerebrovaskuläre Risikofaktoren

3.3.1 Einflussfaktoren auf WMH in der Gesamtgruppe

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen mit der abhängigen Variable WMH-Volumen für die verschiedenen Modelle der Gesamtgruppe dargestellt. Es zeigte sich eine Zunahme des WMH-Volumens mit steigendem Alter, welche über alle Modelle (Modell 1 = Alter und Geschlecht; Modell 2 = Modell 1 + SES und Raucherstatus; Modell 3 = Modell 2 + CES-D-Score; Modell 4 = Modell 3 + HbA1c, systolischer Blutdruck, LDL, CRP, BMI und Insulintherapie) signifikant (p < .01) blieb. Im Modell 2 (einschließlich Alter, Geschlecht, SES und Raucherstatus) war eine signifikante Abnahme des WMH-Volumens mit zunehmendem SES zu sehen ($\beta = ..102$). Der systolische Blutdruck ($\beta = ..173$) zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt-WMH-Volumen in Modell 4. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CES-D Score und dem Volumen der WMH.

Tabelle 6 zeigt die Regressionsergebnisse für die abhängige Variable WMH-Volumen im Forceps minor. Es zeigt sich eine Zunahme des WMH-Volumens mit steigendem Alter in den Modellen 1-3 (β = .305; Modell 3) sowie mit steigendem systolischem Blutdruck (β = .138; Modell 4).

Tabelle 7 zeigt die Regressionsergebnisse für die abhängige Variable WMH-Volumen im linken sowie im rechten Fasciculus uncinatus. Für den linken Fasciculus uncinatus zeigte sich eine signifikante (p < .01) Zunahme des WMH-Volumens mit zunehmendem Alter (β = .224; Modell 4) sowie mit zunehmendem systolischem Blutdruck (β = .171; Modell 4). Für den rechten Fasciculus uncinatus zeigte sich ebenfalls eine Zunahme des WMH-Volumens mit zunehmendem Alter (β = .258; Modell 4).

Betrachtet man das WMH-Volumen im linken cingulären Bündel (Tabelle 8), so sieht man eine altersabhängige Zunahme (Modell 1-3). Im Modell 4 zeigt sich ein Anstieg des WMH-Volumens mit zunehmendem HbA1c-Wert (β = .132) sowie systolischem Blutdruck (β = .105). Auch für das rechte cinguläre Bündel zeigt sich eine Zunahme des WMH-Volumens mit zunehmendem Alter (β = .149; Modell 4). Die Hinzunahme weiterer sozioökonomischer bzw. metabolischer Variablen zeigt keinen signifikanten Zusammenhang (β < .1).

	Mode	ll 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.014		-0.012		-0.013		-0.032	
Alter	<0.001	.41***	<0.001	.402***	<0.001	.404***	<0.001	.359***
Geschlecht	<0.001	.004	<0.001	014	<0.001	016	0.001	.024
Rauchstatus			0.001	.034	0.001	.034	0.001	.026
SES			<0.001	102***	<0.001	096***	<0.001	084**
CES-D					<0.001	.037	<0.001	.046
HbA1c							0.001	.06
RRsys							<0.001	.173***
LDL							<0.001	028
CRP							<0.001	.006
BMI							<0.001	019
Insulintherapie							-0.003	025
R²	.16	8	.17	79	.18	31	.2	11
R² (korrigiert)	.16	6	.17	74	.17	74	.1	96
F	63.42	28***	34.1	64***	27.5	30***	14.8	40***

Tabelle 5: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen in der Gesamtgruppe

Anmerkung. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

Tabelle 6: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des Forceps minor in der Gesamtgruppe

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	<0.001		<0.001		<0.001		-0.001	
Alter	<0.001	.309***	<0.001	.303***	<0.001	.305***	<0.001	.254
Geschlecht	<0.001	.007	<0.001	006	<0.001	008	<0.001	.036
Rauchstatus			<0.001	.024	<0.001	.024	<0.001	.018
SES			<0.001	071*	<0.001	066*	<0.001	051
CES-D					<0.001	.037	<0.001	.047
HbA1c							<0.001	.099**
RRsys							<0.001	.138***
LDL							<0.001	034
CRP							<0.001	.001
BMI							<0.001	015
Insulintherapie							<0.001	.049
R²	.0	96	.1	01	.1	02	.1	36
R ² (korrigiert)	.0	93	.0	95	.0	95	.1	2
F	33.10	08***	17.5	55***	14.22	25***	8.82	2***

Anmerkung. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

	Mod	lell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	<0.001
Alter	<0.001	.263***	<0.001	.261***	<0.001	.262***	<0.001	.224***
	<0.001	.277***	<0.001	.279***	<0.001	.279***	<0.001	.258***
Geschlecht	<0.001	.065*	<0.001	.054	<0.001	.053	<0.001	.092**
	<0.001	029	<0.001	033	<0.001	034	<0.001	01
Rauchstatus			<0.001	.043	<0.001	.043	<0.001	.035
			<0.001	.036	<0.001	.036	<0.001	.033
SES			<0.001	052	<0.001	05	<0.001	042
			<0.001	014	<0.001	013	<0.001	009
CES-D					<0.001	.013	<0.001	.022
					<0.001	.005	<0.001	.009
HbA1c							<0.001	.029
							<0.001	007
RRsys							<0.001	.171***
							<0.001	.088**
LDL							<0.001	001
							<0.001	.042
CRP							<0.001	022
							<0.001	023
BMI							<0.001	007
							<0.001	.014
Insulintherapie							<0.001	031
							<0.001	.016
R²	.0	72	.0	76	.7	6	.1	04
	.0	78	.0	8	.0	8	.0)9
R² (korrigiert)	.0	69	.0)7	.0	69	.0	88
	.0	75	.0	74	.0	72	.0	72
F	24.1	5***	12.84	46***	10.28	34***	6.50)2***
	26.6	25***	13.5	41***	10.8	19***	5.55	53***

Tabelle 7 Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf dasWMH-Volumen des linken sowie des rechten Fasciculus uncinatus in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten Fasciculus uncinatus und schwarz dargestellte Werte dem linken Fasciculus uncinatus zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

	Mode	II 1	Mode	II 2	Mode	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Alter	<0.001	.158	<0.001	.163	<0.001	.169	<0.001	.128
	<0.001	.146	<0.001	.165	<0.001	.173	<0.001	.083
Geschlecht	<0.001	.114	<0.001	.105	<0.001	.101	<0.001	.16
	<0.001	.205	<0.001	.204	<0.001	.199	<0.001	.285*
Rauchstatus			<0.001	.121	<0.001	.123	<0.001	.066
			<0.001	.161	<0.001	.163	<0.001	.164
SES			<0.001	047	<0.001	049	<0.001	007
			<0.001	.018	<0.001	.015	<0.001	.078
CES-D					<0.001	.037	<0.001	.023
					<0.001	.056	<0.001	.072
HbA1c							<0.001	.299
							<0.001	.2
RRsys							<0.001	031
							<0.001	.247
LDL							<0.001	.149
							<0.001	112
CRP							<0.001	131
							<0.001	104
BMI							<0.001	067
							<0.001	.098
Insulintherapie							<0.001	-0.091
							<0.001	057
R ²	.04	3	.06	6	.06	1	.14	13
	.07	2	.09	7	.10	1	.22	26
R² (korrigiert)	.01		00	6	02	23	04	45
	.04	ļ.	.03	4	.02	2	.05	56
F	1.32	23	0.90)9	0.73	31	0.7	61
	.27	9	1.53	39	1.25	52	1.3	26

Tabelle 8: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des linken sowie des rechten cingulären Bündels in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten cingulären Bündel und schwarz dargestellte Werte dem linken cingulären Bündel zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

3.3.2 Einflussfaktoren auf WMH in der Diabetes Gruppe 1

Im Hinblick auf die Unterschiede im WMH-Volumen zwischen Probandinnen und Probanden mit und ohne Diabetes mellitus wurden separate Regressionsanalysen für eine Subgruppe an Personen mit Diabetes mellitus (DG1) mit der abhängigen Variablen WMH-Volumen durchgeführt.

Mit einem zunehmenden Alter (β = .445; Modell 4) zeigte sich in allen Modellen eine signifikante Zunahme im WMH-Volumen. Die Hinzunahme weiterer sozioökonomischer und metabolischer Faktoren zeigte ebenso wie die Einbeziehung des CES-D Scores keinen signifikanten Effekt (Tabelle 9).

Das WMH-Volumen im Forceps minor zeigte eine signifikante Zunahme mit steigendem Alter, während weitere untersuchte Faktoren keinen signifikanten Einfluss in der DG1 zeigen (Tabelle 10).

Für den linken Fasciculus uncinatus (Tabelle 11) zeigte sich ebenfalls mit zunehmendem Alter (β = .441; Modell 1) in allen Modellen eine signifikante Zunahme des WMH-Volumens, während weitere Faktoren keinen signifikanten Einfluss zeigten. Dieser Einfluss war allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht mehr signifikant. Vergleichbare Effekte zeigten sich für den rechten Fasciculus uncinatus. Mit steigendem Alter zeigte sich für alle Modelle eine signifikante Zunahme des WMH-Volumens, während die Einbeziehung weiterer Faktoren keinen signifikanten Effekt zeigte. Nach Korrektur für multiple Vergleiche war dies nicht mehr signifikant.

Sowohl für das linke als auch das rechte cinguläre Bündel zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem WMH-Volumen und den verschiedenen Faktoren der Modelle 1-4 (Tabelle 12).

	Мос	dell 1	Mod	ell 2	Mod	lell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.046		-0.059		-0.06		-0.087	
Alter	0.001	.441***	0.001	.464***	0.001	.469***	0.001	.445***
Geschlecht	0.001	027	<0.001	015	-0.001	018	<0.001	.006
Rauchstatus			0.005	.107	0.005	.108	0.004	.081
SES			<0.001	.096	<0.001	.095	<0.001	.131
CES-D					<0.001	.028	<0.001	.035
HbA1c							0.003	.145
RRsys							<0.001	.06
LDL							<0.001	.064
CRP							-0.015	123
BMI							<0.001	.026
Insulintherapie							-0.003	071
R²	.1	92	.2	11	.2	12	.2	48
R² (korrigiert)	.1	64	.1	56	.1	41	.0	82
F	6.9	9***	3.80)9***	3.00	07**	1.5	596

Tabelle 9: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen in der DG1

Anmerkung. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

Tabelle 10: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des Forceps minors in der DG1

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.001		-0.002		-0.002		-0.002	
Alter	<0.001	.436***	<0.001	.459***	<0.001	.458***	<0.001	.521***
Geschlecht	<0.001	106	<0.001	094	<0.001	093	<0.001	076
Rauchstatus			<0.001	.097	<0.001	.097	<0.001	.1
SES			<0.001	.094	<0.001	.095	<0.001	.09
CES-D					<0.001	008	<0.001	.041
HbA1c							<0.001	.051
RRsys							<0.001	059
LDL							<0.001	.122
CRP							-0.001	162
BMI							<0.001	.03
Insulintherapie							<0.001	.1
R²	.1	89	.2	06	.2	06	.2	43
R ² (korrigiert)	.1	61	.1	5	.1	35	.0	77
F	6.86	64***	3.69	96**	2.90)6**	1.4	46

Anmerkung. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mode	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.001		-0.001		-0.001		-0.001	
	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Alter	<0.001	.288**	<0.001	.29**	<0.001	.289**	<0.001	.3*
	<0.001	.304**	<0.001	.334**	<0.001	.332**	<0.001	.363**
Geschlecht	<0.001	.087	<0.001	.093	<0.001	.094	<0.001	.111
	<0.001	158	<0.001	132	<0.001	131	<0.001	183
Rauchstatus			<0.001	023	<0.001	024	<0.001	064
			<0.001	.045	<0.001	.044	<0.001	.059
SES			<0.001	.035	<0.001	.036	<0.001	.101
			<0.001	.186	<0.001	.186	<0.001	.151
CES-D					<0.001	01	<0.001	033
					<0.001	009	<0.001	.023
HbA1c							<0.001	.009
							<0.001	092
RRsys							<0.001	.123
							<0.001	068
LDL							<0.001	.163
							<0.001	022
CRP							<0.001	041
							<0.001	07
BMI							<0.001	06
							<0.001	.039
Insulintherapie							<0.001	048
							<0.001	004
R ²	.09	97	.09	99	.09	99	.15	59
	.10)4	.13	38	.13	38	.15	53
R² (korrigiert)	.06	67	.03	36	.01	19	02	27
	.07	74	.07	78	.06	61	03	34
F	3.18	34*	1.5	69	1.2	35	0.8	57
	3.42	26**	2.28	37*	1.7	99	0.8	32

Tabelle 11: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des linken sowie des rechten Fasciculus uncinatus in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten Fasciculus uncinatus und schwarz dargestellte Werte dem linken Fasciculus uncinatus zugeordnet β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

	Mode	II 1	Modell 2		Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Alter	<0.001	.158	<0.001	.163	<0.001	.169	<0.001	.128
	<0.001	.146	<0.001	.165	<0.001	.173	<0.001	.083
Geschlecht	<0.001	.114	<0.001	.105	<0.001	.101	<0.001	.16
	<0.001	.205	<0.001	.204	<0.001	.199	<0.001	.285*
Rauchstatus			<0.001	.121	<0.001	.123	<0.001	.066
			<0.001	.161	<0.001	.163	<0.001	.164
SES			<0.001	047	<0.001	049	<0.001	007
			<0.001	.018	<0.001	.015	<0.001	.078
CES-D					<0.001	.037	<0.001	.023
					<0.001	.056	<0.001	.072
HbA1c							<0.001	.299
							<0.001	.2
RRsys							<0.001	031
							<0.001	.247
LDL							<0.001	.149
							<0.001	112
CRP							<0.001	131
							<0.001	104
BMI							<0.001	067
							<0.001	.098
Insulintherapie							<0.001	091
							<0.001	057
R ²	.043	3	.06	;	.06	1	.14	3
	.072	2	.09	7	.10	1	.22	6
R² (korrigiert)	.01		00	6	02	3	04	5
	.04		.03	4	.02	2	.05	6
F	1.32	3	0.90	9	0.73	81	0.70	51
	.279	9	1.53	9	1.25	52	1.3	26

Tabelle 12: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des linken sowie des rechten cingulären Bündels in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten cingulären Bündel und schwarz dargestellte Werte dem linken cingulären Bündel zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

3.3.3 Einflussfaktoren auf WMH in der Diabetes Gruppe 2

Neben den separaten Regressionsanalysen für die DG1 wurden aus dieser Gruppe speziell die Probandinnen und Probanden mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5% (DG2) untersucht.

In Hinblick auf das WMH-Gesamtvolumen zeigte sich neben einer signifikanten (p < .01) Zunahme des WMH-Volumens mit steigendem Alter ebenfalls eine Tendenz zu einer Zunahme mit steigendem HbA1c-Wert in der DG2 (Tabelle 13). Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich diese Ergebnisse nicht mehr signifikant.

Das WMH-Volumen im Forceps minor (Tabelle 14) zeigte in der DG2 eine signifikante Zunahme mir steigendem Alter, während weitere untersuchte Faktoren keinen signifikanten Einfluss zeigten und war damit konstant zur DG1. Die Zunahme des WMH-Volumens mit steigendem Alter zeigte sich nicht robust nach Korrektur für multiple Vergleiche.

Während sich für den linken Fasciculus uncinatus kein signifikanter Zusammenhang zu den untersuchten Faktoren zeigte, fand sich für den rechten Fasciculus uncinatus ein Anstieg des WMH-Volumens mit steigendem Alter sowie steigendem SES. Nach Korrektur für multiple Vergleiche waren diese Ergebnisse nicht mehr signifikant (Tabelle 15).

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte auf das WMH-Volumen des linken cingulären Bündels für alle Modelle in der DG2. Für das rechte cinguläre Bündel zeigte sich eine Tendenz (p < .05) für ein höheres WMH-Volumen bei Frauen ($\beta = .278$; Modell 1). Auch war eine positive Raucheranamnese mit einem zunehmenden WMH-Volumen des rechten cingulären Bündels in der DG2 assoziiert. Sowohl das Geschlecht als auch die Raucheranamnese zeigten unter Hinzunahme weiterer Faktoren (Modell 4) keinen signifikanten Effekt mehr (Tabelle 16).

	Mode	ell 1	Mod	ell 2	Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.064		-0.082		-0.086		-0.094	
Alter	0.001	.38**	0.001	.376**	0.001	.392**	0.001	.393**
Geschlecht	0.002	.062	0.004	.098	0.003	.081	0.006	.164
Rauchstatus			0.01	.173	0.01	.172	0.004	.066
SES			<0.001	.15	<0.001	.154	<0.001	.028
CES-D					<0.001	.056	<0.001	.075
HbA1c							0.011	.398*
RRsys							<0.001	211
LDL							<0.001	.07
CRP							-0.011	094
BMI							-0.001	201
Insulintherapie							-0.002	043
R²	.15	54	.19	96	.19	98	.3	3
R² (korrigiert)	.10)4	.09	95	.06	69	.03	35
F	3.08	35*	1.9	46	1.5	34	1.1	19

Tabelle 13: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen in der DG2

Anmerkung. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

Tabelle 14: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des Forceps minor in der DG2

	Mod	ell 1	Mode	ell 2	Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.002		-0.002		-0.002		-0.002	
Alter	<0.001	.364**	<0.001	.359**	<0.001	.371**	<0.001	.428**
Geschlecht	<0.001	033	<0.001	.011	<0.001	002	<0.001	.092
Rauchstatus			<0.001	.215	<0.001	.214	<0.001	.164
SES			<0.001	.184	<0.001	.186	<0.001	.033
CES-D					<0.001	.043	<0.001	.104
HbA1c							<0.001	.314
RRsys							<0.001	278
LDL							<0.001	.088
CRP							<0.001	126
BMI							<0.001	134
Insulintherapie							<0.001	.156
R²	.13	31	.19	95	.19	97	.32	21
R ² (korrigiert)	.0	8	.09	95	.06	67	.02	22
F	2.56	66*	1.9	41	1.5	19	1.0	73

Anmerkung. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

	Mode	ell 1	Mode	ell 2	Mod	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
	<0.001		-0.001		<0.001		-0.001	
Alter	<0.001	.042	<0.001	.04	<0.001	.016	<0.001	004
	<0.001	.293*	<0.001	.296*	<0.001	.308*	<0.001	.319
Geschlecht	<0.001	.2	<0.001	.198	<0.001	.224	<0.001	.306
	<0.001	119	<0.001	04	<0.001	053	<0.001	073
Rauchstatus			<0.001	.027	<0.001	.029	<0.001	107
			<0.001	.166	<0.001	.165	<0.001	.193
SES			<0.001	021	<0.001	026	<0.001	038
			<0.001	.41**	<0.001	.412**	<0.001	.361*
CES-D					<0.001	088	<0.001	145
					<0.001	.043	<0.001	.082
HbA1c							<0.001	.187
							<0.001	.007
RRsys							<0.001	.044
							<0.001	163
LDL							<0.001	.199
							<0.001	05
CRP							<0.001	065
							<0.001	029
BMI							<0.001	238
							<0.001	01
Insulintherapie							<0.001	07
							<0.001	.032
R²	.04	4	.04	5	.05	51	.17	1
	.09	3	.25	8	.25	59	.28	6
R ² (korrigiert)	01	3	07	75	1	02	19	94
	.03	9	.16	5	.1	4	02	29
F	0.77	74	0.3	76	0.3	35	0.9	06
	1.73	39	2.77	6**	2.10	59*	0.9	30

Tabelle 15: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des linken sowie des rechten Fasciculus uncinatus in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten Fasciculus uncinatus und schwarz dargestellte Werte dem linken Fasciculus uncinatus zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

	Modell '	1	Modell 2	2	Modell 3 Modell 4			4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Alter	<0.001	.121	<0.001	.111	<0.001	.103	<0.001	.147
	<0.001	.227	<0.001	.217	<0.001	.261	<0.001	.312
Geschlecht	<0.001	.241	<0.001	.247	<0.001	.256	<0.001	.336
	<0.001	.278*	<0.001	.33**	<0.001	.281*	<0.001	.319
Rauchstatus			<0.001	.191	<0.001	.192	<0.001	.045
			<0.001	.325**	<0.001	.321**	<0.001	.251
SES			<0.001	034	<0.001	036	<0.001	172
			<0.001	.189	<0.001	.199	<0.001	.07
CES-D					<0.001	031	<0.001	043
					<0.001	.161	<0.001	.226
HbA1c							<0.001	.352
							<0.001	.255
RRsys							<0.001	231
							<0.001	207
LDL							<0.001	.269
							<0.001	.102
CRP							<0.001	145
							<0.001	177
BMI							<0.001	209
							<0.001	069
Insulintherapie							<0.001	.01
							<0.001	.063
R²	.0	79	.1	19	. `	12	.24	17
	.14	43	.2	26	.2	81	.35	57
R ² (korrigiert)	.02	25	.0	09	()22	08	34
_	.09	92	.1	67	.1	65	.07	3
F	1.4	58	1.(078	0.8	342	0.7	46
	2.8	25*	2.8	J6**	2.4	42*	1.2	59

Tabelle 16: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf das WMH-Volumen des linken sowie des rechten cingulären Bündels in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten cingulären Bündel und schwarz dargestellte Werte dem linken cingulären Bündel zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .01 sind hervorgehoben.

3.4 Strukturelle Konnektivität des ACCs und zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Um den Einfluss einer depressiven Symptomatik auf die Strukturelle Konnektivität des ACCs (SCACC) unter Berücksichtigung verschiedenen zerebrovaskulärer Risikofaktoren zu untersuchen, wurden hierfür ebenfalls verschiedene multiple lineare Regressionsanalysen berechnet. Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Regressionsanalysen mit der abhängigen Variabel SCACC zunächst für die Gesamtgruppe und anschließend sowohl für die DG1 als auch für die DG2 dargestellt.

3.4.1 Einflussfaktoren auf die SC_{ACC} in der Gesamtgruppe

Für das linke Areal 25 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC mit zunehmendem Alter (β = -.307; Modell 1). Diese zeigte sich auch nach Einbeziehung weiterer Faktoren (Modell 2 – 4) robust. Weitere Faktoren zeigten hier keinen signifikanten Effekt. Für das rechte Areal 25 zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme der SC mit zunehmendem Alter (β = -.3; Modell 1) für alle Modelle. Weitere Faktoren zeigten hier keinen signifikanten Effekt (Tabelle 17).

Wie in Tabelle 18 zu sehen, zeigte das linke Areal 33 eine höhere SC_{ACC} bei Frauen als bei Männern (β = .384; Modell 4) über alle Modelle. Auch zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} des linken Areals 33 mit zunehmendem Volumen an WMH (β = -.314). Die Abnahme der SC_{ACC} bei Insulinpflichtigen Personen mit T2DM zeigte sich nicht robust nach Korrektur für multiple Vergleiche. Für das rechte Areal 33 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter in Modell 1. In Modell 2-3 zeigte sich diese nicht robust für die Bonferroni Korrektur. Es zeigte sich eine signifikant höhere SC_{ACC} bei Frauen verglichen zu Männern. Parallel zu dem linken Areal 33 zeigte sich auch hier eine Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem WMH-Volumen (β = -.279; Modell 4).

Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} vom linken Areal 24ab mit zunehmendem Alter für die Modelle 1-3 sowie vom rechten Areal 24ab (β = -.118; Modell 4). Auch zeigt sich eine signifikant höhere SC_{ACC} für Frauen verglichen zu Männem für alle Modelle für das linke sowie rechte Areal p24ab. Ebenfalls zeigt sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem WMH-Volumen für das Areal p24ab beidseits. Für den CES-D-Wert zeigt sich bei einem β < .1 kein relevanter Effekt (Tabelle 19).

Wie in Tabelle 20 zu sehen, zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} für das linke Areal p24c (β = -.262, Modell 4) sowie für das rechte Areal p24c (β = -.198; Modell 4) mit zunehmendem Alter. Es zeigte sich eine höhere SC_{ACC} bei Frauen für das linke (β = .154; Modell 4) sowie rechte Areal (β = .271; Modell 4) über alle Modelle. Auch zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit höherem WMH-Volumen (β = -.127; Modell 4) sowie eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem WMH-Volumen (β = -.258; Modell 4).

Für das linke Areal p32 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter (β = -.321, Modell 1) und höherem WMH-Volumen (β = -.22; Modell 4). Ebenfalls zeigte sich eine höhere SC_{ACC} bei Frauen (β = .308; Modell 1) über alle Modelle. Für das rechte Areal p32 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter in Modell 1-3 sowie zunehmendem WMH-Volumen (β = 0.229; Modell 4). Ebenfalls zeigen sich eine signifikant höhere SC_{ACC} bei Frauen (β = 0.355; Modell 4) verglichen zu Männern für das rechte Areal p32 (Tabelle 21).

Wie in Tabelle 22 zu sehen, zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} vom linken Areal s24 mit zunehmendem Alter für die Modelle 1-4. Auch zeigte sich eine signifikant höhere SC_{ACC} für Frauen (β = .166; Modell 3) verglichen zu Männern für alle Modelle. Ebenfalls zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem WMH-Volumen für das linke Areal s24(β = -.199). Die SC_{ACC} des rechten Areal s24 zeigte eine signifikante Abnahme mit zunehmendem Alter (β = -.259) und zunehmendem WMH-Volumen (β = .159; Modell 4) sowie eine signifikant höhere SC_{ACC} bei Frauen (β = .13; Modell 4).

Es zeigte sich eine Tendenz zu einer Abnahme der SCACC für das linke Areal s32 mit zunehmendem Alter in Modell 1 (Tabelle 23). Unter Hinzunahme weiterer Faktoren zeigte sich β <.1. Es zeigte sich eine höhere SCACC bei Frauen (β = .212; Modell 4) und eine signifikante Abnahme der SCACC mit steigendem WMH-Volumen für das linke Areal s32 (β = -.193). Die SCACC des rechten Areals s32 zeigte eine signifikante Abnahme mit steigendem Alter (β = -.134; Modell 3). Unter Hinzunahme metabolischer Faktoren im Modell 4 war dieser Effekt nicht mehr signifikant. Es zeigte sich eine höhere SCACC bei Frauen (β = .16; Modell 4) verglichen zu Männern. Auch war eine Abnahme der SCACC mit zunehmendem WMH-Volumen (β = -.189) zu beobachten.

	Мос	lell 1	Мос	lell 2	Мо	dell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	22.993		20.194		20.258		24.99	
	14.801		12.956		12.578		12.552	
Alter	-0.198	307***	-0.191	295***	-0.191	296***	-0.16	248***
	-0.14	3***	-0.135	288***	-0.134	-0.286***	-0.126	269***
Geschlecht	0.781	.05	0.927	.059	0.932	.06	0.71	.046
	-0.227	02	-0.072	006	-0.101	009	0.056	.005
Rauchstatus			0.916	.036	0.916	.036	1.081	.043
			0.256	.014	0.256	.014	1.237	.013
SES			0.001	.071*	0.001	.071*	0.001	.062
			0.001	.091***	0.001	.096**	0.001	.0093
CES-D					-0.007	005	-0.008	006
					-0.041	042	-0.043	044
HbA1c							-0.919	063
							-0.392	037
RRsys							-0.009	021
							0.005	.014
LDL							-0.007	031
							0.013	073*
CRP							1.504	.065
							0.497	.03
BMI							0.04	.02
							-0.007	005
WMH							-38.197	062
							-24.203	054
Insulintherapie							-1.444	023
							2.608	.058
R²	.0	98	.1	05	. '	105	.1	18
	.()9	.0	98	.(099	.1	11
R² (korrigiert)	.0	96	.0	99	.(097	.1	01
	.0	87	.0	92	.(092	.0	94
F	34.2	38***	18.2	59***	14.5	588***	6.89	17***
	30.8	39***	16.9	07***	13.7	767***	6.4	1***

Tabelle 17: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals 25 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 25 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	174.314		173.683		173.221		141.162	
	122.715		118.097		115.959		104.093	
Alter	-0.195	059	-0.195	06	-0.194	059	0.172	.052
	-0.255	112***	-0.249	109***	-0.244	107**	0.018	.008
Geschlecht	31.499	.398***	31.286	.395***	31.251	.394***	30.428	.384***
	17.854	.324***	17.388	.315***	17.227	.312***	16.925	.307***
Rauchstatus			1.67	.013	1.67	.013	2.563	.02
			5.714	.064**	5.715	.064	6.466	.072**
SES			-0.001	012	-0.001	011	-0.002	041
			-0.001	031	-0.001	024	-0.002	054
CES-D					0.05	.007	0.113	.016
					0.233	.049	0.286	.06
HbA1c							4.849	.065
							0.962	.019
RRsys							-0.002	001
							0.023	.014
LDL							-0.026	022
							-0.017	02
CRP							-3.778	032
							-4.989	061
BMI							0.004	<.001
							-0.039	005
WMH							-981.363	314***
							-607.294	279***
Insulintherapie							-31.832	101***
							-14.943	068**
R ²	.16	64	.16	64	.1	64	.25	53
	.12	21	.12	26	.1	28	.19	98
R² (korrigiert)	.16	51	.15	59	.1	58	.23	39
	.11	18	.1	2	.1	21	.18	33
F	61.50)3***	30.72	23***	24.54	49***	17.4	5***
	43.0	8***	22.46	67***	18.3	22***	12.72	24***

Tabelle 18: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals 33 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 33 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Mod	lell 2	Мос	lell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	22.661		22.059		22.306		28.512	
	28.341		27.686		26.595		32.460	
Alter	-0.106	214***	-0.104	211***	-0.104	212***	-0.047	096**
	-0.155	242***	-0.153	239***	-0.15	235***	-0.076	118***
Geschlecht	2.495	.209***	2.538	.213***	2.557	.215***	2.229	.187***
	3.156	.204***	3.224	.208***	3.141	.203***	3.002	.194***
Rauchstatus			0.123	.006	0.123	.006	0.256	.013
			0.016	.001	0.017	.001	0.361	.014
SES			<0.001	.025	<0.001	.022	<0.001	006
			<0.001	.028	<0.001	.04	<0.001	.016
CES-D					-0.027	026	-0.02	019
					0.119	.089**	0.132	.098***
HbA1c							-0.651	058
							-1.309	09**
RRsys							-0.012	036
							0.001	.002
LDL							-0.007	041
							-0.014	059
CRP							0.120	.007
							1.026	.045
BMI							-0.077	051
							-0.004	002
WMH							-85.963	183***
							-119.135	195***
Insulintherapie							-2.757	058
							1.306	.021
R ²	.0)94	.0	95	.0	96	.14	12
	.1	05	.1	06	.1	13	.15	55
R² (korrigiert)	.0	91	.0	89	.0	88	.12	25
	.1	02		1	.1	06	.13	39
F	32.6	08***	16.3	77***	13.1	81***	8.5	***
	36.8	09***	18.4	89***	15.9	68***	9.45	2***

Tabelle 19: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p24ab in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24ab zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Modell 2		Мос	lell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	39.177		36.916		37.395		38.917		
	35.701		35.573		35.403		34.679		
Alter	-0.28	33***	-0.273	322***	-0.274	323***	-0.222	262***	
	-0.167	309***	-0.166	307***	-0.166	306***	-0.107	198***	
Geschlecht	3.118	.152***	3.286	.16***	3.323	.162***	3.165	.154***	
	3.585	.274***	3.702	.283***	3.689	.282***	3.542	.271***	
Rauchstatus			0.439	.013	0.438	.013	0.499	.015	
			-0.617	029	-0.616	029	-0.505	024	
SES			0.001	.056	0.001	.052	0.000	.038	
			<0.001	.046	<0.001	.048	<0.001	.021	
CES-D					-0.052	029	-0.041	023	
					0.019	.016	0.03	.027	
HbA1c							-0.205	011	
							0.195	.016	
RRsys							0.012	.02	
							-0.002	004	
LDL							-0.01	031	
							-0.001	005	
CRP							0.225	.007	
							-0.44	023	
BMI							-0.088	034	
							-0.062	037	
WMH							-102.860	127***	
							-132.972	258***	
Insulintherapie							-4.27	052	
							-2.151	041	
R²	.1	37		14	.1	41	.15	59	
	.1	79	.1	82	.1	82	.24	11	
R² (korrigiert)	.1	34	.1	35	.1	34	.14	13	
	.1	76	.1	77	.1	76	.22	26	
F	49.7	49***	25.4	71***	20.4	86***	9.72	4***	
	68.4	06***	34.7	63***	27.8	15***	16.28	38***	

Tabelle 20: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p24c in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24c zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	lell 1	Mod	lell 2	Mod	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	24.066		24.545		24.610		24.886	
	27.495		27.723		27.592		24.141	
Alter	-0.099	321***	-0.1	325***	-0.1	325***	-0.07	227***
	-0.05	143***	-0.051	146***	-0.051	145***	-0.024	07
Geschlecht	2.290	.308***	2.278	.306***	2.283	.307***	2.268	.305***
	3.02	.358***	2.965	.352***	2.955	.35***	2.992	.355***
Rauchstatus			-0.238	02	-0.238	02	-0.139	011
			0.18	.013	0.181	.013	0.301	.022
SES			<0.001	016	<0.001	018	<0.001	04
			<0.001	036	<0.001	033	<0.001	052
CES-D					-0.007	011	-0.001	001
					0.014	.019	0.02	.028
HbA1c							-0.278	04
							0.36	.045
RRsys							0.003	.016
							0.002	.006
LDL							<0.001	.001
							-0.002	012
CRP							0.301	.027
							-0.237	019
BMI							-0.009	01
							0.027	.025
WMH							-64.439	22***
							-76.089	229***
Insulintherapie							0.803	.027
							-0.09	003
R²	.2	.08	.2	08	.2	08	.2	25
	.1	54	.1	55	.1	56		2
R⁴ (korrigiert)	.2	205	.2	03	.2	02	.2	35
_	.1	51		15	.1	49	.1	85
F	82.0)9***	41.0	/3***	32.8	29***	17.1	08***
	57.0	56***	28.7	75***	23.0	27***	12.8	78***

Tabelle 21: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p32 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	lell 1	Modell 2		Mod	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	19.529		18.777		18.672		17.14	
	28.066		25.756		25.492		20.688	
Alter	-0.099	257***	-0.097	252***	-0.097	251***	-0.07	181***
	-0.139	259***	-0.133	247***	-0.132	246***	-0.109	202***
Geschlecht	1.561	.167***	1.594	.171***	1.586	.17***	1.553	.166***
	1.503	.115***	1.631	.125***	1.611	.124***	1.698	.13***
Rauchstatus			0.283	.019	0.283	.019	0.312	.021
			0.713	.034	0.713	.034	0.839	.039
SES			<0.001	.029	<0.001	.031	<0.001	.014
			0.001	.073*	0.001	.077*	<0.001	.066*
CES-D					0.011	.014	0.016	.02
					0.029	.026	0.032	.028
HbA1c							-0.017	002
							-0.024	002
RRsys							0.004	.016
							0.007	.018
LDL							0.006	.04
							0.008	.041
CRP							0.44	.032
							0.363	.019
BMI							-0.013	011
							0.092	.056
WMH							-73.317	199***
							-81.612	159***
Insulintherapie							-0.352	009
							0.442	.008
R²	.0	98	.0	99		1	.1	35
	.0	83	.0	89	.()9	.1	16
R² (korrigiert)	.0	95	.0	94	.0	92	.1	18
_	.(08	.0	84	.0	83	.0	99
F	34.1	53***	17.2	24***	13.	8***	7.99	96***
	28.4	43***	15.3	42***	12.3	49***	6.76	6***

Tabelle 22: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals s24 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s24 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Мос	Modell 2		lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	27.942		27.807		27.615		28.526	
	22.529		22.738		22.623		26.163	
Alter	-0.052	1**	-0.051	097**	-0.05	097**	-0.007	013
	-0.064	135***	-0.064	135***	-0.064	134***	-0.013	026
Geschlecht	2.643	.211***	2.738	.218***	2.723	.217***	2.663	.212***
	1.956	.17***	2.015	.175***	2.006	.175***	1.838	.16***
Rauchstatus			-0.476	023	-0.476	023	-0.372	018
			-0.482	026	-0.482	026	-0.186	01
SES			<0.001	.039	<0.001	.042	<0.001	.026
			<0.001	.023	<0.001	.025	<0.001	<.001
CES-D					0.021	.019	0.032	.03
					0.013	.013	0.015	.015
HbA1c							0.053	.004
							-0.995	092**
RRsys							0.001	.002
							-0.015	046
LDL							-0.006	034
							-0.001	003
CRP							1.276	.069*
							0.298	.018
BMI							-0.082	052
							0.077	.053
WMH							-95.341	193***
							-85.357	189***
Insulintherapie							2.269	.045
							0.773	.017
R²	.0	56	.0	58	.0	59	.0	98
	.0	49	.0	51	.0	51	.0	93
R² (korrigiert)	.0	53	.0	52	.0	51	.()8
	.0	46	.0	45	.0	43	.0	76
F	18.7	76***	9.70)5***	7.80)2***	5.56	61***
	16.3	21***	8.33	36***	6.6	8***	5.29	98***

Tabelle 23: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals s32 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

3.4.2 Einflussfaktoren auf die SC_{ACC} in der DG1

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen mit der abhängigen Variable SCACC für die DG1 dargestellt.

Für das linke Areal 25 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter (β = -.467; Modell 2). Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigte sich dies ab Modell 3 nicht robust. Weitere Faktoren zeigten keinen signifikanten Effekt. Auch für das rechte Areal 25 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter (β = -.524; Modell 4) für Modell 1-4. Auch zeigte sich eine Tendenz für eine Zunahme der SC_{ACC} mit steigendem WMH-Volumen sowie eine Tendenz für eine höhere SC_{ACC} bei Personen mit Insulin-Medikation. Diese Tendenzen zeigten sich allerdings nicht robust für multiple Vergleiche (Tabelle 24).

Die SC_{ACC} des linken Areals 33 (β = .44; Modell 3) zeigte ebenso wir die des rechten Areals 33 (β = .277; Modell 3) signifikant höhere WertefürFrauen verglichen zu Männem in Modell 1-3. Zudem zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem WMH-Volumen (β = -.396; Modell 4) für das linke Areal, welche allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant blieb. Die SC_{ACC} des rechten Areal 33 zeigte ebenfalls eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem WMH-Volumen (β = -,406; Modell 4). Diese Ergebnisse zeigten sich allerdings nicht robust nach Korrektur für multiple Vergleiche (Tabelle 25).

Wie in Tabelle 26 dargestellt, zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} des linken Areals p24ab mit zunehmendem Alter (β = -.285) in Modell 1-3 sowie eine höhere SC_{ACC} bei Frauen (β = .312; Modell 1). Es zeigte sich zudem eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem WMH-Volumen. Allerdings erwiesen sich diese Ergebnisse nach Korrektur für multiple Vergleiche als nicht signifikant. Die SC_{ACC} des rechten Areals p24ab zeigte eine Abnahme mit zunehmendem Alter in allen Modellen (β = -.409; Modell 2) in der DG1. Nach Korrektur für Multiple Vergleiche zeigte sich dies in Modell 3 und 4 nicht mehr signifikant. Zudem zeigte sich in Modell 1-3 eine signifikant höhere SC_{ACC} bei Frauen (β = .391; Modell 3), welche nach Korrektur für multiple Vergleiche in Modell 4 nicht signifikant blieb.

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte zwischen den untersuchten Faktoren der verschiedenen Modelle und der SC_{ACC} des linken Areals p24c in der DG1. Die SC_{ACC} des rechten Areals p24c zeigte eine signifikante Abnahme mit zunehmendem Alter (β = -.405; Modell 4) sowie signifikant höhere Werte bei Frauen (β =.327; Modell 1) verglichen

zu Männern in Modell 1. Auch zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem LDL (β = -0.232; Modell 4), zunehmendem WMH-Volumen (β = -0.266; Modell 4) sowie eine Tendenz zu einer abnehmenden SC_{ACC} bei Insulin-Medikation in der DG1. Diese Effekte zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant (Tabelle 27).

Wie in Tabelle 28 dargestellt, zeigte sich eine höhere SC_{ACC} des linken Areals p32 bei Frauen (β = .339; Modell 3) sowie eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem Alter (β = . .483; Modell 3). In Modell 4 zeigten sich diese Ergebnisse nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant. Auch zeigte sich eine Tendenz für eine Abnahme der SC_{ACC} mit sinkendem SES (β = -.266; Modell 4), welche sich allerdings nicht robust nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigte. Die SC_{ACC} des rechten Areals p32 zeigte ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede in der DG1 in Modell 1-3. So zeigten Frauen signifikant höhere Werte im Vergleich zu Männern (β = .382; Modell 3). Dies zeigte sich allerdings in Modell 4 nicht weiter robust für multiple Vergleiche. Es zeigte sich eine Tendenz zur Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem systolischem Blutdruck (β = -.322; Modell 4), welche allerdings ebenfalls nicht robust nach Korrektur für multiple

Die SC_{ACC} des linken Areals s24 zeigte eine Abnahme mit zunehmendem Alter. Auch zeigte sich eine Tendenz zu einer Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem WMH-Volumen. Daneben zeigte sich auch eine Tendenz zu einer höheren SC_{ACC} (β = .225) bei Frauen in Modell 3. Diese Ergebnisse zeigten sich nicht robust nach Korrektur für multiple Vergleiche. Das rechte Areal s24 zeigte eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem Alter (β = -.388; Modell 3). Dieser Zusammenhang zeigte sich in Modell 4 nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Effekte (Tabelle 29).

Für das linke Areal s32 (Tabelle 30) zeigte sich eine Zunahme der SC_{ACC} mit steigendem Alter sowie eine höhere SC_{ACC} bei Frauen. Darüber hinaus zeigte sich eine Tendenz zur Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem LDL (β = -,253; Modell 4) sowie mit steigendem WMH-Volumen (β = -,286; Modell 4). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust. Für das rechte Areal s32 zeigte sich eine Tendenz zur Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem WMH-Volumen, welche nicht robust nach Korrektur für multiple Vergleiche blieb. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Effekte.

	Modell 1		Modell 2		Мос	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	35.838		39.250		39.062		49.114	
	29.715		32.946		31.752		39.781	
Alter	-0.411	45***	-0.426	467***	-0.424	465***	-0.431	472**
	-0.372	508***	-0.385	527***	-0.375	512***	-0.383	524***
Geschlecht	1.683	.121	1.472	.106	1.456	.105	0.946	.068
	1.249	.112	1.085	.097	0.985	.088	1.787	.16
Rauchstatus			-0.469	022	-0.457	021	-1.674	077
			-0.745	043	-0.674	039	-0.381	022
SES			-0.001	105	-0.001	106	-0.001	107
			-0.001	105	-0.001	108	-0.001	122
CES-D					0.011	.012	-0.021	022
					0.072	.093	0.069	.089
HbA1c							0.761	.095
							-1.348	211
RRsys							-0.071	149
							0.017	.045
LDL							0.027	.144
							0.01	.069
CRP							-2.154	041
							5.557	.133
BMI							-0.201	116
							-0.184	132
WMH							-2.749	006
							77.398	.224*
Insulintherapie							-2.718	146
							4.376	.293**
R²	.2	02	.213		.213		.27	
	.2	55	.2	67	.275		.392	
R² (korrigiert)	.1	75	.1	58	.143		.092	
	.2	23	.2	16	.2	.11	.2	43
F	7.48	32***	3.8	62**	3.038*		1.512	
	10.1	03***	5.191***		4.257**		2.633**	

Tabelle 24: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals 25 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 25 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Mod	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	186.051		177.235		174.369		213.995	
	148.988		142.509		137.477		138.448	
Alter	-0.426	057	-0.416	056	-0.39	052	0.549	.074
	-0.654	144	-0.635	14	-0.59	13	-0.132	029
Geschlecht	52.207	.46***	51.328	.452***	51.088	.45***	43.951	.387***
	19.64	.283**	19.61	.283**	19.189	.277**	15.493	.224
Rauchstatus			12.798	.072	12.968	.073	17.405	.098
			4.396	.041	4.694	.043	6.556	.061
SES			-0.003	042	-0.003	043	-0.003	034
			<0.001	.003	<0.001	<0.001	0.002	.036
CES-D					0.172	.022	0.244	.031
					0.303	0.063	0.162	.034
HbA1c							0.922	.014
							0.893	.022
RRsys							-0.314	081
							-0.003	001
LDL							-0.129	084
							-0.1	107
CRP							-33.88	08
							10.914	.042
BMI							-0.738	052
							-0.396	046
WMH							-1394.166	-
							-871.618	-
Insulintherapie							-29.555	194
							-21.007	226
R²	.20	7	.2	14	.215		.379	
	.09	9	.09	91	.095		.273	
R² (korrigiert)	.18	3	.15	59	.145		.227	
	.05	9	.02	28	.01	4	.09	5
F	7.715	5***	3.88	39**	3.06	65**	2.491	**
	2.90	6*	1.4	32	1.1	78	1.53	7

Tabelle 25: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals 33 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 33 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Mod	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	28.947		22.69		23.08		41.098	
	46.694		46.058		45.816		50.792	
Alter	-0.221	285**	-0.197	254**	-0.2	258**	-0.146	188
	-0.449	412***	-0.445	409***	-0.443	407**	-0.33	302**
Geschlecht	3.694	.312**	3.909	.331***	3.942	.333***	3.052	.258*
	6.432	.387**	6.525	.393***	6.505	.391***	6.172	.371***
Rauchstatus			2.268	.123	2.245	.122	2.734	.148
			-0.347	013	-0.332	013	1.075	.041
SES			0.001	.139	0.001	.14	0.001	.118
			<0.001	.036	<0.001	.035	<0.001	.029
CES-D					-0.023	029	-0.008	01
					0.015	.013	0.04	.034
HbA1c							-0.598	088
							-1.261	132
RRsys							-0.042	104
							0.001	.003
LDL							-0.024	151
							-0.025	111
CRP							-5.062	115
							1.086	.017
BMI							-0.204	138
							-0.043	021
WMH							-107.017	292**
							-114.839	223
Insulintherapie							-3.386	213
							0.564	.025
R²	.1	54	.1	86	.187		.364	
	.2	76	.2	77	.277		.345	
R² (korrigiert)	.1	26	.1	29	.115		.208	
	.2	251	.2	26	.213		.184	
F	5.37	78***	3.2	64**	2.579**		2.336**	
	11.2	19***	5.45	59***	4.29	4***	2.14	9**

Tabelle 26: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p24ab in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24ab zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Mod	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	35.776		23.995		24.446		28.417	
	48.213		56.688		56.782		82.018	
Alter	-0.248	191	-0.204	157	-0.208	16	-0.143	11
	-0.349	377***	-0.381	412***	-0.381	413**	-0.374	405***
Geschlecht	2.673	.135	3.04	.153	3.078	.155	1.859	.094
	4.604	.327***	4.358	.309**	4.366	.31**	3.368	.239*
Rauchstatus			4.574	.148	4.547	.147	4.739	.153
			-3.432	156	-3.438	156	-2.995	136
SES			0.002	.145	0.002	.146	0.002	.15
			-0.001	139	-0.001	139	-0.002	173
CES-D					-0.027	02	-0.009	007
					-0.006	006	-0.03	03
HbA1c							0.013	.001
							-0.203	025
RRsys							-0.018	027
							-0.066	136
LDL							-0.017	064
							-0.044	232*
CRP							-7.595	103
							2.264	.043
BMI							0.01	.004
							-0.249	141
WMH							-123.811	201
							-116.435	266**
Insulintherapie							-4.74	178
							-4.842	256*
R ²	.0	48	.088		.088		.149	
	.2	15	.2	56	.256		.448	
R² (korrigiert)	.0	15	.0	24	.007		06	
	.1	88	.2	03	.189		.313	
F	1.4	172	1.3	369	1.081		0.713	
	8.06	6***	4.896***		3.849***		3.313***	

Tabelle 27: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p24c in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24c zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Mod	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	34.842		41.35		40.477		47.5	
	32.94		35.735		34.552		44.303	
Alter	-0.253	451***	-0.278	497***	-0.271	483***	-0.188	336**
	-0.121	199	-0.13	213*	-0.12	196	-0.028	046
Geschlecht	3.212	.376***	2.968	.347***	2.894	.339***	2.088	.244*
	3.649	.392***	3.66	.393***	3.561	.382***	2.339	.251*
Rauchstatus			-2.189	164	-2.137	16	-1.708	128
			-1.875	129	-1.805	124	-1.398	096
SES			-0.001	215*	-0.001	219**	-0.002	266**
			<0.001	01	<0.001	014	-0.001	104
CES-D					0.053	.089	0.084	.142
					0.071	.11	0.105	.163
HbA1c							-0.6	122
							-0.53	099
RRsys							-0.054	185
							-0.103	322**
LDL							0.001	.012
							0.005	.042
CRP							-4.474	14
							-3.407	098
BMI							0.009	.009
							0.096	.082
WMH							-52.994	2
							-39.455	137
Insulintherapie							-0.3	027
							0.042	.003
R²	.2	298	.3	66	.374		.46	
	.1	71	.188		.2		.32	
R² (korrigiert)	.2	274	.3	22	.318		.328	
_	.1	43	.1	31	.1	28	.153	
F	12.5	518***	8.23	34***	6.687***		3.485**	
	6.09	95***	3.294**		2.792**		1.921*	

Tabelle 28: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p32 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.
	Mod	lell 1	Mod	lell 2	Мос	lell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	25.563		25.406		27.66		31.015		
	48.171		47.288		46.55		54.215		
Alter	-0.195	284**	-0.193	282**	-0.213	311**	-0.177	259	
	-0.44	402***	-0.431	394***	-0.425	388***	-0.346	316*	
Geschlecht	2.104	.201	2.164	.207	2.353	.225*	2.562	.245	
	2.07	.124	2.372	.142	2.31	.138	2.03	.122	
Rauchstatus			-0.389	024	-0.523	032	-0.352	022	
			-1.886	072	-1.842	071	-1.627	063	
SES			<0.001	.036	<0.001	.042	<0.001	.069	
			0.001	.112	0.001	.11	0.001	.094	
CES-D					-0.136	187	-0.128	177	
					0.044	.038	0.079	.068	
HbA1c							0.472	.079	
							0.804	.084	
RRsys							-0.004	012	
							-0.085	149	
LDL							-0.008	058	
							0.001	.006	
CRP							-4.725	121	
							-9.069	146	
BMI							-0.191	146	
							-0.135	065	
WMH							-84.097	259*	
							-94.862	183	
Insulintherapie							-1.766	126	
							-1.504	067	
R²	.1	05	.1	07	.1	41	.23	4	
	.1	63	.1	81	.1	83	.23	4	
R² (korrigiert)	.0	75	.0	44	.0	64	.04	·6	
	.1	35	.1	24		11	.04	7	
F	3.4	72**	1.	71	1.8	341	1.24	45	
	5.76	64***	3.1	54**	2.5	03**	1.2	:5	

Tabelle 29: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals s24 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s24 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mode	ell 1	Mod	ell 2	Mode	ell 3	Mode	II 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	39.748		41.184		43.143		60.18	
	26.222		30.565		31.169		42.775	
Alter	-0.228	23*	-0.23	232*	-0.247	249	-0.178	179
	-0.124	135	-0.134	146	-0.14	152	-0.064	07
Geschlecht	3.724	.246*	3.852	.255*	4.017	.266**	4.772	.316**
	1.219	.087	1.363	.097	1.414	.101	0.812	.058
Rauchstatus			-1.964	083	-2.08	088	-0.177	008
			-3.958	181	-3.994	183	-2.696	123
SES			<0.001	.046	0.001	.05	<0.001	.01
			<0.001	.045	<0.001	.046	<0.001	.029
CES-D					-0.118	113	-0.085	081
					-0.036	037	0.008	.009
HbA1c							0.082	.009
							-1.254	156
RRsys							-0.061	118
							0.003	.005
LDL							-0.051	253*
							-0.037	195
CRP							0.743	.013
							-5.354	102
BMI							-0.276	146
							-0.086	049
WMH							-134.158	286**
							-108.577	25*
Insulintherapie							1.212	.06
							-1.403	075
R²	.09	8	.10)7	.11	9	.27	8
	.02	22	.05	57	.05	59	.18	3
R² (korrigiert)	.06	67	.04	14	.04	1	.10	2
	01	11	0	09	02	25	01	7
F	3.19	7**	1.7	06	1.5	16	1.57	75
	0.6	77	0.8	69	0.	7	0.91	5

Tabelle 30: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals s32 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

3.4.3 Einflussfaktoren auf die SC_{ACC} in der DG2

Nachfolgend sind die separaten Regressionsanalysen mit der abhängigen Variabel SCACC für die DG2 aufgeführt.

Für das linke Areal 25 (Tabelle 31) zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter über alle Modelle (β = -.624; Modell 4), die allerdings nicht robust für die Korrektur für multiple Vergleiche war. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Effekte. Für das rechte Areal zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter (β = -.497; Modell 4) und zunehmendem BMI (β = -.319; Modell 4). Darüber hinaus zeigte sich eine höhere SC_{ACC} unter Insulin-Medikation (β = .407; Modell 4). Diese Effekte zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant.

Die SCACC des linken Areals 33 (Tabelle 32) zeigte eine höhere SCACC bei Frauen verglichen zu Männern (β = .499; Modell 3). Zusätzlich zeigte sich eine niedrigere SCACC bei höheren HbA1c-Werten (β = -.327; Modell 4). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die SCACC des rechten Areals 33 in der DG2.

Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine Abnahme der SCACC des linken Areals p24ab (Tabelle 33) in Modell 3 (β = -.332). Auch zeigte sich eine höhere SCACC bei Frauen in Modell 1 (β = .276) und 3 (β = .365). Darüber hinaus zeigte sich eine Tendenz zur Abnahme der SCACC des linken Areals p24ab bei zunehmender depressiver Symptomatik (β = -.304; Modell 3) in der DG2 (Abb. 7). Unter Hinzunahme weiterer Faktoren in Modell 4 zeigten sich diese Effekte nicht mehr signifikant. Für das rechte Areal p24ab zeigte sich eine Abnahme der SCACC mit zunehmendem Alter über alle Modelle (β = -.343; Modell 4). Auch zeigten sich eine höhere SCACC bei Frauen (β = .428; Modell 4). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust.



Abb. 7: Regressionsdiagramm zwischen der SC_{ACC} des Areals p24ab links und dem CES-D Score in der DG2

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die SC_{ACC} des linken Areals p24c in der DG2 (Tabelle 34). Das rechte Areal p24c zeigte eine Abnahme der SC_{ACC} in der DG2 mit zunehmendem Alter (β = -.33; Modell 1). Auch zeigten sich höhere SC_{ACC} Werte für Frauen verglichen zu Männern (β = .344; Modell 4). Modell 2 (β = -.331) und 3 (β = -.25) zeigten eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem SES. Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust.

Für die SC_{ACC} des linken Areals p32 (Tabelle 35) zeigte sich eine Abnahme mit zunehmendem Alter für die Modelle 1 – 3 (β = -.313; Modell 2). Auch zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede in den Modellen 1 und 2. So wiesen Frauen eine höhere SC_{ACC} verglichen zu Männern auf (β =.357; Modell 1). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust. Betrachtet man die SC_{ACC} des rechten Areals p32 in der DG2 sah man zum einen eine höhere SC_{ACC} bei Frauen verglichen zu Männern in Modell 1-3 (β = .384; Modell 3). Darüber hinaus zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem HbA1c (β = -.401; Modell 4) und steigendem systolischen Blutdruck (β = -.39; Modell 4). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust.

Die SC_{ACC} des linken Areals s24 (Tabelle 36) zeigte in der DG2 eine signifikante Abnahme mit zunehmendem Alter über alle Modelle (β = -.447; Modell 4). Zudem zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem CES-D-Score (β = -.388) im Modell 3. Das Regressionsdiagramm ist in Abb. 8 zu finden. Unter Hinzunahme weiterer Faktoren in Modell 4 blieb dieser Effekt nicht signifikant. Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust. Für das rechte Areal s24 zeigte sich eine Tendenz zur Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter, welche nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust blieb. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Effekte.



Abb. 8: Regressionsdiagramm zwischen der SC_{ACC} des Areals s24 links und dem CES-D Score in der DG2

Für das linke Areal s32 (Tabelle 37) zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit steigendem LDL (β = -.453; Modell 4). Auch zeigten sich in Modell 4 geschlechtsspezifische Unterschiede. So wiesen Frauen eine höhere SC_{ACC} verglichen zu Männern auf (β = .361; Modell 4). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust. Für das rechte Areal s32 zeigte sich eine Abnahme der SC_{ACC} mit zunehmendem Alter für alle Modelle (β = -.423; Modell 4), die sich allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht robust.

	Modell 1		Modell 2		Мос	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	46.889		50.994		50.633		91.378	
	28.443		31.636		29.508		50.837	
Alter	-0.562	475***	-0.564	477***	-0.56	474***	-0.737	624***
	-0.356	436***	-0.357	437***	-0.333	407**	-0.406	497**
Geschlecht	0.758	.054	0.348	.025	0.293	.021	-0.106	007
	1.375	.141	1.066	.109	0.739	.076	2.533	.259
Rauchstatus			-0.93	044	-0.937	044	-0.945	044
			-0.88	06	-0.921	062	-0.057	004
SES			-0.002	155	-0.001	136	-0.001	136
			-0.001	158	-0.001	146	-0.001	146
CES-D					0.012	.013	-0.065	072
					0.068	.11	-0.022	036
HbA1c							-2.281	216
							-1.183	162
RRsys							-0.032	065
							-0.024	071
LDL							-0.004	022
							0.013	.093
CRP							6.022	.134
							9.855	.317
BMI							-0.321	187
							-0.379	319*
WMH							94.294	.247
							67.769	.257
Insulintherapie							-0.31	02
							4.338	.407**
R²	.2	223	.2	246	.2	46	.3	78
	.1	97	.2	23	.2	33	.4	84
R² (korrigiert)	.1	78	.1	52	.1	25	.0	67
	.1	49	.1	26	.1	09	.2	26
F	4.8	91**	2.6	615*	2.0	028	1.2	215
	4.1	61**	2.2	295*	1.8	385	1.8	74*

Tabelle 31: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals 25 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 25 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mode	ell 1	Mod	ell 2	Mode	ell 3	Mode	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	161.074		133.654		145.539		271.985		
	109.304		111.57		100.486		148.147		
Alter	-0.071	007	-0.191	019	-0.33	032	0.312	.031	
	-0.053	008	-0.084	013	0.045	.007	0.506	.079	
Geschlecht	58.95	.481***	59.296	.484***	61.124	.499***	44.219	.361*	
	17.949	.235	17.194	.225	15.489	.203	1.1	.014	
Rauchstatus			40.834	.221	41.064	.222	57.714	.312	
			7.13	.062	6.916	.06	13.63	.118	
SES			-0.006	065	0.004	.047	0.004	.047	
			-0.004	076	0.001	.022	0.001	.022	
CES-D					-0.381	049	-0.025	003	
					0.356	.074	0.405	.084	
HbA1c							-29.875	327*	
							-14.421	253	
RRsys							0.205	.048	
							-0.01	004	
LDL							-0.207	117	
							-0.071	064	
CRP							-23.17	059	
							-7.597	031	
BMI							1.3	.087	
							1.443	.155	
WMH							-919.31	278	
							-618.22	3	
Insulintherapie							-23.106	173	
							-26.446	317	
R²	.23	31	.28	38	.2	9	.50	4	
	.05	55	.06	67	.07	' 1	.32	6	
R² (korrigiert)	.18	35	.19	99	.17	' 6	.25	6	
	00	01	0)5	07	78	01	1	
F	5.09	7**	3.23	57**	2.53	4**	2.03	4*	
	0.9	87	0.5	73	0.4	76	0.96	8	

Tabelle 32: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals 33 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 33 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	29.854		27.708		35.038		65.171	
	57.943		62.781		66.591		85.638	
Alter	-0.241	236	-0.254	249	-0.339	332**	-0.261	256
	-0.62	422***	-0.623	424***	-0.667	454***	-0.504	343*
Geschlecht	3.372	.276*	3.339	.273	4.466	.365**	3.026	.247
	6.803	.387**	6.326	.36**	6.912	.393**	7.522	.428**
Rauchstatus			4.072	.221	4.214	.228	3.324	.18
			-1.186	045	-1.113	042	-0.064	002
SES			-0.001	114	-0.001	117	-0.001	117
			-0.002	151	-0.002	159	-0.002	159
CES-D					-0.235	304*	-0.211	272
					-0.122	11	-0.065	059
HbA1c							-1.548	169
							-0.572	044
RRsys							-0.099	232
							-0.109	177
LDL							0.027	.152
							0.009	.037
CRP							-9.332	24
							-5.746	103
BMI							-0.297	199
							-0.383	179
WMH							-86.005	261
							-129.503	273
Insulintherapie							-2.729	204
							1.554	.081
R²	.1	18	.1	83		26	.52	9
	.2	93	.3	13	.3	23	.42	2
R² (korrigiert)	.0	66	.0	81	.1	41	.294	4
	.2	51	.2	27	.2	214	.13	3
F	2.2	268	1.7	788	2.1	83*	2.248	8**
	7.04	6***	3.64	42**	2.9	58**	1.46	2

Tabelle 33: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p24ab in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24ab zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	40.299		38.078		41.331		72.562		
	48.542		57.383		59.767		102.282		
Alter	-0.308	171	-0.323	179	-0.361	2	-0.235	131	
	-0.357	33**	-0.359	331**	-0.387	357**	-0.418	386**	
Geschlecht	0.662	.031	0.608	.028	1.108	.051	-1.403	065	
	4.922	.379**	4.095	.316**	4.462	.344**	3.806	.293	
Rauchstatus			4.502	.139	4.565	.141	2.472	.076	
			-2.829	145	-2.783	142	-1.266	065	
SES			-0.001	069	-0.002	109	-0.002	109	
			-0.003	331**	-0.002	25**	-0.002	25	
CES-D					-0.104	077	-0.021	016	
					-0.077	093	-0.112	136	
HbA1c							-1.549	096	
							-2.777	287	
RRsys							-0.14	186	
							-0.064	14	
LDL							0.048	.154	
							-0.019	103	
CRP							-19.271	281	
							4.28	.104	
BMI							-0.193	074	
							-0.382	242	
WMH							-87.117	15	
							-54.632	156	
Insulintherapie							-3.399	145	
							-1.68	119	
R²	.02	29	.0	56	.0	61	.18	9	
	.22	26	.3	31	.3	39	.57	7	
R² (korrigiert)	0	28	0	62	0	91	21	7	
	.1	8	.2	48	.2	32	.35	5	
F	0.5	11	0.4	71	0.	4	0.46	65	
	4.95	55**	3.96	65**	3.17	75**	2.65	2**	

Tabelle 34: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p24c in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24c zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mode	ell 3	Mode	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	32.964		38.31		35.692		49.52	
	34.822		36.294		32.846		65.65	
Alter	-0.229	317**	-0.226	313**	-0.196	271*	-0.104	143
	-0.147	179	-0.143	174	-0.102	125	-0.046	056
Geschlecht	3.096	.357**	2.67	.308*	2.267	.262	1.754	.202
	3.779	.384**	3.718	.378**	3.187	.324*	1.144	.116
Rauchstatus			-2.778	213	-2.829	217	-1.508	115
			-1.567	106	-1.633	11	0.196	.013
SES			-0.001	205	-0.002	23	-0.002	23
			<0.001	.012	<0.001	042	<0.001	042
CES-D					0.084	.153	0.141	.257
					0.111	.178	0.173	.278
HbA1c							-0.835	129
							-2.945	401**
RRsys							-0.085	281
							-0.134	39**
LDL							-0.01	081
							-0.009	066
CRP							-3.386	123
							-4.302	138
BMI							-0.037	035
							0.134	.112
WMH							-69.462	298
							-19.094	072
Insulintherapie							0.302	.032
							0.246	.023
R²	.2	04	.2	76	.29	96	.4	6
	.1	65	.1	76	.20)3	.51	4
R² (korrigiert)	.1	57	.1	86	.18	33	.1	9
	.1	16	.0	73	.07	' 4	.27	'1
F	4.35	51**	3.05	57**	2.61	0**	1.7	01
	3.35	57**	1.7	'09	1.5	76	2.11	13*

Tabelle 35: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals p32 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	34.635		34.255		42.286		53.619		
	61.733		53.318		50.843		108.742		
Alter	-0.324	37**	-0.33	376**	-0.423	483**	-0.392	447**	
	-0.626	384**	-0.62	381**	-0.591	363**	-0.558	343*	
Geschlecht	2.182	.208	2.117	.202	3.352	.319*	2.124	.202	
	3.14	.161	4.002	0.205	3.621	.186	1.229	.063	
Rauchstatus			1.578	.1	1.734	.11	2.126	.134	
			1.603	.055	1.555	.053	2.679	.091	
SES			-0.001	097	-0.001	115	-0.001	115	
			0.004	.246	0.003	.232	0.003	.232	
CES-D					-0.258	388**	-0.218	328	
					0.079	.064	0.16	.13	
HbA1c							-0.807	103	
							-5.083	349	
RRsys							-0.055	15	
							-0.135	198	
LDL							-0.007	049	
							0.008	.029	
CRP							-3.773	113	
							-11.099	179	
BMI							0.074	.058	
							-0.151	064	
WMH							-29.203	103	
							-12.686	024	
Insulintherapie							-1.412	123	
							0.626	.029	
R²	.1	63	.1	81	.3	08	.36	6	
	.1	6	.2	15	.2	19	.38	51	
R² (korrigiert)	.1	14	.0	79	.1	96	.04	.9	
	.1	11	.1	17	.0	93	.07	'1	
F	3.31	18**	1.7	'67	2.7	54**	1.15	54	
	3.2	47*	2.1	92*	1.7	734	1.23	31	

Tabelle 36: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals s24 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s24 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	44.341		47.397		50.793		90.132		
	47.067		52.634		56.101		76.187		
Alter	-0.292	238	-0.289	236	-0.329	268	-0.313	256	
	-0.436	361**	-0.425	352**	-0.465	385**	-0.511	423*	
Geschlecht	3.382	.23	3.156	.215	3.678	.251	5.292	.361*	
	1.616	.112	1.317	.091	1.85	.128	2.199	.152	
Rauchstatus			-1.837	083	-1.771	08	3.517	.159	
			-4.982	229	-4.915	225	-3.692	169	
SES			-0.001	069	-0.001	062	-0.001	062	
			-0.001	049	0.001	.05	0.001	.05	
CES-D					-0.109	117	-0.018	019	
					-0.111	122	-0.074	08	
HbA1c							-0.965	088	
							-1.67	155	
RRsys							-0.134	261	
							0.058	.116	
LDL							-0.096	453**	
							-0.043	204	
CRP							7.88	.169	
							-0.674	015	
BMI							-0.424	237	
							-0.337	191	
WMH							-79.28	201	
							-55.959	144	
Insulintherapie							3.931	.246	
							-0.764	048	
R²	.09	98	.1()7	.1	18	.4	6	
	.13	34	.18	34	.19	97	.30)5	
R² (korrigiert)	.04	45	0	05	0	24	.1	9	
	.08	33	.08	32	.06	67	04	42	
F	1.8	47	0.9	55	0.8	31	1.7	03	
	2.6	34*	1.8	07	1.5	18	0.8	79	

Tabelle 37: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{ACC} des linken sowie des rechten Areals s32 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

3.5 Strukturelle Konnektivität des ACCs, WMH und zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Um den Zusammenhang zwischen einer depressiven Symptomatik sowie durch WMH betroffener Faserbahnen des ACCs (SCWMH) unter Berücksichtigung verschiedenen zerebrovaskulärer Risikofaktoren zu untersuchen, wurden hierfür ebenfalls verschiedene multiple lineare Regressionsanalysen berechnet. Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Regressionsanalysen mit der abhängigen Variabel SCWMH zunächst für die Gesamtgruppe und anschließend sowohl für die DG1 als auch für die DG2 dargestellt.

3.5.1 Einflussfaktoren auf die SC_{WMH} in der Gesamtgruppe

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Multiplen linearen Regressionsanalysen mit der abhängigen Variabel SCwмн für die Gesamtgruppe dargestellt.

Für das linke Areal 25 (Tabelle 38) zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} mit zunehmendem Alter (β = .122; Modell 4). Zusätzlich zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem CRP (β = .122; Modell 4). Für das rechte Areal 25 zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter in Modell 1 (β = .101). Unter Hinzunahme weiterer Parameter zeigte sich dieser Effekt nicht robust.

Die SC_{WMH} des linken Areals 33 (Tabelle 39) zeigte eine Zunahme mit steigendem Alter über alle Modelle (β = .385; Modell 4). Eine Zunahme des systolischen Blutdrucks ging mit einem Anstieg der SC_{WMH} einher (β = .143; Modell 4). Zusätzlich zeigte sich eine Abnahme der SC_{WMH} mit steigendem SES, welche sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiter signifikant zeigte. Für das rechte Areal 33 zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter über alle Modelle (β = .354; Modell 4). Zudem zeigte sich für Modell 2 und 3 eine Abnahme der SC_{WMH} mit steigendem SES. In Modell 4 war eine Zunahme der SC_{WMH} mit zunehmendem HbA1c (β = .117) und systolischen Blutdruck (β = .127) zu sehen.

Wie in Tabelle 40 dargestellt, zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} des linken Areals p24 mit zunehmendem Alter über alle Modelle (β = .278; Modell 4). Auch für das rechte Areal p24ab zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter über alle Modelle (β = .219; Modell 4). Weitere Faktoren zeigten keinen signifikanten Effekt.

Auch zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} für das linke Areal p24c mit steigendem Alter in Modell 1-3 (β = .119; Modell 3). Für das rechte Areal p24c zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit höherem Alter über alle Modelle (β = .164; Modell 4). Daneben zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem HbA1c (β = .109; Modell 4), welche allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant blieb (Tabelle 41).

Wie in Tabelle 42 dargestellt, zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter über alle Modelle (β = .262; Modell 4). Zusätzlich zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem HbA1c (β = .121; Modell 4), welche allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiter signifikant blieb. Für das rechte Areal p32 zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter (β = .311; Modell 4) sowie eine Tendenz zur Zunahme mit steigendem HbA1c (β = .111; Modell 4), welche sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiter signifikante Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter (β = .311; Modell 4) sowie eine Tendenz zur Zunahme mit steigendem HbA1c (β = .111; Modell 4), welche sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiter signifikant zeigte.

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} für das Areal s24 mit steigendem Alter (β = .188; Modell 4). Für das rechte Areal s24 zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter in allen Modellen (β = .218; Modell 4), wie in Tabelle 43 dargestellt.

Für das linke Areal s32 (Tabelle 44) zeigt sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter von Modell 1-4 (β = .157; Modell 4). Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Effekte. Für das rechte Areal s32 zeigte sich eine signifikante Zunahme (p < .0036) der SC_{WMH} mit steigendem Alter in den Modellen 1-4 (β = .276; Modell 4).

	Mod	lell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.013		-0.01		-0.016		-0.004	
	-0.002		<0.001		0.001		-0.021	
Alter	<0.001	.125***	<0.001	.123***	<0.001	.128***	<0.001	.122***
	<0.001	.101**	<0.001	.099**	<0.001	.098**	<0.001	.052
Geschlecht	-0.004	049	-0.004	045	-0.004	051	-0.005	063
	-0.002	051	-0.002	047	-0.002	046	-0.002	041
Rauchstatus			-0.004	028	-0.004	028	-0.004	032
			-0.003	034	-0.003	034	-0.004	048
SES			<0.001	.011	<0.001	.024	<0.001	.028
			<0.001	.012	<0.001	.009	<0.001	.017
CES-D					0.001	.09***	0.001	.085**
					<0.001	02	<0.001	022
HbA1c							-0.002	023
							0.003	.076
RRsys							<0.001	014
							<0.001	.032
LDL							<0.001	.032
							<0.001	.095**
CRP							0.015	.122***
							<0.001	.007
BMI							<0.001	011
							<0.001	027
Insulintherapie							-0.002	006
							-0.008	043
R ²	.0	19	.0	19	.0	27	.0	44
	.0	13	.0	15	.0	15	.0	29
R ² (korrigiert)	.0	15	.0	13	.0)2	.0	27
	.0)1	.0	08	.0	07	.0	12
F	5.92	29***	3.09	99**	3.5	1***	2.58	35***
	4.24	44**	2.3	22*	1.9	05*	1.6	69*

Tabelle 38: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals 25 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 25 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Мос	lell 2	Мос	lell 3	Mod	Modell 4 B β 50.513	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-25.469		-22.301		-22.938		-50.513		
	-9.194		-7.821		-8.198		-18.707		
Alter	0.56	.449***	0.548	.439***	0.549	.441***	0.48	.385***	
	0.205	.415***	0.2	.404***	0.201	.406***	0.175	.354***	
Geschlecht	1.343	.045	0.801	.027	0.753	.025	1.768	.059	
	0.214	.018	-0.009	001	-0.037	003	0.347	.029	
Rauchstatus			1.201	.024	1.201	.024	0.78	.016	
			0.447	.023	0.447	.023	0.302	.016	
SES			-0.002	104***	-0.002	1***	-0.001	087**	
			-0.001	109***	-0.001	103***	-0.001	09**	
CES-D					0.069	0.027	0.083	.032	
					0.041	.04	0.048	.046	
HbA1c							2.8	.099**	
							1.32	.117***	
RRsys							0.126	.143***	
							0.044	.127***	
LDL							-0.014	031	
							-0.01	053	
CRP							-0.06	001	
							-0.273	015	
BMI							0.045	.012	
							<0.001	<.001	
Insulintherapie							-8.757	073*	
							-3.027	063	
R²	.2	02	.2	13	.2	13	.2	42	
	.1	72	.1	83	.1	85	.2	12	
R² (korrigiert)	.1	99	.2	08	.2	07	.2	28	
	.1	69	.1	78	.1	78	.1	98	
F	79.2	14***	42.2	31***	33.8	69***	17.90)3***	
	64.9	02***	35.0	97***	28.3	32***	15.14	49***	

Tabelle 39: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals 33 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 33 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	lell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.173		-0.136		-0.155		-0.008	
	-0.117		-0.065		-0.073		0.021	
Alter	0.005	.265***	0.005	.26***	0.005	.262***	0.006	.278***
	0.004	.215***	0.004	.208***	0.004	.209***	0.004	.219***
Geschlecht	0.026	.054	0.024	.048	0.022	.045	0.014	.029
	0.004	.009	0.002	.003	0.001	.002	-0.005	01
Rauchstatus			-0.007	009	-0.007	009	-0.01	013
			-0.017	023	-0.017	023	-0.019	024
SES			<0.001	039	<0.001	032	<0.001	036
			<0.001	044	<0.001	041	<0.001	043
CES-D					0.002	.049	0.002	.049
					0.001	.021	0.001	.019
HbA1c							-0.006	014
							-0.006	013
RRsys							<0.001	014
							<0.001	022
LDL							<0.001	016
							<0.001	003
CRP							0.011	.015
							0.017	.024
BMI							-0.003	048
							-0.001	019
Insulintherapie							-0.111	056
							-0.053	028
R ²	.0	72	.0	73	.0	76	.0	83
	.0	46	.0	49	.0	49	.0	52
R² (korrigiert)	.0	69	.0	67	.0	68	.0	66
	.0	43	.0	43	.0	41	.0	35
F	24.2	03***	1234	10***	10.1	95***	5.07	'2***
	15.2	28***	7.99	4***	6.44	3***	3.06	4***

Tabelle 40: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p24ab in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24ab zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	lell 1	Mod	lell 2	Mod	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	0.008		0.061		0.063		-0.134	
	-0.184		-0.084		-0.061		-0.406	
Alter	0.002	.124***	0.002	.119***	0.002	.119***	0.002	.095**
	0.006	.22***	0.006	.211***	0.006	.209***	0.004	.164***
Geschlecht	-0.027	055	-0.026	054	-0.026	053	-0.023	048
	0.007	.01	0.003	.005	0.005	.008	0.008	.012
Rauchstatus			-0.038	049	-0.038	049	-0.036	045
			-0.042	04	-0.042	04	-0.054	051
SES			<0.001	008	<0.001	009	<0.001	002
			<0.001	048	<0.001	055	<0.001	047
CES-D					<.001	005	<0.001	01
					-0.003	045	-0.003	047
HbA1c							0.016	.034
							0.067	.109**
RRsys							<0.001	.013
							<0.001	.016
LDL							<0.001	038
							<0.001	.046
CRP							0.031	.043
							-0.02	021
BMI							0.005	.084**
							-0.002	021
Insulintherapie							-0.11	057
							-0.149	058
R ²	.0	19	.0	22	.0	22	.0:	35
	.0	48	.0	52	.0	54	.0	65
R² (korrigiert)	.0	16	.0	15	.0	14	.0	18
	.0	45	.0	46	.0	47	.04	48
F	6.14	41***	3.44	18***	2.7	58**	2.06	67**
	15.9	36***	8.60)3***	7.1	5***	3.88	89***

Tabelle 41: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p24c in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24c zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-0.389		-0.171		-0.209		-1.145		
	-0.881		-0.662		-0.639		-1.933		
Alter	0.015	.333***	0.014	.32***	0.014	.322***	0.012	.262***	
	0.026	.373***	0.025	.363***	0.025	.362***	0.021	.311***	
Geschlecht	0.036	.034	0.028	.026	0.025	.023	0.055	.051	
	0.072	.044	0.055	.033	0.057	.035	0.095	.057	
Rauchstatus			-0.088	051	-0.088	051	-0.102	059	
			-0.04	015	-0.04	015	-0.051	019	
SES			<0.001	068*	<0.001	061	<0.001	046	
			<0.001	069*	<0.001	071*	<0.001	059	
CES-D					0.004	.045	0.004	.048	
					-0.003	018	-0.002	017	
HbA1c							0.122	.121***	
							0.174	.111**	
RRsys							0.003	.097**	
							0.003	.052	
LDL							<0.001	017	
							<0.001	004	
CRP							0.034	.021	
							-0.034	014	
BMI							0.001	.008	
							0.007	.033	
Insulintherapie							-0.133	031	
							-0.112	017	
R ²	.1	11	.1	18	.1	2	.14	41	
	.1	39	.1	44	.1	44	.1	59	
R² (korrigiert)	.1	08	.1	12	.1	13	.1	26	
	.1	36	.1	38	.1	37	.14	44	
F	39.0	98***	20.8	66***	16.9	78***	9.23	6***	
	50.6	28***	26.2	36***	21.0	07***	10.63	32***	

Tabelle 42: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p32 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Mod	lell 2	Mod	lell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.026		-0.029		-0.036		-0.041	
	-0.053		-0.047		-0.046		-0.076	
Alter	0.001	.192***	0.001	.193***	0.001	.196***	0.001	.188***
	0.002	.236***	0.002	.232***	0.002	.232***	0.001	.218***
Geschlecht	-0.005	041	-0.005	043	-0.005	047	-0.006	052
	-0.005	032	-0.006	039	-0.006	039	-0.005	029
Rauchstatus			0.003	.016	0.003	.016	0.002	.014
			0.003	.012	0.003	.012	0.001	.003
SES			<0.001	005	<0.001	.005	<0.001	.008
			<0.001	042	<0.001	044	<0.001	042
CES-D					0.001	.071*	0.001	.069*
					<0.001	011	<0.001	006
HbA1c							0.002	.02
							0.004	.024
RRsys							<0.001	.002
							<0.001	.073*
LDL							<0.001	016
							<0.001	.013
CRP							0.009	.051
							-0.004	015
BMI							<0.001	008
							-0.001	057
Insulintherapie							-0.016	035
							-0.022	034
R ²	.0)39	.()4	.0	45	.0	48
	.0)57	.0	59	.0	59	.0	68
R² (korrigiert)	.0)36	.0	33	.0	37	.0	31
	.0)54	.0	53	.0	52	.05	521
F	12.8	36***	6.44	17***	5.81	3***	2.84	5***
	19.1	16***	9.85	57***	7.88	39***	4.09	2***

Tabelle 43: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals s24 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s24 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Mod	lell 2	Mod	lell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-0.26		-0.219		-0.239		-0.778		
	-0.195		-0.191		-0.195		-0.247		
Alter	0.008	.199***	0.008	.196***	0.008	.197***	0.006	.157***	
	0.005	.277***	0.005	.276***	0.005	.276***	0.005	.276***	
Geschlecht	0.004	.004	<0.001	<.001	-0.002	002	0.017	.018	
	0.025	.055	0.023	.05	0.023	.05	0.028	.061	
Rauchstatus			-0.001	001	-0.001	001	-0.018	012	
			0.009	.012	0.009	.012	0.01	.013	
SES			<0.001	028	<0.001	025	<0.001	014	
			<0.001	022	<0.001	02	<0.001	02	
CES-D					0.002	.027	0.003	.033	
					<0.001	.01	0.001	.013	
HbA1c							0.08	.088*	
							-0.009	021	
RRsys							0.003	.099**	
							0.001	.065	
LDL							<0.001	014	
							<0.001	033	
CRP							0.02	.014	
							0.001	.002	
BMI							-0.006	047	
							0.001	.012	
Insulintherapie							-0.15	039	
							-0.047	026	
R ²		04	.()4	.0	41	.0	56	
	.0)78	.0	79	.0	79	.0	85	
R² (korrigiert)	.0)37	.0	34	.0	33	.0	39	
	.0)75	.0	73	.0	72	.0	68	
F	12.9	39***	6.58	31***	5.35	55***	3.33	3***	
	26.6	18***	13.3	38***	10.7	02***	5.18	87***	

Tabelle 44: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals s32 in der Gesamtgruppe

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

3.5.2 Einflussfaktoren auf die SC_{WMH} in der DG1

Wie in Tabelle 45 dargestellt, zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} des linken Areals 25 mit steigendem Alter in Modell 1 (β = .219). Auch zeigte sich eine Tendenz für eine geringere SC_{WMH} bei Frauen verglichen zu Männern in Modell 1,2 und 4 (β = -.262; Modell 4). Nach Korrektur fürmultiple Vergleiche zeigten sich die Ergebnisse nicht weiter signifikant. Für das rechte Areal 25 zeigte sich kein signifikanter Effekt auf die SC_{WMH} in der DG1.

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} für das linke Areal 33 mit steigendem Alter für die Modelle 1-3 (β = .457; Modell 3). Auch zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme mit steigendem systolischem Blutdruck (β = .312; Modell 4), welche allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant blieb. Für das rechte Areal 33 zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter sowie steigendem systolischen Blutdruck. Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich diese Ergebnisse in Modell 4 nicht weiter signifikant (Tabelle 46).

Wie in Tabelle 47 zu sehen, zeigten sich keine signifikanten Effekte der untersuchten Parameter auf die SCWMH des linken Areals p24ab. Auch für das rechte Areal p24ab zeigte sich kein signifikanter Effekt der verschiedenen Parameter auf die SCWMH.

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte der verschiedenen Parameter auf die SCWMH des linken Areals p24c in der DG1 (Tabelle 48). Für das rechte Areal p24c zeigte sich eine Zunahme der SCWMH in der DG1 mit steigendem Alter (β = .293; Modell 4) steigendem LDL (β = .297; Modell 4) sowie steigendem BMI (β = .253; Modell 4). Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich diese Ergebnisse nicht weiter signifikant.

Wie in Tabelle 49 dargestellt, zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme der SC_{WMH} des linken Areals p32 in der DG1 mit steigendem Alter (β = .292; Modell 4), welche nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiter signifikant war. Für das rechte Areal p32 zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter (β = .553; Modell 4). Daneben zeigten sich Tendenzen für eine Zunahme mit steigendem LDL (β = .275; Modell 4) sowie steigendem BMI (β = .269; Modell 4), welche nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiter signifikant blieben.

Es zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} des linken Areals s 24 mit steigendem Alter über Modell 1-4 (β = .272; Modell 4), welche nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant blieb. Für das rechte Areal s24 zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter (β = .318; Modell 4). Auch zeigten sich eine geringere SC_{WMH} für Frauen verglichen zu Männern (β = -.346; Modell 4). Die Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant (Tabelle 50).

Wie in Tabelle 51 dargestellt, zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter (β = .342; Modell 4). Auch zeigte sich eine geringere SC_{WMH} für Frauen verglichen zu Männern (β = -.305; Modell 4). Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings nicht signifikant. Für das rechte Areal s32 zeigte sich eine signifikante Abnahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter (β = .504; Modell 4) in der DG1. In Modell 4 zeigte sich eine geringere SC_{WMH} für Frauen verglichen zu Männern (β = -.273) sowie eine Tendenz zur zunehmende SC_{WMH} mit zunehmendem SES (β = .214) und abnehmendem HbA1c (β = -.233; Modell 4), welche sich allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant zeigte.

	Mode	ell 1	Mode	ell 2	Mode	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.033		-0.03		-0.024		0.051	
	0.015		0.03		0.033		0.017	
Alter	0.001	.219*	0.001	.215	0.001	.197	<0.001	.145
	<0.001	023	<0.001	04	<0.001	048	<0.001	117
Geschlecht	-0.011	214*	-0.011	217*	-0.01	206	-0.013	262*
	0.003	.054	0.003	.044	0.003	.049	0.007	.116
Rauchstatus			-0.001	009	-0.001	014	-0.003	042
			-0.005	057	-0.005	059	-0.009	1
SES			<0.001	021	<0.001	017	<0.001	062
			<0.001	076	<0.001	074	<0.001	013
CES-D					<0.001	117	<0.001	121
					<0.001	054	<0.001	089
HbA1c							0.002	.066
							0.005	.139
RRsys							<0.001	189
							<0.001	.114
LDL							<0.001	036
							<0.001	.043
CRP							-0.018	099
							-0.007	031
BMI							-0.001	105
							-0.001	137
Insulintherapie							-0.013	193
							-0.008	103
R²	.08	51	.08	51	.09	5	.15	53
	.00	3	.01	2	.01	4	.0	7
R² (korrigiert)	.0	5	.01	7	.01	4	03	33
	03	31	05	58	07	'4	13	35
F	2.59	94*	1.2	62	1.17	71	0.8	22
	0.0	92	0.1	66	0.16	63	0.3	41

Tabelle 45: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals 25 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 25 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-64.645		-80.383		-80.637		-142.936	
	-26.156		-28.143		-28.847		-47.366	
Alter	1.199	.44***	1.243	.456***	1.245	.457***	1.053	.386*
	0.492	.474***	0.5	.481***	0.506	.487***	0.396	.381***
Geschlecht	-1.341	032	-1.665	04	-1.687	041	-1.199	029
	-2.44	154	-2.382	15	-2.441	154	-2.11	133
Rauchstatus			12.733	.196*	12.748	.197	11.436	.176
			0.806	.033	0.848	.034	-0.096	004
SES			-0.001	026	-0.001	026	0.002	.057
			<0.001	.029	<0.001	.028	0.001	.108
CES-D					0.015	.005	-0.032	011
					0.042	.039	-0.008	008
HbA1c							0.649	.027
							1.004	.11
RRsys							0.445	.312**
							0.139	.257*
LDL							-0.030	054
							-0.012	057
CRP							-5.518	036
							1.213	.02
BMI							0.517	.1
							0.081	.041
Insulintherapie							-8.541	153
							-4.408	207
R ²	.1	91	.2	23	.2	23	.32	9
	.2	28	.2	23	.23	31	.31	2
R² (korrigiert)	.1	63	.1	76	.10	61	.18	1
	.2	02	.1	76	.1	63	.16	1
F	6.95	54***	4.25	6***	3.34	45**	2.22	4**
	8.71	5***	4.25	3***	3.3	7***	2.06	2**

Tabelle 46: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals 33 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 33 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mode	ell 1	Mode	ell 2	Mode	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.306		-0.445		-0.502		0.347	
	-0.131		<0.001		0.025		0.259	
Alter	0.008	.191	0.008	.207	0.009	.219	0.008	.19
	0.006	.088	0.006	.083	0.006	.08	0.007	.106
Geschlecht	-0.036	057	-0.026	042	-0.031	05	-0.095	151
	-0.103	096	-0.102	095	-0.1	093	-0.245	228
Rauchstatus			0.012	.012	0.016	.016	0.007	.007
			-0.095	057	-0.096	057	-0.097	058
SES			<0.001	.103	<0.001	.1	<0.001	.077
			<0.001	.001	<0.001	.001	<0.001	011
CES-D					0.003	.079	0.003	.075
					-0.001	02	<0.001	<.001
HbA1c							-0.068	188
							-0.14	227
RRsys							<0.001	006
							0.002	.053
LDL							-0.001	088
							<0.001	027
CRP							-0.1	043
							-0.296	074
BMI							-0.004	049
							0.018	.133
Insulintherapie							-0.166	198
							-0.214	149
R ²	.03	57	.04	7	.05	3	.14	5
	.01	5	.01	8	.01	8	.10)2
R² (korrigiert)	.00	4	0	2	03	31	04	14
	01	19	05	51	06	69	09	96
F	1.1	27	0.70)3	0.62	28	0.7	68
	0.4	38	0.25	58	0.20	08	0.5	15

Tabelle 47: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p24ab in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24ab zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Mod	ell 1	Mode	ell 2	Mode	ell 3	Mod	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	0.047		-0.047		-0.082		0.201	
	-0.886		-0.548		-0.51		-2.834	
Alter	0.003	.065	0.003	.076	0.003	.083	<0.001	008
	0.019	.239*	0.018	.224*	0.018	.22	0.023	.293*
Geschlecht	-0.072	115	-0.065	103	-0.068	108	-0.106	169
	-0.099	082	-0.105	087	-0.102	084	-0.265	218
Rauchstatus			<0.001	<.001	0.002	.003	0.002	.002
			-0.166	088	-0.169	089	-0.304	16
SES			<0.001	.078	<0.001	.077	<0.001	.071
			<0.001	046	<0.001	045	<0.001	.022
CES-D					0.002	.049	0.002	.036
					-0.002	027	-0.006	068
HbA1c							-0.021	057
							-0.028	04
RRsys							0.002	.09
							0.005	.109
LDL							-0.002	201
							0.005	.297**
CRP							0.012	.005
							0.039	.009
BMI							0.004	.048
							0.038	.253*
Insulintherapie							-0.185	219
							-0.277	17
R²	.0	15	.02	21	.02	3	.0	9
	.05	58	.06	8	.06	8	.22	21
R² (korrigiert)	0	18	04	18	06	64	.1	1
	.02	26	.00	2	01	5	.0	5
F	0.4	59	0.3	08	0.26	69	0.4	48
	1.8	27	1.0	35	0.82	22	1.2	92

Tabelle 48: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p24c in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24c zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Mod	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-1.324		-0.597		-0.969		-1.436		
	-4.584		-5.121		-5.042		-10.26		
Alter	0.032	.282	0.029	.254*	0.033	.283**	0.034	.292*	
	0.086	.418***	0.088	.428***	0.087	.425***	0.114	.553***	
Geschlecht	0.003	.002	-0.037	021	-0.068	039	-0.108	061	
	0.042	.013	0.06	.019	0.067	.021	-0.245	078	
Rauchstatus			-0.138	05	-0.116	042	-0.131	048	
			0.196	.04	0.191	.039	0.062	.013	
SES			<0.001	162	<0.001	168	<0.001	156	
			<0.001	.045	<0.001	.046	<0.001	.061	
CES-D					0.022	.184	0.026	.214	
					-0.005	022	0.002	.009	
HbA1c							-0.028	028	
							-0.041	023	
RRsys							0.003	.056	
							-0.003	023	
LDL							0.001	.025	
							0.012	.275**	
CRP							-0.968	147	
							-1.425	122	
BMI							0.008	.036	
							0.105	.269*	
Insulintherapie							-0.127	054	
							0.073	.017	
R²	.0	79	.1	06	.1	39	.1	69	
	.1	76	.1	8	.1	8	.2	87	
R² (korrigiert)	.0	48	.0	44	.0	62	0	14	
	.1	48	.1	22	.1	07	.1	3	
F	2.5	546*	1.6	694	1.8	807	0.9	925	
	6.3	17***	3.12	23**	2.46	62**	1.8	27*	

Tabelle 49: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p32 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	lell 1	Mod	ell 2	Mod	ell 3	Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.142		-0.154		-0.141		0.153	
	-0.254		-0.318		-0.332		-0.243	
Alter	0.003	.274**	0.003	.282**	0.003	.27**	0.003	.272*
	0.005	.285**	0.005	.295**	0.005	.302**	0.006	.318**
Geschlecht	-0.018	114	-0.016	101	-0.015	094	-0.036	235
	-0.069	255**	-0.071	261**	-0.072	265**	-0.094	346**
Rauchstatus			-0.008	033	-0.009	036	-0.001	006
			0.054	.127	0.055	.129	0.057	.136
SES			<0.001	.079	<0.001	.082	<0.001	01
			<0.001	022	<0.001	023	<0.001	035
CES-D					-0.001	072	<0.001	042
					0.001	.046	0.002	.089
HbA1c							-0.021	236
							-0.025	163
RRsys							-0.001	155
							<0.001	.046
LDL							<0.001	178
							<0.001	037
CRP							-0.02	034
							-0.167	164
BMI							0.001	.04
							0.002	.059
Insulintherapie							-0.025	12
							-0.037	102
R ²	.0	79	.0	87	.0	92	.20	05
	.1	26	.1	43	.14	45	.2	11
R² (korrigiert)	.0	48	.0:	22	.0	11	.0)3
	.0	96	.0	82	.0	68	.0	38
F	2.5	542*	1.3	351	1.1	31	1.1	73
	4.2	52**	2.3	69*	1.8	393	1.2	218

Tabelle 50: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals s24 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s24 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Мос	dell 1	Mod	ell 2	Mod	lell 3	Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-0.806		-1.003		-1.14		-0.948		
	-0.656		-0.867		-0.798		-1.332		
Alter	0.018	.341***	0.018	.349***	0.02	.373***	0.018	.342**	
	0.013	.405***	0.014	.434***	0.013	.414***	0.016	.504***	
Geschlecht	-0.167	208*	-0.176	22*	-0.188	235**	-0.245	305**	
	-0.082	171	-0.07	147	-0.064	134	-0.13	273**	
Rauchstatus			0.202	.162	0.21	0.168	0.216	.173	
			0.041	.055	0.037	.05	0.021	.028	
SES			<0.001	056	<0.001	062	<0.001	088	
			<0.001	.171	<0.001	.176	<0.001	.214*	
CES-D					0.008	.149	0.01	.179	
					-0.004	127	-0.003	1	
HbA1c							-0.014	03	
							-0.064	233*	
RRsys							<0.001	007	
							0.003	.158	
LDL							-0.001	11	
							0.001	.162	
CRP							-0.342	114	
							-0.247	139	
BMI							0.01	.1	
							0.013	.218*	
Insulintherapie							-0.151	14	
							-0.072	112	
R²	•	14	.1	7	.1	91	.2	27	
	.1	74	.2	04	.2	22	.3	72	
R² (korrigiert)	.1	11	.1	11	.1	19	.0	58	
_	.1	46	.1	48	.1	15	.2	34	
F	4.8	07**	2.9	12**	2.64	49**	1.3	39	
	6.20)9***	3.65	54***	3.1	52**	2.69	2***	

Tabelle 51: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals s32 in der DG1

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

3.5.3 Einflussfaktoren auf die SC_{WMH} in der DG2

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die SCWMH des linken sowie rechten Areals 25 in der DG2 (Tabelle 52).

Für das linke Areal 33 zeigte sich eine signifikante Zunahme der SC_{WMH} in der DG2 mit zunehmendem Alter in Modell 1-3 (β = .464; Modell 3). Auch zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren SC_{WMH} bei Raucherinnen und Rauchern verglichen zu Nichtraucherinnen und Rauchern in Modell 2 und 3 (β = .294; Modell 3). Diese Effekte waren unter Hinzunahme weiterer Parameter in Modell 4 nicht weiter signifikant. Neben einer signifikanten Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter für das Areal 33 rechts (β = .524; Modell 3), zeigten sich keine weiteren signifikanten Effekte für dieses Areal in der DG2 (Tabelle 53).

Für der linke Areal p24ab zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter für Modell 1-3. Unter Hinzunahme weitere Faktoren im Modell 4 zeigte sich dieser Effekt nicht weiter signifikant. Für das rechte Areal p24ab zeigte sich eine Tendenz zu einer geringeren SC_{WMH} bei positiver Rauchanamnese in Modell 4. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Effekte (Tabelle 54).

Das linke Areal p24c zeigte eine geringere SC_{WMH} bei Raucherinnen und Rauchern (β = .435; Modell 4). Zudem zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem HbA1c (β = .509; Modell 4). Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings nicht signifikant. Für die SC_{WMH} des rechten Areals p24c zeigte sich eine signifikante Zunahme mit steigendem Alter (β = .355) und steigendem LDL (β = .457; Modell 4). Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings nicht signifikant (Tabelle 55).

Wie in Tabelle 56 dargestellt, zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} des linken Areals p32 in der DG2 mit zunehmendem Alter (β = .411; Modell 4). Darüber hinaus zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem CES-D in Modell 3 (β = .384; Abb. 9: Regressionsdiagramm zwischen der SC_{WMH} des Areals p32 links und dem CES-D Score in der DG2Abb. 9). Dieser Effekt wurde stärker unter Hinzunahme weiterer Parameter in Modell 4 (β = .441). Diese Ergebnisse zeigten sich allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant. Für das rechte Areal p32 zeigte sich eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem Alter von Modell 1 - 3 (β = .444; Modell 4) sowie mit steigendem

HbA1c-Wert (β = .41; Modell 4). Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings nicht signifikant.



Abb. 9: Regressionsdiagramm zwischen der SC $_{\rm WMH}$ des Areals p32 links und dem CES-D Score in der DG2

Tabelle 57 stellt die Regressionsergebnisse für die SCwMH der Areale s24 dar. Es zeigte sich eine Zunahme der SCWMH des linken Areals s24 mit steigendem BMI. Auch zeigte sich eine geringere SCWMH bei Personen mit Insulin-Medikation. Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings nicht signifikant. Für das rechte Areal s24 zeigte sich eine Zunahme der SCWMH mit steigendem Alter in Modell 3. Zudem war eine Abnahme der SCWMH bei Frauen im Vergleich zu Männern in Modell 4 zu beobachten. Auch zeigte sich sowohl im Modell 3 als auch im Modell 4 eine Zunahme der SCWMH bei Personen mit positiver Raucheranamnese. Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings nicht signifikant.

Für das linke Areal s32 zu zeigte sich ein Anstieg der SC_{WMH} in der DG2 mit zunehmendem Alter (β = .374; Modell 4). Auch zeigte sich eine höhere SC_{WMH} bei positiver Rauchanamnese in Modell 2 und 3 (β = .276; Modell 3). Diese Ergebnisse zeigten sich nach Korrektur fürmultiple Vergleiche allerdings nicht signifikant. Die SC_{WMH} des rechten Areal s32 in der DG2 zeigte eine Zunahme mit steigendem Alter (β = .316; Modell 4). Auch zeigte sich eine geringere SC_{WMH} bei Frauen verglichen zu Männern (β = .406; Modell 4) sowie bei Personen mit Insulin-Medikation (β = -.319; Modell 4).

Außerdem war eine Zunahme der SC_{WMH} mit steigendem SES zu beobachten (β = .369; Modell 4). Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich diese Ergebnisse nicht signifikant (Tabelle 58).

	Mod	ell 1	Mode	ell 2	Mode	ell 3	Mode	ell 4
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.047		-0.045		-0.034		0.003	
	0.068		0.086		0.114		0.07	
Alter	0.001	.204	0.001	.203	0.001	.173	0.001	.158
	-0.001	143	-0.001	143	-0.001	195	-0.001	186
Geschlecht	-0.006	115	-0.006	12	-0.004	087	-0.004	085
	0.014	.188	0.012	.166	0.016	.223	0.024	.321
Rauchstatus			<0.001	.003	<0.001	.006	-0.007	090
			-0.007	065	-0.007	061	-0.021	192
SES			<0.001	031	<0.001	038	<0.001	121
			<0.001	106	<0.001	118	<0.001	132
CES-D					<0.001	11	<0.001	136
					-0.001	188	-0.001	269
HbA1c							0.008	.215
							0.009	.168
RRsys							<0.001	215
							<0.001	.038
LDL							<0.001	.104
							<0.001	.279
CRP							-0.008	051
							-0.009	037
BMI							-0.001	175
							-0.002	215
Insulintherapie							-0.008	145
							<0.001	.005
R²	.0	5	.05	1	.06	51	.13	8
	.0	5	.06	3	.09	2	.21	3
R² (korrigiert)	00	06	06	68	0	9	24	1
	00	06	05	55	05	54	13	33
F	0.8	94	0.42	29	0.40	03	0.36	64
	0.8	94	0.53	34	0.63	31	0.6	15

Tabelle 52: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals 25 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 25 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-122.106		-144.245		-143.866		-228.409		
	-46.093		-47.114		-49.176		-81.13		
Alter	2.003	.478***	1.948	.465***	1.943	.464***	1.81	.432	
	0.773	.509***	0.772	.508***	0.796	.524***	0.721	.475**	
Geschlecht	4.045	.081	5.067	.101	5.125	.102	4.787	.095	
	-0.705	039	-0.628	035	-0.945	052	-0.844	046	
Rauchstatus			22.233	.294*	22.241	.294*	19.694	.26	
			0.593	.022	0.553	.02	-1.884	069	
SES			0.001	.016	0.001	.016	0.004	.101	
			<0.001	.017	<0.001	.021	0.001	.075	
CES-D					-0.012	004	-0.134	042	
					0.066	.057	-0.014	012	
HbA1c							0.672	.018	
							2.391	.176	
RRsys							0.515	.294	
							0.143	.225	
LDL							-0.011	015	
							0.006	.025	
CRP							7.325	.046	
							3.53	.061	
BMI							0.676	.111	
							0.075	.034	
Insulintherapie							-7.492	137	
							-4.855	245	
R ²	.243		.328		.328		.398		
	.256		.257		.26		.358		
R² (korrigiert)	.19	9	.244		.219		.133		
	.21	.212		.164		.14		.076	
F	5.466	5.466***		3.902**		3.024**		1.501	
	5.857**		2.765**		2.174*		1.27		

Tabelle 53: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals 33 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal 33 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-0.625		-0.639		-0.643		-0.083		
	0.329		0.52		0.617		0.225		
Alter	0.011	.349**	0.011	.35**	0.011	.352*	0.01	.295	
	-0.003	09	-0.002	082	-0.004	121	-0.004	135	
Geschlecht	0.042	.108	0.044	.114	0.044	.113	0.013	.035	
	-0.009	025	-0.022	063	-0.007	021	-0.009	026	
Rauchstatus			-0.009	016	-0.01	016	-0.096	164	
			-0.128	241	-0.126	238	-0.239	452**	
SES			<0.001	.041	<0.001	.041	<0.001	.064	
			<0.001	138	<0.001	147	<0.001	194	
CES-D					<0.001	.005	-0.001	039	
					-0.003	14	-0.005	213	
HbA1c							-0.018	061	
							0.083	.318	
RRsys							<0.001	.018	
							<0.001	.006	
LDL							0.001	.187	
							0.001	.282	
CRP							-0.207	168	
							-0.138	123	
BMI							-0.01	209	
							-0.005	121	
Insulintherapie							-0.12	284	
							-0.114	297	
R²	.141		.144		.144		.36		
	.009		.073		.09		.285		
R ² (korrigiert)	.0	91	.036		.005		.078		
	0	049		043		057		03	
F	2.7	99*	1.3	4	1.039		1.277		
	0.158		0.632		0.61		0.906		

Tabelle 54: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p24ab in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24ab zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.183		0.005		-0.085		-0.433	
	-1.565		-1.435		-1.424		-4.193	
Alter	0.005	.16	0.006	.167	0.007	.199	0.005	.16
	0.027	.285*	0.028	.29	0.028	.289	0.034	.355*
Geschlecht	-0.079	199	-0.091	231	-0.105	266	-0.094	238
	0.054	.047	0.051	.044	0.052	.045	0.074	.064
Rauchstatus			-0.131	22	-0.132	222	-0.259	435**
			-0.165	095	-0.165	095	-0.439	253
SES			<0.001	112	<0.001	105	<0.001	213
			<0.001	.015	<0.001	.015	<0.001	004
CES-D					0.003	.116	0.002	.094
					<0.001	005	-0.013	18
HbA1c							0.15	.509**
							0.192	.223
RRsys							-0.002	116
							0.001	.035
LDL							0.001	.142
							0.008	.457**
CRP							-0.179	143
							0.3	.082
BMI							-0.009	196
							0.009	.062
Insulintherapie							-0.139	323
							-0.149	119
R²	.058		.109		.12		.373	
	30.	37	.096		.096		.301	
R² (korrigiert)	.00)3	002		021		.097	
	.033		017		049		006	
F	1.0	52	0.981		0.849		1.353	
	1.6	61	0.852		0.661		0.979	

Tabelle 55: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p24c in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p24c zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.
	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β	
(Konstante)	-2.086		-1.804		-2.937		-3.232		
	-5.059		-6.297		-6.676		-9.502		
Alter	0.042	.335**	0.042	.333*	0.055	.439**	0.051	.411**	
	0.09	.427**	0.089	.423**	0.094	.444**	0.109	.513	
Geschlecht	0.167	.111	0.138	.092	-0.036	024	0.09	.06	
	0.136	.054	0.232	.092	0.174	.069	0.298	.118	
Rauchstatus			-0.057	025	-0.078	035	-0.329	146	
			0.684	.179	0.677	.177	0.303	.079	
SES			<0.001	105	<0.001	08	<0.001	15	
			<0.001	.16	<0.001	.165	<0.001	.001	
CES-D					0.036	.384**	0.042	.441**	
					0.012	.076	0.013	.079	
HbA1c							0.33	.296	
							0.775	.41**	
RRsys							-0.002	029	
							-0.025	285	
LDL							<0.001	.014	
							0.007	.188	
CRP							-0.857	18	
							-0.624	077	
BMI							-0.041	226	
							-0.009	029	
Insulintherapie							-0.076	047	
							0.029	.01	
R²	.133		.143		.267		.399		
	.19		.23	.236		.241		.386	
R² (korrigiert)	.0	82	.036		.149		.135		
	.1	.142 .14		4	.118		.116		
F	2.6	01*	1.334		2.262*		1.512		
	3.987**		2.471*		1.967		1.428		

Tabelle 56: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals p32 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal p32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-0.041		-0.045		-0.021		-0.128	
	-0.298		-0.383		-0.465		-0.498	
Alter	0.001	.157	0.001	.158	0.001	.117	0.001	.096
	0.005	.266	0.005	.252	0.006	.299*	0.006	.279
Geschlecht	-0.013	165	-0.013	159	-0.009	113	-0.027	336
	-0.044	18	-0.042	17	-0.054	221	-0.091	372*
Rauchstatus			-0.001	01	-0.001	006	<0.001	<.001
			0.105	.283*	0.103	.279*	0.1	.271
SES			<0.001	.042	<0.001	.032	<0.001	.056
			<0.001	04	<0.001	029	<0.001	.075
CES-D					-0.001	15	-0.001	131
					0.003	.171	0.004	.226
HbA1c							-0.001	01
							-0.058	316
RRsys							<0.001	.079
							0.002	.29
LDL							<0.001	152
							<0.001	031
CRP							0.002	.006
							-0.139	178
BMI							0.004	.426**
							0.006	.201
Insulintherapie							-0.035	394*
							-0.041	153
R²	.04	16	.04	8	.06	7	.282	
	.09	93	.178		.203		.367	
R² (korrigiert)	0)1	071		083		034	
	.03	39	.07	6	.074		.088	
F	0.8	24	0.405		0.445		0.893	
	1.7	37	1.736		1.578		1.317	

Tabelle 57: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals s24 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s24 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p < .01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
Variablen	В	β	В	β	В	β	В	β
(Konstante)	-1.275		-1.469		-1.817		-2.544	
	-0.892		-1.142		-1.154		-0.63	
Alter	0.024	.357**	0.023	.341**	0.027	.401**	0.025	.374**
	0.016	.414***	0.016	.416***	0.016	.42**	0.012	.316*
Geschlecht	-0.097	12	-0.098	122	-0.152	188	-0.246	305
	-0.147	324**	-0.123	271*	-0.125	275*	-0.185	406**
Rauchstatus			0.342	.282*	0.336	.276*	0.302	.249
			0.074	.108	0.074	.108	0.037	.055
SES			<0.001	109	<0.001	096	<0.001	112
			<0.001	.272*	<0.001	.272*	<0.001	.369**
CES-D					0.011	.218	0.017	.330
					<0.001	.013	0.002	.069
HbA1c							0.052	.087
							-0.069	202
RRsys							0.002	.082
							0.004	.232
LDL							-0.002	18
							-0.001	139
CRP							-0.464	181
							-0.276	191
BMI							0.02	.205
							-0.002	034
Insulintherapie							-0.209	237
							-0.158	319*
R²	.1	33	.235		.275		.379	
	.2	248	.32		.32		.504	
R² (korrigiert)	.0)82	.139		.158		.105	
	.2	204	.235		.21		.286	
F	2.5	599*	2.453*		2.349*		1.386	
	5.6	01***	3.764**		2.919**		2.312**	

Tabelle 58: Regressionskoeffizienten für den Einfluss der Faktoren der Modelle 1-4 auf die SC_{WMH} des linken sowie des rechten Areals s32 in der DG2

Anmerkung. Blau dargestellte Werte sind dem rechten und schwarz dargestellte Werte dem linken Areal s32 zugeordnet. β = Standardisierter Regressionskoeffizient. * p < .1, ** p < .05, *** p <.01. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur p < .0036 sind hervorgehoben.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit (DG1) und ohne (HC) T2DM. So wies die DG1 signifikant höhere Volumina an WMH im Forceps minor, dem linken Fasciculus uncinatus sowie dem linken cingulären Bündel auf. Diese Unterschiede zeigten sich robust unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts, SES und Rauchverhaltens. Während sich die Unterschiede der WMH im Forceps minor sowie im Fasciculus uncinatus auch unter Hinzunahme des BMI, systolischen Blutdrucks, CRP, BMI, LDL als signifikant erwiesen, zeigte sich der Unterschied im linken cingulären Bündel nicht weiter signifikant (Abb.10).

Hinsichtlich der Strukturellen Konnektivität des ACCs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings zeigte sich, dass eine signifikant höhere Anzahl der *Streamlines* des ACCs für die jeweils rechtsseitigen Areale p24ab und p24c sowie für die beidseitigen Areale p32 durch WMH zieht. Diese Unterschiede zeigten sich robust unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts, SES, Rauchverhaltens, systolischen Blutdrucks, CRP, BMI, LDL (Abb.10).

Hinsichtlich der multiplen linearen Regressionsanalysen zeigte sich sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der DG1 kein signifikanter Zusammenhang zwischen Änderungen der weißen Substanz (gemessen am globalen sowie traktspezifischen WMH-Volumen, der SC_{ACC} und der SC_{WMH}) und einer depressiven Symptomatik (gemessen am CES-D Score). Allerding ergab die genauere Betrachtung von Probandinnen und Probanden mit Diabetes mellitus und einem HbA1C-Wert \geq 6,5 % (DG2), dass ein Anstieg des CES-D Wertes mit einer abnehmenden strukturellen Konnektivität der linken ACC-Areale p24ab und s24 sowie mit einer zunehmenden durch WMH ziehenden *Streamlineanzahl* des Areals p32 links assoziiert ist. Diese Zusammenhänge erwiesen sich nach Korrektur für multiple Vergleiche allerdings als nicht weiter signifikant (Abb.10).



Abb.10: Zusammenfassung der Ergebnisse

4 Diskussion

Das komorbide Auftreten von Depressionen und T2DM ist mit hohen Gesundheitskosten, negativen gesundheitlichen Folgen, einer geringeren Lebensqualität und einem erhöhten Sterberisiko verbunden (Bogner et al., 2007; Brüne et al., 2021; Egede & Zheng, 2003; Groot et al., 2001; Hanninen et al., 1999; Katon et al., 2005). Aus diesen Gründen ist es von klinischer und gesellschaftlicher Relevanz, die Bidirektionalität der beiden Krankheiten genauer zu untersuchen, um sie frühzeitig zu diagnostizieren und therapeutische Optionen zu entwickeln.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem komplexen Zusammenspiel zwischen einer diabetische Stoffwechsellage und Änderungen der weißen Substanz im Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik unter Berücksichtigung verschiedener zerebrovaskulärer Risikofaktoren. Dafür wurden Daten von 630 Probandinnen und Probanden aus der großen populationsbasierten 1000BRAINS Kohorte mit Hilfe verschiedener Methoden des *Neuroimagings* untersucht (Caspers et al., 2014). Personen mit T2DM wurden zum einen anhand anamnestischer Angaben und zum anderen durch eine Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl identifiziert, wodurch gewährleistet wurde, dass auch Personen mit einem bisher nicht-diagnostizierten Diabetes mellitus berücksichtigt wurden.

Es zeigten sich Änderungen im WMH-Volumen insbesondere in Abhängigkeit von Alter und systolischem RR. Des Weiteren zeigten sich relevante Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit und ohne T2DM. Zusätzlich wurden die strukturellen Änderungen der weißen Substanz - mit einem Fokus auf die Verbindungen des ACCs in Zusammenhang mit der depressiven Symptomatik betrachtet. Für jedes rezeptor- und zytoarchitektonisch definierte Areal des ACCs wurden die SCACC und die entsprechende SCWMH berechnet. Die depressive Symptomatik wurde anhand des CES-D-Scores bewertet. Während der in Abschnitt 1.2.1 erwähnte BDI speziell für die Bewertung von Depressionen in einem höheren Schweregrad entwickelt wurde und daher in klinischen Populationen bevorzugt eingesetzt wird, wird der CES-D in epidemiologischen Studien empfohlen, in denen das erwartete durchschnittliche Niveau der depressiven Symptomatik niedriger ist (Olino et al., 2012).

In der Gesamtgruppe zeigten sich keine relevanten Assoziationen zwischen den untersuchten Verbindungen des ACCs und depressiver Symptomatik. Aufgrund der Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit und ohne T2DM hinsichtlich der Struktur der weißen Substanz und der in Studien beschriebenen bidirektionalen Beziehung zwischen Diabetes mellitus und depressiver Symptomatik wurden Subgruppenanalysen für die DG1 und DG2 durchgeführt. Auch wenn die Ergebnisse nicht robust nach Anpassung für multiple Vergleiche waren, zeigten sich in der DG2 Hinweise für eine Assoziation zwischen einer zunehmenden depressiven Symptomatik und einer abnehmenden Strukturellen Konnektivität es ACCs sowie einer zunehmenden durch WMH ziehenden Anzahl an *Streamlines*.

4.1 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren und Änderungen der weißen Substanz

Zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Bluthochdruck und Diabetes mellitus stellen bekannte Risikofaktoren für WMH dar (Zhuang et al., 2018). In dieser Arbeit konnte, im Einklang mit vorausgegangenen Studien, eine signifikante Zunahme von WMH mit steigendem Alter sowie mit steigendem systolischem Blutdruck gezeigt werden.

Die Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhanges einer diabetischen Stoffwechsellage und WMH präsentierten sich hingegen nicht konsistent. Es zeigten sich zwar signifikante Unterschiede für das WMH-Volumen in der gesamten weißen Substanz, im linken cingulären Bündel, im linken Fasciculus uncinatus sowie im Forceps minor, jedoch nicht im rechten Fasciculus uncinatus und im rechten cingulären Bündel. Auch muss betont werden, dass die Einbeziehung anderer Kovariaten (z.B. SES und Raucherstatus) die signifikanten Unterschiede des Gesamtvolumens der WMH zwischen HC und DG1 verringerte und diese ebenfalls nicht robust nach Korrekturfürmultiple Vergleiche waren.

Betrachtet man Ergebnisse vorausgegangener Studien, die zur Bestimmung der WMH eine automatisierte Segmentierungstechnik verwendetet haben, berichten diese über eine Zunahme der WMH bei T2DM (Jongen et al., 2007; Lucatelli et al., 2016; Saczynski et al., 2009). Jongen et al. (2007) und Saczynski et al. (2009) konnten hierbei ein höheres Gesamtvolumen der WMH bei Probandinnen und Probanden mit T2DM, auch nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildung, zeigen (Jongen et al., 2007; Saczynski et al., 2009). Ähnlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit, die unter Einbeziehung u.a. des Rauchstatus in Model B, sowie weiterer zerebrovaskulärer Risikofaktoren wie dem systolischen Blutdruck, BMI und LDL in Modell C keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtvolumens an WMH zwischen der DG1 und HC gezeigt haben, beobachten Saczynski et al. (2009) eine Abschwächung der WMH-Zunahme in T2DM nach Anpassung für weitere zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchstatus, arterielle Hypertonie, BMI, Z.n. Myokardinfarkt und körperlicher Betätigung. Die Arbeit von Lucatelli et al. (2016) weist einige methodische Unterschiede zu der vorliegenden Arbeit auf. So untersuchten Lucatelli et al. (2016) Personen aus einem Patientenkollektiv (n = 93), für die eine Karotis-Endarteriektomie geplant war. Im Vergleich hierzu wurden in dieser Arbeit, genau wie in der Studie von Saczynski et al. (2009), Daten aus einer bevölkerungsbasierten Studie herangezogen. Im Gegensatz zu Lucatelli et al. (2016) sowie Jongen et al. (2007) wurde in der vorliegenden Arbeit für interindividuelle Unterschiede im intrakraniellen Volumen korrigiert, wodurch eine Vergleichbarkeit der WMH-Volumina zwischen den Probandinnen und Probanden gewährleistet wurde. Insgesamt stellen die Unterschiede im Studiendesign, der Stichprobengrößen sowie in der Anpassung für interindividuelle Volumenunterschiede der weißen Substanz eine mögliche Erklärung für die Abweichung der Ergebnisse von Lucatelli et al. (2016) im Vergleich zu den hier aufgeführten Ergebnissen dar.

Während sich vorausgegangene Studien überwiegend auf das Gesamtvolumen an WMH fokussiert haben, wurden in dieser Arbeit, vor dem Hintergrund der bidirektionalen Beziehung zwischen T2DM und Depressionen, insbesondere Verbindungen des ACCs untersucht. Hierdurch konnten wertvolle Informationen zur Lokalisation der WMH und damit verbundenen Schädigung spezifischer Faserbahnen gewonnen werden. Beim Vergleich der traktspezifischen WMH-Volumina zeigten sich signifikant höhere WMH-Volumen im linken cingulären Bündel, im linken Fasciculus uncinatus sowie im Forceps minor bei Personen mit T2DM. Dieser Unterschied blieb auch nach Korrekturen für Alter, Geschlecht, SES, Raucherstatus, BMI, LDL, systolischen Blutdruck und CRP signifikant. Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich weiterhin signifikante Unterschiede im linken Fasciculus uncinatus sowie im Forceps minor. Eine regionale Zunahme der WMH im Bereich des Frontallappens wurde bereits zuvor mit T2DM in Verbindung gebracht (Novak et al., 2006; Ogama et al., 2018). Pathophysiologisch gibt es Hinweise dafür, dass eine reduzierte zerebrale Durchblutung in den Frontal- und Temporalregionen bei T2DM hierfür verantwortlich sein könnte (Hoscheidt et al., 2017; Novak et al., 2006; Ogama et al., 2018). T2DM induziert eine endotheliale Dysfunktion und erhöht hierdurch die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, was den regionalen Blutfluss und den Stoffwechsel des Gehirns beeinflussen kann (Hoscheidt et al., 2017; Káplár et al., 2009; Novak et al., 2006; Ogama et al., 2018).

Regionale Änderungen der weißen Substanz bei T2DM wurden in vorangegangenen Arbeiten ebenfalls anhand von DTI-Metriken gezeigt. Während Falvey et al. (2013) eine reduzierte FA für die gesamte weiße Substanz beschreibt, berichten andere Arbeiten über eine traktspezifische Abnahme der FA (Falvey et al., 2013; Hoogenboom et al., 2014; Reijmer et al., 2013; Tan et al., 2016; Zhang et al., 2018). Diese Studien zeigten eine regionale Abnahme der Integrität der weißen Substanz u.a. im cingulären Bündel sowie im Fasciculus uncinatus, wodurch die oben genannten Ergebnisse zu regionalen Änderungen der WMH gestützt werden.

Auch in dieser Arbeit wurden Daten aus der dMRT herangezogen, um – insbesondere im Hinblick auf die Beziehung zwischen T2DM und depressiver Symptomatik – detailliertere Informationen über Änderungen der neuronalen Verbindungen des ACCs zu erhalten. Zur Quantifizierung von Unterschieden der strukturellen Konnektivität zwischen Probandinnen und Probanden mit (DG1) und ohne (HC) Diabetes mellitus wurde zunächst die *normalized number of streamlines* der einzelnen ACC-Areale (SCACC) betrachtet und davon ausgehend die durch WMH ziehende Streamlineanzahl (SCWMH). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die SCACC. Allerdings lag eine signifikant höhere SCWMH für die rechten Areale p24c, p24ab und p32 sowie für das linke Areal p32 des ACCs vor. Diese Unterschiede blieben auch nach Korrektur für multiple Vergleiche signifikant. Obwohl die zugrunde liegende Struktur der weißen Substanz gemessen an der SCACC zwischen DG1 und HC vergleichbar zu sein scheint, liefert diese Arbeit damit weitere Hinweise auf regionale Unterschiede bezüglich der durch WMH betroffenen Nervenfasern bei T2DM.

Interessanterweise wurden nicht nur Unterschiede bezüglich des WMH-Volumens zwischen Personen mit und ohne Diabetes mellitus beschrieben, sondern auch innerhalb von Patientinnen und Patienten mit T2DM. So gibt es Hinweise darauf, dass sowohl der Schweregrad des Diabetes mellitus als auch die Erkrankungsdauer einen Einfluss auf die Progression von WMH zeigen (Murray et al., 2005; Saczynski et al., 2009). Bezüglich des Schweregrades berichtet Murray et al. (2005) von einem signifikanten Einfluss des HbA1c-Wertes auf das periventrikuläre WMH-Volumen. Demgegenüber stehen allerdings einige Studien, die diesen Zusammenhang nicht belegen (Bresser et al., 2010; Havenon et al., 2019; Manschot et al., 2006; Murray et al., 2005). Im Einklang hiermit zeigte sich in den Regressionsanalysen dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem gesamten WMH-Volumen und dem HbA1c-Wert. Bei der Untersuchung des traktspezifischen WMH-Volumens in der Hauptgruppe zeigte sich jedoch eine signifikante Zunahme des WMH-Volumens mit steigendem HbA1c-Wert im linken cingulären Bündel. Somit kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden, ob und inwieweit die Höhe des HbA1c-Wertes Einfluss auf die Progression der WMH nimmt.

Zusammenfassend konnten durch die traktspezifische Untersuchung des Forceps minor, der cingulären Bündel und der Fasciculi uncinati sowie der SC des ACCs

Ergebnisse aus vorherigen Publikationen erweitert und regionale Unterschiede der weißen Substanz bei T2DM dargelegt werden.

4.2 Änderungen der weißen Substanz und depressive Symptomatik bei T2DM

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen der weißen Substanz in Bahnen, die im Kontakt zum ACC stehen, bei diabetischen Probandinnen und Probanden identifiziert. Es zeigten sich regionale Unterschiede bezüglich des WMH-Volumens im Bereich des cingulären Büdels, des Fasciculus uncinatus und des Forceps minors sowie eine zunehmende Schädigung der SC des ACCs, gemessen anhand der SCWMH. Zu betonen ist, dass es sich hierbei um Regionen handelt, in denen bereits Veränderungen bei Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Depression beschrieben wurden (Dalby et al., 2010; Dillon et al., 2018; Leeuwis et al., 2019; Taylor et al., 2013).

In Hinblick auf die Komorbidität von T2DM und depressiver Symptomatik schließt sich die Überlegung an, ob die in dieser Arbeit aufgezeigten Veränderungen bei T2DM eine depressive Symptomatik begünstigen. Allerdings präsentierten sich in der Gesamtgruppe sowie in der DG1 kein signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmender depressiver Symptomatik und dem Gesamtvolumen an WMH bzw. dem traktspezifischen WMH-Volumen. Auch zeigte sich keine Beziehung zur SCACC oder SCWMH.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das populationsbasierte Studiendesign sein. Auch wenn hierdurch eine gewisse Häufigkeit depressiver Symptome zu erwarten ist, liegt im Gegensatz zu anderen Arbeiten der Fokus nicht auf Personen mit diagnostizierter Depression (Dalby et al., 2010; Dillon et al., 2018; Leeuwis et al., 2019; Taylor et al., 2013). Eine weitere mögliche Erklärung könnte in der Heterogenität der Diabetesgruppe liegen. So umfasst die DG1 sowohl Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5%, als auch solche, die einen niedrigeren HbA1c-Wert und hiermit einen über die vergangenen Monate gut eingestellten Langzeitzuckerwert aufwiesen. Auch wenn die Ergebnisse dieser und auch bisheriger Studien bezüglich des Einflusses des HbA1c-Wertes auf die Schädigung der weißen Substanz inkonstant sind (Bresser et al., 2010; Manschot et al., 2006; Murray et al., 2005), so könnte in diesem Kontext der bereits im Abschnitt 2.4 berichtete Zusammenhang zwischen hohen HbA1c-Werten und depressiven Symptomen bei T2DM von besonderem Interessesein (Ceretta et al., 2012; Lustman et al., 2000). Hierbei sind erste Hinweise von Zhang et al. (2013) bedeutsam, die zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit Depressionen, die einen hohen HbA1c-Wert aufweisen, verglichen zu nicht-depressiven Probandinnen und Probanden mit hohen HbA1c-Werten, eine reduzierte FA im Bereich der Capsula interna aufweisen, während dieser Zusammenhang bei niedrigem HbA1c-Wert nicht vorliegt (Zhang et al., 2013). Daher stellt sich die Frage, ob Patientinnen und Patienten mit T2DM und erhöhtem HbA1c-Wert strukturelle Veränderungen aufweisen, die mit depressiven Symptomen einhergehen. Aus diesen Gründen wurden die Probandinnen und Probanden mit einem erhöhten HbA1c-Wert aus der Diabetesgruppe separat untersucht (DG2). Basierend auf der rezeptor- und zytoarchitektonischen Einteilung des ACCs nach Palomero et al. (2008) wurden in dieser Arbeit zwar Hinweise auf Änderungen der strukturellen Konnektivität des ACCs der linksseitigen Arealen s24, p32 und p24ab mit steigendem CES-D Wert in der DG2 identifiziert, es muss jedoch betont werden, dass die Ergebnisse nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant blieben.

Dem ACC wird eine entscheidende Rolle für Emotionen zugeschrieben, weshalb dieser im Kontext von Depressionen vom besonderen Interesse ist (Riva-Posse et al., 2019; Rolls et al., 2019; Vogt, 2019a). Vorherige Studien konnten strukturelle und funktionelle Änderungen insbesondere im subgenualen ACC bei Personen mit Depressionen feststellen (Riva-Posse et al., 2019). So berichten einige Studien von einer Volumenreduktion des subgenualen ACCs bei Depressionen (Lorenzetti et al., 2009; Niida et al., 2019; Rodríguez-Cano et al., 2014). Für diese Volumenreduktion könnte pathophysiologisch der Verlust von Gliazellen verantwortlich sein. Genexpressionsanalysen deuten hierbei auf eine gestörte Expression von Genen, die mit der Funktion von Oligodendrozyten zusammenhängen, bei Depressionen hin (Aston et al., 2005; Hamidi et al., 2004; Riva-Posse et al., 2019). Dies könnte wiederum zu einer Beeinträchtigung der Myelinisierung der Axone und damit zur Schädigung der strukturellen Konnektivität und Interaktion des subgenualen ACCs mit anderen Regionen des an der Stimmungsregulation beteiligten neuronalen Netzwerks führen (Aston et al., 2005; Riva-Posse et al., 2019). Allerdings scheint nicht nur der subgenuale ACC in die Pathologie der Depressionen eingebunden zu sein. So gibt es auch erste Anhaltspunkte für Auffälligkeiten des prägenualen ACCs bei Depressionen. Neben einem veränderten Glutamat-Stoffwechsel im prägenualen ACC bei Personen mit Depressionen (Colic et al., 2019; Horn et al., 2010; Walter et al., 2009) wurde ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Glukose- und Laktatkonzentrationen im prägenualen ACC, welcher mit dem Schweregrad der Depression korreliert, festgestellt (Ernst et al., 2017).

Betrachtet man die rezeptor- und zytoarchitektonischen Areale des ACCs genauer, so wurde das linke subgenuale Areal s24 funktionell der mentalen Fähigkeit, einen

affektiven Gemütszustand zu erleben zugeordnet und spezifisch durch Gefühle von Kummer oder Traurigkeit aktiviert (Palomero-Gallagher et al., 2015). Als Teil des subgenualen ACCs könnte das Areal in ein Netzwerk der Emotionsintegration eingebunden sein (Cromheeke & Mueller, 2014; Palomero-Gallagher et al., 2015). Dem prägenualen Areal p32 wurde eine zentrale Rolle bei der kognitiven Regulation von Emotionen zugeschrieben (Palomero-Gallagher et al., 2018). Es lässt sich vermuten, dass eine Schädigung der Strukturellen Konnektivität dieser Areale bei T2DM mit einer gestörte Emotionsregulation einhergehen und hierdurch eine depressive Symptomatik begünstigen könnte (Riva-Posse et al., 2019; Rolls et al., 2019). Mehrere Studien konnten Änderungen der funktionellen Konnektivität des ACCs bei Personen mit Depressionen zeigen (Connolly et al., 2013; Cullen et al., 2009; Rolls et al., 2019; Rolls, 2019). Cullen et al. (2009) konnten hierbei die zentrale Rolle des subgenualen ACCs hervorheben, wo sich eine verringerte funktionelle Konnektivität in einem für die Emotionsregulation relevantem Netzwerk bei Personen mit Depressionen zeigte. In einer Arbeit von Connolly et al. (2013) konnte in einer Gruppe von Patientinnen und Patienten mit Depressionen gezeigt werden, dass die Schwere depressiver Symptomatik signifikant mit einer verringerten Konnektivität zwischen dem subgenualen ACC und dem linken Precuneus und vermehrtes Grübeln mit einer verminderten Konnektivität zwischen dem subgenualen ACC und den Gyrus frontalis inferior sowie den Gyrus frontalis medius verbunden war (Connolly et al., 2013). Rolls (2019) führt auf, dass durch eine höhere funktionelle Konnektivität bei Depressionen zwischen dem lateralen orbitofrontalen Kortex und dem subcallosalen anterioren Cingulum mehr Nicht-Belohnungsinformationen an das anteriore Cingulum übertragen werden könnten und dies zur depressiven Symptomatik beitragen könnte. Zudem könnte eine höhere funktionelle Konnektivität zwischen dem medialen orbitofrontalen Kortex und dem prägenualen anterioren Cingulum bei Depressionen ebenfalls zu depressiven Symptomen beitragen, da hierdurch Signale des medialen orbitofrontalen Kortex durch einen nicht belohnenden Teil des ACC geleitet werden (Rolls et al., 2019; Rolls, 2019). Um die Bedeutung der einzelnen rezeptor- und zytoarchitektonischen Areale des ACCs im Kontext von depressiver Symptomatik bis hin zu Depressionen zu verstehen sind allerdings weitere Studien notwendig.

Zusammenfassend zeigen die aktuellen Ergebnisse, dass die Verbindungen der subund prägenualen Areale des ACCs eine Schlüsselregion für das Zusammenspiel von T2DM und depressiver Symptomatik darstellen könnten. Basierend auf funktionellen Bildgebungsstudien dieser Areale in vorangegangenen Studien (Palomero-Gallagher et al., 2015; Palomero-Gallagher et al., 2018) lässt sich in diesem Zusammenhang eine

112

Störung der Emotionsregulation vermuten (Riva-Posse et al., 2019; Rolls et al., 2019). Auch wenn die vorliegenden Ergebnisse nicht robust für die Korrektur für multiple Vergleiche sind, so sind die hier aufgezeigten Änderungen der weißen Substanz bei T2DM in für Depressionen relevanten Regionen beachtenswert. Die weitere Untersuchung der SC_{ACC} sowie der SC_{WMH} könnte in zukünftigen Arbeiten neue Erkenntnisse für ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden neuroanatomischen Veränderung der bidirektionalen Beziehungen von Depressionen und T2DM liefern.

4.3 Limitationen der Arbeit und Konsequenzen für die zukünftige Forschung

Die aktuelle Arbeit zur Untersuchung depressiver Symptomatik im Zusammenhang zu strukturellen Änderungen der weißen Substanz in Personen mit und ohne T2DM unterliegt einigen Limitationen, die für die zukünftige Forschung berücksichtigt werden müssen.

Zunächst war die Stichprobengröße von Probandinnen und Probanden mit T2DM (n = 62) relativ klein im Vergleich zu Personen ohne T2DM (n = 568). Dies ist auf das bevölkerungsbasierte Design der 1000BRAINS-Studie zurückzuführen, wodurch die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse erhöht wird. Die Prävalenz von bereits diagnostizierten Diabetikerinnen und Diabetikern in dieser Arbeit entspricht in etwa der Gesamtprävalenz von 7,7 % in der Bevölkerung (Heidemann et al., 2017). Ein Vorteil des bevölkerungsbasierten Studiendesigns ist, dass hierdurch die Gruppe der Personen mit einem diagnostizierten T2DM um diejenigen mit einem bislang unentdeckten T2DM erweitert werden konnte.

Ein weiterer Aspekt, der angesprochen werden muss, ist, dass in der aktuellen Studie nur die aktuelle depressive Symptomatik berücksichtigt wurde und nicht die klinische Diagnose einer Depression. Hier wäre es für zukünftige Arbeiten wünschenswert, Änderungen der SC des ACCs in Personen mit T2DM und manifester Depression weiter zu untersuchen. Im Gegenzug konnten so in dieser Arbeit wertvolle Einblicke in bildmorphologische Änderungen der weißen Substanz mit zunehmender depressiver Symptomatik unabhängig von der klinischen Diagnose einer Depression gewonnen werden. Während in der vorliegenden Arbeit die depressive Symptomatik bei diabetischen Personen anhand eines Querschnittsdesigns untersucht wurde, sind künftig Längsschnittstudien wünschenswert. Hiermit wäre es möglich die Entwicklung depressiver Symptomatik hin zur klinisch diagnostizierten Depression mittels Techniken des *Neuroimagings* zu analysieren. Ebenso wäre es möglich, die Auswirkungen einer langfristigen diabetischen Stoffwechsellage auf die Struktur der weißen Substanz zu ermitteln.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass nur die Insulinmedikation im Rahmen der antidiabetischen Therapie berücksichtigt wurde. Auch hier sind weitere Studien erforderlich, um die Auswirkungen verschiedener antidiabetischer Medikamentengruppen auf die Integrität der weißen Substanz zu untersuchen. Zu beachten ist auch, dass der Zusammenhang zwischen dem CES-D und der SCAcc in DG2 nach Einbeziehung weiterer zerebrovaskulärer Parameter nicht signifikant war. Auch zeigte sich nach Korrektur für multiple Vergleiche kein weiterer signifikanter Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und SCWMH oder SCAcc. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass die ROIs als solche möglicherweise nicht völlig unabhängig voneinander sind.

Darüber hinaus kann, obwohl viele Kovariaten in die Analyse einbezogen wurden, nicht ausgeschlossen werden, dass es andere, derzeit unbekannte Faktoren gibt, die die WMH oder die SC beeinflussen. Die Anzahl der *Streamlines*, insbesondere die normalisierte Anzahl der *Streamlines*, als Maß für die strukturelle Konnektivität wurde bisher nur selten im Zusammenhang mit depressiver Symptomatik betrachtet (Rutland et al., 2019; Zhang et al., 2012). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der rekonstruierten *Streamlines* nicht die Anzahl der anatomischen Nervenfasern widerspiegelt und daher als eine Schätzung der Konnektivität betrachtet werden muss (Jones et al., 2013; Jung et al., 2021).

Bei der Interpretation der SC_{WMH}, als Maß für die neurostrukturelle Schädigung durch WMH, sollte berücksichtigt werden, dass WMH die Nervenfasern und damit die Traktographiealgorithmen im unterschiedlichen Ausmaß beeinflussen können (Dalby et al., 2010; Lipp et al., 2019). In der Studie von Dalby et al. (2010) wurde die DTI-Traktographie zur Identifikation von Bahnen, die von WMHs durchschnitten werden, genutzt. Dalby et al. (2010) führenauf, dass die Läsionen, gemessen an einer moderaten Reduktion der *FA*, zu minimalen strukturellen Schäden führen und eine vollständige Unterbrechung der Verbindungen in einem Abbruch des Trackingalgorithmus resultieren würde (Dalby et al., 2010). In einer neueren Arbeit von Lipp et al. (2019) werden verschiedene Traktographiealgorithmen beim Vorliegen von Multiple-Sklerose-Läsionen miteinander verglichen. Sie beschreiben bei der CSD eine Beeinflussung der Rekonstruktionen der Faserorientierung, sodass *Streamlines* gestoppt bzw. häufiger falsche *Streamlines* erzeugt werden (Lipp et al., 2019). Filippi et al. (2001) berichtet von einer signifikanten Reduktion der *FA* im Bereich der Multiple-Sklerose-Läsionen (Filippi

114

et al., 2001). Folglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass *Streamlines*, die durch WMH verlaufen, bis zu einem gewissen Grad beschädigt oder sogar vollständig unterbrochen werden könnten. Zusammenfassend sollte hierbei eine eventuelle Beeinflussung des Traktographie-Algorithmus durch WMH, wie er bereits für Multiple-Sklerose-Läsionen gezeigt werden konnte, berücksichtigt bzw. untersucht werden. Auch wenn die SCWMH bislang nicht etabliert wurde, liefern die Ergebnisse dieser Arbeit erste Hinweise dafür, dass die SCWMH ein nützliches Werkzeug zur Untersuchung von Schädigungen der weißen Substanz darstellen könnte.

Insgesamt geben die aktuellen Ergebnisse wertvolle Ansätze für die künftige Forschung bezüglich der Bidirektionalität von Diabetes mellitus und depressiver Symptomatik, müssen allerdings vor dem Hintergrund methodischer Limitationen mit Vorsicht interpretiert werden.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ziel der aktuellen Arbeit war es, die komplexe Beziehung zwischen Diabetes mellitus und depressiver Symptomatik und deren gemeinsamen Einfluss auf die Struktur der weißen Substanz des Gehirns zu entschlüsseln. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des WMH-Volumens für den Forceps minor und den linken Fasciculus uncinatus sowie eine höhere SCWMH für die Areale p24ab rechts, p24c rechts, p32 links und p32 rechts des ACCs. Auch wenn sich in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der SC des ACCs und depressiver Symptomatik bei T2DM fand, so sind die hier aufgezeigten Änderungen der weißen Substanz bei T2DM in für Depressionen relevanten Regionen beachtenswert. So wird veranschaulicht, dass eine depressive Symptomatik nicht monokausal durch eine Dysfunktion einzelner Verbindungen des ACCs zu erklären ist. Die hier aufgezeigten nicht-signifikanten Ergebnisse beleuchten die Komplexität depressiver Symptomatik und sind hiermit für zukünftige Arbeiten von Bedeutung.

Durch die bildmorphologische Untersuchung neurostruktureller Änderungen beim komorbiden Auftreten von T2DM und Depressionen können wertvolle Informationen zur Entwicklung von Therapieansätzen gewonnen werden. Im Zusammenhang mit Depressionen wurde beispielsweise die tiefe Hirnstimulation des subcallosalen Cingulums, einschließlich des Brodmann-Areals 25 und Teilen von 24 und 32, untersucht (Crowell et al., 2014; Crowell et al., 2019). In einer retrospektiven Studie von Riva-Posse et al. (2014) wurde mit Hilfe der Traktographie nachgewiesen, dass die klinische Reaktion auf diese tiefe Hirnstimulation durch direkte Auswirkungen auf eine

Kombination von Faserbahnen (Forceps minor, das bilaterale cinguläre Bündel sowie den Fasciculus uncinatus) vermittelt wird (Riva-Posse et al., 2014). Individualisierte Traktographiekarten wurden schließlich verwendet, um die Zielregion für eine erfolgreiche tiefe Hirnstimulation vor der Operation zu lokalisieren (Riva-Posse et al., 2018). Somit ist die Traktographie nicht nur ein nützliches Instrument, um krankheitsbedingte Veränderungen genau zu identifizieren, sondern bietet auch einen Ansatz für die Entwicklung therapeutischer Optionen.

Abschließend lässt sich sagen, dass diese Arbeit durch Nutzung verschiedener Techniken des *Neuroimagings* die wachsende Literatur über die Komorbidität von depressiver Symptomatik und T2DM mit einem Fokus auf neuroanatomische Veränderungen in einem populationsbasierten Ansatz ergänzt. Insbesondere fanden sich bei T2DM zugrundeliegende Schäden in Regionen, die für die Emotionsregulation relevant sind. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Zunahme depressiver Symptomatik mit zunehmender Schädigung dieser Regionen zu verzeichnen war, so verdeutlicht dies, die Notwendigkeit weiterer Forschung, um das komplexe Zusammenspiel zwischen T2DM und depressiven Symptomen auf neurostruktureller Ebene zu verstehen.

5 Quellenverzeichnis

- Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. (1998) "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation", *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, Vol. 15, No. 7 [Online].
 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- Alexander, A. L., Hasan, K. M., Lazar, M., Tsuruda, J. S. & Parker, D. L. (2001) "Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 45, No. 5, S. 770–780.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M. & Field, A. S. (2007) "Diffusion tensor imaging of the brain", *Neurotherapeutics*, Vol. 4, No. 3, S. 316–329.
- Alexander, D. C. (2005) "Multiple-fiber reconstruction algorithms for diffusion MRI", Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 1064, S. 113–133.
- Alexander, D. C., Barker, G. J. & Arridge, S. R. (2002) "Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 48, No. 2, S. 331–340.
- Ali, S., Stone, M. A., Peters J. L., Davies, M. J. & Khunti, K. (2006) "The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis", *Diabetic Medicine*, Vol. 23, No. 11, S. 1165–1173 [Online]. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x.
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S. & Zilles, K. (2020) "Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture", *Science (New York, N.Y.)*, Vol. 369, No. 6506, S. 988–992.
- Anagnostis, P., Athyros, V. G., Tziomalos, K., Karagiannis, A. & Mikhailidis, D. P. (2009) "The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 94, No. 8, S. 2692–2701.
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. (2001) "The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes", *Diabetes care*, Vol. 24, No. 6, S. 1069–1078 [Online]. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1069.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M. & Smith, S. (2007) "Non-linear registration aka Spatial normalisation".
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Ebmeier, K. P., Munafò, M. R. & Anderson, I. M. (2012) "Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses", *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, Vol. 22, No. 1, S. 1–16.
- Ashburner, J. (2009) "Computational anatomy with the SPM software", *Magnetic resonance imaging*, Vol. 27, No. 8, S. 1163–1174 [Online]. DOI: 10.1016/j.mri.2009.01.006.
- Aston, C., Jiang, L. & Sokolov, B. P. (2005) "Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder", *Molecular Psychiatry*, Vol. 10, No. 3, S. 309–322 [Online]. DOI: 10.1038/sj.mp.4001565.
- Avants, B. B., Tustison, N. & Johnson, H. (2014) "Advanced Normalization Tools (ANTS)", *Insight J.*

- Basser, P. J., Mattiello, J. & Lebihan, D. (1994a) "Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo", *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, Vol. 103, No. 3, S. 247–254.
- Basser, P. J., Mattiello, J. & Lebihan, D. (1994b) "MR diffusion tensor spectroscopy and imaging", *Biophysical Journal*, Vol. 66, No. 1, S. 259–267.
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J. & Aldroubi, A. (2000) "In vivo fiber tractography using DT-MRI data", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 44, No. 4, S. 625–632.
- Behrens, T., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews, P. M., Brady, J. M. & Smith, S. M. (2003) "Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 50, No. 5, S. 1077–1088.
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S. & Woolrich, M. W. (2007) "Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?", *NeuroImage*, Vol. 34, No. 1, S. 144–155.
- Bertino, S., Basile, G. A., Anastasi, G., Bramanti, A., Fonti, B., Cavallaro, F., Bruschetta, D., Milardi, D. & Cacciola, A. (2020) "Anatomical Characterization of the Human Structural Connectivity between the Pedunculopontine Nucleus and Globus Pallidus via Multi-Shell Multi-Tissue Tractography", *Medicina*, Vol. 56, No. 9, S. 452.
- Bijl, R. V., Ravelli, A. & van Zessen, G. (1998) "Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)", *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, Vol. 33, No. 12, S. 587–595.
- Bisschop, M. I., Kriegsman, D. M., Deeg, D. J., Beekman, A. T. F. & van Tilburg, W. (2004) "The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the Longitudinal Aging Study Amsterdam", *Journal of Clinical Epidemiology*, Vol. 57, No. 2, S. 187–194.
- Bogner, H. R., Morales, K. H., Post, E. P. & Bruce, M. L. (2007) "Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT)", *Diabetes care*, Vol. 30, No. 12, S. 3005–3010.
- Bresser, J. de, Tiehuis, A. M., van den Berg, E., Reijmer, Y. D., Jongen, C., Kappelle, L. J., Mali, W. P., Viergever, M. A. & Biessels, G. J. (2010) "Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes", *Diabetes care*, Vol. 33, No. 6, S. 1309–1314.
- Bretschneider, J., Kuhnert, R. & Hapke, U. (2017) "Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland", Journal of Health Monitoring 2(3), S. 81–88.
- Brown, R. (1828) "XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies", *The Philosophical Magazine*, Vol. 4, No. 21, S. 161–173.
- Brown, S. S., Rutland, J. W., Verma, G., Feldman, R. E., Schneider, M., Delman, B. N., Murrough, J. M. & Balchandani, P. (2020) "Ultra-High-Resolution Imaging of Amygdala Subnuclei Structural Connectivity in Major Depressive Disorder", *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, Vol. 5, No. 2, S. 184–193.
- Brüne, M., Linnenkamp, U., Andrich, S., Jaffan-Kolb, L., Claessen, H., Dintsios, C.-M., Schmitz-Losem, I., Kruse, J., Chernyak, N., Hiligsmann, M., Hermanns, N. & Icks, A. (2021) "Health Care Use and Costs in Individuals With Diabetes With and Without Comorbid Depression in Germany: Results of the Cross-sectional DiaDec Study", *Diabetes Care*, Vol. 44, No. 2, S. 407–415.

- Carmichael, S. T. & Price, J. L. (1996) "Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys", *The Journal of comparative neurology*, Vol. 371, No. 2, S. 179–207.
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Zilles, K. & Amunts, K. (2013) "Microstructural grey matter parcellation and its relevance for connectome analyses", *NeuroImage*, Vol. 80, S. 18–26.
- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schütz, H., Mühleisen, T. W., Gras, V., Eickhoff, S. B., Romanzetti, S., Stöcker, T., Stirnberg, R., Kirlangic, M. E., Minnerop, M., Pieperhoff, P., Mödder, U., Das, S., Evans, A. C., Jöckel, K.-H., Erbel, R., Cichon, S., Nöthen, M. M., Sturma, D., Bauer, A., Jon Shah, N., Zilles, K. & Amunts, K. (2014) "Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS", *Frontiers in aging neuroscience*, Vol. 6, S. 149.
- Ceretta, L. B., Réus, G. Z., Abelaira, H. M., Jornada, L. K., Schwalm, M. T., Hoepers, N. J., Tomazzi, C. D., Gulbis, K. G., Ceretta, R. A. & Quevedo, J. (2012) "Increased prevalence of mood disorders and suicidal ideation in type 2 diabetic patients", *Acta diabetologica*, 49 Suppl 1, S227-34.
- Charlton, R. A., Lamar, M., Zhang, A., Yang, S., Ajilore, O. & Kumar, A. (2014) "Whitematter tract integrity in late-life depression: associations with severity and cognition", *Psychological medicine*, Vol. 44, No. 7, S. 1427–1437.
- Colic, L., Düring, F. von, Denzel, D., Demenescu, L. R., Lord, A. R., Martens, L., Lison, S., Frommer, J., Vogel, M., Kaufmann, J., Speck, O., Li, M. & Walter, M. (2019) "Rostral Anterior Cingulate Glutamine/Glutamate Disbalance in Major Depressive Disorder Depends on Symptom Severity", *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, Vol. 4, No. 12, S. 1049–1058.
- Connolly, C. G., Wu, J., Ho, T. C., Hoeft, F., Wolkowitz, O., Eisendrath, S., Frank, G., Hendren, R., Max, J. E., Paulus, M. P., Tapert, S. F., Banerjee, D., Simmons, A. N. & Yang, T. T. (2013) "Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents", *Biological psychiatry*, Vol. 74, No. 12, S. 898–907.
- Cromheeke, S. & Mueller, S. C. (2014) "Probing emotional influences on cognitive control: an ALE meta-analysis of cognition emotion interactions", *Brain structure & function*, Vol. 219, No. 3, S. 995–1008.
- Crowell, A. L., Riva-Posse, P., Garlow, S. J. & Mayberg, H. S. (2014) "Toward an Understanding of the Neural Circuitry of Major Depressive Disorder Through the Clinical Response to Deep Brain Stimulation of Different Anatomical Targets", *Current Behavioral Neuroscience Reports*, Vol. 1, No. 2, S. 55–63.
- Crowell, A. L., Riva-Posse, P., Holtzheimer, P. E., Garlow, S. J., Kelley, M. E., Gross, R. E., Denison, L., Quinn, S. & Mayberg, H. S. (2019) "Long-Term Outcomes of Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression", *The American journal of psychiatry*, Vol. 176, No. 11, S. 949–956.
- Cullen, K. R., Gee, D. G., Klimes-Dougan, B., Gabbay, V., Hulvershorn, L., Mueller, B. A., Camchong, J., Bell, C. J., Houri, A., Kumra, S., Lim, K. O., Castellanos, F. X. & Milham, M. P. (2009) "A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression", *Neuroscience letters*, Vol. 460, No. 3, S. 227–231.
- Cummings, J. L. (1993) "Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior", Archives of Neurology, Vol. 50, No. 8, S. 873–880.
- Dalby, R. B., Frandsen, J., Chakravarty, M. M., Ahdidan, J., Sørensen, L., Rosenberg, R., Videbech, P. & Ostergaard, L. (2010) "Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression", *Psychiatry research*, Vol. 184, No. 1, S. 38–48.

- Dell'Acqua, F., Lacerda, L., Catani, M. & Simmons, A. (2014) "Anisotropic Power Maps: A diffusion contrast to reveal low anisotropy tissues from HARDI data.", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, Vol. 2014, Volume 22, Page 6396.
- Dell'Acqua, F. & Tournier, J.-D. (2019) "Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why?", *NMR in Biomedicine*, Vol. 32, No. 4.
- den Heijer, T., Vermeer, S. E., van Dijk, E. J., Prins, N. D., Koudstaal, P. J., Hofman, A. & Breteler, M. M. B. (2003) "Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI", *Diabetologia*, Vol. 46, No. 12, S. 1604–1610 [Online]. DOI: 10.1007/s00125-003-1235-0.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2017) "S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung, 2. Auflage".
- Dillon, D. G., Gonenc, A., Belleau, E. & Pizzagalli, D. A. (2018) "Depression is associated with dimensional and categorical effects on white matter pathways", *Depression and anxiety*, Vol. 35, No. 5, S. 440–447.
- Ebmeier, K. P., Donaghey, C. & Steele, J. D. (2006) "Recent developments and current controversies in depression", *The Lancet*, Vol. 367, No. 9505, S. 153–167.
- Egede, L. E. & Zheng, D. (2003) "Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes", *Diabetes care*, Vol. 26, No. 1, S. 104–111.
- Erbel, R., Eisele, L., Moebus, S., Dragano, N., Möhlenkamp, S., Bauer, M., Kälsch, H.
 & Jöckel, K.-H. (2012) ",Die Heinz Nixdorf Recall Studie", *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, Vol. 55, 6-7, S. 809–815.
- Ernst, J., Hock, A., Henning, A., Seifritz, E., Boeker, H. & Grimm, S. (2017) "Increased pregenual anterior cingulate glucose and lactate concentrations in major depressive disorder", *Molecular psychiatry*, Vol. 22, No. 1, S. 113–119.
- Falvey, C. M., Rosano, C., Simonsick, E. M., Harris, T., Strotmeyer, E. S., Satterfield, S. & Yaffe, K. (2013) "Macro- and Microstructural Magnetic Resonance Imaging Indices Associated With Diabetes Among Community-Dwelling Older Adults", *Diabetes care*, Vol. 36, No. 3, S. 677–682 [Online]. DOI: 10.2337/dc12-0814.
- Filippi, M., Cercignani, M., Inglese, M., Horsfield, M. A. & Comi, G. (2001) "Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis", *Neurology*, Vol. 56, No. 3, S. 304–311.
- Frank, L. R. (2001) "Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 45, No. 6, S. 935–939.
- Frank, L. R. (2002) ",Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusionweighted MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 47, No. 6, S. 1083–1099.
- Freedman, L. J., Insel, T. R. & Smith, Y. (2000) "Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey", *The Journal of comparative neurology*, Vol. 421, No. 2, S. 172–188.
- Fuchs, S., Henschke, C., Blümel, M. & Busse, R. (2014) "Disease Management Programs for Type 2 Diabetes in Germany", *Deutsches Aerzteblatt Online*.
- Ghashghaei, H. T., Hilgetag, C. C. & Barbas, H. (2007) "Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala", *NeuroImage*, Vol. 34, No. 3, S. 905–923.
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R. & Descoteaux, M. (2014) "Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases", *NeuroImage*, Vol. 98, S. 266–278.
- Golden, S. (2007) "A Review of the Evidence for a Neuroendocrine Link Between Stress, Depression and Diabetes Mellitus", *Current Diabetes Reviews*, Vol. 3, No. 4, S. 252–259.

- Golden, S. H., Lazo, M., Carnethon, M., Bertoni, A. G., Schreiner, P. J., Roux, A. V. D., Lee, H. B. & Lyketsos, C. (2008) "Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, Vol. 299, No. 23, S. 2751–2759.
- Gouw, A. A., van der Flier, W. M., Fazekas, F., van Straaten, E. C. W., Pantoni, L., Poggesi, A., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wahlund, L. O., Waldemar, G., Schmidt, R., Scheltens, P. & Barkhof, F. (2008) "Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study", *Stroke*, Vol. 39, No. 5, S. 1414–1420.
- Griffanti, L., Zamboni, G., Khan, A., Li, L., Bonifacio, G., Sundaresan, V., Schulz, U. G., Kuker, W., Battaglini, M., Rothwell, P. M. & Jenkinson, M. (2016) "BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm): A new tool for automated segmentation of white matter hyperintensities", *NeuroImage*, Vol. 141, S. 191–205.
- Groot, M. d., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. (2001) "Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis", *Psychosomatic Medicine*, Vol. 63, No. 4, S. 619–630.
- Guinjoan, S. M., Mayberg, H. S., Costanzo, E. Y., Fahrer, R. D., Tenca, E., Antico, J., Cerquetti, D., Smyth, E., Leiguarda, R. C. & Nemeroff, C. B. (2010) "Asymmetrical Contribution of Brain Structures to Treatment-Resistant Depression As Illustrated by Effects of Right Subgenual Cingulum Stimulation", *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, Vol. 22, No. 3, S. 265–277.
- Haber, S. N., Fudge, J. L. & McFarland, N. R. (2000) "Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum", *Journal of Neuroscience*, Vol. 20, No. 6, S. 2369–2382.
- Hamidi, M., Drevets, W. C. & Price, J. L. (2004) "Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes", *Biological psychiatry*, Vol. 55, No. 6, S. 563–569.
- Hanninen, J. A., Takala, J. K. & Keinanen-Kiukaanniemi, S. M. (1999) "Depression in subjects with type 2 diabetes. Predictive factors and relation to quality of life", *Diabetes Care*, Vol. 22, No. 6, S. 997–998.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993) *Allgemeine Depressionsskala: ADS* [Online], Weinheim Beltz-Test-GmbH. Verfügbar unter https://scholar.google.com/citations? user=ses8c3maaaaj&hl=de&oi=sra.
- Havenon, A. de, Majersik, J. J., Tirschwell, D. L., McNally, J. S., Stoddard, G. & Rost, N. S. (2019) "Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics", *Neurology*, Vol. 92, No. 11, e1168-e1175.
- Heidemann, C., Du, Y., Paprott, R., Haftenberger, M., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. (2016) "Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011", *Diabetic Medicine*, Vol. 33, No. 10, S. 1406–1414.
- Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. (2011) "Diabetes mellitus in Deutschland", *GBE kompakt 2(3)* [Online]. Verfügbar unter www.rki.de/gbe-kompakt.
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. (2013) "Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus", *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, Vol. 56, 5-6, S. 668–677.
- Heidemann, C., Kuhnert, R., Born, S. & Scheidt-Nave, C. (2017) "12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland", *Journal of Health Monitoring 2(1)*, S. 48–56.

- Heidemann, C., Scheidt-Nave, C., Beyer, A.-K., Baumert, J., Thamm, R., Maier, B., Neuhauser, H., Fuchs, J., Kuhnert, R. & Hapke, U. (2021) Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS.
- Henze, N. (2013) "Zentraler Grenzwertsatz", in *Stochastik für Einsteiger*, Springer Spektrum, Wiesbaden, S. 221–232.
- Herder, C., Fürstos, J.-F., Nowotny, B., Begun, A., Strassburger, K., Müssig, K.,
 Szendroedi, J., Icks, A. & Roden, M. (2017) "Associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes", *Brain, behavior, and immunity*, Vol. 61, S. 137–145.

Herold, G. (2021) Innere Medizin, Köln, Gerd Herold.

- Holtzheimer, P. E. (2012) "Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression", *Archives of General Psychiatry*, Vol. 69, No. 2, S. 150.
- Hoogenboom, W. S., Marder, T. J., Flores, V. L., Huisman, S., Eaton, H. P., Schneiderman, J. S., Bolo, N. R., Simonson, D. C., Jacobson, A. M., Kubicki, M., Shenton, M. E. & Musen, G. (2014) "Cerebral white matter integrity and restingstate functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes", *Diabetes*, Vol. 63, No. 2, S. 728–738.
- Horn, D. I., Yu, C., Steiner, J., Buchmann, J., Kaufmann, J., Osoba, A., Eckert, U., Zierhut, K. C., Schiltz, K., He, H., Biswal, B., Bogerts, B. & Walter, M. (2010) "Glutamatergic and Resting-State Functional Connectivity Correlates of Severity in Major Depression – The Role of Pregenual Anterior Cingulate Cortex and Anterior Insula", *Frontiers in Systems Neuroscience*, Vol. 4.
- Hoscheidt, S. M., Kellawan, J. M., Berman, S. E., Rivera-Rivera, L. A., Krause, R. A., Oh, J. M., Beeri, M. S., Rowley, H. A., Wieben, O., Carlsson, C. M., Asthana, S., Johnson, S. C., Schrage, W. G. & Bendlin, B. B. (2017) "Insulin resistance is associated with lower arterial blood flow and reduced cortical perfusion in cognitively asymptomatic middle-aged adults", *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 37, No. 6, S. 2249–2261.
- Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., Jiang, H., Li, X., Reich, D. S., Calabresi, P. A., Pekar, J. J., van Zijl, P. C. M. & Mori, S. (2008) "Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification", *NeuroImage*, Vol. 39, No. 1, S. 336–347.
- IBM Corp. (2017) *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0.* [Computerprogramm].
- Icks, A., Wittgens, C., Haastert, B., Jöckel, K.-H., Engel, M., Erbel, R., Andrich, S., Kruse, J., Kulzer, B., Hermanns, N., Herder, C., Moebus, S., Stang, A. & Kowall, B. (2021) "High Depressive Symptoms in Previously Undetected Diabetes – 10-Year Follow-Up Results of the Heinz Nixdorf Recall Study", *Clinical Epidemiology*, Volume 13, S. 429–438.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. (2002) "Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images", *NeuroImage*, Vol. 17, No. 2, S. 825–841.
- Jenkinson, M. & Smith, S. (2001) "A global optimisation method for robust affine registration of brainimages", *Medical image analysis*.
- Jeurissen, B., Descoteaux, M., Mori, S. & Leemans, A. (2019) "Diffusion MRI fiber tractography of the brain", *NMR in Biomedicine*, Vol. 32, No. 4.

- Jeurissen, B., Leemans, A., Jones, D. K., Tournier, J.-D. & Sijbers, J. (2011) "Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution", *Human Brain Mapping*, Vol. 32, No. 3, S. 461–479.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K. & Sijbers, J. (2013) "Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging", *Human Brain Mapping*, Vol. 34, No. 11, S. 2747–2766.
- Jeurissen, B., Tournier, J. D., Dhollander, T., Connelly, A. & Sijbers, J. (2014) "Multitissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data", *NeuroImage*, Vol. 103 [Online]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.061.
- Jones, D. K. (2008) "Studying connections in the living human brain with diffusion MRI", *Cortex*, Vol. 44, No. 8, S. 936–952.
- Jones, D. K., Knösche, T. R. & Turner, R. (2013) "White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI", *NeuroImage*, Vol. 73, S. 239–254.
- Jongen, C., van der Grond, J., Kappelle, L. J., Biessels, G. J., Viergever, M. A. & Pluim, J. P. W. (2007) "Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus", *Diabetologia*, Vol. 50, No. 7, S. 1509–1516.
- Joseph, J. J. & Golden, S. H. (2017) "Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1391, No. 1, S. 20–34.
- Jung, K., Eickhoff, S. B. & Popovych, O. V. (2021) "Tractography density affects wholebrain structural architecture and resting-state dynamical modeling", *NeuroImage*, Vol. 237, S. 118176.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M. & Bullock, R. (2004) "DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia", *International journal of geriatric psychiatry*, Vol. 19, No. 2, S. 136–143.
- Káplár, M., Paragh, G., Erdei, A., Csongrádi, E., Varga, E., Garai, I., Szabados, L., Galuska, L. & Varga, J. (2009) "Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients", *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Vol. 50, No. 12, S. 1993–1998.
- Katon, W. J., Russo, J. E., Heckbert, S. R., Lin, E. H., Ciechanowski, P., Ludman, E., Young, B. & Korff, M. von (2010) "The relationship between changes in depression symptoms and changes in health risk behaviors in patients with diabetes", *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 25, No. 5, S. 466–475.
- Katon, W. J., Rutter, C., Simon, G., Lin, E. H., Ludman, E., Ciechanowski, P., Kinder, L., Young, B. & Korff, M. von (2005) "The Association of Comorbid Depression With Mortality in Patients With Type 2 Diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 28, No. 11, S. 2668–2672.
- Kennedy, S. H., Giacobbe, P., Rizvi, S. J., Placenza, F. M., Nishikawa, Y., Mayberg, H. S. & Lozano, A. M. (2011) "Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up After 3 to 6 Years", *American Journal of Psychiatry*, Vol. 168, No. 5, S. 502–510.
- Konopleva, L., Il'yasov, K. A., Teo, S. J., Coenen, V. A., Kaller, C. P. & Reisert, M. (2021) "Robust intra-individual estimation of structural connectivity by Principal Component Analysis", *NeuroImage*, Vol. 226, S. 117483.
- Köster, I., Schubert, I. & Huppertz, E. (2012) "Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000–2009", DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, Vol. 137, No. 19, S. 1013–1016.

- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007) "Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben", *Der Nervenarzt*, Vol. 78, No. 6, S. 651–656.
- Leeuw, F.-E. de (2001) "Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Vol. 70, No. 1, S. 9–14.
- Leeuwis, A. E., Weaver, N. A., Biesbroek, J. M., Exalto, L. G., Kuijf, H. J., Hooghiemstra, A. M., Prins, N. D., Scheltens, P., Barkhof, F., van der Flier, W. M. & Biessels, G. J. (2019) "Impact of white matter hyperintensity location on depressive symptoms in memory-clinic patients: a lesion-symptom mapping study", *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, Vol. 44, No. 4, E1-E10.
- Lipp, I., Parker, G. D., Tallantyre, E. C., Goodall, A., Grama, S., Patitucci, E., Heveron, P., Tomassini, V. & Jones, D. K. (2019) "Tractography in the presence of multiple sclerosis lesions", *NeuroImage*, S. 116471.
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A. & Yücel, M. (2009) "Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies", *Journal of Affective Disorders*, Vol. 117, 1-2, S. 1–17.
- Lozano, A. M., Giacobbe, P., Hamani, C., Rizvi, S. J., Kennedy, S. H., Kolivakis, T. T., Debonnel, G., Sadikot, A. F., Lam, R. W., Howard, A. K., Ilcewicz-Klimek, M., Honey, C. R. & Mayberg, H. S. (2012) "A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression", *Journal of Neurosurgery*, Vol. 116, No. 2, S. 315–322.
- Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C. & Kennedy, S. H. (2008) "Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression", *Biological psychiatry*, Vol. 64, No. 6, S. 461–467.
- Lucatelli, P., Montisci, R., Sanfilippo, R., Sacconi, B., Suri, J. S., Catalano, C. & Saba, L. (2016) "Is there an association between leukoaraiosis volume and diabetes?", *Journal of neuroradiology = Journal de neuroradiologie*, Vol. 43, No. 4, S. 273–279.
- Lustman, P. J., Anderson, R. J., Freedland, K. E., Groot, M. d., Carney, R. M. & Clouse, R. E. (2000) "Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature", *Diabetes care*, Vol. 23, No. 7, S. 934–942 [Online]. DOI: 10.2337/diacare.23.7.934.
- Manschot, S. M., Brands, A. M. A., van der Grond, J., Kessels, R. P. C., Algra, A., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. (2006) "Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes", *Diabetes*, Vol. 55, No. 4, S. 1106–1113.
- Mark Jenkinson, Mickael Pechaud & Stephen Smith (2005) "BET2 MR-Based Estimation of Brain, Skull and Scalp Surfaces".
- Mayberg, H. S. (1997) "Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression", *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, Vol. 9, No. 3, S. 471– 481 [Online]. DOI: 10.1176/jnp.9.3.471.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L. & Fox, P. T. (1999) "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness", *The American journal of psychiatry*, Vol. 156, No. 5, S. 675–682.
- McIntosh, A. M., Bastin, M. E., Luciano, M., Maniega, S. M., Del C Valdés Hernández, M., Royle, N. A., Hall, J., Murray, C., Lawrie, S. M., Starr, J. M., Wardlaw, J. M. & Deary, I. J. (2013) "Neuroticism, depressive symptoms and white-matter integrity in the Lothian Birth Cohort 1936", *Psychological medicine*, Vol. 43, No. 6, S. 1197– 1206.

- Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Kühl, K.-P., Kupsch, A., Kühn, A.
 A. & Bajbouj, M. (2013) "Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression", *Experimental Neurology*, Vol. 249, S. 160–168.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S. & Golden, S. H. (2008) "Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis", *Diabetes care*, Vol. 31, No. 12, S. 2383–2390.
- Mori, S., Wakana, S., van Zijl, P. C. M. & Nagae-Poetscher, L. M. (2005) "MRI Atlas of Human White Matter".
- Murray, A. D., Staff, R. T., Shenkin, S. D., Deary, I. J., Starr, J. M. & Whalley, L. J. (2005) "Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people", *Radiology*, Vol. 237, No. 1, S. 251–257.
- Nathan, D. M. (1993) "Long-Term Complications of Diabetes Mellitus", *The New England journal of medicine* [Online]. DOI: 10.1056/NEJM199306103282306.
- Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E. & Landgraf, R. (2021) "Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020", *Der Diabetologe*, Vol. 17, No. 4, S. 404–410 [Online]. DOI: 10.1007/s11428-021-00763-7.
- Niida, R., Yamagata, B., Matsuda, H., Niida, A., Uechi, A., Kito, S. & Mimura, M. (2019) "Regional brain volume reductions in major depressive disorder and bipolar disorder: An analysis by voxel-based morphometry", *International journal of geriatric psychiatry*, Vol. 34, No. 1, S. 186–192.
- Novak, V., Last, D., Alsop, D. C., Abduljalil, A. M., Hu, K., Lepicovsky, L., Cavallerano, J. & Lipsitz, L. A. (2006) "Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 29, No. 7, S. 1529– 1534.
- Ogama, N., Sakurai, T., Kawashima, S., Tanikawa, T., Tokuda, H., Satake, S., Miura, H., Shimizu, A., Kokubo, M., Niida, S., Toba, K., Umegaki, H. & Kuzuya, M. (2018) "Postprandial Hyperglycemia Is Associated With White Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus", *Frontiers in aging neuroscience*, Vol. 10, S. 273.
- Olino, T. M., Yu, L., Klein, D. N., Rohde, P., Seeley, J. R., Pilkonis, P. A. & Lewinsohn, P. M. (2012) "Measuring depression using item response theory: an examination of three measures of depressive symptomatology", *International journal of methods in psychiatric research*, Vol. 21, No. 1, S. 76–85.
- Ongür, D. & Price, J. L. (2000) "The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans", *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, Vol. 10, No. 3, S. 206–219 [Online]. DOI: 10.1093/cercor/10.3.206.
- Palomero-Gallagher, N., Eickhoff, S. B., Hoffstaedter, F., Schleicher, A., Mohlberg, H., Vogt, B. A., Amunts, K. & Zilles, K. (2015) "Functional organization of human subgenual cortical areas: Relationship between architectonical segregation and connectional heterogeneity", *NeuroImage*, Vol. 115, S. 177–190.
- Palomero-Gallagher, N., Hoffstaedter, F., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Amunts, K. & Zilles, K. (2018) "Human Pregenual Anterior Cingulate Cortex: Structural, Functional, and Connectional Heterogeneity", *Cerebral cortex (New York, N.Y. :* 1991).
- Palomero-Gallagher, N., Mohlberg, H., Zilles, K. & Vogt, B. (2008) "Cytology and receptor architecture of human anterior cingulate cortex", *The Journal of comparative neurology*, Vol. 508, No. 6, S. 906–926.
- Parker, G. J., Haroon, H. A. & Wheeler-Kingshott, C. A. (2003) "A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICo) using a structural

interpretation of MRI diffusion measurements", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 18, No. 2, S. 242–254.

- Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L. R., Virta, A. & Basser, P. (2001) "Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture", *NeuroImage*, Vol. 13, 6 Pt 1, S. 1174–1185 [Online]. DOI: 10.1006/nimg.2001.0765.
- Pivonello, R., Isidori, A. M., Martino, M. C. de, Newell-Price, J., Biller, B. M. K. & Colao, A. (2016) "Complications of Cushing's syndrome: state of the art", *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol. 4, No. 7, S. 611–629.
- Polsky, D., Doshi, J. A., Marcus, S., Oslin, D., Rothbard, A., Thomas, N. & Thompson, C. L. (2005) "Long-term Risk for Depressive Symptoms After a Medical Diagnosis", *Archives of Internal Medicine*, Vol. 165, No. 11, S. 1260.
- Prestele, S., Aldenhoff, J. & Reiff, J. (2003) "Die HPA-Achse als mögliches Bindeglied zwischen Depression, Diabetes mellitus und kognitiven Störungen", *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, Vol. 71, No. 1, S. 24–36.
- Puigdemont, D., Pérez-Egea, R., Portella, M. J., Molet, J., Diego-Adeliño, J. de, Gironell, A., Radua, J., Gómez-Anson, B., Rodríguez, R., Serra, M., Quintana, C. de, Artigas, F., Álvarez, E. & Pérez, V. (2012) "Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression", *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol. 15, No. 01, S. 121–133.
- Radloff, L. S. (1977) "The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population".
- Ramasubbu, R., Anderson, S., Haffenden, A., Chavda, S. & Kiss, Z. (2013) "Doubleblind optimization of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatmentresistant depression: a pilot study", *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, Vol. 38, No. 5, S. 325–332.
- Reijmer, Y. D., Brundel, M., Bresser, J. de, Kappelle, L. J., Leemans, A. & Biessels, G. J. (2013) "Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: a diffusion tensor imaging study", *Diabetes care*, Vol. 36, No. 1, S. 137–144.
- Riva-Posse, P., Choi, K. S., Holtzheimer, P. E., Crowell, A. L., Garlow, S. J., Rajendra, J. K., McIntyre, C. C., Gross, R. E. & Mayberg, H. S. (2018) "A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression", *Molecular psychiatry*, Vol. 23, No. 4, S. 843–849.
- Riva-Posse, P., Choi, K. S., Holtzheimer, P. E., McIntyre, C. C., Gross, R. E., Chaturvedi, A., Crowell, A. L., Garlow, S. J., Rajendra, J. K. & Mayberg, H. S. (2014) "Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression", *Biological psychiatry*, Vol. 76, No. 12, S. 963–969.
- Riva-Posse, P., Holtzheimer, P. E. & Mayberg, H. S. (2019) "Cingulate-mediated depressive symptoms in neurologic disease and therapeutics", in *Cingulate Cortex,* Elsevier, S. 371–379.
- Rodríguez-Cano, E., Sarró, S., Monté, G. C., Maristany, T., Salvador, R., McKenna, P. J. & Pomarol-Clotet, E. (2014) "Evidence for structural and functional abnormality in the subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder", *Psychological medicine*, Vol. 44, No. 15, S. 3263–3273.
- Rolls, E. T. (2019) "The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory", *Brain Structure and Function*, Vol. 224, No. 9, S. 3001–3018 [Online]. DOI: 10.1007/s00429-019-01945-2.

- Rolls, E. T., Cheng, W., Gong, W., Qiu, J., Zhou, C., Zhang, J., Lv, W., Ruan, H., Wei, D., Cheng, K., Meng, J., Xie, P. & Feng, J. (2019) "Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Depression and in Health", *Cerebral cortex (New York, N.Y.*: 1991), Vol. 29, No. 8, S. 3617–3630.
- Roy, B., Ehlert, L., Mullur, R., Freeby, M. J., Woo, M. A., Kumar, R. & Choi, S. (2020) "Regional Brain Gray Matter Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *Scientific reports*, Vol. 10, No. 1, S. 9925.
- Rutland, JW, Brown, S, Verma, G, Feldman, RE, Sharma, H, Markowitz, M, Schneider, M, Delman, BN, Murrough, J & Balchandani, P (Hg.) (2019) *Hippocampal subfield-specific connectivity findings in major depressive disorder: A 7 Tesla diffusion MRI study.*
- Saczynski, J. S., Siggurdsson, S., Jonsson, P. V., Eiriksdottir, G., Olafsdottir, E.,
 Kjartansson, O., Harris, T. B., van Buchem, M. A., Gudnason, V. & Launer, L. J.
 (2009) "Glycemic Status and Brain Injury in Older Individuals: The Age
 Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study", *Diabetes care*, Vol. 32, No. 9,
 S. 1608–1613.
- Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J., Jöckel, K.-H. & Erbel, R. (2002) "Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middleaged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle", *American heart journal*, Vol. 144, No. 2, S. 212–218.
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förschler, A., Berthele, A., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V. J., Zimmer, C., Hemmer, B. & Mühlau, M. (2012) "An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis", *NeuroImage*, Vol. 59, No. 4, S. 3774–3783.
- Schmidt, R., Launer, L. J., Nilsson, L.-G., Pajak, A., Sans, S., Berger, K., Breteler, M. M., Ridder, M. de, Dufouil, C., Fuhrer, R., Giampaoli, S. & Hofman, A. (2004) "Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study", *Diabetes*, Vol. 53, No. 3, S. 687–692.
- Semenkovich, K., Brown, M. E., Svrakic, D. M. & Lustman, P. J. (2015) "Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment", *Drugs*, Vol. 75, No. 6, S. 577–587.
- Smith, R., Raffelt, D., Tournier, J. & Connelly, A. (2022) "Quantitative streamlines tractography: methods and inter-subject normalisation", *Aperture Neuro*, Vol. 2, S. 1–23.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. (2012) "Anatomicallyconstrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information", *NeuroImage*, Vol. 62, No. 3, S. 1924– 1938.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. (2013) "SIFT: Sphericaldeconvolution informed filtering of tractograms", *NeuroImage*, Vol. 67, S. 298–312.
- Smith, S. M. (2002) "Fast robust automated brain extraction", *Human brain mapping*, Vol. 17, No. 3, S. 143–155.
- Stuart, M. J. & Baune, B. T. (2012) "Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 36, No. 1, S. 658–676.
- Tamura, Y. & Araki, A. (2015) "Diabetes mellitus and white matter hyperintensity", *Geriatrics & gerontology international*, 15 Suppl 1, S. 34–42.

- Tan, X., Fang, P., An, J., Lin, H., Liang, Y., Shen, W., Leng, X., Zhang, C., Zheng, Y. & Qiu, S. (2016) ",Micro-structural white matter abnormalities in type 2 diabetic patients: a DTI study using TBSS analysis", *Neuroradiology*, Vol. 58, No. 12, S. 1209–1216 [Online]. DOI: 10.1007/s00234-016-1752-4.
- Taylor, W. D., MacFall, J. R., Provenzale, J. M., Payne, M. E., McQuoid, D. R., Steffens, D. C. & Krishnan, K. R. R. (2003) "Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors", AJR. American journal of roentgenology, Vol. 181, No. 2, S. 571–576.
- Taylor, W. D., Zhao, Z., Ashley-Koch, A., Payne, M. E., Steffens, D. C., Krishnan, R. R., Hauser, E. & MacFall, J. R. (2013) "Fiber tract-specific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype", Human brain mapping, Vol. 34, No. 2, S. 295–303.
- Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. (2007) "Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution", *NeuroImage*, Vol. 35, No. 4, S. 1459–1472.
- Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. (2012) "MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions", *International Journal of Imaging Systems and Technology*, Vol. 22, No. 1, S. 53–66.
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D. G. & Connelly, A. (2004) "Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution", *NeuroImage*, Vol. 23, No. 3, S. 1176–1185.
- Tournier, J.-D., Mori, S. & Leemans, A. (2011) "Diffusion tensor imaging and beyond", Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 65, No. 6, S. 1532–1556 [Online]. DOI: 10.1002/mrm.22924.
- Tournier, J.-D., Smith, R. E., Raffelt, D. A., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., Christiaens, D., Jeurissen, B., Yeh, C.-H. & Connelly, A. (2019) "MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation".
- Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M. R., Makris, N., Belliveau, J. W. & van Wedeen, J. (2002) "High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 48, No. 4, S. 577–582 [Online]. DOI: 10.1002/mrm.10268.
- Tudorascu, D. L., Rosano, C., Venkatraman, V. K., MacCloud, R. L., Harris, T., Yaffe, K., Newman, A. B. & Aizenstein, H. J. (2014) "Multimodal MRI markers support a model of small vessel ischemia for depressive symptoms in very old adults", *Psychiatry research*, Vol. 224, No. 2, S. 73–80.
- van Harten, B., Oosterman, J. M., van Loon, B.-J. P., Scheltens, P. & Weinstein, H. C. (2007) "Brain Lesions on MRI in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *European Neurology*, Vol. 57, No. 2, S. 70–74.
- Vogt, B. A. (1993) "Structural Organization of Cingulate Cortex: Areas, Neurons, and Somatodendritic Transmitter Receptors", in Vogt, B. A. & Gabriel, M. (Hg.) Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook, Boston, MA, s.l., Birkhäuser Boston, S. 19–70.
- Vogt, B. A. (2019a) "Cingulate cortex in the three limbic subsystems", in *Cingulate Cortex,* Elsevier, S. 39–51.
- Vogt, B. A. (2019b) "The cingulate cortex in neurologic diseases: History, Structure, Overview", in *Cingulate Cortex,* Elsevier, S. 3–21.
- Vogt, B. A., VOGT, L. J. & HOF, P. R. (2004) "Cingulate Gyrus", in *The Human Nervous System*, Elsevier, S. 915–949.

- Wagner, G., Icks, A., Redaelli, M., Albers, B. & Abholz, H.-H. (2014) "Assoziation von Diabetes Typ 2 und Depressivität", *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, Vol. 139, No. 8, S. 369–374.
- Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L., Hua, K., Zhang, J., Jiang, H., Dubey, P., Blitz, A., van Zijl, P. & Mori, S. (2007) "Reproducibility of Quantitative Tractography Methods Applied toCerebral White Matter", *NeuroImage*.
- Walter, M., Henning, A., Grimm, S., Schulte, R. F., Beck, J., Dydak, U., Schnepf, B., Boeker, H., Boesiger, P. & Northoff, G. (2009) "The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression", *Archives of general psychiatry*, Vol. 66, No. 5, S. 478–486.
- Wassenaar, T. M., Yaffe, K., van der Werf, Y. D. & Sexton, C. E. (2019) "Associations between modifiable risk factors and white matter of the aging brain: insights from diffusion tensor imaging studies", *Neurobiology of aging*, Vol. 80, S. 56–70.
- Wells, W. M., Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S. & Kikinis, R. (1996) "Multi-modal volume registration by maximization of mutual information", *Medical image analysis*, Vol. 1, No. 1, S. 35–51.
- World Health Organization (1993) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research* [Online], Geneva, World Health Organization. Verfügbar unter http://site.ebrary.com/lib/academiccompletetitles/ home.action.
- Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T. & Davies, M. J. (2016) "Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective", *Postgraduate Medical Journal*, Vol. 92, No. 1084, S. 63–69.
- Zhang, A., Ajilore, O., Zhan, L., Gadelkarim, J., Korthauer, L., Yang, S., Leow, A. & Kumar, A. (2013) ",White matter tract integrity of anterior limb of internal capsule in major depression and type 2 diabetes", *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, Vol. 38, No. 8, S. 1451–1459.
- Zhang, A., Leow, A., Ajilore, O., Lamar, M., Yang, S., Joseph, J., Medina, J., Zhan, L. & Kumar, A. (2012) "Quantitative tract-specific measures of uncinate and cingulum in major depression using diffusion tensor imaging", *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, Vol. 37, No. 4, S. 959–967.
- Zhang, F., Daducci, A., He, Y., Schiavi, S., Seguin, C., Smith, R. E., Yeh, C.-H., Zhao, T. & O'Donnell, L. J. (2022) "Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review", *NeuroImage*, Vol. 249, S. 118870.
- Zhang, Q., Xiao, Y., Lin, L. & Wu, J. (2018) "Diffusion spectrum imaging in white matter microstructure in subjects with type 2 diabetes", *PloS one*, Vol. 13, No. 11, e0203271.
- Zhuang, F.-J., Chen, Y., He, W.-B. & Cai, Z.-Y. (2018) "Prevalence of white matter hyperintensities increases with age", *Neural Regeneration Research*, Vol. 13, No. 12, S. 2141–2146 [Online]. DOI: 10.4103/1673-5374.241465.
- Zhuang, Q.-S., Shen, L. & Ji, H.-F. (2017) "Quantitative assessment of the bidirectional relationships between diabetes and depression", *Oncotarget*, Vol. 8, No. 14, S. 23389–23400.

Danksagung

Ein großes Dankeschön geht an Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers für die Bereitstellung des Promotionsthemas. Die Zeit als Doktorandin war durch ihre umfassende Betreuung, ihre kritischen und konstruktiven Hinweise sowie ihre innovativen Ansätze sehr lehrreich und prägend. Ihre Fähigkeiten als Wissenschaftlerin und Mentorin haben mich stets beeindruckt und ich bin unendlich dankbar für die Begleitung während meiner Studienund Promotionszeit.

Prof. Dr. Dr. Andrea Icks danke ich sehr für die zahlreichen Anregungen und lehrreichen Diskussionen, welche mir insbesondere die statistische Umsetzung dieser Arbeit ermöglichten und die Komplexität der bidirektionalen Beziehung zwischen T2DM und Depressionen verdeutlichten.

Die vorliegende Arbeit wäre ebenfalls nicht ohne die Unterstützung von Priv.-Doz. Dr. Christiane Jockwitz möglich gewesen. Mit einem stets offenen Ohr und viel Geduld begleitete sie mich über die gesamte Promotionsphase. Ihre Kompetenz sowie tatkräftige Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank für Alles!

Ein großes Dankeschön geht auch an Dr. Jan Schreiber, der mich von Beginn an für die Welt des *Neuroimagings* begeistert hat. Für die unglaublich spannenden Einblicke und zahlreichen lehreichen Gesprächen bin ich außerordentlich dankbar.

Prof. Dr. Nicola Palomero-Gallagher danke ich für die Bereitstellung und Beratung bezüglich der rezeptor- und zytoarchitektonischen Atlanten des ACCs. Zudem danke ich Dr. Nora Bittner und Dr. Johanna Stumme für ihren wissenschaftlichen Input sowie die umfassende Unterstützung.

Während meiner Zeit als Doktorandin habe ich ebenfalls die Zusammenarbeit mit Julia Stefanik, Patrick Brzoska, Dr. Lars Freudenmacher und Dennis Malenica sehr geschätzt. Nicht zu vergessen sind auch alle weiteren Doktorandenkolleginnen und -kollegen sowie alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des INM-I des Forschungszentrums Jülich. Ich habe die Arbeitsatmosphäre in diesem herausragenden interdisziplinären Team stets genossen und bin jedem einzelnen zu Dank verpflichtet.

Ein großer Dank geht an meine guten Freundinnen Alexandra Zisi, Ellen Pense und Johanna Schifferings, die mir seit dem ersten Tag des Medizinstudiums stets zur Seite standen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meinen Eltern Elisabeth Striewe-Kerkhoff und Michael Kerkhoff bin ich für ihre unermüdliche Unterstützung und ihren fortwährenden Glauben an mich sehr dankbar. Ohne sie und meine Schwestern Jana, Luisa und Friederike wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.