

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Der Einfluss von Urbanicity auf
Stressverarbeitungsmechanismen**
Eine fMRT-Studie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Mohammad Al-Bayati

aus
Duisburg

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Gruber

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. E. Fuchs

3. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. A. Antal

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Urbanicity und Stressverarbeitung</i>	1
1.1.1	<i>Urbanicity – eine Definition</i>	1
1.1.2	<i>Pathogenetische Bedeutung der Urbanicity</i>	2
1.1.3	<i>Stress – eine Definition</i>	3
1.2	<i>Neuronale Stressverarbeitungsmechanismen</i>	4
1.2.1	<i>Amygdala</i>	4
1.2.2	<i>Hypothalamus</i>	5
1.2.3	<i>Präfrontaler Kortex</i>	6
1.2.4	<i>Anteriorer zingulärer Kortex</i>	6
1.3	<i>MIST-Paradigma</i>	7
1.4	<i>Funktionelle Magnetresonanztomographie und BOLD-Effekt</i>	7
1.5	<i>Zielsetzung der Arbeit</i>	10
2	Material und Methoden	11
2.1	<i>Stichprobe</i>	11
2.2	<i>Erhebung der Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale</i>	12
2.3	<i>Untersuchungsablauf</i>	14
2.4	<i>Experimentelles Design</i>	15
2.5	<i>Datenakquisition</i>	19
2.5.1	<i>Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale, physische Daten und Verhaltensdaten</i>	19
2.5.2	<i>fMRT-Daten</i>	19
2.6	<i>Datenverarbeitung</i>	20
2.6.1	<i>Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale, physische Daten und Verhaltensdaten</i>	20
2.6.2	<i>fMRT-Daten</i>	20
2.7	<i>Datenanalyse</i>	22
2.7.1	<i>Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale, physische Daten und Verhaltensdaten</i>	22
2.7.2	<i>fMRT-Daten</i>	23
3	Ergebnisse	26
3.1	<i>Übersicht über die demographischen und Persönlichkeitsmerkmale der Probanden</i>	26
3.1.1	<i>Demographische Merkmale der Studienpopulation</i>	26
3.1.2	<i>Persönlichkeitsmerkmale der Studienpopulation</i>	26

3.2	<i>Ergebnisse der physischen Daten</i>	27
3.3	<i>Ergebnisse der Verhaltensdaten</i>	29
3.4	<i>Ergebnisse der fMRT-Daten</i>	32
3.4.1	Einfluss von Stress auf neuronale Verarbeitungsmechanismen.....	32
3.4.2	Einfluss von Leben in der Stadt auf Stressverarbeitungsmechanismen	36
3.4.3	Einfluss von Aufwachsen in der Stadt auf Stressverarbeitungsmechanismen	41
4	Diskussion	48
4.1	<i>Diskussion der Studienpopulation</i>	48
4.2	<i>Diskussion der physischen Daten</i>	48
4.3	<i>Diskussion der Rechenleistungen</i>	50
4.4	<i>Diskussion der fMRT-Ergebnisse</i>	50
4.4.1	Einfluss von Kopfrechnen und Stress auf neuronale Verarbeitungsmechanismen	50
4.4.2	Leben in der Stadt und Amygdala-Aktivität.....	51
4.4.3	Aufwachsen in der Stadt und anteriorer zingulärer Kortex	52
4.4.4	Diskussion des sozialen Stressors	52
4.5	<i>Ausblick</i>	53
4.5.1	Neurowissenschaftliche und psychiatrische Bedeutung der Arbeit.....	53
4.5.2	Gen-Umwelt-Interaktion.....	54
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	57
7	Abbildungsverzeichnis	63
8	Tabellenverzeichnis	64
9	Veröffentlichungen zum Thema der Dissertation	65
	Danksagung	66
	Lebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR	5-Hydroxy-Tryptophan-Linked-Polymorphic-Region
ACC	anteriorer zingulärer Kortex
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ALM	allgemeines lineares Modell
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
BDI-II	Beck Depressioninventar II
BFI-10	Big-Five-Inventory-10
BLA	basolaterale Amygdala
BOLD	<i>blood oxygen level dependency</i>
BSSS	Berliner Social Support-Skalen
CeA	zentrale Amygdala
CMA	corticomediale Amygdala
control	Kontrollbedingung
CRH	<i>corticotropine-releasing-hormone</i>
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI	<i>echo-planar-imaging</i>
experimental	experimentelle Bedingung
FEF	<i>frontal eye field</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IFJ	<i>inferior frontal junction</i>
KSK	körperliche Summenskala
I	<i>long-form</i>
L	links
MIST	Montreal Imaging Stress Task
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NRS	numerische Rating-Skala
PAG	periaquäduktales Grau
PCC	posteriorer zingulärer Kortex

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PSK	psychische Summenskala
R	rechts
rest	Ruhebedingung
s	<i>short-form</i>
sek	Sekunden
SF-12	12-Item Short Form Health Survey
SLC6A4	Solute Carrier Family 6 (neurotransmitter transporter), Member 4
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	<i>time echo</i>
TR	<i>time repetition</i>
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex

1 Einleitung

1.1 *Urbanicity* und Stressverarbeitung

Im menschlichen Gehirn gibt es bestimmte neuronale Netzwerke bei der Verarbeitung bzw. beim Umgang mit Stress. Es handelt sich um funktionelle Netzwerke, d.h. es sind verschiedene Gehirnregionen beteiligt. Diese neuronalen Verarbeitungsmechanismen sind in ihrer Intensität und Partizipation nicht in ein starres Gefüge eingebettet. Vielmehr gibt es verschiedene Faktoren, welche modulierenden Einfluss auf die neuronale Verarbeitung haben können, wie beispielsweise die Stimmung einer Person (Ichikawa et al. 2011; Melcher et al. 2011). Aufgrund der Veröffentlichung von Lederbogen et al. (2011) wurden wir auf den Faktor *Urbanicity* aufmerksam, den wir mit dieser Arbeit näher betrachten möchten.

1.1.1 *Urbanicity* – eine Definition

Der Begriff *Urbanicity* stammt aus dem Englischen. Es handelt sich bei dem Begriff um die Substantivierung des Adjektivs „urban“. Dieses Wort wiederum hat seinen Ursprung aus dem lateinischen Adjektiv „urbanus“, was sich mit „städtisch“ übersetzen lässt. Der Begriff *Urbanicity* - oder eingedeutscht Urbanizität - beschreibt das Leben bzw. den Einfluss von Leben in Städten. Von dem Begriff *Urbanicity* ist der Begriff Urbanisierung abzugrenzen, welcher die Verstädterung eines Lebensraumes des Menschen bezeichnet. Die Urbanisierung ist ein Phänomen, welches vor allem seit den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts beobachtet wird (Galea 2007). Es zeigt sich, dass der Anteil an Menschen, die in einem stadtähnlichen Umfeld leben, groß ist und stetig zunimmt. So lag 1950 der Anteil der Menschen, die in einem stadtähnlichen Umfeld lebten, weltweit bei 29,4% und in Deutschland bei 68,1%, im Jahre 2011 lag dieser Anteil weltweit bereits bei 52,1% und in Deutschland bei 73,9% (United Nations 2012). Schätzungen zu Folge nimmt dieser Anteil weiter zu. Doch wie definiert sich ein urbaner Lebensraum? Die exakte Definition variiert von Nation zu Nation, jedoch ist die Bevölkerungsdichte und die Größe des Ortes in vielen Definitionen maßgebend (United Nations 2012). In Deutschland spricht man bei einem Ort mit mindestens 150 Einwohnern pro Quadratkilometer von einem urbanen Lebensraum. Doch inwiefern unterscheiden sich die abiotischen und biotischen Faktoren im urbanen Lebensraum von denen im ländlichen Lebensraum? Wie unterscheidet sich der Lebensraum Stadt

zum Lebensraum Land? Freudenberg et al. (2006) nennen hier unter anderem die Faktoren des sozialen Umfelds und physische Faktoren. Nach Coutts und Kawachi (2006) stellen höhere Kriminalitätsraten sowie das häufigere Vorkommen von sozialer Isolation Probleme in urbanen Lebensräumen dar. Zudem stellen sozioökonomische Unterschiede eine Belastung der städtischen Bevölkerung dar (Abbott 2012).

Als physische Faktoren sind die Qualität der Luft und deren Belastung mit Schadstoffen, die Qualität des Wassers und die Hygiene sowie der Einfluss von Lärm und stets präsenten Verkehrsgeräuschen zu erwähnen (Klitzman et al. 2006). Obgleich es auch salutogenetische Faktoren des Lebens in der Stadt gibt (Dye 2008), zeigte sich in der psychiatrischen Wissenschaft bisher vor allem ein pathogenetischer Einfluss von *Urbanicity*.

1.1.2 Pathogenetische Bedeutung der *Urbanicity*

Mit Zunahme der Urbanisierung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ging man der Frage nach, wie sich die Einflüsse dieser Entwicklung in der menschlichen Psyche niederschlagen. Die Studie von Pedersen und Mortensen (2001) zeigte beispielsweise, dass das Aufwachsen in einer Großstadt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einhergeht, an Schizophrenie zu erkranken (McGrath et al. 2004; Vassos et al. 2012). So war im untersuchten Kollektiv das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, bei Personen, die in den ersten 15 Lebensjahren durchgehend in Großstädten lebten, um 2,75-fach höher als bei Menschen, die in den ersten 15 Lebensjahren auf dem Land lebten. Es zeigte sich zudem, dass bereits die Größe der Geburtsstadt die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Schizophrenie signifikant erhöhte. Der Umzug in eine größere Stadt innerhalb der ersten 15 Lebensjahre führte dazu, dass sich die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Schizophrenie um 40% erhöhte.

In weiteren Studien zeigte sich zudem auch, dass die Wahrscheinlichkeit für eine affektive Störung oder Angststörung durch *Urbanicity* signifikant erhöht ist (Dekker et al. 2008; Peen et al. 2010). Besonders erwähnenswert ist die Studie von Dekker et al. (2008), welche in Deutschland durchgeführt wurde. In dieser Studie konnte zudem auch gezeigt werden, dass weitere psychiatrische Störungen mit dem *Urbanicity*-Grad korrelieren. Als Grund für den beobachteten Zusammenhang zwischen *Urbanicity* und erhöhter Erkrankungsrate für bestimmte psychiatrische Erkrankungen gibt es zwei

konkurrierende Hypothesen. Zum einen die *Drift*-Hypothese und zum anderen die *Breeder*-Hypothese.

Die *Drift*-Hypothese besagt, dass es aufgrund von selektiver Migration, d.h. Zuwanderung von Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen in die Städte, dazu kommt, dass in Lebensräumen mit einem höheren Grad an *Urbanicity* ein größerer Anteil an Menschen mit psychiatrischen Störungen lebt (Dekker et al. 2008).

Ein Großteil der Studien favorisiert jedoch die *Breeder*-Hypothese. Diese besagt, dass physische und psychische Einflussfaktoren in Städten, wie sie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben wurden, zu einem vermehrten Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen führen (Peen et al. 2010). Ursächlich könnten durch Einflussfaktoren von Städten verursachte Veränderungen auf neuronale Netzwerke sein (Lederbogen et al. 2011; Peen und Dekker 2004).

1.1.3 Stress – eine Definition

Das Wort Stress hat seinen Ursprung aus dem lateinischen Verb „stringere“, welches sich als „anspannen“ übersetzen lässt.

Der empfundene Zustand einer Person bei der Wahrnehmung ungünstiger, unangenehmer oder bedrohlicher Veränderungen in dessen Umwelt, unabhängig davon, ob tatsächlich oder nur potentiell, bezeichnen wir als Stress (Joëls und Baram 2009).

In diesem Zusammenhang wurde der Begriff erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts vom US-amerikanischen Psychologen Walter Cannon genutzt (Cannon 1929). Levine und Ursin (1991) untergliedern Stress in drei Abschnitte: Einen (1) Stressstimulus, auch als *input* bezeichnet, führt im Individuum zur individuellen (2) Stressverarbeitung, die eine (3) Stressreaktion hervorruft.

Die Stressreaktion kann auf drei Ebenen stattfinden (Kudielka und Wüst 2009):

Zum einen als physiologische Stressreaktion, welche sich unter anderem in eine Steigerung der Herzkreislaufparameter oder in einer Aktivierung der HPA-Achse zeigt, siehe hierzu auch Kapitel 1.2.2.

Eine weitere Ebene stellt die verhaltensbezogene Stressreaktion dar, welche sich als vermehrte Aufmerksamkeit, Erregtheit oder Wachsamkeit zeigen kann.

Die dritte Ebene stellt die subjektive Stressreaktion dar. In dieser wird der Stimulus durch das Individuum durch Interpretation und Kognition bewertet und eingeordnet.

Die Definition eines Reizes oder Ereignisses als Stressor unterliegt somit verschiedenen Faktoren und kann positiver, negativer oder neutraler Natur sein. Für unser Experiment war es von entscheidender Bedeutung, dass die von uns angewandten Stimuli durch die Probanden als Stressoren empfunden wurden, siehe hierzu auch Kapitel 4.2.

1.2 Neuronale Stressverarbeitungsmechanismen

In der neuronalen Verarbeitung von Stress und Emotionen spielen bisherigen Erkenntnissen nach die Amygdala, der Hypothalamus, der präfrontale Kortex sowie der anteriore zinguläre Kortex eine tragende Rolle (Dudel und Galizia 2013).

In diesem Kapitel sollen diese Regionen in ihrer Anatomie und Funktion beschrieben werden.

1.2.1 Amygdala

Die paarig angelegte Amygdala, lateinisch für Mandelkern, ist ein Teil des Temporallappens und liegt ventral des Hippocampus sowie inferior des ventralen Striatums auf Höhe des Hypophysenstiels (Trepel 2008). Die Amygdala ist, genauer betrachtet, eine aus mehreren Kernregionen bestehende Struktur (Sah et al. 2003). Die drei Hauptkernregionen sind die basolateralen Kerne (BLA), die corticomediale Kerne (CMA) sowie der zentrale Kern (CeA) (Bear et al. 2008).

Die BLA und CMA bilden vereinfacht gesagt den sensorischen Eingang der Amygdala. Signale aller sensorischen Systeme erreichen sie über mindestens zwei Wege: Zum einen über direkte Afferenzen aus den sensorischen Kortexen und zum anderen über den Thalamus (Phelps und LeDoux 2005).

Nachdem die Signale in der Amygdala eingetroffen sind, werden sie hier durch reziproke Verschaltungen innerhalb der Amygdala verarbeitet.

Der zentrale Kern (CeA) dient als einer der Ausgänge der Amygdala. Von hier projizieren Efferenzen unter anderem über die ventrale amygdalofugale Bahn und die Stria terminalis zum Hypothalamus, zum periaquäduktalen Grau (PAG) im Hirnstamm sowie in die Großhirnrinde (LeDoux et al. 1988).

Eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten schreibt der Amygdala eine entscheidende Rolle in der Verarbeitung von Emotionen zu (LeDoux 1993, 2000; LeDoux 2008). Die Amygdala ist insbesondere bei der Empfindung von Angst beteiligt. Erste Hinweise gab die Studie von Klüver und Bucy (1939), welche bei wilden, d.h. vorher in freier

Natur lebenden Rhesusaffen eine beidseitige Temporallobektomie durchführten und verschiedene Verhaltensänderungen beobachteten. Die Affen zeigten nach dem Eingriff ein verändertes Verhalten gegenüber erlernten Ängsten. Beispielsweise näherten sie sich einem Untersucher, wenn sich dieser in den Untersuchungsraum begab. Vor Durchführung des Eingriffs flüchteten die Affen stets in eine Ecke des Raumes. Auch anderen Gegenständen oder Lebewesen, vor welchen sie sich vor dem Eingriff fürchteten, näherten sie sich nun unbeeindruckt.

Eine nähere klinische Untersuchung der Rolle der Amygdala in der Verarbeitung von Angst führten auch Adolphs et al. (1994) durch. Sie führten mehrere Experimente mit einer Frau durch, welche am Urbach-Wiethe-Syndrom litt. Dieses Syndrom zeichnet sich unter anderem durch eine beidseitige Verkalkung und damit Funktionsunfähigkeit der Amygdala aus. Der Patientin wurden Bilder von Menschen mit den Gesichtsausdrücken Freude, Überraschung, Angst, Wut, Ekel, Trauer sowie neutrale Gesichtsausdrücke präsentiert. Die Patientin war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant schlechter in der Lage, ängstliche Gesichtsausdrücke in Menschen zu erkennen.

Eine der ersten bildgebenden Untersuchungen führten Morris et al. (1996) durch, in welcher sie Probanden ängstliche und fröhliche Gesichter präsentierten. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde die Aktivität in der Amygdala gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Amygdala stark an der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke beteiligt ist.

Diese und weitere Untersuchungen der Funktion der Amygdala legen nahe, dass die Amygdala eine Rolle in der Verarbeitung von emotionalen Einflüssen einnimmt (Davis und Whalen 2001; Cousijn et al. 2010).

1.2.2 Hypothalamus

Der Hypothalamus ist ein Teil des Zwischenhirns und liegt kaudal des Thalamus sowie kranial des Chiasma opticum und der Hypophyse. Funktionell hat der Hypothalamus eine wichtige Bedeutung für vegetative Funktionen, wie beispielsweise Regulation der Körpertemperatur, Regulation des Flüssigkeitshaushalts und Regulation des zirkadianen Rhythmus (Trepel 2008). Vor allem die lateralen Anteile des Hypothalamus spielen zudem auch eine Rolle in der Verarbeitung von Emotionen (LeDoux 2000; Phillips et al. 2003). Hierzu sind sie reziprok mit der Amygdala, dem Thalamus sowie dem limbischen System verschaltet. Mittels des *Corticotropin-*

Releasing-Hormons (CRH) steuert der Hypothalamus die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) in der Hypophyse, welches wiederum in der Nebennierenrinde zur Freisetzung von Kortisol führt. Dies wird auch als Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) bezeichnet. Zudem führt *CRH* zu einer Aktivierung des sympathoadrenalen Systems, welches zu einer Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark führt (Schmidt et al. 2011; Rodrigues et al. 2009).

1.2.3 Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex (PFC) bezeichnet den Teil des Gyrus frontalis, welcher sich rostral des motorischen und prämotorischen Kortex befindet (Trepel 2008). Der präfrontale Kortex wird in drei Teile gegliedert: in einen medialen (MPFC), einen orbitofrontalen und in einen dorsolateralen Anteil (Karnath und Thier 2012).

Der PFC ist vor allem an der Verarbeitung von Einflüssen der Sinnessysteme und an der Planung von exekutiven Funktionen beteiligt (Schneider und Fink 2013). Hinreichender ausgedrückt bedeutet dies, dass der PFC dazu dient, Stimuli emotional zu verarbeiten und zu bewerten. Hierzu steht diese Hirnregion in Verbindung zum limbischen System (Etkin et al. 2011), vor allem bestehen reziproke Verbindungen mit der Amygdala (Ghashghaei et al. 2007).

Im Zusammenhang mit dem Einfluss von Stress hat der PFC somit eine einordnende Funktion. Emotionale Einflüsse werden hier in ihrer Bedeutung bewertet und die Reaktion des Organismus moduliert.

Hierbei konnten bildgebende Studien den PFC funktionell in verschiedene Areale unterteilen.

So hat beispielsweise der ventromediale präfrontale Kortex (vmPFC) einen modulierenden Einfluss auf die Bewertung von ängstlichen Stimuli (Diekhof et al. 2011). Eine Schädigung des vmPFC führte in einer an Ratten durchgeführten Studie zu einer signifikant geringeren Stressantwort im Vergleich zu Ratten, die keine Schädigung des vmPFC hatten (Sullivan und Gratton 1999).

1.2.4 Anteriorer zingulärer Kortex

Der zinguläre Kortex ist eine Gehirnwinding, welche sich über dem Corpus callosum befindet. Er wird neuroanatomisch in anterioren, mittleren und posterioren zingulären Kortex unterteilt.

Der anteriore zinguläre Kortex (ACC) wird funktionell dem limbischen System zugeordnet und spielt ebenfalls eine Rolle in der Verarbeitung von Emotionen. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, die Rolle des ACC in der Verarbeitung von Emotionen eindeutig zu bestimmen. Der ACC ist funktionell mit dem PFC verbunden, insbesondere mit dem MPFC, und dient unter anderem der Beurteilung von Stimuli (Kalisch et al. 2006, Rushworth et al. 2007).

1.3 MIST-Paradigma

Zur Stressinduktion benutzten wir das *Montreal Imaging Stress Task* (MIST)-Paradigma. Es wurde von der Arbeitsgruppe Dedovic et al. basierend auf dem *Trier Mental Challenge Test* entwickelt. Im Rahmen des Tasks lösen Probanden Rechenaufgaben unter Zeitdruck. Außerdem erhalten die Probanden zwischen den einzelnen Durchläufen ein negatives Feedback vom Untersuchungsleiter mittels Kopfhörer. Diesen Stressor stufen wir als verbalen bzw. sozialen Stressor ein. Ein weiterer Stressor ist eine Leistungsanzeige, welche den Probanden suggeriert, dass ihre Leistungen wesentlich schlechter seien als die der Durchschnittsgruppe. Zudem wird der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben permanent so an die Leistung angepasst, dass die Probanden eine Erfolgsrate zwischen 25% und 40% erreichen. Die beiden letztgenannten Stressoren stufen wir als kognitive Stressoren ein.

Die Gesamtheit dieser Stressoren führte in Untersuchungen von Dedovic et al. (2005) zu einer signifikanten Stressreaktion. Auch Lederbogen et al. (2011) nutzten dieses Paradigma in ihren Untersuchungen.

1.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie und BOLD-Effekt

Zur Ermittlung und Darstellung der aktivierten Hirnareale nutzten wir die Magnetresonanztomographie (MRT) und hierbei den sogenannten *blood oxygen level dependency*(BOLD)-Effekt (Ogawa et al. 1990).

Zur Bildgebung benötigt die MRT bestimmte Informationen über die Atome der Probe, hier der Proband. Das für die MRT relevanteste Atom ist das Wasserstoffatom, da es im menschlichen Körper am häufigsten vorkommt. Ein Wasserstoffatom besteht aus einem Proton und einem Elektron. Für die MRT ist eine physikalische Eigenschaft des Protons, nämlich der Spin oder auch die Eigendrehbewegung, von Bedeutung. Diese bezeichnet die Drehung des Protons um seine eigene Achse. Kommt es nun zusätzlich zu einem Einwirken eines äußeren Magnetfeldes wie im MRT, vollführen die Protonen

zusätzlich eine Bewegung um die Gravitationsachse des Magnetfeldes. Die Gesamtbewegung des Protons gleicht nun der Bewegung eines Kreisels oder der Bewegung der Erde um die Sonne. Diese Bewegung wird auch als Präzession bezeichnet. Die Frequenz mit der die Protonen diese Bewegung durchführen, wird als Larmor-Frequenz bezeichnet. Sie ist abhängig von der gyromagnetischen Konstante, welche teilchenspezifisch ist und von der Stärke des Magnetfelds, hier die Stärke des im MRT angelegten Magnetfeldes, abhängt. Je höher die Magnetstärke des MRTs desto besser ist das erzeugte Signal (Weishaupt et al. 2009).

Ohne Einwirken eines äußeren Magnetfeldes sind die Spins in den Protonen der Wasserstoffatome des Gehirns vollkommen zufällig verteilt. Wirkt nun ein Magnetfeld auf die Protonen, richtet sich ein Teil der Spins in Richtung des Vektors des Hauptmagnetfeldes. Daraus entsteht eine Summenmagnetisierung, die sogenannte Längsmagnetisierung. Je stärker das Magnetfeld, desto größer ist die Längsmagnetisierung (Weishaupt et al. 2009).

Mittels eines Hochfrequenzsenders wird diesen Spins nun Energie mit der benötigten Larmor-Frequenz zugeführt. Dies wird auch als Resonanzbedingung bezeichnet. Die Richtung der Spins wird hierbei um bis zu 90° gekippt (je nach eingestelltem *Flip angle*). Durch die Kippung entsteht eine Transversalmagnetisierung, welche in der Messspule eine Wechselspannung induziert. Dies ist das MR-Signal. Die Stärke des Signals ist unter anderem abhängig von Gewebetyp und Ort (Schneider und Fink 2013).

Nachdem die Spins angeregt wurden, in der Transversalebene kreisen und ein MR-Signal erzeugen, kommt es im zeitlichen Verlauf wieder zum Verlust des Signals. Die Dauer bis zu einem bestimmten Signalverlust ist unter anderem abhängig vom Gewebetyp, was die Grundlage der MRT-Bildgebung ist. Der Verlust des Signals entsteht durch zwei Vorgänge. Diese werden als Spin-Gitter-Relaxation und Spin-Spin-Relaxation bezeichnet.

Bei der Spin-Gitter-Relaxation verändert sich die Richtung der Magnetisierung. Die Präzessionsbewegung kippt von der Transversalebene zurück in die Longitudinalebene. Hierbei erfolgt eine Abgabe von Energie an die Umgebung. Die Zeit, bis zu der sich ein bestimmter Teil der Längsmagnetisierung wieder gebildet hat, d.h. eine bestimmte Menge an Energie abgegeben wurde, wird als T1-Relaxation bezeichnet. Je kürzer T1 eines Gewebes, desto stärker das Signal, da sich hier die Magnetisierung der Protonen schneller wieder in Longitudinalausrichtung befindet und schneller

wieder in Transversalausrichtung gebracht werden kann. Weiße Hirnsubstanz hat beispielsweise eine kleinere T1 als graue Hirnsubstanz und erscheint daher auf T1-gewichteten Bildern heller (Weishaupt et al. 2009).

Bei der Spin-Spin-Relaxation kommt es zu einer Abnahme der Transversalmagnetisierung durch einen Energieverlust der Spins untereinander. Dies führt zur „Dephasierung“ der Spins: Die oben beschriebene Drehung der Spins um die Transversalebene erfolgt zunächst synchron bzw. „in Phase“. Im zeitlichen Verlauf kommt es zu einem Verlust der Synchronizität bzw. zu einer „Dephasierung“, was zu einem Energieverlust führt. Dies wird als T2-Relaxation bezeichnet. Je länger T2 desto langsamer verliert das Gewebe das Signal und erscheint somit heller. Graue Hirnsubstanz und Liquor haben beispielsweise eine längere T2 als weiße Substanz und erscheinen daher auf T2-gewichteten Bildern heller (Weishaupt et al. 2009).

Eine zusätzliche Ursache der Dephasierung liegt in Änderungen des Magnetfeldes der Probe und wird als T2*-Relaxation bezeichnet. Inhomogenitäten des Magnetfeldes können bei einer Probe wie dem Menschen nie ganz vermieden werden, entstehen jedoch zusätzlich, wenn sich magnetische Eigenschaften in der Probe ändern. Eine bildgebend darstellbare Veränderung der magnetischen Eigenschaften kann beispielsweise durch die Desoxygenierung von Hämoglobin bei sauerstoffverbrauchenden Prozessen entstehen, dies ist die Grundlage des BOLD-Effekts.

Ein Oxyhämoglobin-Molekül verhält sich in Hinsicht auf seinen Magnetismus ähnlich wie das umliegende Hirngewebe: es ist diamagnetisch. Nach Abgabe des Sauerstoffs, d.h. nach Desoxygenierung, verhält sich das Desoxyhämoglobin paramagnetisch. Diese Veränderung führt zu einer schnelleren Dephasierung der Spins, weswegen sich die T2*-Relaxation verkürzt und solche Areale im T2*-gewichteten Bildern dunkler erscheinen würden. Jedoch kommt es in Gehirnarealen, die vermehrt aktiv sind, nicht nur zu einem vermehrten Sauerstoff-Verbrauch, sondern auch zu einer vermehrten Perfusion (Miller et al. 2001). Dadurch verschiebt sich das Verhältnis der beiden Hämoglobinformen zugunsten des Oxyhämoglobins. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Diamagnetisierung des Gehirnareals und somit zu einer verlängerten T2*-Relaxation sowie einem stärkeren Signal, dem BOLD-Effekt (Buxton 2010; Ogawa et al. 1990).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Studie von Lederbogen et al. (2011) untersuchte mittels funktionell hirnbildgebender Untersuchungen (fMRT) den Einfluss von Stress in Abhängigkeit von *Urbanicity* auf neuronale Verarbeitungsmechanismen, insbesondere die Aktivität in der Amygdala und im ACC. Dazu wurden den Probanden Punktwerte zugeordnet. Der *Current-Urbancity* (CU)-Score berücksichtigt die Größe des aktuellen Wohnortes und kann Werte zwischen eins und drei annehmen:

- 1: Wohnort < 10,000 Einwohner
- 2: Wohnort > 10,000 und < 100,000 Einwohner
- 3: Wohnort > 100,000 Einwohner.

Der *Early-Life-Urbancity* (ELU)-Score berücksichtigt die Größe und Aufenthaltsdauer der Orte, an denen der Proband die ersten 15 Lebensjahre gelebt hat. Für jedes Jahr Aufenthaltsdauer wurden je nach Größe des Wohnortes ein bis drei Punkte, wie oben dargestellt, vergeben. Die ELU kann somit Werte zwischen 15 und 45 annehmen.

Auffällig in den Untersuchungen von Lederbogen et al. (2011) war, dass die Probandenzahlen in den drei *Urbanicity*-Kategorien (Klein-, Mittel- und Großstädter) ungleich verteilt waren.

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, in einer möglichst in Bezug auf den CU-Score gleichmäßig verteilten Stichprobe die Ergebnisse der Studie von Lederbogen et al. (2011) zu prüfen. Meine Hypothesen lauten somit:

- (1) Der CU-Score hat einen Einfluss auf die Aktivität in der Amygdala.
- (2) Der ELU-Score korreliert positiv mit der Aktivität im ACC.
- (3) Das MIST-Paradigma von Dedovic et al. erzeugt Stress, welcher physiologisch und subjektiv messbar ist.

Zusätzlich untersuchen wir noch den Einfluss des sozialen und kognitiven Stressors, siehe Kapitel 1.3, auf die Hirnaktivität.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Zielsetzung war es, eine in Bezug auf die Faktoren Leben in der Stadt, *Current Urbanicity* (CU), und Aufwachsen in der Stadt, *Early-Life Urbanicity* (ELU), möglichst gleichmäßige Verteilung der Stichprobe zu erhalten, wobei die gleichmäßige Verteilung der CU vorrangig war.

Die Probanden wurden hier zum Teil aus einem bereits vorhandenen Pool einer vorhergehenden Studie („Einfluss von genetischen Faktoren auf die Aktivierbarkeit neurofunktioneller Systeme in der funktionellen Kernspintomographie“) rekrutiert. Da hierdurch nicht genug Probanden der CU-Gruppen 1 und 2 rekrutiert werden konnten, wurden zusätzlich weitere Probanden mittels Aushängen in Göttingen und im Umland rekrutiert.

Es wurden gesunde Personen in die Studie eingeschlossen, welche nicht im Widerspruch mit folgenden Ein- und Ausschlusskriterien standen:

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 30 Jahren
- keine psychiatrische Störung gemäß *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM)-IV
- keine psychiatrischen Störungen bei erstgradigen leiblichen Anverwandten

Ausschlusskriterien

- Drogenkonsum (außer Cannabis) im letzten Monat
- Cannabiskonsum in den letzten zwei Wochen
- Substanzabhängigkeit, aktuell oder anamnestisch
- aktuelle Einnahme relevanter psychotroper Medikation
- relevante somatische Beschwerden, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten oder den Patienten bzw. Probanden während des Untersuchungsablaufs gefährden könnten (vor allem: bekannte zerebrale

Raumforderung; zerebrale degenerative bzw. entzündliche Erkrankungen; Schrittmacher; Metallimplantate; Hypertonie; kardiale Erkrankungen; Schilddrüsenerkrankungen; Visusminderung; Epilepsie; Glaukom; Benigne Prostatahyperplasie)

- Schwangerschaft, Stillzeit oder positiver Schwangerschaftstest
- nicht vorhandene Aufklärungs- oder Einwilligungsfähigkeit
- nicht vorhandene Lese-/ Schreibfähigkeit.

Die Studie beinhaltete 42 Probanden. Die Daten von drei Probanden konnten aufgrund von technischen Problemen nicht in die Auswertung mit eingeschlossen werden.

Letztlich lagen technisch verwertbare Messungen von 39 Probanden vor. Die Durchführung des Experiments wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt.

2.2 Erhebung der Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale

Zum einen wurden Fragen zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien gestellt. Des Weiteren wurden allgemeine demographische Parameter erhoben:

- Alter
- Körpergröße und –gewicht
- Schulabschluss und Beruf

Als spezielle demographische Parameter, welche potentiell einen Einfluss auf die Studie haben, wurden der aktuelle Wohnort des Probanden und die Größe der Orte mit Aufenthaltsdauer, an denen der Proband seine ersten 15 Lebensjahre verbracht hat, erhoben.

Mittels der speziellen demographischen Parameter konnten für jeden Probanden der CU- sowie ELU-Score ermittelt werden.

Zur Erhebung von Persönlichkeitsmerkmalen bearbeiteten die Probanden vier Fragebögen.

Der Fragebogen *12-Item Short Form Health Survey Version 1* (SF-12 (Ware et al. 1996)) dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierzu beantworten die Probanden zwölf Fragen, welche zwei bis sechs Antwortmöglichkeiten bieten. Mittels eines Algorithmus erhält man zwei Summenskalen, eine körperliche Summenskala (KSK) und eine psychische Summenskala (PSK).

Zur Erhebung der Persönlichkeitsmerkmale nach dem Fünf-Faktoren-Modell wurde der Fragebogen *Big Five Inventory – 10* (BFI-10 (Rammstedt und John 2007))

verwendet. Das Fünf-Faktoren-Modell beruht auf der Auffassung, dass die Persönlichkeit aus fünf verschiedenen Hauptdimensionen besteht, welche Extraversion, Gewissenhaftigkeit, Neurotizismus, Offenheit für Erfahrungen und Verträglichkeit sind. Der Fragebogen besteht aus zehn Fragen, wobei zur Ermittlung jeder Dimension jeweils zwei Fragen mit gegensätzlicher Polung vorhanden sind. Die Beantwortung der Fragen wird mittels einer fünfstufigen Skala vorgenommen (1= „trifft überhaupt“, 2= „trifft eher nicht zu“, 3= „weder noch“, 4= „eher zutreffend“, 5= „trifft voll und ganz zu“).

Des Weiteren wurde den Probanden das *Beck Depressionsinventar-II* (BDI-II (Beck et al. 1996)) in der deutschen Fassung von Hautzinger et al. (2006) vorgelegt. Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsbogen und dient der Erfassung depressiver Symptome nach den Kriterien des DSM-IV. Es gibt 21 Fragen nach depressiven Symptomen mit jeweils vier bis sieben Antwortmöglichkeiten, für welche es null bis drei Punkte gibt. Der Gesamtpunktwert lässt sich mit Referenztabellen vergleichen und gibt einen Hinweis dafür, ob eine Depression vorliegt, und eine Orientierung wie schwer diese sein könnte.

Außerdem wurde als weiterer Fragebogen die *Berliner Social Support-Skalen* (BSSS (Schulz und Schwarzer 2003)) vorgelegt. Der BSSS ist ein Selbstbeurteilungsbogen, welcher aus 32 Aussagen besteht und durch den Probanden auf einer vierstufigen Skala bewertet wird (4 = „stimme völlig zu“, 3 = „stimme zu“, 2 = „lehne ab“, 1 = „lehne völlig ab“). Ursprünglich wurde dieser Fragebogen mit der Intention entwickelt, die soziale Unterstützung für Tumorpatienten aus Sicht der Patienten abzubilden. In der vollständigen Fassung des BSSS werden sechs Dimensionen sozialer Unterstützung erfasst:

- (1) wahrgenommene soziale Unterstützung
- (2) Bedürfnis nach sozialer Unterstützung
- (3) Suche nach sozialer Unterstützung
- (4) geleistete soziale Unterstützung
- (5) erhaltene soziale Unterstützung
- (6) protektives Abfedern.

Der BSSS wurde nach unseren Bedürfnissen dahingehend modifiziert, dass die Fragen zu den Dimensionen (4) und (6) entfernt wurden, da die Fragen auf die Unterstützung körperlich Erkrankter abzielen und für unseren Studienansatz nicht von Bedeutung sind (Schulz und Schwarzer 2003).

Die Fragen des BSSS sind den verschiedenen Dimensionen zugeordnet. Zur Auswertung werden die Mittelwerte der einzelnen Dimensionen ausgerechnet und mit Stichproben aus der Literatur verglichen.

2.3 Untersuchungsablauf

Im ersten Schritt füllt der Proband die Fragebögen aus. Anschließend wird an einem Computer der Psychiatrie eine Übungssitzung durchgeführt, in der dem Probanden die Aufgaben vorgestellt und der Proband im Umgang mit der Software instruiert wird. Dem Probanden werden drei bis fünf Minuten zum Üben gewährt.

Danach begeben sich Untersucher und Proband in das MRT-Gebäude, welches sich in ca. drei Minuten fußläufiger Entfernung befindet. Hier wird der Proband in einen leicht abgedunkelten Raum gesetzt, in welchem er ca. 30 Minuten in sitzender Position ruht und keine Nahrung oder Getränke konsumiert.

Danach wird der Proband zum Vorbereitungsraum des MRT gebracht. Im Vorbereitungsraum erfolgt vor Betreten des Scanners eine Blutdruckmessung. Zudem gibt der Proband den Grad seines empfundenen Stresses mittels einer numerischen Rating-Skala an. Außerdem gibt der Proband eine Speichelprobe zur Messung der Speichel-Kortisol-Konzentration mittels einer Salivette der Firma Sarstedt ab, eine weitere Speichelprobe wird für genetische Untersuchungen genommen.

Nun begibt sich der Proband zur Untersuchung in das MRT. Die Zeit im MRT beträgt ca. 45 Minuten. Im MRT werden zunächst anatomische Aufnahmen erstellt, dies nimmt ca. 10-15 Minuten in Anspruch. Im Anschluss daran durchläuft der Proband drei Runs des MIST-Paradigmas mit jeweils sieben Minuten Dauer. Zwischen den Runs erfolgt eine Unterweisung des Probanden mit verbaler Stressinduktion (siehe Kapitel 2.4), welche jeweils ca. ein bis zwei Minuten dauert. Die funktionellen MRT-Aufnahmen dauern somit ca. 25 Minuten. Direkt nach Verlassen des Scanners wird im Vorbereitungsraum vom Patienten erneut der Blutdruck und der Grad des empfundenen Stresses gemessen sowie eine Speichelprobe genommen.

Anschließend wird der Proband über die Untersuchung aufgeklärt. Es wird darauf hingewiesen, dass das Paradigma dazu dient, beim Probanden künstlich Stress zu erzeugen. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass das Paradigma die Rechenleistung der Probanden nicht miteinander vergleicht, dass die gegebene Zeit zu kurz ist, um alle Aufgaben lösen zu können, und dass die Aufnahmen trotz des Nicht-Lösens aller Aufgaben verwertet werden können.

2.4 Experimentelles Design

Das MIST-Paradigma ist ein Blockdesign mit drei verschiedenen Bedingungen. Die Aufgabe des Probanden ist es, Rechenaufgaben zu lösen, während er im MRT liegt. Diese werden ihm mittels einer Videobrille dargestellt. Hierzu wird die Videobrille an einen iMac, auf dem das MIST-Paradigma läuft, angeschlossen. Die Ergebniseingabe erfolgt mittels eines Tastpads, welches vier Tasten besitzt, von denen wir jedoch nur drei nutzen. Die Zahlen von null bis neun sind kreisförmig angeordnet, zwei der Tasten dienen der Navigation zur Lösungsziffer, eine Taste dient dem Bestätigen der Auswahl.

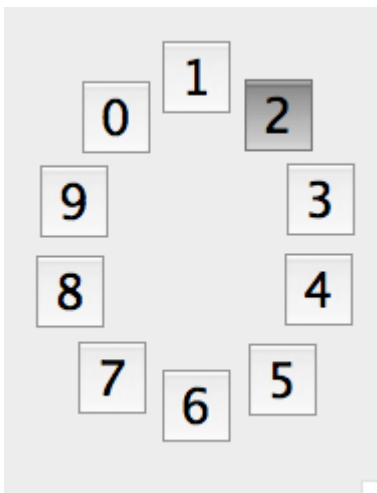


Abbildung 2-1: Auswahl der Ergebnisziffer

Dem Probanden wird gesagt, dass die Untersuchung den Zweck hat, herauszufinden, welche Gehirnareale beim Kopfrechnen vorrangig aktiviert werden.

Es gibt insgesamt drei Durchläufe, *Runs* genannt, welche jeweils sieben Minuten dauern. Jeder *Run* beinhaltet drei Testbedingungen, welche jeweils zweimal pro *Run* in zufälliger Reihenfolge durchlaufen werden. Jede Testbedingung dauert 70 Sekunden pro *Run*.

Die drei Testbedingungen sind:

- Ruhebedingung (*rest*)
- Kontrollbedingung (*control*)
- Experimentelle Bedingung (*experimental*)

In der Ruhebedingung sieht der Proband die Oberfläche der Software, jedoch ohne Rechenaufgabe. In dieser Bedingung soll der Proband keine Aufgaben lösen sondern

sich Entspannen und dabei auf den Monitor schauen. Diese Bedingung stellt somit in der späteren Auswertung der fMRT-Daten eine basale Gehirnaktivität dar.

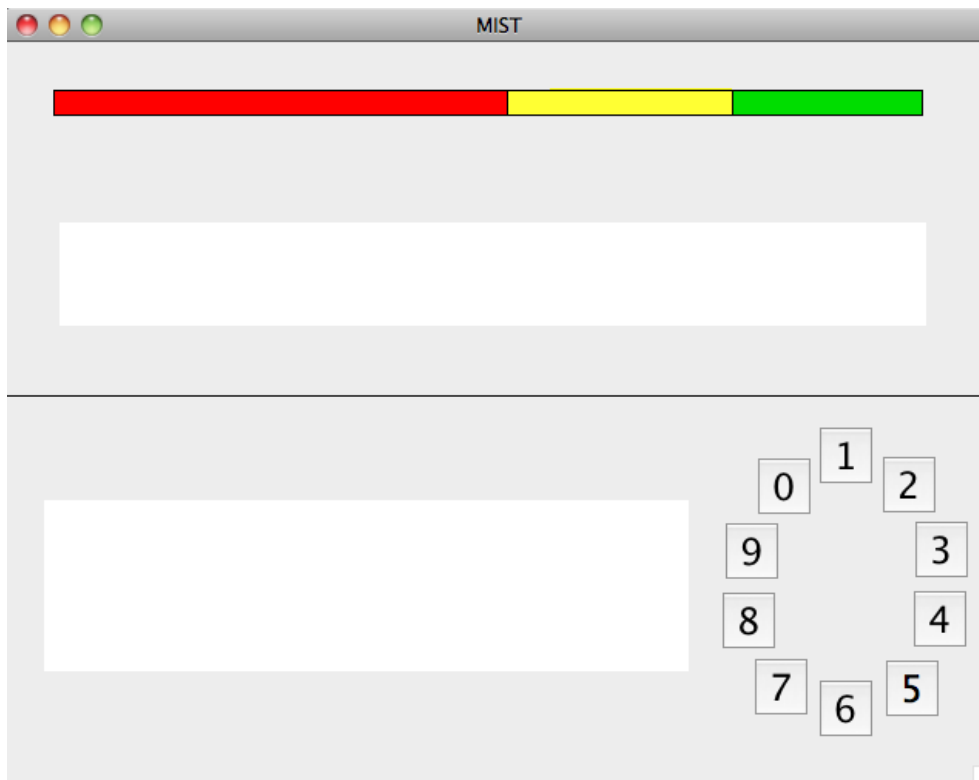


Abbildung 2-2: Ruhebedingung, Anzeige eines leeren Rechenfeldes

In der Kontrollbedingung werden dem Probanden Rechenaufgaben unterschiedlichen Schweregrades präsentiert. Zur Erleichterung der Ergebniseingabe wurden die Aufgaben so konzipiert, dass die Lösung der Aufgaben stets eine einstellige Zahl zwischen 0 und 9 ist. In dieser Bedingung soll der Proband die Rechenaufgaben so schnell und korrekt wie möglich lösen, jedoch wird ihm zum Lösen der Aufgaben keine Zeit vorgegeben. Diese Bedingung repräsentiert somit die neuronale Aktivität beim Lösen von Kopfrechenaufgaben ohne Stressinduktion.

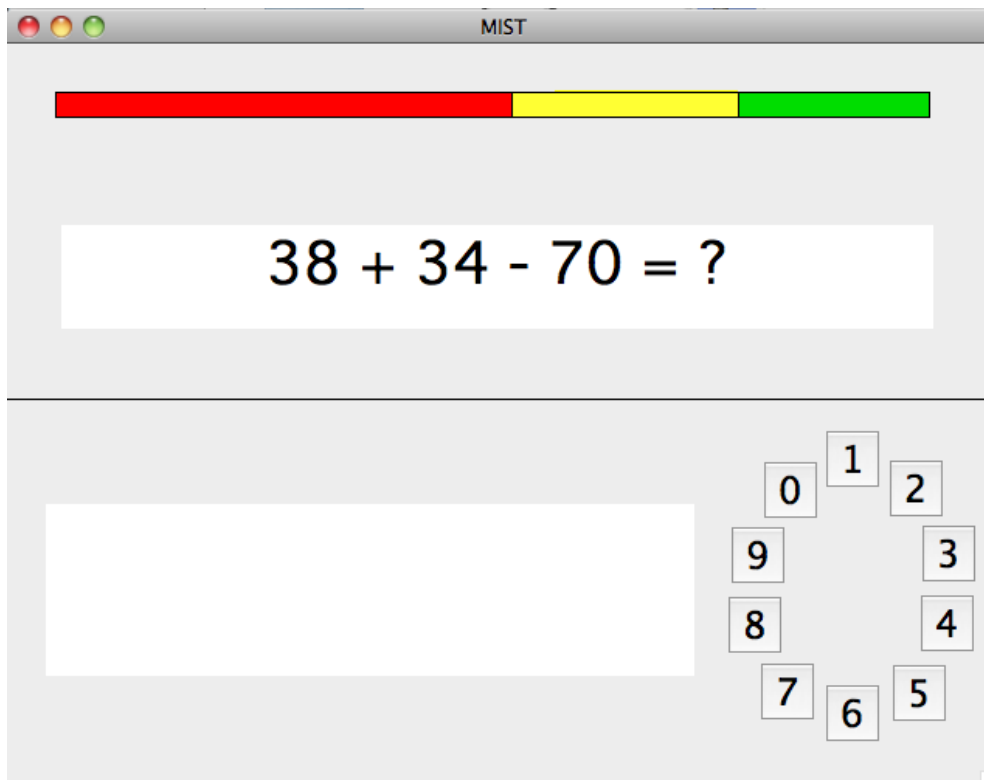


Abbildung 2-3: Kontrollbedingung, Anzeige einer Rechenaufgabe. Die Ergebniseingabe erfolgt mittels des Ziffernkreises rechts unten.

Die experimentelle Bedingung verfolgt die Absicht, beim Probanden ohne dessen Wissen Stress zu erzeugen. Dies wird mittels dreier Faktoren umgesetzt:

- leistungsabhängige Zeitvorgabe
- Vergleich mit anderen Probanden
- verbales Feedback

In dieser Bedingung wird dem Probanden zum Lösen der Aufgaben eine bestimmte Zeit mittels eines Zeitbalkens vorgegeben. Um beim Probanden Stress zu erzeugen, wird die vorgegebene Zeit so an die Leistung des Probanden angepasst, dass dieser in der Regel zwischen 25% und 40 % der Aufgaben korrekt löst. Außerdem wird die Anzeige um ein Element erweitert, welches dem Probanden suggeriert, dass sich dessen Leistungen wesentlich unter denen der übrigen Probanden befinde. Es handelt sich um einen rot-gelb-grünen Balken, welcher mit zwei Pfeilen ausgestattet ist (siehe auch Abbildung 2-4). Je weiter rechts der Pfeil, bzw. je weiter im grünen Bereich, desto zufriedenstellender ist die Leistung. Hierbei befindet sich der Pfeil, welcher wie dem Probanden vermittelt wird die Leistung der übrigen Probanden repräsentiert (oberer Pfeil), stets deutlich weiter rechts als der Pfeil des Probanden (unterer Pfeil).

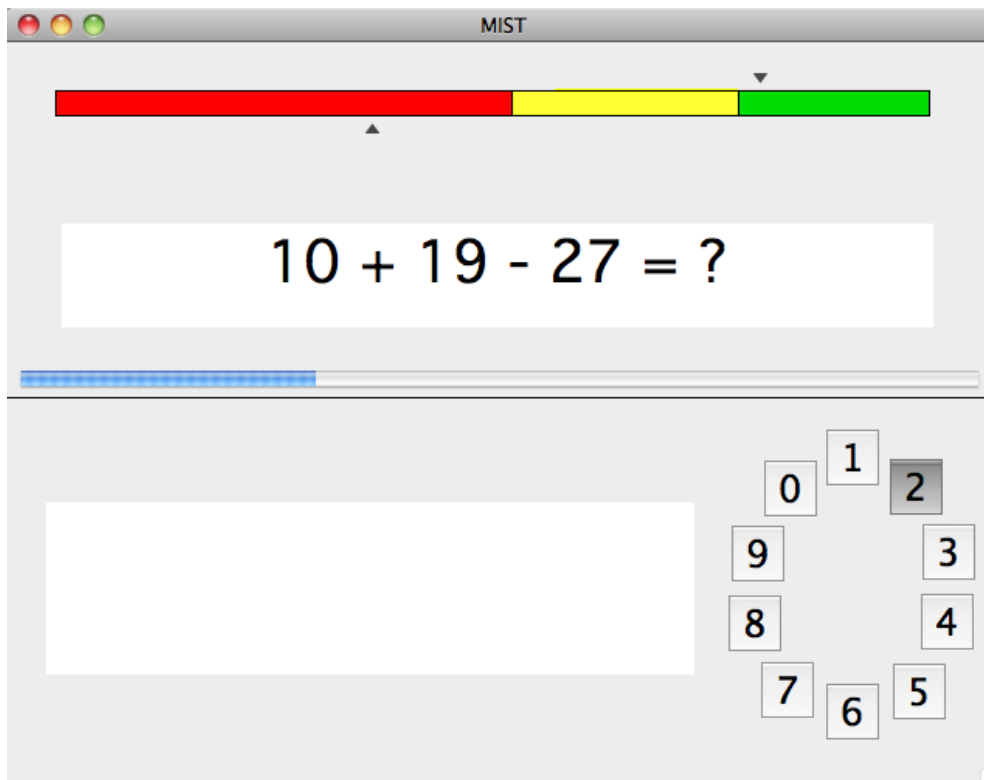


Abbildung 2-4: Experimentelle Bedingung. Oben sieht man den Leistungsbalken, wobei der rote Bereich für eine schlechte Leistung und der grüne Bereich für eine gute Leistung stehen. Der obere Pfeil steht für die angebliche Leistung der Kontrollgruppe. Der untere Pfeil steht für die angebliche eigene Leistung (näheres dazu im Text). Darunter befindet sich das Aufgabenfeld, auf dem die Rechenaufgaben dargestellt werden. Der Balken darunter gibt die verbliebene Zeit zur Lösung der Aufgabe an. Im unten befindlichen weißen Feld wird dem Probanden mitgeteilt, ob das eingegebene Ergebnis richtig oder falsch ist. Der Ziffernkreis rechts dient zur Ergebniseingabe.

Vor Beginn der Untersuchung wird dem Probanden erläutert, dass sich die eigene Leistung auf Höhe der Leistung der anderen Probanden befinden müsse, damit die Aufnahmen brauchbar seien.

Zwischen den einzelnen *Runs* gibt es eine kurze Pause, in der der Untersuchungsleiter mit dem Probanden über ein Headset kommuniziert. Es wird darauf hingewiesen, dass die an der Untersuchung beteiligten Mitarbeiter die Leistungen des Probanden verfolgen, dass die eigene Leistung zu schlecht sei und die Aufnahmen nur verwertet werden könnten, wenn sie ungefähr auf der Höhe des Durchschnitts der übrigen Probanden lägen. Anschließend wird als weiterer sozialer Stressor gefragt, ob der Umgang mit der Tastbox klar ist, und „höchste Konzentration“ für den nächsten Durchlauf erbeten.

2.5 Datenakquisition

2.5.1 Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale, physische Daten und Verhaltensdaten

Die Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale wurden mittels verschiedener Fragebögen erhoben, welche in den vorherigen Kapiteln beschrieben sind.

Die Rechenleistung konnte nachträglich ermittelt werden, da die Software des *MIST*-Paradigmas nach jedem *Run* ein *Log-File* erstellte, aus welchem hervorgeht, welche Scans welcher Bedingung zuzuordnen sind. Zudem ist mit dem *Log-File* eine nachträgliche Erfassung der Anzahl an präsentierten Rechenaufgaben sowie des davon richtig, falsch und nicht gelösten Anteils für die Kontroll- und experimentelle Bedingung möglich. Es muss bei diesen Werten berücksichtigt werden, dass nur eine kombinierte Betrachtung dieser Werte eine Einordnung der Rechenleistung des Probanden ermöglicht. Schließlich nimmt mit der Menge der präsentierten Aufgaben auch die Zeit pro Aufgabe ab und somit die Schwierigkeit zu.

Die Blutdruckmessung erfolgte in sitzender Position mit herabgelassenem Arm mittels einer konventionellen Oberarmmanschette.

Eine numerische Rating-Skala diente zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens unmittelbar vor und nach der Messung. Der Proband konnte Werte zwischen 0 und 10 angeben, wobei ein niedriger Wert für schwach empfundenen Stress und ein hoher Wert für stark empfundenen Stress standen.

Der Puls der Probanden wurde während der Untersuchung kontinuierlich mittels eines Fingerclips erfasst und in der Auswertung den einzelnen Bedingungen zugeordnet.

2.5.2 fMRT-Daten

Die Akquisition der Bildgebungsdaten erfolgte mittels eines MR-Tomographen der Abteilung MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen. Beim verwendeten MR-Tomographen handelt es sich um einen Siemens Magnetom TIM Trio mit einer magnetischen Flussdichte von drei Tesla.

In einem ersten Schritt wurde eine dreidimensionale Messung als Referenz in sagittaler Ebene mit folgenden Daten aufgenommen: T1-gewichtet, 176 Schichten, Schichtdicke 1mm, Voxelgröße 1x1x1 mm³, *flip angle* 9°, *Time Repetition* (TR) 2250 Millisekunden (ms), *Time Echo* (TE) 3,26 ms. Die drei funktionellen Messdurchgänge wurden mit folgenden Daten als echo-planar-imaging(EPI)-Sequenz durchgeführt: T2*-gewichtet, 37 Schichten im *interleaved*-Modus, Schichtdicke 3mm, Voxelgröße

3x3x3 mm³, *flip angle* 70°, TR 2000 ms, TE 30 ms. Pro *Run* wurden 211 Aufnahmen akquiriert. Es ergaben sich somit insgesamt 633 funktionelle Aufnahmen pro Proband.

2.6 Datenverarbeitung

2.6.1 Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale, physische Daten und Verhaltensdaten

Zur Datenverarbeitung wurde SPSS Version 20 von IBM verwendet. Es wurde eine Datenbank erstellt, in der alle akquirierten Daten eingetragen wurden. Zur Pseudonymisierung wurde jedem Probanden eine fortlaufende Kennnummer (ID) zugeordnet. Die Datenbank beinhaltete folgende Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale:

- Name
- Alter
- Geschlecht
- Händigkeit
- Körpergröße
- Körpergewicht

Außerdem beinhaltete die Datenbank folgende physische Merkmale:

- Blutdruck vor und nach MRT-Sitzung
- Herzfrequenz kontinuierlich während der MRT-Sitzung
- Subjektiv empfundener Stress mittels Numerischer Rating-Skala (NRS)
- Speichel-Kortisol-Gehalt vor und nach MRT-Sitzung

Als Verhaltensdaten wurde die Rechenleistung der Probanden in die Datenbank eingetragen.

2.6.2 fMRT-Daten

Zur Datenverarbeitung wurden Matlab Version 2011 und Statistical Parametric Mapping (SPM) 8 verwendet. Nach Aufnahme liegen die Daten im sogenannten DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)-Format vor. Es handelt sich hierbei um ein einheitliches und genormtes Datenformat zur Akquise radiologischer Aufnahmen mit der Absicht, eine barrierefreie Kommunikation in der bildgebenden Medizin zu ermöglichen.

Diese werden nun mit SPM umgewandelt. Man erhält pro DICOM-Datei zwei Dateien: eine Image-Datei (.img), welche die eigentliche Aufnahme enthält, und eine Header-Datei (.hdr), welche Informationen zur Aufnahme enthält.

Diese Ausgangsdateien müssen nun weiter verarbeitet werden. Im ersten Schritt schließt sich die „Vorverarbeitung“ an. Dem folgen die Einzelanalyse und zuletzt die Gruppenanalyse.

Der erste Schritt der Vorverarbeitung ist das *slice timing*. Wie bereits beschrieben, besteht eine Aufnahme aus 37 Einzelaufnahmen, welche in einer Zeit von zwei Sekunden akquiriert werden. Daraus ergibt sich das Problem, dass die erfassten Aktivitäten sich nicht auf einen Zeitpunkt beziehen, sondern sich auf den Aufnahmezeitpunkt von zwei Sekunden erstrecken. Um das Ganze auf einen Zeitpunkt zu beschränken, werden die Aktivitäten interpoliert und auf einen Zeitpunkt projiziert. Am günstigsten ist es, die Schicht als *reference-slice* zu wählen, welche für die Untersuchung am bedeutendsten ist: wir wählten die Schicht 18 (Schneider und Fink 2013). Anschließend folgt das *Realigning and Unwarping*. Dieser Schritt versucht Messfehler und Aktivitätsverschiebungen, welche durch Kopfbewegungen des Probanden entstehen, zu korrigieren. Zudem wird ein Durchschnitts-Bild (*mean image*) erstellt. Der nächste Schritt befasst sich mit der Problematik, dass - aufgrund von anatomischen Abweichungen und hirnmorphologischen Unterschieden bei verschiedenen Probanden - Hirnregionen sich nicht in der exakt selben Position befinden. Somit müssen die Gehirnstrukturen der Probanden aufeinander abgebildet werden. Dies wird durch den Schritt *Normalise* umgesetzt. Als Grundlage dient das File „EPI.nii“, welches SPM8 beiliegt. Die Voxelgröße beträgt 2 x 2 x 2 mm. Dieser Schritt ist essentiell für die Analyse von Probandengruppen. Dem schließt sich eine letzte Glättung, das sogenannte *smoothing*, an, welche insbesondere durch das *Normalising* entstandene Ungenauigkeiten reduziert (FWHM, full-width at half maximum, 8 8 8).

Im nächsten Schritt wird anhand der statistischen Methode des allgemein linearen Modells (ALM) ein Modell spezifiziert.

In unserer Studie wurden 24 Bedingungen für jeden Probanden erstellt:

Tabelle 2-1: In SPM erstellte Einzelanalysen

001	01 Experimental vs. Rest – All Sessions
002	02 Experimental vs. Control – All Sessions

003	03 Control vs. Rest – All Sessions
004	01 Experimental vs. Rest – Session 1
005	01 Experimental vs. Rest – Session 2
006	01 Experimental vs. Rest – Session 3
007	02 Experimental vs. Control – Session 1
008	02 Experimental vs. Control – Session 2
009	02 Experimental vs. Control – Session 3
010	03 Control vs. Rest – Session 1
011	03 Control vs. Rest – Session 2
012	03 Control vs. Rest – Session 3
013	04 Control – Session 1
014	04 Control – Session 2
015	04 Control – Session 3
016	04 Control – All Sessions
017	05 Experimental – Session 1
018	05 Experimental – Session 2
019	05 Experimental – Session 3
020	05 Experimental All Sessions
021	06 Rest – Session 1
022	06 Rest – Session 2
023	06 Rest – Session 3
024	06 Rest – All Sessions

Diese Bedingungen stellten die Grundlage für die statistischen Vergleichsanalysen dar, welche im Kapitel 2.7.2 erläutert werden.

2.7 Datenanalyse

In diesem Kapitel wird beschrieben, wie die Daten, welche im Rahmen der Studie akquiriert und verarbeitet wurden, analysiert wurden.

2.7.1 Demographie- und Persönlichkeitsmerkmale, physische Daten und Verhaltensdaten

Mittels SPSS wurden die vorliegenden Daten analysiert. Die Datenauswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistiken. Anschließend erfolgten je nach vorliegenden Daten t-tests, ANOVA oder die Berechnung eines allgemeinen linearen Modells bei Daten mit Messwiederholung. Ein Großteil der erhobenen Daten diente dazu, zu prüfen, ob eine nach unseren Vorgaben homogene Stichprobe vorlag, da sonst keine Vergleichbarkeit

der von uns gebildeten Gruppen möglich gewesen wäre. Die Eingaben der Fragebögen BFI-10, BSSS und SF-12 Version 1 wurden mittels erhältlicher Skripte mathematisch verarbeitet.

Mit den physischen Daten prüften wir, ob sich der von uns erzeugte Stress physiologisch messen ließ.

Mittels der Auswertung der Rechenleistung der Probanden in den drei CU-Gruppen prüften wir, ob sich die Rechenleistung in den Gruppen unterschied. Zur Analyse der Rechenleistung diente uns die Anzahl an richtig gelösten Aufgaben pro *Run* in den entsprechenden Bedingungen.

2.7.2 fMRT-Daten

Die vorliegenden Daten wurden verschiedenen Einzel- und Gruppenanalysen unterzogen. Hierzu wurden mittels Subtraktion verschiedene Kontraste erstellt. Als Schwellenwert zur Verwerfung der Nullhypothese wurde ein p-Wert von 0,005 (unkorrigiert) mit einer Mindestvoxelzahl von 10 gewählt. In einer ersten Einzelanalyse wurde der Kontrast „*Experimental vs. Rest – All Sessions*“ und „*Experimental vs. Control – All Sessions*“ betrachtet. Um die Stärke der Daten in Bezug auf Stressverarbeitung zu erhöhen, filterten wir Probanden mit einer geringen Stressreaktion heraus. Als Kriterium für eine Filterung und als Korrelat für eine Stressreaktion nutzten wir die neuronale Aktivität im Hypothalamus. Anschließend wurden Probanden mit geringer Aktivität im Hypothalamus herausgefiltert. Dies führte zu einer Reduktion der Probandenzahl in den weiteren Analysen von 39 Probanden auf 31.

Basierend auf diesen 31 Probanden wurden verschiedene Gruppenanalysen durchgeführt. Zu Beginn erfolgten die auch bei Lederbogen et al. (2011) durchgeführten Gruppenanalysen:

Tabelle 2-2: Gruppenanalysen 1

„ <i>Experimental vs. Rest – All Sessions</i> “
„ <i>Experimental vs. Control – All Sessions</i> “
„ <i>Control vs. Rest – All Sessions</i> “

Wie die Kontrast-Namen schon vermuten lassen, wurden hier die drei Bedingungen unabhängig vom *Urbanicity*-Score oder der Session-Abfolge jeweils miteinander verglichen.

Darüber hinaus wurde analog zu Lederbogen et al. (2011) zusätzlich betrachtet, wie sich der Kontrast „Experimental vs. Control“ in Abhängigkeit vom CU-Score und ELU-Score verhält und welche Aktivierungen vorliegen.

Zusätzlich zu den bereits von Lederbogen et al. (2011) durchgeführten Analysen führten wir weitere Analysen durch. Gedankliche Grundlage dieser Analysen sind den Ausführungen im Kapitel 1.5 zu entnehmen.

Eine Übersicht gibt folgende Tabelle:

Tabelle 2-3: Gruppenanalysen 2

<i>“EL-Score Positive Korrelation exp vs. contr”</i>
<i>“EL-Score Negative Korrelation exp vs. contr”</i>
<i>“EL-Score Negative Korrelation exp vs. rest”</i>
<i>“EL-Score Negative Korrelation contr vs. rest”</i>
<i>“Main effect exp vs. control”</i>
<i>“Exp vs. control 3>1/2“</i>
<i>“Interaction Urbanicity 3 > 1/2 auf session 2 > 1 (verbal stress, indep of condition)”</i>
<i>“Interaction Urbanicity 3 > 1/2 auf session 2 > 1 (verbal stress, nur im resting state)”</i>
<i>“effect of current urbanicity 3 > 1”</i>
<i>“effect of session 2 > 1”</i>
<i>“effect of session 3 > 1“</i>
<i>“effect of session rest 2 > rest 1”</i>

In den Kontrasten „EL-Score Positive Korrelation exp vs. contr“, „EL-Score Negative Korrelation exp vs. contr“ und „EL-Score Negative Korrelation exp vs. rest“ wurde analysiert, ob es unter Einwirkung des kognitiven Stressors Aktivierungen gibt, welche positiv oder negativ mit dem EL-Score korrelieren.

Im Kontrast „EL-Score Negative Korrelation contr vs. rest“ wurde analysiert, ob es unter Kopfrechentätigkeit ohne Stresseinwirkung Aktivierungen gibt, welche negativ mit dem EL-Score korrelieren. Da es hier keine positiv korrelierenden Aktivierungen gab, ist ein positiver Kontrast in der Tabelle nicht aufgeführt.

Der Kontrast „Main effect exp vs. control“ zeigt Aktivierungen auf, welche durch den Einfluss des kognitiven Stressors im direkten Vergleich zur Kontrollbedingung entstehen.

Der Kontrast „Exp vs. control 3>1/2“ zeigt, welche Aktivierungen in der CU-Gruppe 3, d.h. bei den „Städtern“, im Vergleich zu den „Nicht-Städtern“ (mit CU-Scores 1 oder 2) unter Einfluss des kognitiven Stressors verstärkt auftreten.

Der Kontrast „Interaction Urbanicity 3 > 1/2 auf session 2 > 1 (verbal stress, indep of condition)“ zeigt, welche Aktivierungen in der CU-Gruppe 3 im Vergleich zu den „Nicht-Städtern“ (mit CU-Scores 1 oder 2) unter Einfluss des verbalen Stressors verstärkt auftreten.

Der Kontrast „Interaction Urbanicity 3 > 1/2 auf session 2 > 1 (verbal stress, nur im resting state)“ zeigt, welche Aktivierungen in der CU-Gruppe 3, auch ohne Rechenstätigkeit, durch den verbalen Stressor zwischen Session 1 und 2 induziert werden.

Der Kontrast „effect of current urbanicity 3 > 1“ zeigt, welche Aktivierungen in der CU-Gruppe 3 im Vergleich zur CU-Gruppe 1, unabhängig von weiteren Einflussfaktoren, auftreten.

Der Kontrast „effect of session 2 > 1“ stellt dar, welche Aktivierungen durch einmaligen Einfluss des sozialen Stressors im Allgemeinen auftreten.

Der Kontrast „effect of session 3 > 1“ zeigt die Aktivierungen nach zweimaligem Einfluss des sozialen Stressors.

Der Kontrast „effect of session rest 2 > rest 1“ zeigt die in der Ruhebedingung unter Einfluss des sozialen Stressors vorhandenen Gehirnaktivitäten.

Zur anatomischen Zuordnung der Areale wurde neben anatomischen Atlanten auf die SPM Anatomy Toolbox zurückgegriffen, welche von Eickhoff et al. (2005) entwickelt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht über die demographischen und Persönlichkeitsmerkmale der Probanden

3.1.1 Demographische Merkmale der Studienpopulation

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die relevanten demographischen Daten unserer Studienpopulation. Es nahmen 42 Probanden an der Studie teil, die finale Studienpopulation reduzierte sich aufgrund von technischen Problemen im MRT (siehe auch Kapitel 2.1) und aufgrund einer Herausfilterung von Probanden mit geringer Stressreaktion (siehe auch Kapitel 2.7.2) auf 31 Probanden.

Tabelle 3-1: Demographische Merkmale der Studienpopulation

	n = 42	n = 31
Alter	23,86 ± 3,17	23,39 ± 3,26
Anzahl Probanden mit CU-Score 1/2/3	13/11/18	12/8/11
EL-Score	27,29 ± 11,36	26,68 ± 11,92
Anzahl Umzüge bis zum 15. Lebensjahr	0,40 ± 0,80	0,52 ± 0,89
Anzahl Probanden weiblich/männlich	20/22	16/15
BMI	23,64 ± 2,60	23,34 ± 2,47

Für die Studie war es von wesentlicher Bedeutung, dass die Probandengruppen in Bezug auf den CU-Score gleichmäßig verteilt sind. In der finalen Studienpopulation (n=31) hatten zwölf Probanden einen CU-Score von 1, acht Probanden einen CU-Score von 2 und elf Probanden einen CU-Score von 3 (siehe auch Tabelle 3-1), was die Anforderung erfüllte. Auch die Geschlechter sind mit nahezu gleicher Häufigkeit vertreten.

3.1.2 Persönlichkeitsmerkmale der Studienpopulation

Wie bereits beschrieben, bildeten wir aus der Gesamtheit unserer Probanden drei Gruppen, gemäß den CU-Scores. Um auszuschließen, dass die Persönlichkeitsmerkmale der Probanden einen konfundierenden Effekt auf die Ergebnisse haben, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Es wurde geprüft, ob sich die drei gebildeten Gruppen in Persönlichkeitsmerkmalen, welche von uns mittels der Fragebögen erhoben wurden, signifikant unterscheiden.

Legt man ein Signifikanzniveau von $p=0,01$ an, zeigt sich, dass sich bis auf das Persönlichkeitsmerkmal Offenheit im Sinne des Fünf-Faktoren Modells ($p=0.037$) alle ermittelten Persönlichkeitsmerkmale in den drei von uns gebildeten CU-Score Gruppen gleichmäßig verteilen. Korrigiert man den Alpha-Wert anschließend gemäß der Bonferonni-Korrektur, zeigt sich, dass sich auch dieses Persönlichkeitsmerkmal nicht signifikant in den drei CU-Gruppen unterscheidet.

3.2 Ergebnisse der physischen Daten

Um zu prüfen, ob das von uns benutzte Paradigma auch in unserer Studie zu einer Stressinduktion führte, untersuchten wir, ob sich die Blutdruckwerte, Pulswerte, Speichel-Kortisol-Werte und NRS nach Durchführung des Stress-Paradigmas änderten. Zwischen der ersten Messung (vor Stressinduktion) und der zweiten Messung (nach Stressinduktion) lagen ca. 45-60 Minuten (siehe Kapitel 2.3). Da die Puls-, Blutdruck- und Speichel-Kortisol-Werte normalverteilt sind, prüften wir diese mit einem parametrischen t-Test für gepaarte Stichproben. Die NRS-Werte prüften wir mit einem nicht-parametrischen t-Test, da für diese Werte keine Normalverteilung angenommen werden kann. SPSS benutzt dazu den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Da bei den Pulswerten mehr als zwei Werte vorlagen prüften wir diese mit einem Allgemeinen linearen Modell.

Tabelle 3-2: Physiologische Parameter vor und nach Stressinduktion

	Vor Stressinduktion	Nach Stressinduktion	p-Wert
Blutdruck systolisch	132,26 ± 13,57	141,29 ± 14,82	0.001
Blutdruck diastolisch	75,10 ± 10	79,74 ± 10,97	0.005
Speichel-Kortisol Werte (ng/ml)	3,87 ± 1,50	4,08 ± 2,99	0.656
NRS	4,00 ± 2,11	5,97 ± 2,70	0.000
Puls	84,04 ± 12,37	94,59 ± 15,00	0.000

Die Blutdruck-Werte sowie die NRS-Werte zeigten sich unter dem Einfluss der Stressinduktion verändert.

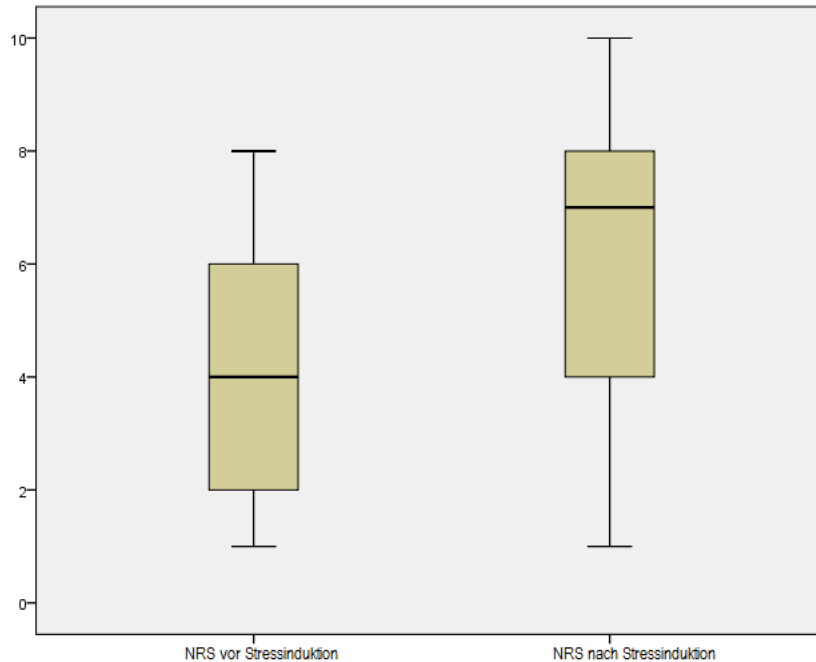


Abbildung 3-1: NRS-Werte vor (linker Balken) und nach (rechter Balken) Stressinduktion

Die Speichel-Kortisol-Werte zeigten sich demgegenüber jedoch nicht verändert.

Die Pulswerte zeigten sich nach Stressinduktion ebenfalls signifikant erhöht. Die Berechnung eines allgemeinen linearen Modells (ALM) konnte einen signifikanten Anstieg der Werte in den drei *Runs* nachweisen ($p < 0.001$). Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Pulswerte in den drei Bedingungen sowie die Differenzen der Pulswerte in den verschiedenen Bedingungen mit p-Werten.

Tabelle 3-3: Durchschnittliche Pulswerte und Differenzen in den drei Bedingungen

	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Puls Ruhebedingung	84,05	± 12,37	
Puls Kontrollbedingung	89,73	± 13,65	
Puls experimentelle Bedingung	94,59	± 15,00	
Puls Kontrollbedingung - Puls Ruhebedingung	5,70	± 4,35	0.000
Puls experimentelle Bedingung - Puls Kontrollbedingung	4,85	± 4,28	0.000
Puls experimentelle Bedingung - Puls Ruhebedingung	10,55	± 6,96	0.000

Die Tabelle sowie die Berechnung der p-Werte (< 0.001) zeigen, dass zum einen die Durchführung der Rechenaufgaben in der Kontrollbedingung („Puls

Kontrollbedingung“ – „Puls Ruhebedingung“) zu einem signifikanten Pulsanstieg führt, und, dass die Stressinduktion („Puls experimentelle Bedingung“ – „Puls Kontrollbedingung“ / „Puls Ruhebedingung“) ebenfalls zu einem signifikanten Pulsanstieg führt.

Außerdem konnte aufgezeigt werden, dass der Puls im zeitlichen Verlauf der drei Durchgänge in der Kontrollbedingung ($p=0.041$), in der experimentellen Bedingung ($p=0.006$) und über alle drei Bedingungen gemittelt in den drei *Runs* ($p=0.005$) zunahm, siehe hierzu auch Tabelle 3-4:

Tabelle 3-4: Durchschnittliche Pulswerte und Differenzen in den drei Durchgängen (*Runs*)

	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert nach ALM
Puls experimentelle Bedingung 1	91,89	± 15,65	0.006
Puls experimentelle Bedingung 2	95,63	± 16,47	
Puls experimentelle Bedingung 3	96,24	± 14,70	
Puls Kontrollbedingung 1	87,48	± 14,94	0.041
Puls Kontrollbedingung 2	90,26	± 13,89	
Puls Kontrollbedingung 3	91,48	± 14,55	
Puls <i>Run</i> 1	87,07	± 14,08	0.005
Puls <i>Run</i> 2	90,14	± 14,10	
Puls <i>Run</i> 3	91,16	± 13,50	

3.3 Ergebnisse der Verhaltensdaten

Wir prüften, welchen Einfluss der CU-Score und die Anzahl der *Runs* auf die Anzahl richtig gelöster Aufgaben und den Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben hatten. Dies prüften wir für die Kontroll- und experimentelle Bedingung separat sowie zusammen. Mittels einer ANOVA konnte aufgezeigt werden, dass der CU-Score keinen Einfluss auf die Anzahl richtig gelöster Aufgaben hatte.

Die Anzahl der *Runs* beeinflusste die Anzahl richtig gelöster Aufgaben hingegen schon, was auch aus folgender Abbildung ersichtlich wird:

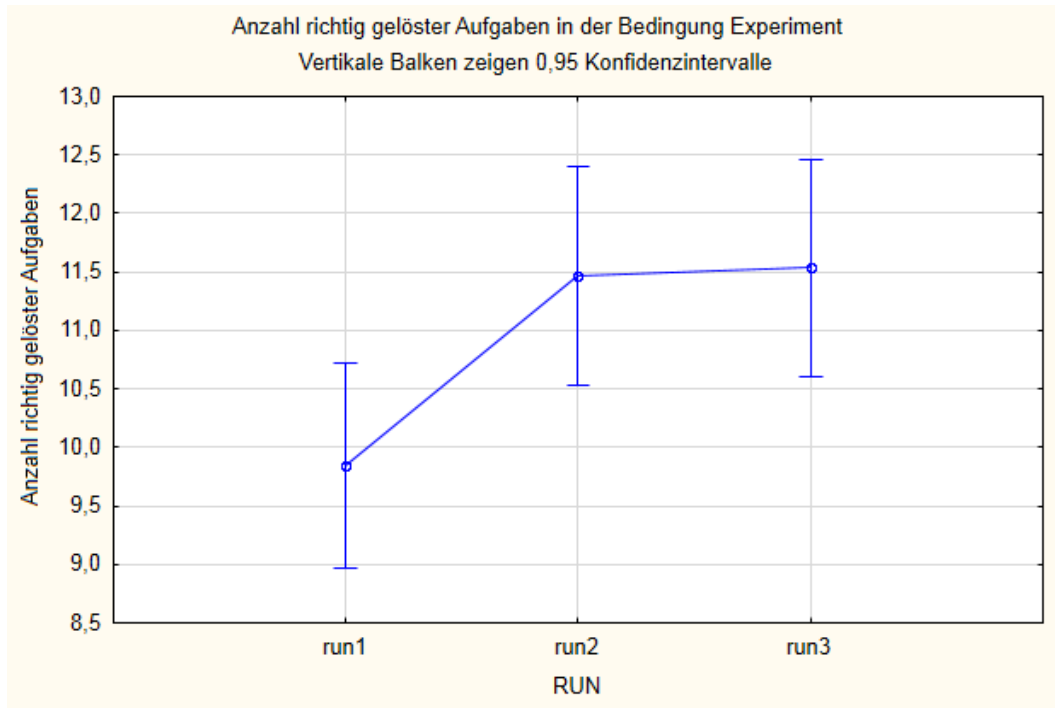


Abbildung 3-2: Anzahl richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung in den drei Runs

Ein durchgeführtes ALM zeigte eine signifikante Steigerung der Anzahl richtig gelöster Aufgaben ($p=0,001$).

Summiert man die Anzahl der richtig gelösten Aufgaben in der Kontroll- und experimentellen Bedingung, zeigt sich auch hier eine signifikante Steigerung der Anzahl der richtig gelösten Aufgaben im zweiten und dritten *Run* im Vergleich zum ersten *Run*.

Wir gingen nun der Frage nach, ob die Befunde dadurch entstanden, dass die Probanden durch den verbalen Stressor schneller rechneten oder ob es sich hier um einen konfundierenden Trainingseffekt handelt.

Zunächst ermittelten wir die Summe an Aufgaben in der Kontrollbedingung („ \sum Aufgaben Kontrollbedingung 1-3“) und in der experimentellen Bedingung („ \sum Aufgaben experimentelle Bedingung 1-3“) und prüften, ob ein signifikanter linearer Zusammenhang besteht (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl durchgeführter Aufgaben und p-Werte

	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert nach ALM
∑ Aufgaben Kontrollbedingung 1	15,81	± 3,83	0.04
∑ Aufgaben Kontrollbedingung 2	16,81	± 4,44	
∑ Aufgaben Kontrollbedingung 3	17,68	± 4,25	
∑ Aufgaben experimentelle Bedingung 1	25,87	± 4,22	0.01
∑ Aufgaben experimentelle Bedingung 2	28,13	± 4,79	
∑ Aufgaben experimentelle Bedingung 3	28,32	± 3,79	

Diese Analyse zeigte, dass es nach Einfluss des sozialen Stressors zu einer signifikanten Zunahme der Anzahl durchgeführter Aufgaben in beiden Bedingungen kam.

Nun prüften wir, inwiefern sich der Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben im zeitlichen Verlauf in der Kontrollbedingung und experimentellen Bedingung veränderte (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung und in der Kontrollbedingung und p-Werte nach ALM

	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert nach ALM
Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der Kontrollbedingung Run 1	86,55	± 10,39	0.297
Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der Kontrollbedingung Run 2	82,67	± 10,21	
Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der Kontrollbedingung Run 3	83,30	± 11,35	
Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 1	37,50	± 7,02	0.073
Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 2	40,49	± 5,36	
Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 3	41,12	± 8,65	

Es konnte aufgezeigt werden, dass es in der experimentellen Bedingung zu einem leichten Anstieg des Prozentsatzes richtig gelöster Aufgaben ($p=0.073$) kommt, es jedoch in der Kontrollbedingung nicht zu einem Anstieg kommt ($p=0.297$). Dies weist darauf hin, dass die beobachtete Zunahme der Anzahl richtig gelöster Aufgaben auf die Wirkung des sozialen Stressors und nicht auf einen allgemeinen Trainingseffekt zurückzuführen ist.

In post-hoc t-Tests wurden die Prozentsätze der richtig gelösten Aufgaben in den experimentellen Bedingungen *Run 1-3* einander gegenübergestellt. Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Steigerungen des Prozentsatzes richtig gelöster Aufgaben:

Tabelle 3-7: Δ Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in den experimentellen Bedingungen 1-3 und p-Werte

	Δ Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben	Standardabweichung	p-Wert
Δ „Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 3“ – „Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 1“	3,620304	$\pm 10,01$	0.053110
Δ „Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 2“ – „Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 1“	2,993233	$\pm 8,83$	0.068709
Δ „Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 3“ – „Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung Run 2“	0,627071	$\pm 8,72$	0.691695

3.4 Ergebnisse der fMRT-Daten

3.4.1 Einfluss von Stress auf neuronale Verarbeitungsmechanismen

Wir begannen unsere Untersuchungen zunächst analog zur Arbeitsgruppe Lederbogen et al. (2011), indem wir der Fragestellung nachgingen, welche Gehirnareale sich bei Stressinduktion vermehrt aktiviert zeigten. Dazu erstellten wir ein Modell, welches die Aktivität aller Probanden in der experimentellen Bedingung der Aktivität in der Kontrollbedingung gegenüberstellt („*main effect experiment vs. control*“). Dabei fand die Betrachtung unabhängig von weiteren Einflussfaktoren oder Gruppenbildungen statt. In diesem Kontrast erwarteten wir eine vermehrte Aktivität in Arealen, welche zum einen mit Stressverarbeitung und zum anderen mit

Kopfrechentätigkeit assoziiert sind. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen der Studie von Lederbogen et al. (2011), zeigt sich, dass sich alle Aktivierungen von der Studie dieser Arbeitsgruppe auch in unseren Ergebnissen wiederfinden. Erwähnenswert ist hier die stressassoziierte Aktivierung im Hypothalamus, zudem die Aktivierungen im Precuneus und im insulären Kortex. Außerdem zeigten sich in deren als auch in unserer Studie Aktivierungen im ACC und im posterioren zingulären Kortex (PCC).

Tabelle 3-8: Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
R Hypothalamus	8	-6	-12	3.99
L Hypothalamus	-8	-4	-10	4.08
L ACC	-6	34	20	4.57
R ACC	6	34	30	5.05
R PCC	6	-42	24	3.38
R Precuneus	8	-46	54	6.49
R Lobus insularis	40	26	2	5.68
L Lobus insularis	-24	26	8	5.31
R Gyrus frontalis medius	32	30	34	5.61
R Tempoparietaler Übergang	60	-42	21	6.28
R Gyrus temporalis superior	52	-42	18	6.98
R Gyrus temporalis medius	44	-68	10	7.07
L Gyrus temporalis medius	-50	-50	12	6.07
R Gyrus temporalis inferior	54	-14	-22	3.96
<i>Weitere Regionen</i>				
R SMA	16	2	64	4.14
R Gyrus praecentralis	40	-4	48	4.02
R Thalamus	10	-22	-2	4.37
R Gyrus occipitalis superior	16	-92	22	6.75
L Gyrus occipitalis medius	-38	-70	10	6.25
R Gyrus supramarginalis	60	-38	32	6.38
L Gyrus fusiformis	-28	-66	-10	6.14
Vermis cerebellaris	-2	-62	-20	6.42

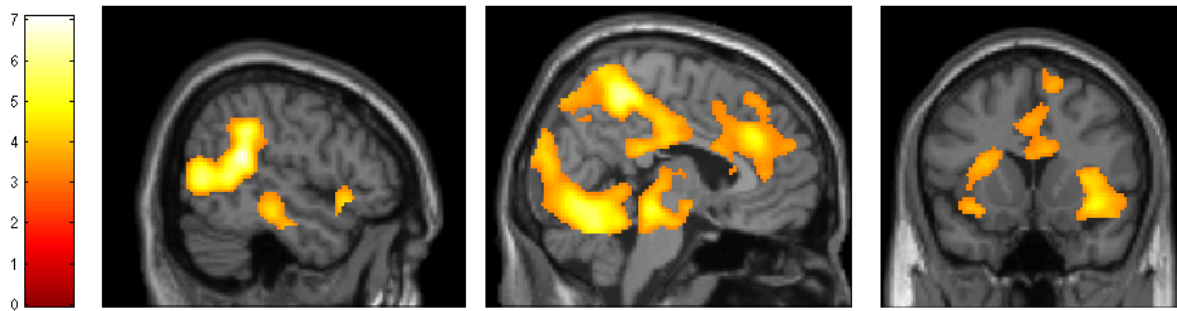


Abbildung 3-3: Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.001$

Einfluss des sozialen Stressors auf die neuronale Aktivität

Wie in der Einleitung beschrieben, sind wir der Auffassung, dass die Stressinduktion zum einen durch einen sozialen Stressor (verbale Instruktion zwischen den *Runs*) und zum anderen durch einen kognitiven Stressor (Ergebnisanzeige, kurze Zeitvorgabe) geschieht. Im Weiteren gingen wir der Frage nach, wie sich der soziale Stressor als einzelner auf die neuronale Stressverarbeitung auswirkt.

Dazu erstellten wir zunächst ein Modell („*effect of session 2 > 1*“), welches unabhängig von der Bedingung (Ruhe, Kontrolle, Experiment) die Aktivität im zweiten *Run* und die Aktivität im ersten *Run*, d.h. nach der verbalen Instruktion, vergleichen sollte. Mit diesem Modell sollte geprüft werden, inwiefern sich die neuronale Aktivität durch die verbale Instruktion und dem damit verbundenen sozialen Stress verändert.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Aktivität im Hypothalamus im Sinne einer allgemeinen Stressreaktion vorliegt. Zudem sind Areale, welche in höhere kognitive Funktionen und Wachsamkeit eingebunden sind, aktiviert. Zu erwähnen sind der rechte PCC, der Precunius und superiore sowie mittlere Anteile des Gyrus frontalis, welche zum Teil dem *Frontal Eye Field* (FEF) zugeordnet werden können. Dies lässt auf eine vermehrte Wachsamkeit, Rechen- bzw. Denktivität und Aufregung schließen.

Tabelle 3-9: Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den sozialen Stressor, bedingungsübergreifend, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
Hypothalamus	0	-10	-4	3.47
L MCC	-8	-6	32	4.12
R Nucleus caudatus	6	6	-4	3.92
R PCC	12	-40	26	3.71
L PCC	-10	-44	22	3.63
L Precuneus/Cuneus	-14	-54	26	4.23
R Gyrus frontalis superior	18	22	56	3.55
R Gyrus frontalis medius	30	20	22	4.22
R Gyrus frontalis medius	40	26	38	3.43
L Lobulus parietalis inferior	-48	-32	42	3.38
<i>Weitere Regionen</i>				
R Gyrus occipitalis medius	40	-86	24	4.30
L Gyrus occipitalis medius	-38	-92	14	3.89
R Gyrus orbitalis medius	8	56	-2	3.31
L Gyrus orbitalis medius	-4	58	-2	3.36

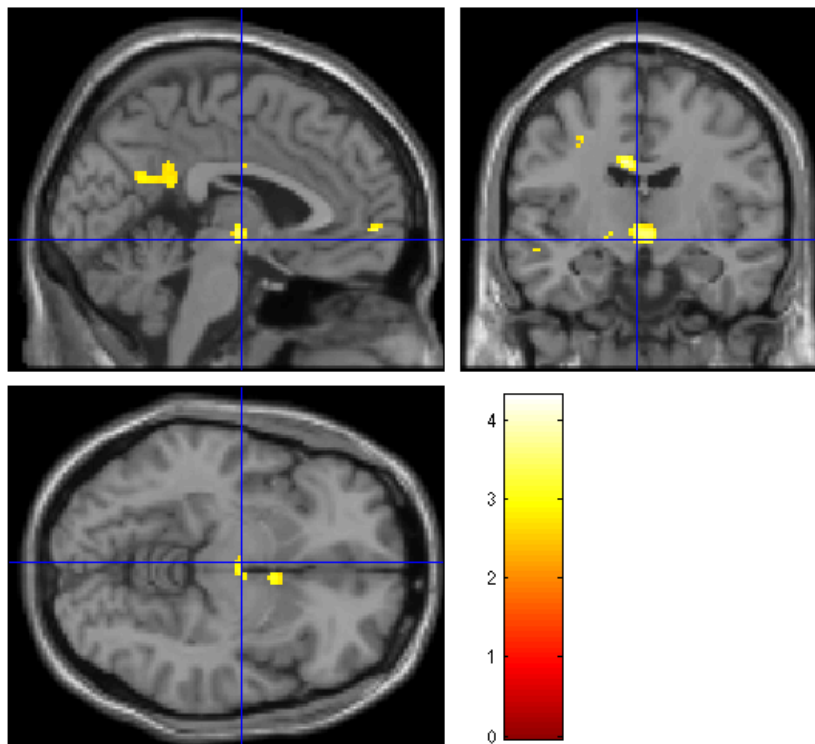


Abbildung 3-4: Aktivierungen im Hypothalamus, Gyrus frontalis und PCC als Antwort auf den sozialen Stressor, bedingungsübergreifend, $p < 0.005$

Einfluss des sozialen Stressors in der Ruhebedingung

Anschließend untersuchten wir, welche Veränderung in der neuronalen Aktivität der soziale Stressor ausschließlich in der Ruhebedingung hervorruft (Kontrast „*effect of session rest 2 > rest 1*“).

Es zeigte sich, dass hier ebenfalls Subregionen des Gyrus frontalis aktiviert waren.

Tabelle 3-10: Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den sozialen Stressor in der Ruhebedingung, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
R Gyrus frontalis superior	22	56	20	3.50
L Gyrus frontalis superior	-20	54	36	3.59
R Lobulus parietalis superior	26	-52	70	3.96
<i>Weitere Regionen</i>				
L Gyrus calcarinus	-12	-72	10	3,52
R Gyrus lingualis	12	-70	-4	3.46
R Gyrus occipitalis superior	24	-100	14	4.33
R Gyrus occipitalis medius	44	-82	8	4.16

Es zeigten sich im Vergleich zum Kontrast „*effect of session 2 > 1*“ keine Aktivierungen im FEF, PCC, Hypothalamus sowie im Striatum. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Rechenfähigkeit unter Stress einen bedeutenden Anteil an der Generierung einer neuronalen Stressreaktion hat (kognitiver Stressor).

3.4.2 Einfluss von Leben in der Stadt auf Stressverarbeitungsmechanismen

In diesem Kapitel untersuchten wir die Einflüsse des CU-Scores auf Stressverarbeitungsmechanismen.

Einfluss des kognitiven Stressors in Abhängigkeit von Leben in der Stadt
Analog zur Arbeitsgruppe von Lederbogen et al. (2011) untersuchten wir, welchen Einfluss Leben in der Stadt auf neuronale Aktivität bei Einfließen von kognitivem Stress hat. Dazu wurden die Aktivierungen in der CU-Gruppe 3 gegen die Aktivierungen in den CU-Gruppen 1 und 2 im Kontrast „*exp vs. contr*“ miteinander verglichen (Kontrast

„*exp vs. control 3 > 1/2*“). Es zeigte sich bei $p=0.001$ eine Aktivierung in der Peripherie der linken Amygdala. Hier führten wir eine *small volume correction* durch, welche die Aktivierung bestätigte. Dies weist daraufhin, dass die Aktivierung in der Amygdala bei Städtern (CU-Score 3) intensiver ist. In der Studie von Lederbogen et al. (2011) ist ebenfalls von einer Aktivierung der Amygdala berichtet worden, hier jedoch der rechten Amygdala.

Tabelle 3-11: Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt, $p<0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
L Amygdala	-20	-8	-10	3,56

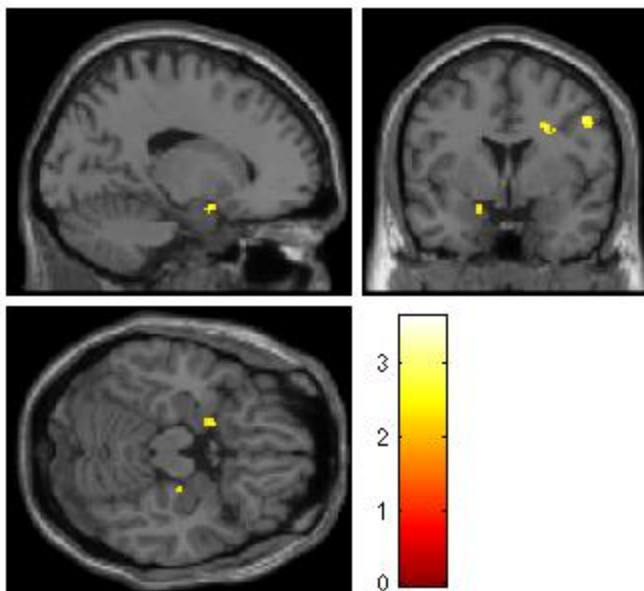


Abbildung 3-5: Aktivierung in der linken Amygdala als Antwort auf den kognitiven Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt, $p<0.02$

Im Anschluss sind wir der Frage nachgegangen, ob die Aktivierung der Amygdala mit der Größe des Wohnorts korreliert, d.h. ob mit der Zunahme des CU-Scores eine Zunahme der Amygdala-Aktivität einhergeht. Dazu erstellten wir für die oben genannte Amygdala-Koordinate einen Plot, welcher die Aktivierungen in den drei CU-Gruppen aufzeigt.

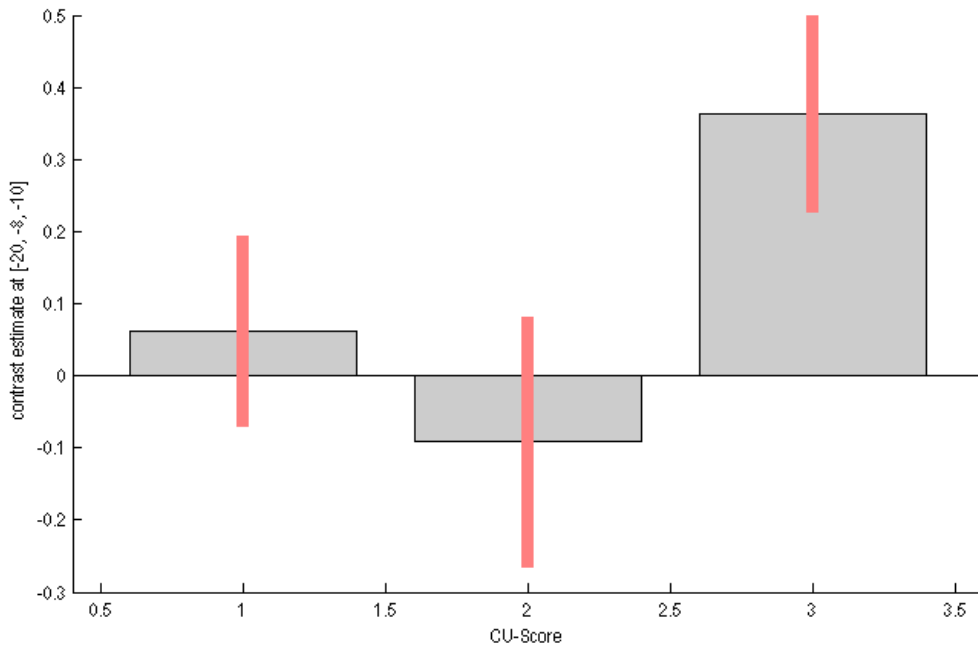


Abbildung 3-6: Plot – Höhe der Aktivierung in der linken Amygdala (-20|-8|-10) als Antwort auf den kognitiven Stressor sortiert nach CU-Score

Es zeigte sich, dass die Intensität der Aktivierung in der Amygdala in der CU-Gruppe 3 höher ist als in der CU-Gruppe 1.

Einfluss des sozialen Stressors auf neuronale Stressverarbeitungsmechanismen in Abhängigkeit von Leben in der Stadt

Nun wurde ähnlich wie bereits in Kapitel 3.4.1 untersucht, welche Bedeutung dem sozialen Stressor zukommt. Das heißt es wurde geprüft, welchen Einfluss Leben in der Stadt und verbaler Stress speziell auf neuronale Stressverarbeitungsmechanismen haben (Kontrast „*interaction urbanicity 3 > 1/2 auf session 2 > 1 (verbal stress, indep of condition)*“). Es stellte sich heraus, dass sich bei einem p-Wert von 0,001 Aktivierungen in der Insula sowie im Gyrus frontalis inferior zeigten. Bei einem p-Wert von 0,007 zeigten sich auch signifikante Aktivierungen im Hypothalamus.

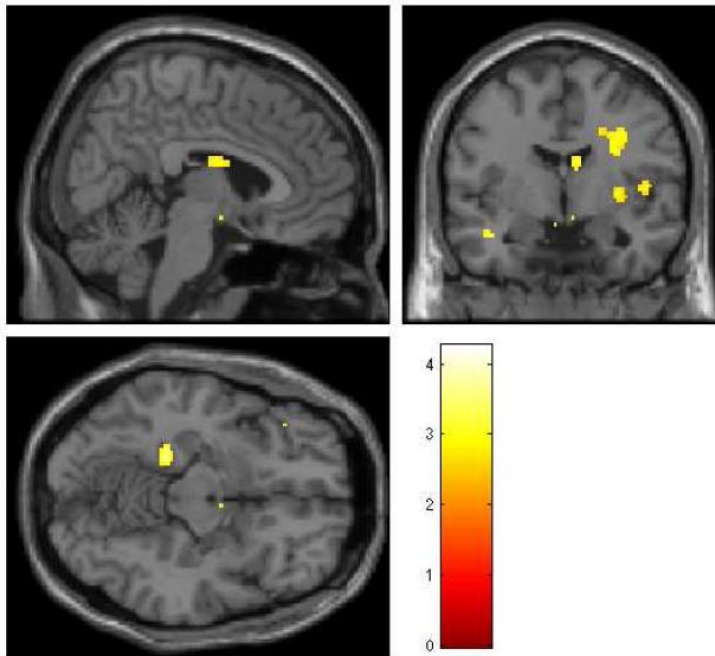


Abbildung 3-7: Aktivierung im Hypothalamus als Antwort auf den verbalen Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt, $p < 0.005$

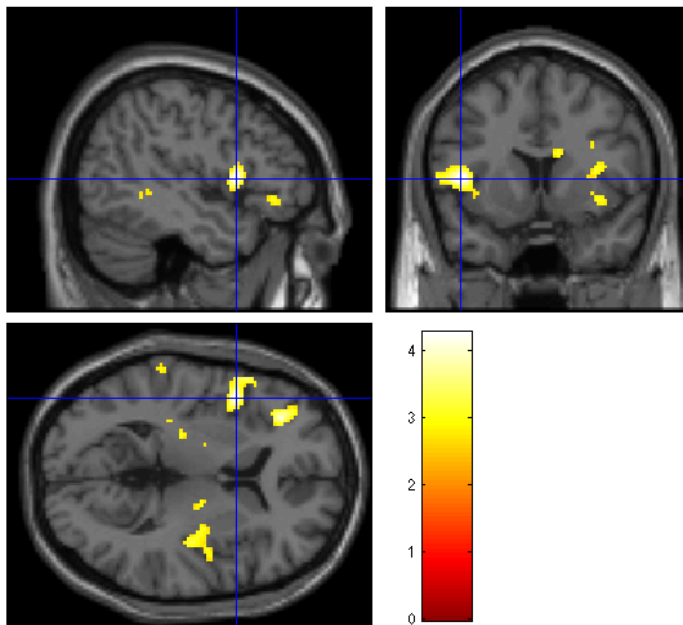


Abbildung 3-8: Aktivierung in der anterioren Insel als Antwort auf den verbalen Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt, $p < 0.005$

Tabelle 3-12: Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den sozialen Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
L Hypothalamus*	-4	-6	-20	2.66
R Lobus insularis	40	-16	8	3.56
L Lobus insularis	-40	6	2	3.32
L Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis)	-34	36	4	4.04
L Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis) BA 44 Broca	-46	10	6	4.26
<i>Weitere Regionen</i>				
L Thalamus	-16	-8	2	3.41
L Hippocampus (CA)	-24	-36	-10	4.24

* $p < 0.007$

Einfluss des sozialen Stressors in Abhängigkeit von Leben in der Stadt

Nun wurde in einem weiteren Modell geprüft, welchen Einfluss der soziale Stressor sowie Leben in der Stadt auf die neuronale Aktivität in der Ruhebedingung haben (Kontrast „*interaction urbanicity 3 > 1/2 auf session 2 > 1 (verbal stress, nur im resting state)*“). Diese Analyse diente dazu, zu prüfen, ob die in Tabelle 3-12 berichteten Effekte des verbalen Stressors sogar unter Ruhebedingungen auftreten, oder ob sie in spezifischerem Zusammenhang mit der Durchführung der Rechenaufgaben stehen. Tatsächlich zeigten sich hier keine bei einem p-Wert von 0.001 signifikanten Aktivierungen. Bei einem p-Wert von 0,05 zeigten sich Aktivierungen im ACC und der Insula.

Einfluss von Leben in der Stadt unabhängig von Stress und Rechenleistung

Abschließend wurde untersucht, inwiefern sich die Aktivierungen nur in Abhängigkeit von Leben in der Stadt und somit unabhängig von verbalem und kognitivem Stress unterscheiden (Kontrast „*effect of current urbanicity 3 > 1*“). Es sollte untersucht werden, ob Städter unabhängig von weiteren Faktoren vermehrte Aktivität zeigen. Die folgende Tabelle zeigt auf, in welchen Arealen bei einem p-Wert von 0.001 Aktivierungen vorgefunden wurden:

Tabelle 3-13: Signifikante Aktivierungen in Abhängigkeit von Leben in der Stadt, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
L ACC	-8	18	22	4.63
L MCC/PCC	-16	-32	46	3.89
L Precuneus	-4	-64	52	5.10
L Putamen	-27	13	-4	3.33
L Nucleus caudatus	-14	20	8	4.75
R Gyrus frontalis superior	18	-14	74	3.40
L Gyrus frontalis medius	-30	20	32	4.34
L Gyrus frontalis inferior	-35	26	22	4.95
L dmPFC	0	38	38	3.50
R Polus temporalis (Area 44/45, Broca)	54	12	-6	4.21
R Gyrus temporalis medius	60	-40	6	3.50
L Gyrus temporalis superior	-44	-40	8	3.46
R Lobulus parietalis superior	14	-70	52	5.77
<i>Weitere Regionen</i>				
R Thalamus	18	-24	0	4.66
R Gyrus praecentralis	26	-22	62	4.36
L Gyrus lingualis	-6	-58	0	5.32
L Gyrus lingualis	-22	-82	-14	4.21
L Gyrus occipitalis superior	-22	-94	28	6.67
R Gyrus occipitalis medius	44	-82	8	6.24
L Gyrus occipitalis medius	-36	-80	18	5.03
R Gyrus occipitalis inferior	34	-96	-4	4.79
L Cerebellum	-26	-52	-18	3.89

Es zeigt sich, dass in vielen Regionen signifikante Aktivierungen vorhanden sind. Besonders hervorzuheben sind hier das ventrale Striatum und frontale Subregionen.

3.4.3 Einfluss von Aufwachsen in der Stadt auf Stressverarbeitungsmechanismen

Positiv mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor

Zunächst sollte untersucht werden, welche stress-aktivierten Areale sich bei Einfluss des kognitiven Stressors in Abhängigkeit von Aufwachsen in der Stadt verstärken.

Dazu wurde der Kontrast „*EL Score Positive Korrelation exp vs. contr*“ gewählt und untersucht, ob es mit dem EL-Score positiv korrelierende Areale gibt. Folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Ergebnisse:

Tabelle 3-14: Positiv mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			T-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
R anteriores Pallidum	16	8	0	3.64
R Putamen	22	10	6	3.44
L Nucleus caudatus*	-6	6	8	2.97
R IFJ**	54	2	30	2.80

* $p < 0.007$, ** $p < 0.008$

Im Vergleich zu Lederbogen et al. (2011) konnte in unserer Studie keine positive Korrelation zwischen EL-Score und Aktivierung im ACC nachgewiesen werden. Es fanden sich vorwiegend Aktivierungen im Striatum. Dies könnte, wie bereits in den Untersuchungen des Einflusses der CU herausgefunden, darauf hindeuten, dass bei Städtern der Einfluss von Stress eine vermehrte Aktivität des Belohnungssystems hervorruft. Zudem zeigten sich Aktivierungen in der rechten *inferior frontal Junction* (IFJ).

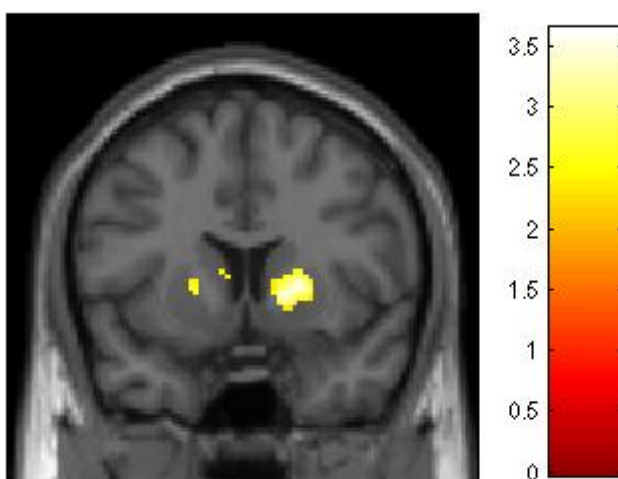


Abbildung 3-9: Positiv mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen im Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.015$

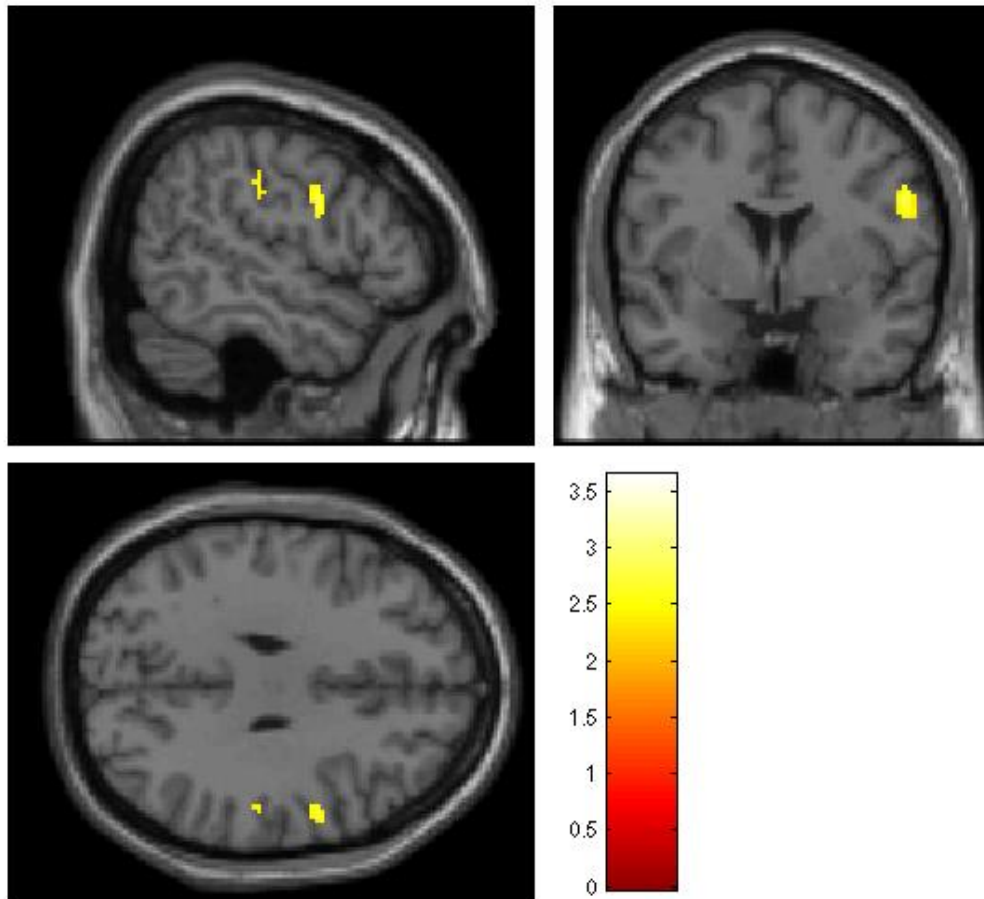


Abbildung 3-10: Positiv mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen im IFJ als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.015$

Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor

Nun prüften wir, ob es Aktivierungen gibt, welche bei Einfließen des kognitiven Stressors mit Abnahme des EL-Scores stärker werden (Kontrast „EL-Score Negative Korrelation exp vs. contr“).

Tabelle 3-15: Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
R perigenualer ACC*	16	44	2	2.67
L Cortex parietalis inferior (IPC)	-42	-84	28	4.16

* $p < 0.01$

Im Gegensatz zur Studie von Lederbogen et al. (2011) zeigte sich hier, dass die Aktivierung im (rechten) ACC mit Zunahme des EL-Scores numerisch bzw. nicht-signifikant abnahm.

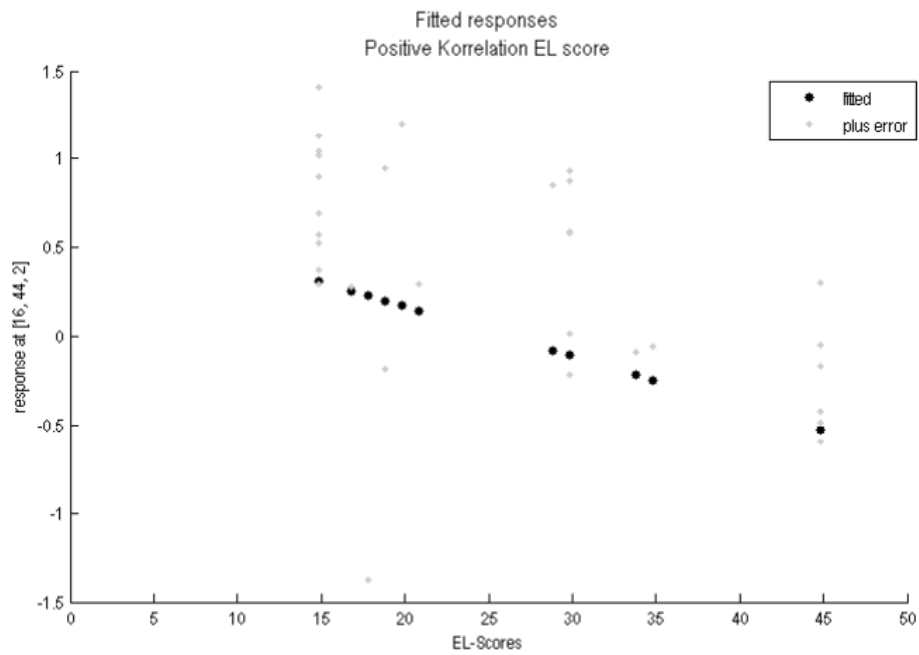
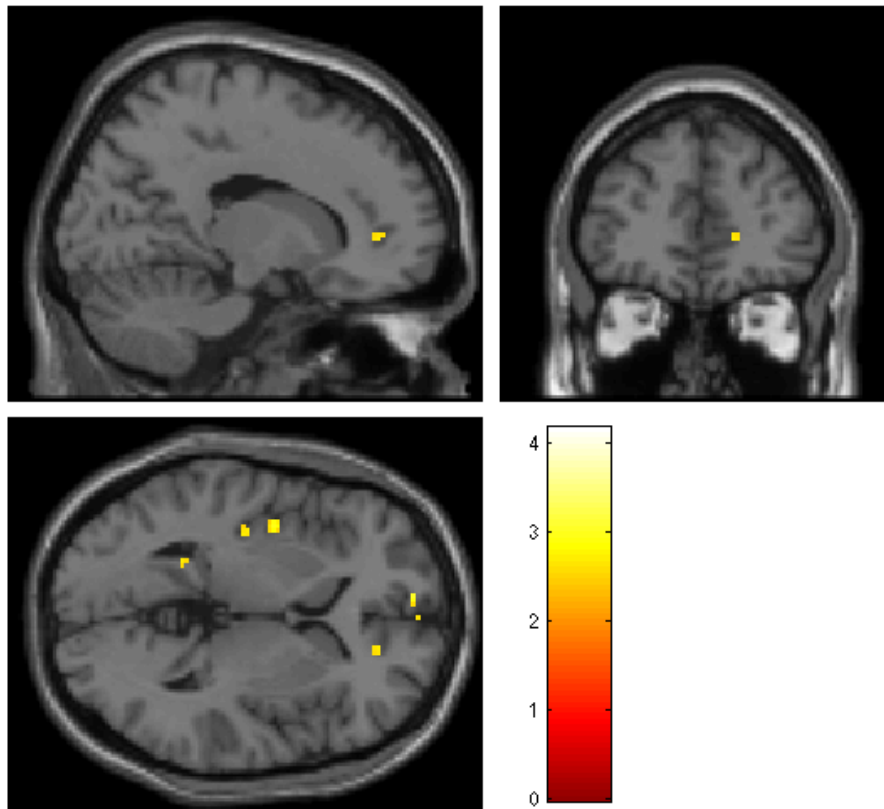


Abbildung 3-11: Plot - Aktivierung im rechten ACC in Abhängigkeit von Aufwachen in der Stadt als Antwort auf den kognitiven Stressor



SPMresults: \Test8 cl [exp vs. contr]
 Height threshold T = 2.457262 {p<0.01 (unc.)}
 Extent threshold k = 0 voxels

Abbildung 3-12: Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierung im ACC als Antwort auf den kognitiven Stressor, $p < 0.01$

Nun prüften wir, ob es auch in den beiden anderen Kontrasten („*exp vs. rest*“ und „*contr vs. rest*“) neuronale Aktivitäten gibt, die mit Aufwachsen in der Stadt korrelieren. Es zeigten sich mit Zunahme der Lebenszeit in Städten keine positiven Korrelationen, jedoch in beiden Kontrasten negative Korrelationen.

Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor und die Kopfrechentätigkeit

Es zeigte sich, dass im Kontrast „*EL-Score Negative Korrelation exp vs. rest*“, welcher neuronale Aktivität aufgrund von Kopfrechnen und Stressverarbeitung aufzeigt, die Aktivität in der Insula und im inferioren Teil des Gyrus frontalis mit Abnahme des EL-Scores, d.h. mit Zunahme der Lebenszeit in den ersten 15 Jahren in kleinen Orten, zunahm. Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Aktivierungen bei einem p-Wert von < 0.005 .

Tabelle 3-16: Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor und die Kopfrechentätigkeit, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
L Insula	-32	-16	12	2.94
L Gyrus frontalis medius*	-34	20	42	3.90
<i>Weitere Regionen</i>				
L Rolandic Operculum	-46	-4	16	3.56

* $p < 0.001$

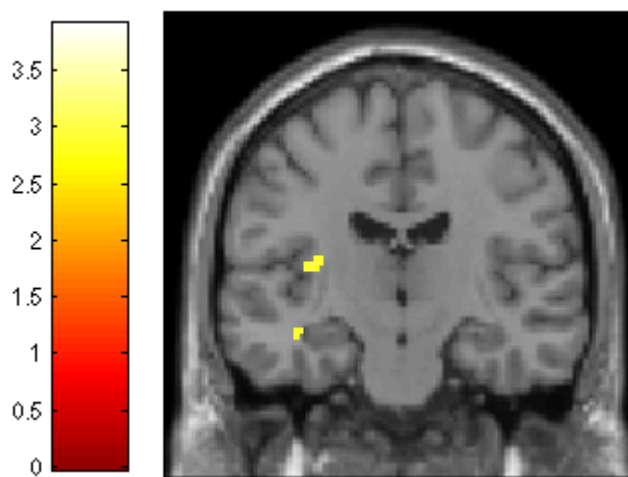


Abbildung 3-13: Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierung in der linken Insula als Antwort auf den kognitiven Stressor und die Kopfrechentätigkeit, $p < 0.005$

Negativ mit dem Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf die Kopfrechentätigkeit

In einem weiteren Modell (Kontrast „*EL-Score Negative Korrelation contr vs. rest*“) wurde der Frage nachgegangen, ob Aktivierungen, welche primär auf das Kopfrechnen ohne Stresserzeugung (Kontrast „*contr. vs. rest*“) zurückzuführen sind, negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelieren.

Tabelle 3-17: *Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf die Kopfrechentätigkeit, $p < 0.005$, Clustergröße von mindestens 10 Voxel*

Aktivierte Regionen	MNI-Koordinaten			t-Wert
	x	y	z	
<i>a-priori Regionen</i>				
Hypothalamus	0	-6	-12	3.42
L Insula	-30	8	4	3.32
R Inferior Frontal Junction (IFJ)*	42	12	38	4.08
R Gyrus frontalis superior**	22	18	44	3.56
R Gyrus frontalis inferior*	32	14	32	4.90

* $p < 0.001$, ** $p < 0.006$

Es zeigt sich, dass die Aktivität in einigen Arealen, welche in kognitiven Funktionen involviert sind, negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelieren. Zu erwähnen sind hier Subregionen des Gyrus frontalis, die linke Insula sowie die rechte IFJ.

Zudem korreliert die Aktivität im Hypothalamus negativ mit Aufwachsen in der Stadt.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Studienpopulation

Wie im Kapitel „Zielsetzung der Arbeit“ beschrieben, war es uns von großer Bedeutung, die Untersuchungen mit einer in Bezug auf den aktuellen Wohnort möglichst gleichmäßig verteilten Studienpopulation durchzuführen. Die benötigten Mittel- und Kleinstädter konnten wir über Aushänge rekrutieren.

Außerdem ist unsere Studienpopulation in Bezug auf das Geschlecht ebenfalls gleichmäßig verteilt.

Nachteilig anzumerken ist jedoch, dass unsere Studie zum Großteil aus Studierenden besteht. Es wäre interessant, herauszufinden, inwieweit andere Berufs- und Bevölkerungsgruppen ähnliche Aktivierungen aufzeigen.

Die Reaktion auf Stress per se und auf stressvolle Lebensumstände steht im Zusammenhang mit verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen. Mittels unserer Fragebögen konnten wir im Rahmen unserer Möglichkeiten ausschließen, dass sich die Probandengruppen in folgenden Eigenschaften signifikant voneinander unterscheiden:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Persönlichkeitsmerkmale nach dem Fünf-Faktoren-Modell
- depressive Symptome
- soziale Unterstützung.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass wir eine homogene Studienpopulation für die Untersuchungen verwendet haben und im Rahmen unserer Möglichkeiten konfundierende Variablen ausgeschlossen werden konnten.

4.2 Diskussion der physischen Daten

Das von Dedovic et al. (2005) entwickelte und verwendete Paradigma konnte in Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe eine Stressreaktion erzeugen, welche mittels des Speichel-Kortisol-Gehalts nachweisbar war.

Lederbogen et al. (2011) ermittelten dazu zusätzlich die Puls-Werte und Blutdruck-Werte vor und nach der Messung sowie den subjektiv empfundenen Stress der

Probanden. Außerdem nahm man insgesamt sieben Speichelproben: Vor, während und nach der Zeit im Scanner.

Wir übernahmen diese Herangehensweise mit zwei Modifikationen: zum einen nahmen wir nur zwei Speichelproben zur Kortisol-Messung und zum anderen ermittelten wir die Herzfrequenz kontinuierlich mittels eines Finger-Clips.

Die Parameter Blutdruck, Puls und subjektiv empfundener Stress zeigten nach der Zeit im MRT einen signifikanten Anstieg, was die erfolgreiche Anwendung des Paradigmas bestätigt. Besonders erwähnenswert ist, dass durch die kontinuierliche Puls-Messung zusätzlich aufgezeigt werden konnte, dass dieser in der experimentellen Bedingung signifikant ansteigt und somit das MIST-Paradigma explizit in der experimentellen Bedingung Stress erzeugt (siehe Tabellen 3-2 und 3-3). Es ist jedoch zu erwähnen, dass es ebenfalls in der Kontrollbedingung zu einem Puls-Anstieg kam, dies ist jedoch verständlich, da die Rechenstätigkeit bereits mehr Denkleistung erzeugt. Entscheidend ist der signifikante Puls-Anstieg in der experimentellen Bedingung ($p < 0.000$, siehe auch Tabelle 3-3).

Die Messung der Speichel-Kortisol-Konzentration zeigte einen Anstieg im Mittelwert, welcher jedoch nicht signifikant war. Dies ist durchaus kritisch zu betrachten. Zu erwarten wäre ein signifikanter Anstieg gewesen (Dedovic et al. 2005; Lederbogen et al. 2011; Kirschbaum und Hellhammer 1994). Dies könnte potentiell durch die von uns nicht berücksichtigte Schwankung des Kortisolspiegels im Tagesverlauf begründet sein.

Es muss nun anhand der vorliegenden Daten kritisch diskutiert werden, ob die von uns angewandten Stimuli als Stressoren zu werten sind.

Wie in Kapitel 1.3 aufgeführt, unterteilen Levine und Ursin (1991) Stress in einen (1) Stimulus, eine (2) Stressverarbeitung und in eine (3) Stressreaktion.

In unserem Experiment haben wir mehrere Parameter gemessen, welche eine Reaktion im Sinne einer Stressreaktion aufzeigten. Diese waren die objektiven Parameter Herzfrequenz und der Blutdruck. Der von uns erhobene subjektive Parameter des empfundenen Stresses war nach Einwirken der Stimuli ebenfalls signifikant erhöht.

Auch auf Ebene der fMRT-Daten konnten wir aufzeigen, dass vorbekannte, mit Stressverarbeitung in Zusammenhang stehende Hirnregionen, unter anderem auch der Hypothalamus als Teil der HPA-Achse, in unseren Experimenten signifikante Aktivierungen aufzeigten, siehe hierzu auch Kapitel 4.4, insbesondere Kapitel 4.4.1.

Einzig die Kortisolmessung zeigte lediglich einen Anstieg im Mittelwert, jedoch keinen signifikanten Anstieg.

In der Zusammenschau ist somit festzuhalten, dass wir, trotz Ausbleiben eines signifikanten Speichel-Kortisol-Anstiegs, mittels aller weiteren erhobenen objektiven und des subjektiven Parameters sowie aufgrund von konkordanten Voruntersuchungen annehmen können, dass unser Experiment Stress im Sinne der oben angewandten Definition induzieren konnte.

4.3 Diskussion der Rechenleistungen

Um die einzelnen CU-Gruppen miteinander vergleichen zu können, sollte gewährleistet sein, dass sich die drei Gruppen nicht in ihrer Rechenleistung unterscheiden. Ein sicherer Umgang mit mathematischen Aufgaben könnte nämlich eine verringerte Stressreaktion auslösen und im Sinne einer Störvariable Einfluss auf unsere Ergebnisse nehmen. Wir konnten mittels einer ANOVA und einem ALM nachweisen, dass sich die Rechenleistung innerhalb der CU-Gruppen nicht unterscheidet.

Die Auswertung der Rechenleistungen zeigte, dass die Anzahl der durch die Probanden bewältigten Aufgaben („ Σ Aufgaben Kontrollbedingung 1-3“ und „ Σ Aufgaben experimentelle Bedingung 1-3“, siehe auch Tabelle 3-5) im zeitlichen Verlauf zunahm. Dies lässt vermuten, dass die Probanden aufgrund des sozialen Stressors schneller rechneten. Es zeigte sich außerdem, dass der Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung zwar tendenziell (nicht signifikant) zunahm, jedoch der Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der Kontrollbedingung nicht zunahm (siehe auch Tabelle 3-6). Dies unterstützt die Argumentation, dass es nicht zu einem Trainingseffekt im zeitlichen Verlauf kam, da sich in diesem Falle die Anzahl richtig gelöster Aufgaben in der Kontrollbedingung ebenfalls hätte bessern müssen.

4.4 Diskussion der fMRT-Ergebnisse

4.4.1 Einfluss von Kopfrechnen und Stress auf neuronale Verarbeitungsmechanismen

fMRT-Untersuchungen zu beteiligten Hirnregionen bei Kopfrechentätigkeit von Gruber et al. (2001) und Rickard et al. (2000) zeigten, dass ein Netzwerk aus

parietalem Kortex, aus Regionen des präfrontalen Kortex und dem Precuneus beteiligt sind. Auch in unseren Untersuchungen zeigten sich diese Regionen in einigen Kontrasten aktiviert (siehe Tabelle 3-8 und 3-9).

Stress führt, wie bereits in der Einleitung beschrieben, zur Aktivierung eines komplexen neuronalen Netzwerks (Koric et al. 2012; Lee et al. 2014).

Im Kontrast „main effect exp vs. control“, welcher den Einfluss des kognitiven Stressors repräsentiert, waren Anteile dieses neuronalen Netzwerks aktiviert und bestätigen unseren Versuchsansatz. Die Regionen können in ihrer Funktion noch weiter differenziert werden: Aktivierungen im Thalamus sowie in tempoparietalen Regionen sind auf die erhöhte Aufmerksamkeit, das sogenannte *Arousal*, zurückzuführen. Aktivierungen im ACC, im präfrontalen Kortex und im Hypothalamus sind an der Stressverarbeitung und neuroendokrinen Regulation beteiligt (Hermans et al. 2011). Die anzunehmende Aktivierung in der Amygdala zeigte sich in diesem Kontrast nicht aktiviert, jedoch war diese im Versuch von Lederbogen et al. (2011) ebenfalls nicht aktiviert. Dies ist vermutlich dadurch begründet, dass es vom Versuchsaufbau und Kontrastdesign abhängig ist, welche Regionen des „Stressnetzwerks“ sich in den Experimenten aktiviert zeigen.

4.4.2 Leben in der Stadt und Amygdala-Aktivität

Im Kontrast „Exp vs. control 3>1/2“, siehe Kapitel 3.4.2, konnten wir analog zu Lederbogen et al. (2011) aufzeigen, dass die Aktivität in der Amygdala wie vermutet in der CU-Gruppe 3 am höchsten ist. Im dargestellten Plot, siehe Abbildungen 3-6, zeigt sich dies ebenfalls. Die Rolle der Amygdala in der Verarbeitung von Emotionen und Stress lässt einen solchen Zusammenhang plausibel erscheinen, eine physiologische Erklärung ist jedoch ausstehend.

Ein Unterschied im Vergleich zur Studie von Lederbogen et al. (2011) ist jedoch erwähnenswert: In unseren Untersuchungen zeigte sich die vermehrte Aktivität in der linken Amygdala und nicht in der rechten.

Die aufgetretene Lateralisierung der Amygdala-Aktivität, sowohl rechts als auch links, trat in vielen Studien auf und ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (Baas et al. 2004). Es ist anzunehmen, dass sich die Funktionen der Amygdalae unterscheiden. Bisherige Erklärungsansätze waren unter anderem, dass dies vom Typ des Aktivität-induzierenden Stimulus abhängt, beispielsweise, ob dieser verbal, bildlich oder auditorisch erscheint (Murphy et al. 2003; Wager et al. 2003).

Es ist festzuhalten, dass es verschiedene Erklärungsansätze für die Lateralisierung der Amygdala-Aktivität gibt. In einer Arbeit von Baas et al. (2004), welche 54 fMRT-Studien beinhaltete, konnte keiner dieser Erklärungsansätze belegt werden. Die Lateralisierung der Amygdala-Aktivität bleibt somit weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Forschung.

4.4.3 Aufwachsen in der Stadt und anteriorer zingulärer Kortex

Wie auch im Abschnitt 3.4.3 und in der Abbildung 3-11 dargestellt, zeigte sich mit zunehmendem EL-Score eine Abnahme der Aktivität im ACC. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigte sich bei Lederbogen et al. (2011) eine positive Korrelation, was als vermehrte Stressreaktion der Städter interpretiert wurde. Da Aufwachsen in der Stadt, wie bereits beschrieben, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Ausprägung psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenie hat, ist zu vermuten, dass sich bei Personen mit einem hohen ELU-Score auch Veränderungen in der neuronalen Aktivität zeigen. Ein weiteres Argument dafür zeigt eine Arbeit von Steinheuser et al. (2014), bei der Probanden mit einem hohen ELU-Score höhere Kortisol-Spiegel nach Stressinduktion zeigten. Die in unserer Arbeit vorhandene negative Korrelation ließe sich am ehesten im Sinne einer Stress-Habituation des ACC durch das Aufwachsen in der Stadt erläutern. Es stehen sich somit zwei Hypothesen gegenüber:

(1) Analog zu den Ergebnissen von Lederbogen et al. (2011) führt ein hoher ELU-Score bei Stresseinwirkung, beispielsweise durch das MIST-Paradigma, zu einer erhöhten Aktivität des ACC.

(2) Analog zu unseren Ergebnissen führt ein hoher ELU-Score zu einer Habituation des ACC an Stress. Dies führt im MIST-Paradigma zu einer verminderten Aktivität im ACC.

Welche der Hypothesen zutreffender ist, könnte nur durch weitere Untersuchungen näher beleuchtet werden.

Weitere Effekte der ELU zeigten sich in einer stressinduzierten Mehraktivierung im rechten IFJ sowie im präfrontalen Kortex, siehe auch Tabelle 3-14.

4.4.4 Diskussion des sozialen Stressors

Der Haupteffekt des sozialen Stressors, siehe auch Abbildung 3-4 und Tabelle 3-9, zeigte signifikante Aktivierungen im präfrontalen Kortex, PCC, Striatum, Precuneus

sowie im Hypothalamus. Es zeigten sich somit ähnliche Aktivierungen des Stresssystems wie beim kognitiven Stressor.

Mit Zunahme des CU-Scores zeigte sich interessanterweise, dass es zu einer CU-Score abhängigen Aktivierung der Insula sowie des Hypothalamus kam, siehe hierzu auch Abbildung 3-7 und 3-8 sowie Tabelle 3-12. Es konnte somit aufgezeigt werden, dass neben der Amygdala auch weitere Regionen bei Stress in ihrer Intensität von der Größe des Wohnorts des Probanden abhängig sind. In Bezug auf Aufwachsen in der Stadt zeigte sich in einer anderen Arbeit ebenfalls ein davon abhängiger Anstieg des Kortisol-Spiegels nach Einwirkung eines sozialen Stressors (Steinheuser et al. 2014). Dies lässt somit auch auf eine Aktivierung des Hypothalamus schließen.

Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass die Funktion und Aktivität des Hypothalamus sich recht früh im Leben definiert und somit vom aktuellen Wohnort weniger beeinflusst wird (Matthews 2002).

In der Zusammenschau verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass die Beteiligung der in neuronaler Verarbeitung von Stress involvierten Regionen neben des *Urbanicity*-Grades auch von der Art des Stressors, d.h. verbaler vs. kognitiver Stressor, abhängig ist.

4.5 Ausblick

4.5.1 Neurowissenschaftliche und psychiatrische Bedeutung der Arbeit

Um die Bedeutung dieser Arbeit und weiterer Arbeiten zum Thema *Urbanicity* aufzuzeigen, ist es nun spannend zu beobachten, ob man eine Brücke zwischen (1) *Urbanicity*, (2) hirnbildgebend nachweisbar veränderter neuronaler Verarbeitung und (3) Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen schlagen kann. Mit dieser Arbeit konnten wir weitere Hirnregionen entdecken, welche sich durch *Urbanicity* in ihrer Aktivität verändert zeigten. Das Leben in der Stadt allein verändert somit neuronale Verarbeitungsprozesse.

Eine Arbeit von Muscatell et al. (2015) konnte außerdem aufzeigen, dass eine durch Stress induzierte erhöhte Amygdala-Aktivität zu erhöhten Entzündungsspiegeln führte. Entzündungsmediatoren wird in weiteren Arbeiten eine Rolle in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen, vor allem der Depression, zugesprochen (Capuron und Miller 2004; Slavich und Irwin 2014).

Ein erster Schritt zur Prävention psychiatrischer Erkrankungen könnte nun sein, herauszufinden, welche Eigenschaften des Großstadtlebens sich negativ auf die Stressverarbeitung auswirken. Im Anschluss daran könnte man diese Erkenntnisse beispielsweise in die Städtegestaltung der Großstädte des 21. Jahrhunderts einfließen lassen. Hier sei beispielsweise die Reduktion von Straßenverkehr und die Anlegung von mehr öffentlichen Grünflächen und Naherholungsgebieten erwähnt. Außerdem könnten die Erkenntnisse in Stressreduktion am Arbeitsplatz einfließen.

4.5.2 Gen-Umwelt-Interaktion

Eine Frage für weitere Arbeiten könnte sein, ob es genetische Determinanten gibt, welche in Kombination mit *Urbanicity* zu einer intensivierten Stressreaktion führen.

Gegenstand vieler Untersuchungen ist die Promotorregion („5-HTTLPR“) des Serotonintransporter-Gens „SLC6A4“. Für diese Region gibt es zwei Allele, welche sich in ihrer Länge unterscheiden, die „short-form“(s) und die „long-form“(l).

Die s-Form des Allels geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer Depression einher (Lotrich und Pollock 2004).

In fMRT-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Probanden mit dem s-Allel zudem eine intensivierte Konnektivität von Amygdala und präfrontalem Kortex aufweisen (Heinz et al. 2005). Bei s-Allel-Trägern zeigte sich außerdem das Volumen der grauen Substanz im ACC und der Amygdala reduziert (Pezawas et al. 2005).

Es konnte nachgewiesen werden, dass es bei s-Allel-Trägern während stress-induzierender Paradigmen zu einer im Vergleich zu den l-Allel-Trägern stärkeren Aktivierung der Amygdala kommt (Hariri et al. 2002; Bertolino et al. 2005).

Es wäre somit interessant, mittels der für unser Sample akquirierten genetischen Daten herauszufinden, ob es auch in unserem Kollektiv eine Gen-Umwelt-Interaktion im Sinne einer „5-HTTLP x *Urbanicity*“-Interaktion gibt.

5 Zusammenfassung

Der Anteil der Weltbevölkerung, welcher in Städten lebt, nimmt kontinuierlich zu. Nach Schätzungen der Vereinten Nationen wird dieser im Jahr 2050 bei 70% liegen. In Deutschland liegt dieser Anteil bereits jetzt schon bei ca. 74%. In Anbetracht dessen ist es einleuchtend, dass wir uns näher mit den hieraus entstehenden Konsequenzen auseinandersetzen müssen. Vor allem stellt sich die Frage, inwieweit dies psychische Auswirkungen auf die Bevölkerung hat. Bisherige Untersuchungen konnten eine Beziehung zwischen Leben in der Stadt, *Urbanicity*, dem Aufwachsen in der Stadt, *Early-Life-Urbancity*, und der Inzidenz psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenie und Depression belegen.

In unserer Arbeit befassten wir uns damit, inwiefern Aufwachsen und Leben in der Stadt Einfluss auf Stressverarbeitungsmechanismen nehmen.

Hierzu unterzogen wir 42 Probanden einem stresserzeugenden Paradigma in einer fMRT-Untersuchung. Außerdem akquirierten wir physiologische Parameter.

Die physiologischen Daten konnten die Validität des angewandten Paradigmas bestätigen: Es zeigten sich Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks sowie ein Anstieg des subjektiv empfundenen Stresses.

In den funktionell bildgebenden Untersuchungen konnten wir aufzeigen, dass ein kognitiver Stressor per se eine Aktivierung eines komplexen Stressverarbeitungsnetzwerks hervorruft, an dem unter anderem Teile des präfrontalen Kortex, der anteriore zinguläre Kortex (ACC), die Insula sowie der Hypothalamus beteiligt sind.

Außerdem konnten wir nachweisen, dass die Aktivität der Amygdala abhängig von der Größe der Stadt (*Current-Urbancity*) der Probanden ist. Dies bestätigt den Befund einer Studie einer anderen Arbeitsgruppe.

Es zeigte sich zudem, dass die Aktivität des ACC in unserem Versuchsansatz negativ mit Aufwachsen in der Stadt (*Early-Life-Urbancity*) korreliert.

Darüber hinaus zeigten unsere Analysen, dass es einen Interaktionseffekt zwischen Leben in der Stadt und einem sozialem Stressor gab, welcher sich in einer vermehrten Aktivität des Hypothalamus sowie der Insula zeigte.

Zusammenfassend zeigt sich, dass wir einen Beitrag zum Verständnis des Einflusses von *Urbanicity* auf Stressverarbeitungsmechanismen leisten konnten. Es bedarf jedoch noch weiterer Untersuchung, beispielsweise Gen-Umwelt-Interaktionsstudien,

um den Einfluss von *Urbanicity* auf neuronale Verarbeitungsmechanismen näher zu verstehen.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott A (2012): Stress and the city: Urban decay. *Nature* 490, 162–164
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994): Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372, 669–672
- Baas D, Aleman A, Kahn RS (2004): Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 45, 96–103
- Bear MF, Connors BW, Engel A, Held A, Hornung C, Jarosch B, Lange C, Maxam G, Niehaus-Osterloh M, Paradiso MA et al.: *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*, 3. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2008
- Beck AT, Steer RA, Brown GK: BDI-II, Beck depression inventory: Manual, 2nd edition; Psychological Corp; Harcourt Brace, San Antonio 1996
- Bertolino A, Arciero G, Rubino V, Latorre V, Candia M de, Mazzola V, Blasi G, Caforio G, Hariri A, Kolachana B et al. (2005): Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry* 57, 1517–1525
- Buxton RB (2010): Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals: the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Front Neuroenergetics* 2, 8
- Cannon WB (1929): Organization of physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9, 399-431
- Capuron L, Miller AH (2004): Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 56, 819–824
- Cousijn H, Rijpkema M, Qin S, van Marle, Hein J F, Franke B, Hermans EJ, van Wingen G, Fernández G (2010): Acute stress modulates genotype effects on amygdala processing in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 9867–9872
- Coutts A, Kawachi I: *The Urban Social Environment and Its Effects on Health*; in: *Cities and the health of the public*, 1st edition; hrsg. v. Freudenberg N, Galea S, Vlahov D; Vanderbilt University Press, Nashville 2006, 49-60
- Davis M, Whalen PJ (2001): The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6, 13–34
- Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Engert V, Lupien SJ, Pruessner JC (2005): The Montreal imaging stress task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J Psychiatry Neurosci* 30, 319–325

- Dekker J, Peen J, Koelen J, Smit F, Schoevers R (2008): Psychiatric disorders and urbanization in Germany. *BMC Public Health* 8, 17
- Diekhof EK, Kipshagen HE, Falkai P, Dechent P, Baudewig J, Gruber O (2011): The power of imagination — How anticipatory mental imagery alters perceptual processing of fearful facial expressions. *Neuroimage* 54, 1703–1714
- Dudel J, Galizia CG (2013): *Neurosciences: From molecule to behavior: a university textbook*; Springer Spektrum, Berlin 2013
- Dye C (2008): Health and urban living. *Science* 319, 766–769
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K (2005): A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25, 1325–1335
- Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011): Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15, 85–93
- Freudenberg N, Galea S, Vlahov D: *Cities and the health of the public, vol. 1*; Vanderbilt University Press, Nashville 2006
- Galea S: *Macrosocial determinants of population health*. Springer, New York 2007
- Ghashghaei HT, Hilgetag CC, Barbas H (2007): Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage* 34, 905–923
- Gruber O, Indefrey P, Steinmetz H, Kleinschmidt A (2001): Dissociating neural correlates of cognitive components in mental calculation. *Cereb Cortex* 11, 350–359
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR (2002): Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297, 400–403
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C: *BDI-II: Beck depression inventory; Manual, Revision*; Harcourt Test Services, Frankfurt am Main 2006
- Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G et al. (2005): Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 8, 20–21
- Hermans EJ, van Marle, Hein J F, Ossewaarde L, Henckens, Marloes J A G, Qin S, van Kesteren, Marlieke T R, Schoots VC et al. (2011): Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science* 334, 1151–1153
- Ichikawa N, Siegle GJ, Jones NP, Kamishima K, Thompson WK, Gross JJ, Ohira H (2011): Feeling bad about screwing up: emotion regulation and action monitoring in the anterior cingulate cortex. *Cogn Affect Behav Ne* 11, 354–371
- Joëls M, Baram TZ (2009): The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* 10, 459–466

- Kalisch R, Wiech K, Critchley HD, Dolan RJ (2006): Levels of appraisal: A medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *Neuroimage* 30, 1458–1466
- Karnath H, Thier P: *Kognitive Neurowissenschaften*. Springer Verlag, Berlin 2012
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994): Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19, 313–333
- Klitzman S, Matte TD, Kass DE: The Urban Physical Environment and Its Effects on Health; in: *Cities and the health of the public*; hrsg. v. Freudenberg N, Galea S, Vlahov D, 1st edition; Vanderbilt University Press, Nashville 2006, 61-84
- Klüver H, Bucy PC (1939): Preliminary Analysis of Functions of the Temporal Lobes in Monkeys. *Arch Neuro Psychiatr* 42, 979
- Koric L, Volle E, Seassau M, Bernard FA, Mancini J, Dubois B, Pelissolo A, Levy R (2012): How cognitive performance-induced stress can influence right VLPFC activation: an fMRI study in healthy subjects and in patients with social phobia. *Hum Brain Mapp* 33, 1973–1986
- Kudielka BM, Wüst S: Grundlagen und Modelle der psychologischen Stressforschung; in: *Stress- und Schmerzursachen verstehen - Gesundheitspsychologie und -soziologie in Prävention und Rehabilitation*; hrsg. v. Beckmann J; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009, 105-112
- Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, Wüst S, Pruessner JC, Rietschel M, Deuschle M et al. (2011): City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 474, 498–501
- LeDoux JE (1993): Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 58, 69–79
- LeDoux JE (2000): Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23, 155–184
- LeDoux JE (2008): Amygdala. <http://www.scholarpedia.org/article/Amygdala>, abgerufen am: 13.11.2013
- LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ (1988): Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci* 8, 2517–2529
- Lee MR, Cacic K, Demers CH, Haroon M, Heishman S, Hommer DW, Epstein DH, Ross TJ, Stein EA, Heilig M et al. (2014): Gender differences in neural-behavioral response to self-observation during a novel fMRI social stress task. *Neuropsychologia* 53, 257–263
- Levine S, Ursin H: What is stress?; in: *Stress – Neurobiology and Neuroendocrinology*; hrsg. v. Brown MR, Koob GF, Rivier C; Marcel Dekker, New York, 1991, 3-21
- Lotrich FE, Pollock BG (2004): Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet* 14, 121–129

- Matthews SG (2002): Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 13, 373–380
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004): A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2, 13
- Melcher T, Born C, Gruber O (2011): How negative affect influences neural control processes underlying the resolution of cognitive interference: An event-related fMRI study. *Neurosci Res* 70, 415–427
- Miller KL, Luh WM, Liu TT, Martinez A, Obata T, Wong EC, Frank LR, Buxton RB (2001): Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. *Hum Brain Mapp* 13, 1–12
- Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1996): A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383, 812–815
- Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD (2003): Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Ne* 3, 207–233
- Muscattell KA, Dedovic K, Slavich GM, Jarcho MR, Breen EC, Bower JE, Irwin MR, Eisenberger NI (2015): Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal–amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain Behav Immun* 43, 46–53
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868–9872
- Pedersen CB, Mortensen PB (2001): Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 58, 1039–1046
- Peen J, Dekker J (2004): Is urbanicity an environmental risk-factor for psychiatric disorders? *Lancet* 363, 2012–2013
- Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J (2010): The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 121, 84–93
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR (2005): 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8, 828–834
- Phelps EA, LeDoux JE (2005): Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron* 48, 175–187
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003): Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54, 504–514

- Rammstedt B, John OP (2007): Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *J Res Pers* 41, 203–212
- Rickard TC, Romero SG, Basso G, Wharton C, Flitman S, Grafman J (2000): The calculating brain: an fMRI study. *Neuropsychologia* 38, 325–335
- Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM (2009): The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu Rev Neurosci* 32, 289–313
- Rushworth MFS, Buckley MJ, Behrens TEJ, Walton ME, Bannerman DM (2007): Functional organization of the medial frontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 17, 220–227
- Sah P, Faber ESL, Lopez De Armentia M, Power J (2003): The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83, 803–834
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M: *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*, 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer Verlag, Berlin 2011
- Schneider F, Fink GR: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer Verlag, Berlin 2013
- Schulz U, Schwarzer R (2003): Soziale Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung: Die Berliner Social Support Skalen (BSSS). *Diagnostica* 49, 73–82
- Slavich GM, Irwin MR (2014): From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 140, 774–815
- Steinheuser V, Ackermann K, Schönfeld P, Schwabe L (2014): Stress and the city: impact of urban upbringing on the (re)activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 76, 678–685
- Sullivan RM, Gratton A (1999): Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci* 19, 2834–2840
- Trepel M: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 4., neu bearbeitete Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2008
- United Nations: *World urbanization prospects: The 2011 revision*; United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, New York 2012
- Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM (2012): Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 38, 1118–1123
- Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF (2003): Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19, 513–531
- Ware J, Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 34, 220–233

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie. 6. Auflage; Springer, Heidelberg 2009

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1:	Auswahl der Ergebnisnummer	15
Abbildung 2-2:	Ruhebedingung, Anzeige eines leeren Rechenfeldes	16
Abbildung 2-3:	Kontrollbedingung.....	17
Abbildung 2-4:	Experimentelle Bedingung.....	18
Abbildung 3-1:	NRS-Werte vor und nach Stressinduktion.	28
Abbildung 3-2:	Anzahl richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung in den drei Runs	30
Abbildung 3-3:	Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor	34
Abbildung 3-4:	Aktivierungen im Hypothalamus, Gyrus frontalis und PCC als Antwort auf den sozialen Stressor, bedingungsübergreifend.....	35
Abbildung 3-5:	Aktivierung in der linken Amygdala als Antwort auf den kognitiven Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt.....	37
Abbildung 3-6:	Plot – Höhe der Aktivierung in der linken Amygdala (-20 -8 -10) als Antwort auf den kognitiven Stressor sortiert nach CU-Score	38
Abbildung 3-7:	Aktivierung im Hypothalamus als Antwort auf den verbalen Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt.....	39
Abbildung 3-8:	Aktivierung in der anterioren Insel als Antwort auf den verbalen Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt.....	39
Abbildung 3-9:	Positiv mit Aufwachen in der Stadt korrelierende Aktivierungen im Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus als Antwort auf den kognitiven Stressor	42
Abbildung 3-10:	Positiv mit Aufwachen in der Stadt korrelierende Aktivierungen im IFJ als Antwort auf den kognitiven Stressor.....	43
Abbildung 3-11:	Plot - Aktivierung im rechten ACC in Abhängigkeit von Aufwachen in der Stadt als Antwort auf den kognitiven Stressor.....	44
Abbildung 3-12:	Negativ mit Aufwachen in der Stadt korrelierende Aktivierung im ACC als Antwort auf den kognitiven Stressor	45
Abbildung 3-13:	Negativ mit Aufwachen in der Stadt korrelierende Aktivierung in der linken Insula als Antwort auf den kognitiven Stressor und die Kopfrechen- tätigkeit	46

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	In SPM erstellte Einzelanalysen	21
Tabelle 2-2:	Gruppenanalysen 1	23
Tabelle 2-3:	Gruppenanalysen 2	24
Tabelle 3-1:	Demographische Merkmale der Studienpopulation	26
Tabelle 3-2:	Physiologische Parameter vor und nach Stressinduktion	27
Tabelle 3-3:	Durchschnittliche Pulswerte und Differenzen in den drei Bedingungen	28
Tabelle 3-4:	Durchschnittliche Pulswerte und Differenzen in den drei Durchgängen (Runs)	29
Tabelle 3-5:	Anzahl durchgeführter Aufgaben und p-Werte.....	31
Tabelle 3-6:	Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in der experimentellen Bedingung und in der Kontrollbedingung und p-Werte nach ALM	31
Tabelle 3-7:	Δ Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben in den experimentellen Bedingungen 1-3 und p-Werte.....	32
Tabelle 3-8:	Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor	33
Tabelle 3-9:	Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den sozialen Stressor, bedingungsübergreifend.....	35
Tabelle 3-10:	Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den sozialen Stressor in der Ruhebedingung.....	36
Tabelle 3-11:	Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt.....	37
Tabelle 3-12:	Signifikante Aktivierungen als Antwort auf den sozialen Stressor in Abhängigkeit von Leben in der Stadt.....	40
Tabelle 3-13:	Signifikante Aktivierungen in Abhängigkeit von Leben in der Stadt	41
Tabelle 3-14:	Positiv mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor	42
Tabelle 3-15:	Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor	43
Tabelle 3-16:	Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf den kognitiven Stressor und die Kopfrechentätigkeit. 46	
Tabelle 3-17:	Negativ mit Aufwachsen in der Stadt korrelierende Aktivierungen als Antwort auf die Kopfrechentätigkeit.....	47

9 Veröffentlichungen zum Thema der Dissertation

M. Al-Bayati, B. Kraemer, D. Zilles, J. Pruessner, O. Gruber: Influence of cognitive stress and urbanicity on neural stress processing – an fMRI study. Poster-Präsentation auf dem Kongress der „Organization for Human Brain Mapping“ (OHBM), Hamburg, 08.-12. Juni 2014.

B. Kraemer, M. Al-Bayati, D. Zilles, J. Pruessner, O. Gruber: Influence of social stress and urbanicity on neural stress processing – an fMRI study. Poster-Präsentation auf dem Kongress der „Organization for Human Brain Mapping“ (OHBM), Hamburg, 08.-12. Juni 2014.

O. Gruber: Neurosystemische Effekte genetischer und Umweltfaktoren psychischer Störungen. Vortrag auf dem Kongress der „Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde“ (DGPPN), Berlin, 27.-30. November 2013.

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber für die Ermöglichung der Arbeit bedanken. Die Betreuung empfand ich durchweg als sehr angenehm, freundlich und inspirierend. Prof. Dr. Gruber konnte mich bei der Deutung komplexer Ergebnisse sowie bei Unklarheiten oder Fragen stets zeitnah und durch präzise und klar formulierte Antworten in meiner Arbeit unterstützen.

Mein weiterer Dank gilt Bernd Krämer, welcher mich vor allem in der Akquirierung, Verarbeitung und Auswertung der fMRT-Daten unterstützte. Auch er konnte mir bei Fragen immer zeitnahe und fachkundige Hilfestellung geben.

Dr. David Zilles möchte ich für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Betreuung, vor allem in der Phase der Studienplanung und Datenakquirierung, danken.

Maria Keil möchte ich für die Unterstützung bei der Studiendurchführung danken.

Der gesamten Arbeitsgruppe „Systemische Neurowissenschaften“, geleitet von Prof. Dr. Gruber, danke ich für den Einblick und die Teilhabe in einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe sowie für die schöne Zeit auch abseits des Labors.

Britta Perl, Ilona Phalert und der gesamten Arbeitsgruppe fMRT, geleitet von Herrn Privatdozent Dr. Peter Dechent, möchte ich für die tolle Unterstützung während der vielen Stunden im MRT danken.

Ich möchte mich außerdem sehr herzlich bei allen Probanden für die Teilnahme an der Studie bedanken.

Lebenslauf

Ich wurde am 1. Juli 1987 als zweites Kind der studierten Maschinenbau-Ingenieurin Nidhal Al-Bayati und des Facharztes für Urologie Dr. med. Ghadhban Al-Bayati in Duisburg geboren. Mein Abitur legte ich im Jahre 2006 am Franz-Haniel-Gymnasium in Duisburg ab. Nach dem Abitur absolvierte ich meinen Zivildienst in einem Duisburger Altenpflegeheim sowie in der unfallchirurgischen Abteilung des St. Johannes Hospital Duisburg-Hamborn. Im Sommersemester 2007 studierte ich ein Semester Chemie an der Universität in Bonn. Vom Wintersemester 2007 bis einschließlich dem Sommersemester 2008 studierte ich Zahnmedizin an den Universitäten München und Düsseldorf. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Sommersemester 2008 mit der Note *sehr gut* ab.

Im Wintersemesters 2008 begann ich das Studium der Humanmedizin in Göttingen. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich im Herbst 2010 mit der Note *sehr gut* ab.

Im klinischen Studienabschnitt absolvierte ich Famulaturen in der Anästhesie und Intensivmedizin, Urologie und Psychiatrie.

Das Praktische Jahr begann ich im August 2013 und durchlief hierbei die Tertiale der Chirurgie, Inneren Medizin und Urologie. Zwei Monate des Tertials der Inneren Medizin absolvierte ich im Department for Cardiology des University Hospital of Southampton. Den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich im Herbst 2014 mit der Note *sehr gut* ab.