

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Kircher

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Urbanizität als Risikofaktor für psychische Störungen: neuronale Korrelate

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Lukas Weigardt aus Oberhausen

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
06.07.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Igor Nenadić

1. Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

I. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	12
1.1	Urbanizität als Risikofaktor für psychische Erkrankungen	12
1.2	Neuronale Korrelate psychischer Erkrankungen	16
1.3	Forschungsstand zu MR-tomographischen Korrelaten der Urbanizität	19
1.4	Hypothesen.....	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Studienkollektiv	23
2.2	MRT-Datenakquisition.....	26
2.3	MRT-Datenvorverarbeitung	27
2.3.1	Voxel-based Morphometry (VBM)	27
2.3.2	Surface-based Morphometry (SBM)	29
2.3.3	Diffusion Tensor Imaging (DTI)	30
2.3.4	Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	31
2.4	Statistik	31
3	Resultate	35
3.1	Assoziation von urbanem Aufwachsen und Volumen der grauen Substanz .	35
3.2	Assoziation von urbanem Aufwachsen und Parametern der Hirnrinde	38
3.2.1	Resultate zur corticalen Dicke	38
3.2.2	Resultate zur Gyrfizierung	40
3.3	Assoziation von urbanem Aufwachsen und Konnektivität von Hirnregionen	41
3.4	Assoziation von urbanem Aufwachsen und Aktivierung der Amygdala sowie des ACC.....	42
	Interkorrelation der Befunde	44
4	Diskussion	45
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	45

4.2	Neuronale Korrelate des urbanen Aufwachsens.....	46
4.2.1	Einordnung in den aktuellen Forschungsstand	46
4.2.2	Befunde im Kontext neuronaler Netzwerke	49
4.2.3	Struktur- Funktionskorrelationen der Befunde.....	55
4.2.4	Aspekte der Geschlechtsinteraktionen	57
4.2.5	Variabilität von Urbanizität und transdiagnostische Aspekte.....	58
4.3	Limitationen.....	63
4.4	Ausblick.....	66
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	72
7	Anhang.....	91
7.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen	91
7.2	Danksagung	93

II. Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

2D	zweidimensional
ACC	<i>anterior cingulate cortex</i> (anteriorer cingulärer Cortex)
BOLD	<i>blood oxygenation dependent</i>
CB	<i>cingulum bundle</i> (Cingulum)
CAT12	Computational Anatomy Toolbox
CT	<i>cortical thickness</i> (corticale Dicke)
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DK	Desikan Killiany Atlas
DLPFC	<i>dorsolateral prefrontal cortex</i> (dorsolateraler präfrontaler Cortex)
DMN	<i>default mode network</i> (Ruhezustandsnetzwerk)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EP2D	echoplanare 2D-Sequenz
EC	<i>entorhinal cortex</i> (entorhinaler Cortex)
FA	fraktionale Anisotropie
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FMRIB	Oxford Centre for Functional MRI of the Brain
FSL	FMRIB Software Library
FWE	<i>family-wise error</i>
GLM	<i>general linear model</i> (allgemeines lineares Modell)
GM	<i>grey matter</i> (graue Substanz)

GMV	<i>grey matter volume</i> (Volumen der grauen Substanz)
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition Imaging
HC	<i>healthy cohort</i> (Kohorte mit psychisch gesunden Proband:innen)
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
IFOF	<i>inferior fronto-occipital fasciculus</i> (Fasciculus fronto-occipitalis inferior)
IPL	<i>inferior parietal lobe</i> (Lobus parietalis inferior)
IQ	Intelligenzquotient
LLD	<i>late-life depression</i>
LOC	<i>lateral occipital cortex</i> (lateraler occipitaler Cortex)
LQ	Lateralisierungsquotient
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MIST	Montreal Imaging Stress Task
MP-RAGE	<i>magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo</i>
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NPSR	Neuropeptid-S-Rezeptorgen
OR	<i>odds ratio</i>
pACC	<i>perigenual anterior cingulate cortex</i> (perigenualer anteriorer cingulärer Cortex)
PFC	<i>prefrontal cortex</i> (präfrontaler Cortex)
PBT	Projection-based Thickness

ROI	<i>region of interest</i>
SA	Standardabweichung
SBM	Surface-based Morphometry
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SLF	<i>superior longitudinal fasciculus</i> (Fasciculus longitudinalis superior)
SPM12	Statistical Parametric Mapping, Version 12
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TBSS	Tract-based Spatial Statistics
TFCE	<i>threshold-free cluster enhancement</i>
TIV	totales intrakranielles Volumen
UF	<i>uncinate fasciculus</i> (Fasciculus uncinatus)
VBM	Voxel-based Morphometry
WM	<i>white matter</i> (weiße Substanz)
WMD	<i>white matter distance</i>

Abbildungen

Abbildung 1: Altersverteilung in der Kohorte	24
Abbildung 2: Verteilung des Urbanitätsscores in der Kohorte	25
Abbildung 3: Ablauf des Hariri-Paradigmas (Duke University, Laboratory of NeuroGenetics, 2018).....	27
Abbildung 4: VBM-Analyse, negative Korrelation von Urbanitätsscore und regionalen Volumina der grauen Substanz unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel	36
Abbildung 5: VBM-Analyse, Gender-Interaktion (Einfluss von Urbanitätsscore auf regionale Volumina der grauen Substanz bei Männern > Frauen) unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert	37
Abbildung 6: Plot für das Cluster der VBM-Analyse, Gender-Interaktion (Einfluss von Urbanitätsscore auf regionale Volumina der grauen Substanz bei Männern > Frauen) unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert	38
Abbildung 7: SBM-Analyse, negative Korrelation von Urbanitätsscore und corticaler Dicke unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel	39
Abbildung 8: SBM-Analyse, negative Korrelation von Urbanitätsscore und Gyrfizierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel.....	40
Abbildung 9: Traktbasierte DTI-Analyse, Fasciculus uncinatus, negative Korrelation von Urbanitätsscore und FA unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,05$ FWE-korrigiert	41

Abbildung 10: Traktbasierte DTI-Analyse, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, negative Korrelation von Urbanitätsscore und FA unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,05$ FWE-korrigiert	41
Abbildung 11: fMRI-Analyse, positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel.....	42
Abbildung 12: Plot zur fMRI ROI-Analyse der linken Amygdala mittels MarsBaR-Toolbox (Brett et al., 2002) und AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil)	43

Tabellen

Tabelle 1: Demographische Charakteristika in der Kohorte	26
Tabelle 2: Anatomische Zuordnung der Cluster der VBM-Analyse mittels Neuromorphometrics-Atlas (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA), negative Korrelation von Urbanitätsscore und regionalen Volumina der grauen Substanz unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel.....	36
Tabelle 3: Anatomische Zuordnung des Clusters der VBM-Analyse mittels Neuromorphometrics-Atlas (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA), Gender-Interaktion (Einfluss von Urbanitätsscore auf regionale Volumina der grauen Substanz bei Männern > Frauen) unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert.....	37
Tabelle 4: Anatomische Zuordnung der Cluster der SBM-Analyse mittels Desikan-Killiany-Atlas (Desikan et al., 2006), negative Korrelation von Urbanitätsscore und corticaler Dicke unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel.....	39
Tabelle 5: Anatomische Zuordnung der Cluster der SBM-Analyse mittels Desikan-Killiany-Atlas (Desikan et al., 2006), negative Korrelation von Urbanitätsscore und Gyrfizierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel	40
Tabelle 6: Anatomische Zuordnung der Cluster der fMRI-Analyse mittels Neuromorphometrics-Atlas (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA), positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel	42
Tabelle 7: fMRI, ROI-Analyse mittels MarsBaR-Toolbox (Brett et al., 2002) und AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), positive Korrelation von Urbanitätsscore und	

Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), unkorrigiert und mit Bonferroni-Korrektur.....	43
Tabelle 8: Interkorrelation der Befunde.....	44

1 Einleitung

Die Entstehung von psychischen Erkrankungen wird in pathophysiologischen Modellen als Zusammenspiel von biologischen und psychosozialen Faktoren gesehen (Schneider, 2017). Umweltfaktoren können auf beiden Ebenen eine Rolle spielen. Das Leben in einer urbanen Umgebung ist ein solcher Umweltfaktor.

Urbanisierung ist ein sehr aktuelles und relevantes Thema. Der Anteil der Weltbevölkerung, der in Städten lebt, ist von 30% im Jahre 1950 auf 55% im Jahre 2018 gestiegen. In den Industrieländern liegt der Anteil sogar bei ca. 80% (United Nations, 2018). Die Umgebung, in der wir leben, ändert sich dadurch maßgeblich in Hinsicht auf das soziale Umfeld, den Arbeitserwerb und die Möglichkeiten für berufliche Entwicklung, die Belastung mit Schadstoffen und vieles mehr. Die Forschung hat gezeigt, dass Urbanizität - möglicherweise durch Folgen dieser Veränderungen - einen Einfluss auf die Psyche des Menschen hat.

1.1 Urbanizität als Risikofaktor für psychische Erkrankungen

Urbanizität ist ein etablierter Risikofaktor für psychische Erkrankungen. Bereits frühe Bevölkerungsstudien konnten zeigen, dass die Inzidenz von psychotischen Störungen in einer urbanen Umgebung im Vergleich zu einer ländlichen Umgebung erhöht ist (Faris und Dunham, 1939; Hare, 1956b). Dies wurde auch in einer retrospektiven Auswertung der Volkszählungen in den Vereinigten Staaten von Amerika von 1880 bis 1963 bestätigt. Dort wurde eine direkte regionale Korrelation von Urbanizität und Schizophrenie festgestellt (Torrey und Bowler, 1990).

Es wurden zwei verschiedene Hypothesen aufgestellt, um diese Korrelation zu erklären. Bei der ersten Hypothese wird angenommen, dass in urbanen Umgebungen soziale Faktoren, hauptsächlich soziale Isolation, zum Tragen kommen, die für die Entstehung psychischer Erkrankungen ursächlich sind. Die zweite Hypothese sieht hingegen urbane Umgebungen als Anziehungspunkt für bereits erkrankte oder psychisch instabile Personen. Dieser Ansatz steht in engem Zusammenhang mit der Drift-Hypothese. Psychisch Erkrankte könnten durch den resultierenden sozialen Abstieg entweder gezwungen sein, in städtischere Gebiete zu wandern oder diese aufgrund der höheren sozialen Anonymität sogar explizit aufsuchen. (Hare, 1956a)

Bereits Torrey und Bowler (1990) zweifelten bei der individuellen Betrachtung ihrer Studienergebnisse an, dass die Drift-Hypothese allein ursächlich für die Korrelation von Urbanizität und Psychoseerisiko ist. In eine ähnliche Richtung weist eine Studie mit Daten von ungefähr 50.000 Testpersonen aus dem National Register Of Psychiatric Care in Schweden. Dort wurde statt der einfachen Urbanizität das Aufwachsen in einer urbanen Umgebung untersucht. Es zeigte sich eine Odds Ratio (OR) von 1,65 für urban aufgewachsene Proband:innen, an Schizophrenie zu erkranken (Lewis et al., 1992). Eine andere Studie mit Daten von 1,75 Millionen Individuen aus dem dänischen Civil Registration System zeigte eine mit der Größe der Stadt steigende OR, welche bei einem Wert von 2,4 in der Hauptstadt gipfelte (Mortensen et al., 1999). Diese Resultate lassen sich nicht mehr durch die Drift-Hypothese erklären. Vielmehr scheint der Ort des Aufwachsens entscheidend für das erhöhte Risiko der Entwicklung psychischer Erkrankungen zu sein. Dem urbanen Aufwachsen kommt also eine wichtige Rolle als Risikofaktor zu.

Neben der Schizophrenie wurde auch der Einfluss von Urbanizität auf andere psychische Störungen untersucht. Hier zeigte sich in einer Metaanalyse von Studien aus Industrieländern diagnoseübergreifend eine OR von 1,38 für urbanes Aufwachsen. Bei der Betrachtung von einzelnen Diagnosen wurde eine OR von 1,39 bei affektiven Störungen und 1,21 bei Angststörungen gefunden (Peen et al., 2010). Neben Angststörungen gibt es auch für Posttraumatische Belastungsstörungen Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz in urbaner Umgebung (Ventimiglia und Seedat, 2019).

In einer aktuellen Studie mit über 20.000 Testpersonen aus 13 europäischen Ländern wurde ein signifikanter Langzeitzusammenhang zwischen urbanem Aufwachsen und depressiven Symptomen festgestellt. Die Wahrscheinlichkeit für depressive Symptome in der Altersgruppe 50+ stieg in urbanen Umgebungen um 3,4 Prozentpunkte. Das Ergebnis dieser Studie ist in mehrerlei Hinsicht interessant. Zum einen scheint urbanes Aufwachsen die Psyche des Menschen so substanziell zu betreffen, dass dies lebenslange Auswirkung auf die mentale Gesundheit hat. Zum anderen wurde hier auch die aktuelle Urbanizität untersucht, welche keinen signifikanten Einfluss auf depressive Symptome hatte. Dies unterstreicht die Bedeutung des urbanen Aufwachsens. (Howdon et al., 2019)

Da unsere Studie in Deutschland durchgeführt wurde, lohnt es sich, einen Blick auf epidemiologische Daten zu psychischen Störungen in der Bundesrepublik zu werfen. Hier zeigte sich bei Daten aus dem Jahre 2014 für psychotische und depressive Störungen eine erhöhte OR in Städten mit mehr als 500.000 Einwohnern im Vergleich zu Städten mit weniger als 20.000 Einwohnern. Bei psychotischen Störungen lag die OR bei 2,2, während die OR bei depressiven Störungen 1,9 betrug. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den oben genannten Studien aus anderen Ländern. Die OR bei Angststörungen war zwar größer als 1, allerdings nicht statistisch signifikant. Auffällig ist, dass die OR bei all diesen Störungen nur bei einer Stadtgröße von mehr als 500.000 Einwohnern erhöht war. Bei 100.000-500.000 Einwohnern zeigte sich keine statistisch signifikant erhöhte OR. Der Effekt scheint also mit der Größe der Städte anzusteigen. (Jacobi et al., 2014)

Insgesamt wird deutlich, dass Urbanizität über verschiedene psychische Störungen hinweg als Risikofaktor gilt. Das System der psychiatrischen Diagnosen nach DSM- und ICD-Klassifikation ist umstritten und konkurriert mit aktuellen Überlegungen, die als Transdiagnostische Psychiatrie bezeichnet werden: Ziel dieser Forschungsrichtung ist es, eine generelle Theorie zur Psychopathologie zu entwickeln, die über die heutigen Klassifikationssysteme hinausgeht (Mansell, 2019). Es wurde gezeigt, dass diverse psychische Symptome unabhängig von der Diagnose Einfluss auf viele gesundheitliche und sozioökonomische Aspekte haben (Caspi et al., 2014). Daher wird vermutet, dass es eine Vielzahl von überschneidenden Prozessen gibt, die zur Entstehung psychischer Erkrankungen beitragen (Mansell, 2019). Möglicherweise begünstigt das Aufwachsen in einer urbanen Umgebung solche Prozesse, die eben dazu führen, dass das Risiko für verschiedene psychische Erkrankungen erhöht ist. Daher sollen auch transdiagnostische Überlegungen in diese Arbeit einfließen.

Viele Studien deuten zwar auf einen Zusammenhang zwischen Urbanizität oder urbanem Aufwachsen und psychischen Erkrankungen hin, geben aber wenig Hinweise auf Kausalität. Die Suche nach einer Erklärung für diesen Zusammenhang brachte sehr heterogene Studienergebnisse hervor. Es wird eine vielschichtige Beziehung vermutet, die verschiedene soziale und ökonomische Aspekte, Umweltfaktoren sowie genetische Faktoren beinhaltet (Fett et al., 2019).

Um Urbanizität als Risikofaktor zu verstehen, muss unbedingt erwähnt werden, dass die bisher genannten Studien in hoch entwickelten Staaten durchgeführt wurden. In Entwicklungsländern konnte kein Zusammenhang zwischen Urbanizität und Psychoserisiko gefunden werden (DeVylder et al., 2018). Eine Studie, die in China durchgeführt wurde, zeigte sogar eine Assoziation von ländlichem Aufwachsen mit psychotischen Symptomen (Wang et al., 2019). Die Beziehung zwischen Urbanizität und Psychoserisiko scheint also komplexer zu sein. Möglicherweise sind Charakteristika der urbanen und ländlichen Umgebung entscheidend, die sich in Industrienationen und Entwicklungsländern unterscheiden. So kann beispielsweise der Zugang zu medizinischer Versorgung oder anderen lebenswichtigen Ressourcen gerade in Entwicklungsländern auf dem Land erschwert sein (He et al., 2018; Hou et al., 2018).

Urbane Umgebungen bringen jedoch auch Schwierigkeiten mit sich. Es gab schon früh Hinweise, dass Eigenschaften des Lebensortes Einfluss auf die Inzidenz psychischer Störungen haben (Faris und Dunham, 1939). Dies ist konkordant mit der ersten oben genannten Hypothese zur Erklärung der Korrelation von Urbanizität und Psychoserisiko. Ansatzpunkte sind Probleme des sozialen Umfelds in urbaner Umgebung. Ein wichtiger Grund für die zunehmende Urbanisierung ist die Migration in Städte, angetrieben durch ökonomische Anreize und Bildungschancen (Nauman et al., 2016). Es konnte festgestellt werden, dass das Risiko für Schizophrenie bei Menschen mit Migrationshintergrund erhöht ist (Cantor-Graae und Selten, 2005). Eine Erklärung dafür könnte die soziale Ungleichheit und die damit verbundene Isolation von Bevölkerungsgruppen sein (Radua et al., 2018). So wurde bei bestimmten ethnischen Minderheiten ein erhöhtes Risiko für Psychosen durch Urbanizität festgestellt (Boydell et al., 2001; Fearon et al., 2006; Veling et al., 2006). Möglicherweise führt das Leben in einer niedrigen Dichte der eigenen Ethnizität zu einer Erhöhung des sozialen Stresses (Veling et al., 2008; Schofield et al., 2017). Dieser Effekt könnte sich nicht nur auf ethnische Minderheiten, sondern auch auf Individuen beziehen, die in ihrer Umgebung und Nachbarschaft soziale Ausgrenzung und ökonomische Benachteiligung erfahren (Kirkbride et al., 2007; Zammit et al., 2010; Richardson et al., 2018). Probleme in der Nachbarschaft lösen generell chronischen Stress aus und wirken sich somit negativ auf die mentale Gesundheit aus (Steptoe und Feldman, 2001). Geringer sozialer Zusammenhalt scheint bereits im Kindesalter zur Entwicklung von psychotischen Symptomen beizutragen (Newbury et al., 2016). In einer

Studie zu internalisierenden Störungen wie beispielsweise Angststörungen spielte die Qualität von Nachbarschaftsbeziehungen sogar eine größere Rolle als populationsbasierte Indikatoren (Piccirillo et al., 2019).

Charakteristisch für eine urbane Umgebung sind weniger Grünflächen, eine erhöhte Luftverschmutzung und höhere Lärmpegel. Generell hat der Zugang zu natürlichen Umgebungen positiven Einfluss auf die mentale Gesundheit (Nilsson et al., 2011). Es konnte beobachtet werden, dass in einer grünen, also natürlichen Umgebung, das Risiko für Schizophrenien signifikant geringer ist (Engemann et al., 2018). Eine weitere Studie legt nahe, dass die Luftverschmutzung einen großen Anteil am Zusammenhang von Urbanizität und psychotischen Erfahrungen haben könnte (Newbury et al., 2019). Für Lärmbelastung wurde eine Assoziation mit höherem Stresslevel und Angstsymptomen gezeigt (Ma et al., 2018). Einen weiteren Faktor könnten traumatische Kindheitserlebnisse darstellen. Es gibt Hinweise auf Interaktionen zwischen urbanem Aufwachsen und Kindheitstraumata (Frissen et al., 2015).

Die Vermutung, dass Genetik eine Rolle in der Beziehung zwischen Urbanizität und Psychoseerisiko spielt, konnte bislang nicht bestätigt werden (Paksarian et al., 2018). Ebenso wenig wurde Evidenz für einen Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen oder Bildungsniveau der Eltern gefunden (Harrison et al., 2003).

1.2 Neuronale Korrelate psychischer Erkrankungen

Ein Ansatz, den Risikofaktor Urbanizität besser zu verstehen, entstand durch die Möglichkeit, bildgebende Verfahren für die Forschung zu nutzen. Der folgende Abschnitt soll als Einstieg in die Thematik der Bildgebung dienen.

Seit Beginn der Forschung mit bildgebenden Verfahren wird versucht, neuronale Korrelate für psychische Erkrankungen zu finden. Das Mittel der Wahl zur Bildgebung des Gehirns in der Forschung ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese ermöglicht im Gegensatz zur Computertomographie detaillierte Aufnahmen, ohne schädliche Röntgenstrahlung zu verwenden. Zudem ist es möglich, funktionelle Untersuchungen zur Aktivierung von Hirnregionen und zur Nervenleitung über Fasertrakte im Gehirn durchzuführen. In der statistischen Analyse werden verschiedene MR-Modalitäten verwendet, welche im Folgenden kurz beschrieben werden.

Zur Untersuchung struktureller Merkmale des Cortex werden T1-gewichtete MRT-Bilder verwendet. Häufig genutzte statistische Auswertungsmöglichkeiten sind die Voxel-based Morphometry (VBM) sowie die Surface-based Morphometry (SBM). Mit der VBM wird in der Regel das Volumen der grauen Substanz (GMV) des Gehirns analysiert (Ashburner und Friston, 2009). Die SBM lässt hingegen Rückschlüsse auf über das Volumen des Cortex hinausgehende Parameter zu (Dahnke et al., 2013). In dieser Arbeit relevant sind dabei die corticale Dicke sowie die Gyrfizierung, welche die Krümmung des Cortex durch Gyri und Sulci beschreibt.

Zur genaueren Untersuchung der Konnektivität, die über Fasertrakte der weißen Substanz gegeben ist, dient die DTI-Analyse (Diffusion Tensor Imaging). Die entscheidende Maßzahl ist hierbei die fraktionale Anisotropie (FA), welche die Gerichtetheit der Diffusion entlang der Axone beschreibt (O'Donnell und Westin, 2011).

Die funktionelle Untersuchung von Hirnstrukturen ist mit der fMRI-Technik möglich. Dabei wird über die Zeit, in der die Proband:innen im MRT liegen, das Oxygenierungslevel im Gehirn gemessen. Dies wird auch als BOLD-Methode (*blood oxygen level dependent*) bezeichnet. Diese Methode macht sich zunutze, dass durch die Aktivierung bestimmter Hirnregionen die Durchblutung ansteigt und dadurch indirekt die Aktivierung sichtbar wird (Devlin et al., 2020). Eine häufig genutzte Zielstruktur ist hierbei die Amygdala, die beispielsweise durch emotionale Stimulation aktiviert werden kann (Hariri et al., 2002).

Es gibt mittlerweile eine große Masse von Studien zu den verschiedenen Modalitäten der MR-Bildgebung. Diese alle zusammenzufassen würde in dieser Arbeit zu weit führen. Es werden von daher vor allem Daten aus Metaanalysen zu den Diagnosen mit der größten Evidenz für einen Zusammenhang mit Urbanizität aufgeführt (Schizophrenie, Depression). Dies dient dazu, einen Überblick zu schaffen und soll helfen, den nachfolgenden Forschungsstand zum Einfluss von Urbanizität auf Hirnstrukturen besser einordnen zu können.

Bei Patient:innen mit Schizophrenie gab es auf dem Gebiet der Bildgebung enormen Aufwand, durch den in nahezu allen Hirnregionen Minderungen des Volumens im Vergleich zu gesunden Testpersonen gezeigt werden konnten. In einer großen Metaanalyse zeigten sich allerdings besonders häufig betroffene Areale. Dazu zählten

vor allem mediale temporale Strukturen wie Amygdala und Hippocampus. Abgesehen von dieser Region waren zudem bilateral Areale des Frontallappens, der linke Gyrus temporalis superior und die Thalamusregion häufig volumengemindert (Wright et al., 2000). Neben der volumetrischen Betrachtung des Gehirns gibt es allerdings auch die Hypothese, dass Schizophrenie die Folge einer gestörten Konnektivität von Hirnregionen ist (Friston, 1998). Auch hier liegt eine Metaanalyse von DTI-Studien vor, welche Veränderungen im Bereich der tiefen linken frontalen und temporalen weißen Substanz zeigen konnte (Ellison-Wright und Bullmore, 2009). Mit der fMRI-Methode konnte bei an Schizophrenie erkrankten Personen eine veränderte Aktivierung der Amygdala durch emotionale Stimulation nachgewiesen werden. Dies könnte das Korrelat des psychopathologischen Befundes sein, dass diese Patient:innen Schwierigkeiten mit der Perzeption von Emotionen haben (Li et al., 2010).

Auch bei Patient:innen mit depressiver Störung konnten volumetrische Veränderungen des Gehirns nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse zeigte hier ausgeprägte Volumenminderungen in frontalen Regionen, insbesondere dem anterioren cingulären und orbitofrontalen Cortex und etwas weniger im präfrontalen Cortex. Moderate Reduktionen des Volumens wurden im Hippocampus, Putamen und Nucleus Caudatus gefunden (Koolschijn et al., 2009). Eine Metaanalyse der DTI-Methode zeigte bei Depression eine verminderte FA in Fasertrakten, die den präfrontalen Cortex mit anderen corticalen und subcorticalen Strukturen verbinden (Liao et al., 2013). Die Aktivierung der Amygdala durch emotionale Stimuli ist bei Patient:innen mit depressiver Störung durch fMRI-Studien als alteriert nachgewiesen worden (Stuhrmann et al., 2011).

Auffällig ist, dass es auch hier Überschneidungen zwischen den Diagnosen gibt. Es scheinen sowohl bei der Schizophrenie als auch bei der Depression frontale und mediale temporale Strukturen besonders betroffen zu sein. Diese Regionen sind unter anderem an der Verarbeitung von Stress beteiligt (McEwen et al., 2015). Zudem findet sich auch bei beiden Diagnosen eine Störung der Verarbeitung der Emotionen durch alterierte Aktivierung der Amygdala. Hier lässt sich eine Brücke zur Transdiagnostik schlagen; auch bei neuronalen Strukturen liegen möglicherweise diagnoseüberschreitende Prozesse vor. Es gibt bislang allerdings nur vereinzelte Studien zu neuronalen Korrelaten von psychischen Störungen, die transdiagnostische Ansätze beinhalten. In der FOR2107-

Kohorte, die auch die Grundlage für diese Arbeit bildet, konnte gezeigt werden, dass Volumenminderungen in temporalen Strukturen auftreten, die von psychopathologischen Syndromen und nicht von Diagnosen abhängig sind (Stein et al., 2020). Eine weitere Studie konnte eine gestörte Konnektivität in einem fronto-parietalen Netzwerk feststellen, die ebenfalls unabhängig von Diagnosen bei psychisch Erkrankten vorlag (Baker et al., 2019). Für die Gyrfizierung konnten diagnoseübergreifend Minderungen im Bereich des dorsolateralen präfrontalen, anterioren cingulären und supramarginalen Cortexes gefunden werden (Cao et al., 2017).

Zusammenfassend liegen Schwerpunkte der neuronalen Korrelate von psychischen Erkrankungen in frontalen und temporalen Arealen, wobei hier besonders medial temporale Strukturen wie der Hippocampus und die Amygdala betroffen sind. Gestörte Konnektivität zeigt sich in frontalen und temporalen Netzwerken.

1.3 Forschungsstand zu MR-tomographischen Korrelaten der Urbanizität

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien zu hirmorphologischen Veränderungen in Beziehung mit Urbanizität durchgeführt. Im Folgenden werden die Befunde dieser Studien aufgeführt.

Eine Studie mit 110 gesunden Proband:innen konnte eine starke negative Korrelation zwischen urbanem Aufwachsen und Volumen der grauen Substanz im rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) feststellen. Weiterhin wurde eine negative Korrelation im perigenualen anterioren cingulären Cortex (pACC) bei männlichen Probanden gefunden (Haddad et al., 2015). Für den DLPFC konnte eine andere Studie mit 290 gesunden Testpersonen sogar beidseits negative Korrelationen mit urbanem Aufwachsen zeigen. Zusätzlich wurden hier eine negative Korrelation im rechten Lobus parietalis inferior (IPL) und eine positive Korrelation im linken Precuneus beschrieben (Lammeyer et al., 2019). Im Gegensatz dazu konnte eine Studie mit 85 gesunden Proband:innen keine signifikanten Veränderungen des GM-Volumens feststellen (Besteher et al., 2017).

Ein etwas anderer Ansatz wurde bei einer Studie mit 89 Patient:innen mit psychotischer Störung, 95 gesunden Geschwistern von Patient:innen mit psychotischer Störung und 87 gesunden Testpersonen gewählt. Dort wurde eine Interaktion Gruppe x Geschlecht x

Urbanes Aufwachsen mit GM-Volumen berechnet. Das Ergebnis war ein niedrigeres GM-Volumen bei Männern in der Patientengruppe (Frissen et al., 2018).

Positive Befunde bei der Surface-Based Morphometry (SBM) im Zusammenhang mit Urbanizität liegen vor allem bei der corticalen Dicke vor. Hier ist in erster Linie die bereits genannte Studie mit 85 gesunden Proband:innen zu nennen, die eine negative Korrelation von urbanem Aufwachsen mit corticaler Dicke in diversen Arealen (linker DLPFC, medialer präfrontaler Cortex beidseits, temporaler Cortex beidseits) zeigen konnte (Besteher et al., 2017). Die im vorherigen Absatz genannte Studie mit dem Ansatz der Interaktion konnte hingegen bei der corticalen Dicke keine signifikanten Ergebnisse feststellen (Frissen et al., 2017).

Einen weiteren Parameter stellt die Gyrfizierung der Großhirnrinde dar. Hierzu liegt jedoch nur eine Studie ohne signifikanten Befund vor (Besteher et al., 2017).

Zum Zusammenhang von fraktionaler Anisotropie (FA) und urbanem Aufwachsen gibt es eine Studie mit 290 gesunden Testpersonen. Diese konnte eine negative Korrelation von FA und urbanem Aufwachsen im Bereich des Fasciculus longitudinalis superior (SLF) zeigen (Lammeyer et al., 2019).

Ein besonderer Schwerpunkt innerhalb der MR-Modalitäten lag in bisherigen Studien auf der funktionellen Bildgebung. Einige Studien konzentrierten sich vor allem auf die Aktivierung der Amygdala und den pACC, welcher in seiner Funktion eng mit der Amygdala verknüpft ist. In einer Studie mit 32 Proband:innen wurde ein Paradigma mit dem Namen „Montreal Stress Imaging Task“ (MIST) verwendet, welches sozialen Stress verursachen soll. Hier war die aktuelle Urbanizität mit einer erhöhten Aktivität der Amygdala verbunden, während das urbane Aufwachsen eine erhöhte Aktivität im pACC zeigte. Weitere Paradigmen zur emotionalen Gesichtsverarbeitung und zum Arbeitsgedächtnis zeigten keine Korrelation mit Urbanizität (Lederbogen et al., 2011). Eine andere Studie konnte eine Interaktion des Neuropeptid-S-Rezeptorgens (NPSR1 rs324981) mit urbanem Aufwachsen nachweisen, welche die Aktivierung der rechten Amygdala modulierte. Hier zeigte sich also eine Gen x Umwelt Interaktion. Auch hier erfolgte die Aktivierung durch ein Paradigma, welches sozialen Stress verursachen soll (Streit et al., 2014). Die Stimulation der Amygdala durch ein Rollenspiel, in dem es um Vertrauen ging, konnte veränderte Aktivierung in einen Zusammenhang mit urbanem

Aufwachsen bringen (Lemmers-Jansen et al., 2019). Eine erhöhte Aktivierung des Belohnungssystems konnte ebenfalls mit Urbanizität in Verbindung gebracht werden (Krämer et al., 2017). Eine fMRI-Studie untersuchte zudem die Aktivierung im präfrontalen Cortex während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis. Auch hier wurde eine Gen x Umwelt Interaktion zwischen verschiedenen Dopamingenen und urbanem Aufwachsen festgestellt, die mit einer erhöhten Aktivierung des präfrontalen Cortexes verbunden war (Reed et al., 2018).

In der Mehrzahl der bislang durchgeführten Studien deutet sich ein Zusammenhang von Urbanizität oder urbanem Aufwachsen und strukturellen bzw. funktionellen Veränderungen in bestimmten Hirnregionen an. Hervorzuheben sind die verschiedenen Befunde zum präfrontalen Cortex (Haddad et al., 2015; Besteher et al., 2017; Reed et al., 2018; Lammeyer et al., 2019). Auch die Amygdala scheint von urbanem Aufwachsen affektiert zu sein (Lederbogen et al., 2011; Streit et al., 2014; Lemmers-Jansen et al., 2019). Auffällig ist zudem, dass einige Studien nur bei männlichen Probanden signifikante Ergebnisse hervorbrachten (Haddad et al., 2015; Frissen et al., 2018).

Neben den Gemeinsamkeiten der Studienergebnisse gibt es auch einige Diskrepanzen. So zeigte eine Studie zur corticalen Dicke weitverstreute signifikante Areale (Besteher et al., 2017), während eine andere dies nicht replizieren konnte (Frissen et al., 2017). Auch bei der VBM gibt es den Kontrast zwischen Signifikanz (Haddad et al., 2015; Lammeyer et al., 2019) und nicht nachweisbaren Effekten (Besteher et al., 2017).

Zum bisherigen Forschungsstand lässt sich festhalten, dass die Zahl der Studien gering ist. Zur Methode DTI gibt es beispielsweise nur eine einzige Studie. Zudem kamen selten multimodale Ansätze zum Einsatz und die Aussagekraft wurde oft durch begrenzte Fallzahlen limitiert. Der Vorteil dieser Arbeit liegt darin, dass der Daten-Pool der Forschungsgruppe DFG FOR2107 genutzt werden kann und somit eine große Kohorte mit einer Fallzahl von n=625 vorliegt. Es können alle bisher genutzten Modalitäten der MR-Bildgebung in dieser Kohorte untersucht werden.

1.4 Hypothesen

Es gibt einen Zusammenhang von urbanem Aufwachsen und dem Risiko, an Schizophrenie und anderen psychischen Störungen zu erkranken. Ebenso bestehen neuronale Korrelate bei psychischen Erkrankungen, während es auch beim urbanen

Aufwachsen Hinweise auf solche gibt. Gemeinsame Überschneidungen finden sich vor allem in frontalen und temporalen Arealen. Bisherige Studien waren allerdings durch kleine Fallzahlen begrenzt und es fehlten multimodale Ansätze. In unserer Studie wird eine große Kohorte mit einer Fallzahl von $n=625$ untersucht. Dabei können alle bisher verwendeten Modalitäten der MR-Bildgebung genutzt werden. Ein großer Schwerpunkt soll also auf der Fragestellung liegen, ob die bisherigen Befunde replizierbar sind.

Es ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Urbanes Aufwachsen ist mit Variation von Volumen, corticaler Dicke oder Gyrfizierung der Hirnrinde assoziiert.
2. Urbanes Aufwachsen ist mit Variation der Konnektivität von Hirnregionen assoziiert.
3. Urbanes Aufwachsen ist mit Variation der Aktivierung der Amygdala und des pACC assoziiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Die Daten für alle Berechnungen stammen aus der Studie FOR2107, welche durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wurde. Das Ziel der Studie besteht in der Integration klinischer und neurobiologischer Effekte von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren und deren Interaktion in der Ätiologie und dem Verlauf psychischer Erkrankungen (DFG-Forschergruppe 2107, 2019). Es wurden sowohl gesunde Proband:innen als auch Patient:innen mit Depression, bipolarer Störung, Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte kliniksintern, über Flyer und Aushänge in Praxen oder anderen Kliniken und über Mail-Verteiler. Die Proband:innen erhielten für die Studienteilnahme eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro. Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Inhalte der Studienteilnahme beschrieben.

Da die Analysen nur psychiatrisch gesunde Proband:innen einschließen sollten, musste durch das Strukturierte Klinische Interview (SKID I) sichergestellt werden, dass nach DSM IV-Kriterien keine psychiatrische Achse-I-Störung vorlag (Wittchen et al., 1997). In einem Fragebogen wurde die Einwohnerzahl der Wohnsitze der Proband:innen innerhalb der ersten 15 Lebensjahre erfragt. Zur Messung von Urbanizität kam der sogenannte Lederbogenscore zum Einsatz. Dieser bezieht sich auf die ersten 15 Lebensjahre und beschreibt somit die frühe Urbanizität (das urbane Aufwachsen) der Proband:innen. Dazu werden drei Kategorien von Städten unterschieden: Städte mit einer Zahl von unter 10.000, über 10.000 und über 100.000 Einwohner:innen. Für jedes Lebensjahr wird der Punktwert 1, 2 oder 3 in der oben genannten Reihenfolge der Kategorien vergeben. 1 beschreibt somit ein ländliches Aufwachsen, während 3 das Aufwachsen in einer Großstadt bedeutet. Proband:innen, die während der ersten 15 Lebensjahre in einem kleinen Dorf gelebt haben, bekommen 15 x 1 Punkte, also insgesamt einen Score von 15. Die maximale Punktzahl beträgt dementsprechend 15 x 3 Punkte, also 45. (Lederbogen et al., 2011)

Für die Berechnungen von Relevanz sind außerdem die T1-gewichteten MRT-Bilder, DTI-Daten sowie fMRI-Daten des nachfolgend erläuterten Hariri-Paradigmas. Die Testpersonen wurden über Risiken der MRT-Messung aufgeklärt und es wurde eine

ausführliche Metallanamnese durchgeführt. Als Ausschlusskriterium für die MRT-Messung galten sämtliche metallhaltige Objekte im oder am Körper der Proband:innen, beispielsweise Metallprothesen oder nicht entfernbare Piercings. Es wurden auch keine schwangeren Frauen in der MRT untersucht. Frisch gestochene Tattoos oder frische Wunden zählten aufgrund der Erwärmungsgefahr ebenso zu den Ausschlusskriterien. Proband:innen mit hirnstrukturellen Veränderungen, beispielsweise Raumforderungen als Zufallsbefund, wurden nach Rücksprache mit einer Fachärzt:in für Neuroradiologie darüber informiert und die Daten von der Verwendung ausgeschlossen.

Insgesamt liegt eine Kohorte mit einer Zahl von n=625 gesunden Proband:innen vor. Diese besteht aus 237 männlichen und 388 weiblichen Teilnehmer:innen mit einem Durchschnittsalter von $32,37 \pm 12,309$ Jahren. Die Altersverteilung hat wie in Abbildung 1 zu sehen einen deutlichen Gipfel zwischen 20 und 30 Jahren.

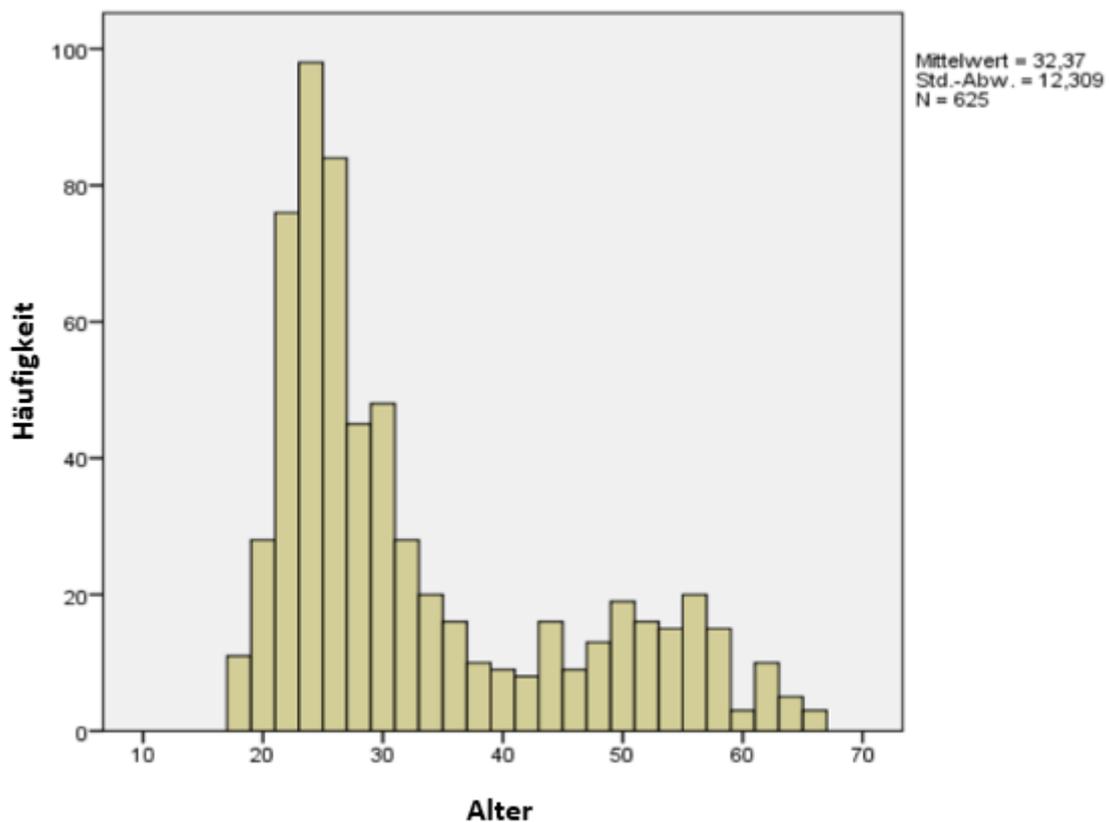


Abbildung 1: Altersverteilung in der Kohorte

Bei der Verteilung des Urbanizitätsscores zeigt sich wie in Abbildung 2 dargestellt zum einen, dass die eingeschlossenen Proband:innen eher im ländlichen Bereich

aufgewachsen sind. Zum anderen fällt auf, dass die häufigsten Werte 15, 30 und 45 sind. Dies spricht für eine geringe Mobilität zwischen den drei Städtekategorien. Dennoch ergab sich bei ungefähr einem Drittel der Proband:innen ein Umzug innerhalb der ersten 18 Lebensjahre.

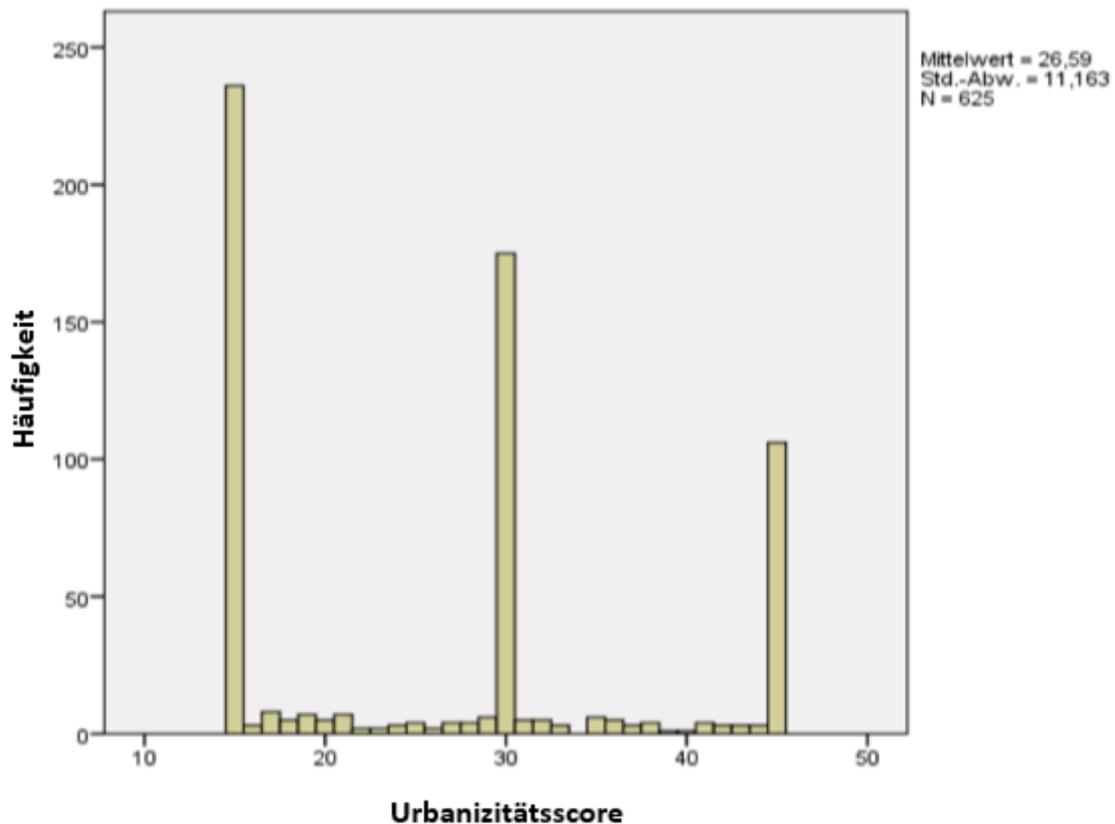


Abbildung 2: Verteilung des Urbanitätsscores in der Kohorte

In Tabelle 1 werden weitere demographische Charakteristika des Studienkollektivs dargestellt. Für Analysen, die mit T1-gewichteten Bildern durchgeführt wurden, konnten die Daten von allen 625 Proband:innen genutzt werden. Durch Qualitätsmängel oder andere Ausschlusskriterien bei DTI-Bildern sank die Zahl bei den Diffusionsanalysen auf n=583. Auswertbare funktionelle MRT-Bilder waren schließlich bei 357 Proband:innen vorhanden.

Tabelle 1: Demographische Charakteristika in der Kohorte

	n=625 (HC)
Geschlecht	388 ♀ 237 ♂
Alter (MW, SA, MIN-MAX)	32,37 ±12,31 18-65
Urbanitätsscore (MW, SA, MIN-MAX)	26,59 ±11,16 15-45
IQ (MW, SA, MIN-MAX)	114,12 ±13,57 85-145
Händigkeit; LQ (MW, SA)	0,7430 ±0,47

2.2 MRT-Datenakquisition

Die MRT-Datenakquisition an den beiden Standorten Marburg und Münster wurde entsprechend eines umfangreichen Qualitätssicherungs-Protokolls durchgeführt (Vogelbacher et al., 2018). Am Standort Marburg erfolgte die Messung mit einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (TimTrio, Siemens, Erlangen, DE) und einer 12-Kanal-Kopfspule. In Münster wurden ein 3-Tesla-Magnetresonanztomograph (Prisma, Siemens, Erlangen, DE) und eine 20-Kanal-Kopfspule verwendet.

Für die T1-Bildgebung wurde eine MP-RAGE Sequenz verwendet. Die Messung erfolgte mit verschiedenen Parametern an den beiden Standorten; Marburg: Repetitionszeit 1900 Millisekunden, Echozeit 2,26 Millisekunden, Inversionszeit 900 Millisekunden, Flipwinkel 9°, Auflösung 1,0x1,0x1,0 Millimeter, 176 Schichten in sagittaler Orientierung. Münster: Repetitionszeit 2130 Millisekunden, Echozeit 2,28 Millisekunden, Inversionszeit 900 Millisekunden, Flipwinkel 8°, Auflösung 1,0x1,0x1,0 Millimeter, 192 Schichten in sagittaler Orientierung.

Im Anschluss daran wurden die Diffusionsmessungen durchgeführt. Die Akquisitionszeit betrug insgesamt 593 Sekunden und die Messungen wurden an beiden Standorten mit folgenden Parametern durchgeführt: Repetitionszeit 7300 Millisekunden, Echozeit 90 Millisekunden, Auflösung 2,5 x 2,5 x 2,5 mm, je Set 56 Schichten, 30 Gradientenrichtungen, Parallelbildgebung mittels GRAPPA mit einem Beschleunigungsfaktor von 2. Es wurden 2x30 diffusions-gewichtete Bilder mit einem b-

Wert von 1000 s/mm^2 sowie 4 nichtdiffusions-gewichtete Bilder mit einem b-Wert von 0 s/mm^2 erstellt.

Abschließend wurden die funktionellen Bilder erstellt. In dieser Arbeit relevant ist das Hariri-Paradigma (Hariri et al., 2002). Die Proband:innen bekommen hierbei abwechselnd geometrische Formen und emotionale Gesichter gezeigt. Sie sollen dabei, wie in Abbildung 3 zu sehen, die obere Form beziehungsweise das obere Gesicht mit den beiden unteren vergleichen und die Übereinstimmung finden. Das Paradigma dient zur Aktivierung der Amygdala und wurde dafür bereits evaluiert (Sauder et al., 2013). Zur Bildgebung wurde eine echoplanare 2D-Sequenz (EP2D) mit BOLD-Kontrast verwendet. Die Akquisitionszeit betrug hier 380 Sekunden und es wurde an beiden Standorten mit folgenden Parametern gemessen: Repetitionszeit 2000 Millisekunden, Echozeit 30 Millisekunden, Flipwinkel 90° , Auflösung $3,3 \times 3,3 \times 3,8$ Millimeter, 33 Schichten.

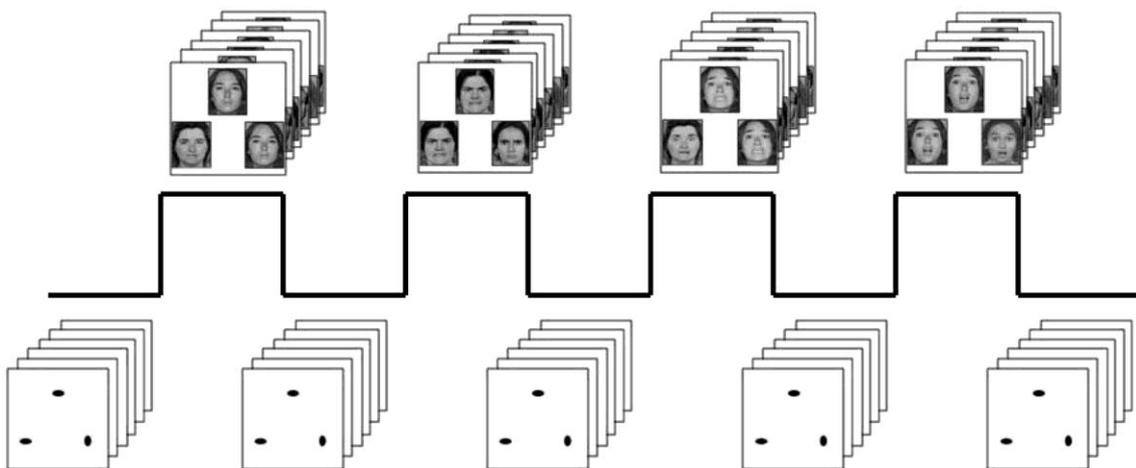


Abbildung 3: Ablauf des Hariri-Paradigmas (Duke University, Laboratory of NeuroGenetics, 2018)

Abschließend wurden alle Schnittbilder durch einen erfahrenen Kliniker visuell auf Artefakte und anatomische Abnormalitäten untersucht, um die Daten zur Vorverarbeitung freizugeben.

2.3 MRT-Datenvorverarbeitung

2.3.1 Voxel-based Morphometry (VBM)

Bei der VBM werden regionale Volumina des Gehirns analysiert. Dazu werden T1-gewichtete MRT-Bilder verwendet. Es können graue Substanz, weiße Substanz und

cerebrospinale Flüssigkeit untersucht werden. Jeder Bildpunkt wird dabei als Voxel bezeichnet. Damit die T1-gewichteten MRT-Bilder zur VBM-Analyse genutzt werden konnten, bedurfte es drei wichtigen Vorverarbeitungsschritten; der Normalisierung, der Segmentierung und dem sogenannten Smoothing. Die Methodik der Vorverarbeitungsschritte wird im Folgenden grob skizziert.

Die Normalisierung dient dazu, die Bilder von verschiedenen Individuen vergleichbar zu machen. Sie ermöglicht das anschließende „Übereinanderlegen“ der Bilder, die sogenannte Registrierung. Die Größe von menschlichen Gehirnen ist sehr variabel und es kann zudem anatomische Besonderheiten geben. Daher werden die Bilder auf ein Referenzgehirn angepasst. Dabei wird zwischen linearer und nicht-linearer Normalisierung unterschieden. Bei der linearen Normalisierung wird das Gehirn als Ganzes angepasst. Die möglichen Arten der Anpassung sind Verschiebung, Skalierung, Rotation und Scherung. Die nicht-lineare Normalisierung gleicht hingegen lokale Unterschiede der Gehirne durch regionale Verzerrung aus. Beide Verfahren sorgen für eine Minimierung der Unterschiede zwischen den Gehirnbildern. Eine perfekte Angleichung zweier Gehirne ist aufgrund der Individualität jedoch auch mit der Normalisierung nicht möglich. (Kurth et al., 2015; Gaser, 2020)

Bei der VBM wird üblicherweise das Volumen der grauen Substanz analysiert. Da das menschliche Gehirn aber auch aus weißer Substanz und cerebrospinaler Flüssigkeit besteht, müssen diese Gewebe oder Volumina voneinander abgegrenzt werden. Dies geschieht durch die Segmentierung, die auf der Trennung der Volumina durch die verschiedenen Bildintensitäten beruht. Jede der drei Substanzklassen hat dabei einen Intensitätsbereich, der typisch für die Substanz ist. Die alleinige Trennung nach diesen Intensitätsbereichen wäre allerdings sehr problematisch, da sich die Bereiche überlappen. Zudem werden die Intensitätswerte durch Inhomogenitäten im Magnetfeld gestört und könnten fehlerhafte Werte liefern. Deshalb werden zusätzlich Informationen zur Wahrscheinlichkeit der Gewebsverteilung im Gehirn genutzt, sogenannte *tissue probability maps*. Durch die Kombination dieser Werte lässt sich ein Bild erstellen, das nur noch eine Substanzklasse enthält. (Kurth et al., 2015; Gaser, 2020)

Das sogenannte Smoothing wird mit einem Gauß-Filter durchgeführt. Nach dem Smoothing enthält jedes Voxel nicht nur seinen eigenen Wert, sondern einen

errechneten Wert, der auch die umliegenden Voxel je nach Abstand gewichtet berücksichtigt. Die Größe des Filters bestimmt die Größe der Umgebung, die um jedes Voxel miteinbezogen wird. Das Smoothing erfüllt mehrere Funktionen. Die Werte sind dadurch eher normalverteilt als vorher, wodurch statistische Tests valider durchführbar sind. Zudem werden damit die interindividuellen Unterschiede ausgeglichen, die nach der Normalisierung verbleiben. Eine weitere Funktion ist die Begrenzung der Ergebnisse auf Effekte, die mindestens der Größe des Smoothing-Filters entsprechen. Dadurch gehen sehr kleine Effekte, die ohne Relevanz oder als Fehler zu werten sind, nicht in die Berechnungen mit ein. (Ashburner und Friston, 2000; Kurth et al., 2015)

Die Datenvorverarbeitung mit allen oben genannten Schritten erfolgte in dieser Arbeit mit der CAT12-Toolbox (Computational Anatomy Toolbox; Structural Brain Mapping Group; Departments of Psychiatry and Neurology, Jena University Hospital), welche wiederum auf Basis des Programms SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Version 12; UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK) und der Software MATLAB (The MathWorks, Inc.; Natick, Massachusetts, USA) arbeitet. Für die Berechnungen wurde ein Smoothing-Filter mit einem Durchmesser von 8 Millimetern angewandt.

2.3.2 Surface-based Morphometry (SBM)

Mit der SBM können über das reine Volumen der Großhirnrinde hinausgehende Parameter untersucht werden. Relevant für diese Arbeit sind die corticale Dicke und die Gyrfizierung. Die SBM-Vorverarbeitung wurde mit der CAT12-Toolbox durchgeführt. Die Parameter wurden mithilfe eines etablierten Algorithmus berechnet, der im Folgenden grob beschrieben wird (Dahnke et al., 2013).

Zunächst erfolgt analog zur VBM die Segmentierung. Ziel ist es hierbei, die Grenze zwischen grauer Substanz (GM) und weißer Substanz (WM) zu rekonstruieren. Anschließend wird für jedes Voxel der grauen Substanz der Abstand zu dieser Grenze berechnet (*white matter distance*; WMD). Die lokalen Maxima der berechneten Werte beschreiben die corticale Dicke in diesem Areal. Schließlich werden diese Werte auf benachbarte Voxel projiziert. Diese Methode wird auch „Projection-Based Thickness“ (PBT) genannt. Ihr Vorteil ist es, dass die corticale Dicke allein anhand der WMD berechnet werden kann und somit keine Rekonstruktion der äußeren Begrenzungen wie den Sulci notwendig ist (Dahnke et al., 2013). Des Weiteren wird durch das Programm

eine topologische Korrektur durchgeführt, die mathematisch auf dem Einsatz von Kugelflächenfunktionen basiert (Yotter et al., 2011a). Ein anderer Algorithmus wird nun genutzt, um die gewonnenen Oberflächendaten zur Vergleichbarkeit zwischen den Proband:innen auf ein gemeinsames Koordinatensystem zu bringen (Yotter et al., 2011b). Zudem verwendet das Programm einen auf Oberflächenanalysen adaptierten DARTEL-Algorithmus zur Registrierung der Bilder (Ashburner, 2007; Yotter et al., 2011c). Zur Berechnung der Gyrfizierung wurde an jedem Punkt der corticalen Oberfläche die absolute durchschnittliche Krümmung in einem Radius von 3 Millimetern berechnet (Luders et al., 2006).

Abschließend wurde bei den Bildern wie bei der VBM das Smoothing durchgeführt. In diesem Fall wurde ein Smoothing-Filter mit einem Durchmesser von 20 Millimetern angewandt.

2.3.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Die entscheidende Maßzahl, die für die Auswertung der Diffusionsmessungen verwendet wurde, ist die fraktionale Anisotropie (FA). Diese ist eine Maßzahl für die Gerichtetheit der Diffusion, in diesem Fall von Wasserstoffmolekülen entlang der Axone. Eine FA von 0 bedeutet eine isotrope Diffusion, die also in jede Richtung mit derselben Stärke stattfindet. Beträgt die FA hingegen 1, findet die Diffusion nur in eine Richtung statt. Dementsprechend kann die FA Werte zwischen 0 und 1 annehmen. (Le Bihan et al., 2001)

Zur Vorbereitung der Analyse wurden zunächst Bilder von Proband:innen mit zu großen Bewegungsartefakten ausgeschlossen. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) durchgeführt (Smith et al., 2006). Dieses ist Teil der FMRIB Software Library (FSL, Version 5 (Smith et al., 2004)). Die Methodik dieses Programms wird im Folgenden kurz dargestellt.

Zunächst werden von diesem Programm Bilder mit FA-Daten erstellt, indem ein Tensor-Modell mithilfe der FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) auf die rohen Diffusionsdaten angepasst wird (Smith, 2002). Nicht zum Gehirn gehörende Anteile der Bilder werden mit dem Brain Extraction Tool entfernt (Smith, 2002). Die FA-Daten werden dann mit dem nonlinearen Registrierungstool FNIRT auf einen standardisierten Raum gebracht

(Rueckert et al., 1999; Andersson et al., 2007a; Andersson et al., 2007b). Anschließend werden ein Bild mit allen FA-Werten der Proband:innen und ein FA-Skelett erstellt. Dafür werden die Trakte so eingegrenzt, dass für jedes bestehende Voxel auch von allen Proband:innen ein FA-Wert vorhanden ist. Schließlich werden die FA-Werte auf dieses FA-Skelett projiziert und somit zur Analyse auf Voxel Ebene vorbereitet.

2.3.4 Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

Bei der fMRI-Analyse wird ein sogenannter BOLD-Kontrast verwendet. Da dies eine Messung über einen bestimmten Zeitraum hinweg bedeutet, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich die Proband:innen im Scanner bewegen. Daher wurde zunächst eine Korrektur der Bilder durch räumliche Neuordnung durchgeführt. Auch für Effekte und Artefakte, die durch die Bewegung der Proband:innen entstanden, musste korrigiert werden. (Penny et al., 2006)

Ein weiteres Problem bei der Auswertung von fMRI-Daten stellt die zeitlich versetzte Aufnahme der Schnittbilder dar. In einem MRT-Scanner können nicht alle Schichten zur selben Zeit aufgenommen werden. Da die Bilder genau zu der Zeit entstehen sollten, bei der ein Stimulus durch das Paradigma gesetzt wird, wurde durch Interpolation korrigiert. (Penny et al., 2006)

Um eine genauere Zuordnung zu anatomischen Regionen zu ermöglichen, erfolgte eine Co-Registrierung mit T1-gewichteten Bildern der Proband:innen. Es wurden also funktionelle und anatomische Bilder übereinandergelegt. (Penny et al., 2006)

Die weiteren Schritte bestanden, wie bereits bei der VBM beschrieben, aus Normalisierung und Smoothing. Alle genannten Vorverarbeitungsprozesse wurden mit dem Programm SPM12 durchgeführt.

2.4 Statistik

Für die Durchführung und Darstellung der deskriptiven Statistik wurde das Programm SPSS, Version 24 verwendet (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics, Version 24.0. Armonk, New York).

Als statistische Grundlage aller morphometrischen Analysen wurde ein allgemeines lineares Modell (GLM) genutzt. Sowohl die VBM-Analysen als auch die Oberflächenanalyse zur corticalen Dicke und die fMRI-Analysen wurden mit dem

Programm SPM12 durchgeführt. Für die Oberflächenanalysen wurde zudem die CAT12-Toolbox verwendet. Es wurde eine Multiple Regression zwischen dem Lederbogenscore und den jeweiligen MRT-Messdaten gerechnet. Als Covariaten wurden grundsätzlich die folgenden Variablen in das statistische Modell aufgenommen: Alter, Geschlecht, Standort und Austausch der Body Coil in Marburg. Die Covariaten dienen dazu, Varianz aus den Resultaten zu entfernen, die beispielsweise durch Geschlechts- oder Altersunterschiede der Proband:innen entsteht und nicht auf das urbane Aufwachsen zurückzuführen ist. Während der Messperiode musste am MRT-Scanner in Marburg ein technisches Bauteil ausgewechselt werden. Sowohl für diesen Umstand als auch für die Tatsache, dass an zwei verschiedenen Geräten gemessen wurde, konnten in studieninternen Untersuchungen signifikante Änderungen der Studienergebnisse gezeigt werden. Daher wurde neben Geschlecht und Alter auch für die letzten beiden genannten Variablen korrigiert. Für die VBM-Analysen wurde zudem TIV (totales intrakranielles Volumen) mit in die Berechnungen einbezogen. Mit dem Programm SPM12 wurden anschließend alle Cluster dargestellt, die auf dem Signifikanzlevel 0,001 unkorrigiert signifikant waren. Das Programm generierte daraufhin eine Tabelle, die sowohl unkorrigierte als auf FWE-korrigierte (*family-wise error*) p-Werte zu den Clustern enthielt. Die FWE-Korrektur minimiert dabei das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen, die durch das multiple Testen entstehen (Friston et al., 1994). Dabei ließ sich außerdem noch zwischen einer Signifikanz auf Cluster-Level und Peak-Level unterscheiden. Cluster-level bezieht sich dabei auf die Anzahl der Voxel innerhalb eines Clusters, während Peak-Level durch die Höhe der maximalen Werte innerhalb des Clusters bestimmt wird. Grundsätzlich ist die Aussagekraft bei einer Signifikanz auf Cluster-Level höher einzuschätzen (Flandin und Friston, 2008). Deshalb wurden Resultate als signifikant gewertet, die auf Cluster-Level einen p-Wert $<0,05$ aufwiesen. Da die FWE-Korrektur allerdings als sehr konservativ gilt und damit die Wahrscheinlichkeit für falsch-negative Ergebnisse erhöht ist, wurden zusätzlich auch Cluster als sogenannte Trends diskutiert, deren p-Wert auf Cluster-Level zwischen 0,05 und 0,1 lag.

Abschließend wurde eine Interaktion von Geschlecht mit urbanem Aufwachsen untersucht. Dabei wurden zwei Kontraste durchgeführt: Effekt bei Männern $>$ Effekt bei Frauen und umgekehrt. Signifikante Cluster wurden extrahiert und die Werte

anschließend geplottet, um die Richtung der Korrelationen zu erkennen (positiv oder negativ).

Die graphische Darstellung der Cluster erfolgte bei der VBM mit dem Programm MRICroGL (McCausland Center for Brain Imaging, University of South Carolina). Bei der SBM kam hierfür erneut die CAT12-Toolbox zum Einsatz. Alle Cluster wurden anschließend auf ihre anatomische Lokalisation geprüft (*atlas labelling*). Bei der VBM diente der Neuromorphometrics-Atlas als Grundlage (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA). Bei der SBM wurde hingegen der Desikan-Killiany-Atlas genutzt (Desikan et al., 2006).

Auch bei der DTI-Analyse wurde ein allgemeines lineares Modell (GLM) als statistische Grundlage verwendet. Die Analyse erfolgte mit dem Programm FSL (Version 5). Es wurde eine multiple Regression zwischen dem Lederbogenscore und den FA-Werten der Proband:innen gerechnet. Dazu wurde mit dem Programm zunächst das GLM mit den folgenden Covariaten aufgestellt: Alter, Geschlecht, Standort, Austausch der Body Coil in Marburg und TIV. Zudem wurde der Urbanitätsscore in das GLM aufgenommen. Es wurden zwei Kontraste erstellt, eine positive und eine negative Korrelation von urbanem Aufwachsen und den FA-Werten. Anschließend wurden sowohl eine Ganzhirnanalyse als auch eine Analyse für vordefinierte Fasertrakte durchgeführt. Dabei wurden explorativ Fasertrakte mit Verbindung zum Frontallappen untersucht. Es wurde mit 10.000 Permutationen getestet sowie eine TFCE-Korrektur (*threshold-free cluster enhancement*) angewandt. Die Signifikanzschwelle lag auch hier bei $p < 0,05$.

Bei den fMRI-Analysen wurden zunächst Proband:innen von der Analyse ausgeschlossen, die sich während der Bildgebung im MRT mehr als 2 Millimeter bewegt hatten. Außerdem wurde für die adäquate Mitarbeit ein Schwellenwert von mindestens 75% korrekter Antworten während der Gesichtererkennung festgesetzt. Die Statistik erfolgte in zwei Schritten. Der erste Schritt fand auf individueller Ebene statt. Es wurde der Effekt der Aktivierung durch das Paradigma getestet. Dabei fand der Vergleich zwischen den emotionalen Gesichtern als Aktivierung und den Formen als Kontrolle statt. In einem zweiten Schritt wurde dann wie bereits oben beschrieben eine Multiple Regression zwischen Urbanitätsscore und Aktivierung gerechnet. Die Visualisierung der Cluster erfolgte analog zur VBM mit dem Programm MRICroGL. Da das Hariri-

Paradigma zur Aktivierung der Amygdala dienen soll, wurde abschließend eine Region-Of-Interest-Analyse (ROI) für diese Region durchgeführt. Zusätzlich wurde aufgrund der Vorbefunde der pACC als ROI definiert. Die ROI-Masken wurden mit dem Anatomical Automatic Labeling-Atlas erstellt (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Zur ROI-Analyse wurde die MarsBaR-Toolbox verwendet (Brett et al., 2002).

Abschließend wurde eine Interkorrelation der Befunde durchgeführt. Dafür wurden die Werte der Cluster gemittelt und extrahiert. Problematisch war die unterschiedliche Anzahl der Proband:innen bei den verschiedenen Modalitäten. Um eine Interkorrelation durchführen zu können wurden daher nur die Daten von den Proband:innen verwendet, bei denen zu allen Modalitäten Werte vorhanden waren.

3 Resultate

3.1 Assoziation von urbanem Aufwachsen und Volumen der grauen Substanz

Die VBM-Analyse brachte beim Signifikanzlevel $p < 0,05$ FWE-korrigiert weder eine positive noch eine negative Korrelation mit dem Urbanitätsscore hervor. Abbildung 4 zeigt Cluster der negativen Korrelation mit dem Signifikanzlevel $p < 0,001$ ohne Korrektur für das multiple Testen und einem Schwellenwert von $k=50$ Voxel. Tabelle 2 führt darunterstehend die anatomische Zuordnung nach dem Neuromorphometrics-Atlas auf. Bei der positiven Korrelation verblieben unter Anwendung dieses Schwellenwertes keine Cluster.

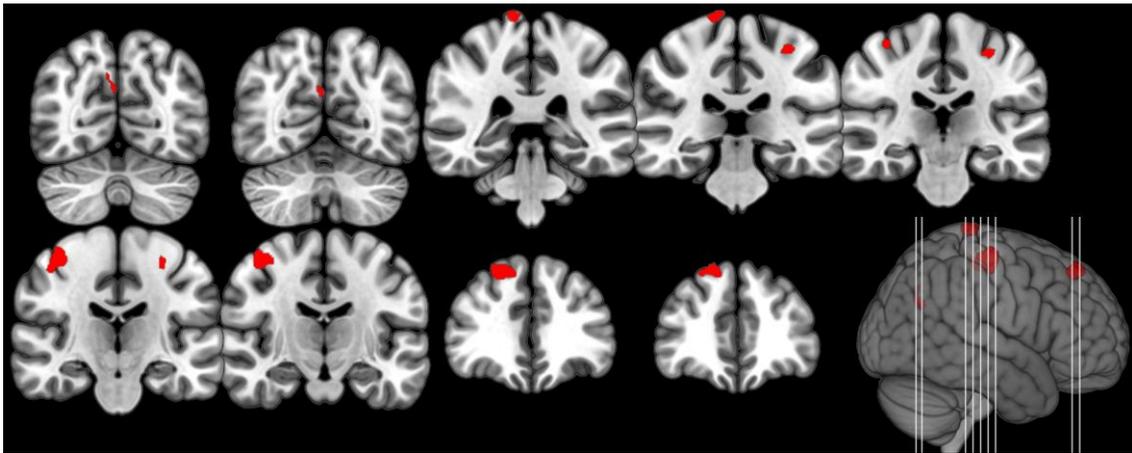


Abbildung 4: VBM-Analyse, negative Korrelation von Urbanizitätsscore und regionalen Volumina der grauen Substanz unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

Tabelle 2: Anatomische Zuordnung der Cluster der VBM-Analyse mittels Neuromorphometrics-Atlas (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA), negative Korrelation von Urbanizitätsscore und regionalen Volumina der grauen Substanz unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

Größe (Voxel)	Lokalisation (x/y/z)	anatomische Zuordnung	p (FWE-korr., cluster-level)
402	40/-20/60	56% right postcentral gyrus 44% right precentral gyrus	0,243
306	24/36/50	100% superiorfrontal	0,375
165	-34/-30/57	50% left postcentral gyrus 50% left precentral gyrus	0,680
151	14/-30/81	100% right postcentral gyrus	0,717
65	3/-68/30	94% right precuneus 6% left precuneus	0,922

Die Gender-Interaktion (Abbildung 5) zeigte beim Kontrast „Effekt bei Männern > Frauen“ einen Trend ($p=0,095$, FWE-korr., Cluster-Level, 595 Voxel), dessen prozentual größter Anteil im entorhinalen Cortex lag (Tabelle 3). Der zugehörige Plot zu diesem Cluster (Abbildung 6) ergab eine positive Korrelation von grauer Substanz und Urbanizitätsscore bei Männern und nahezu keine Korrelation bei Frauen.

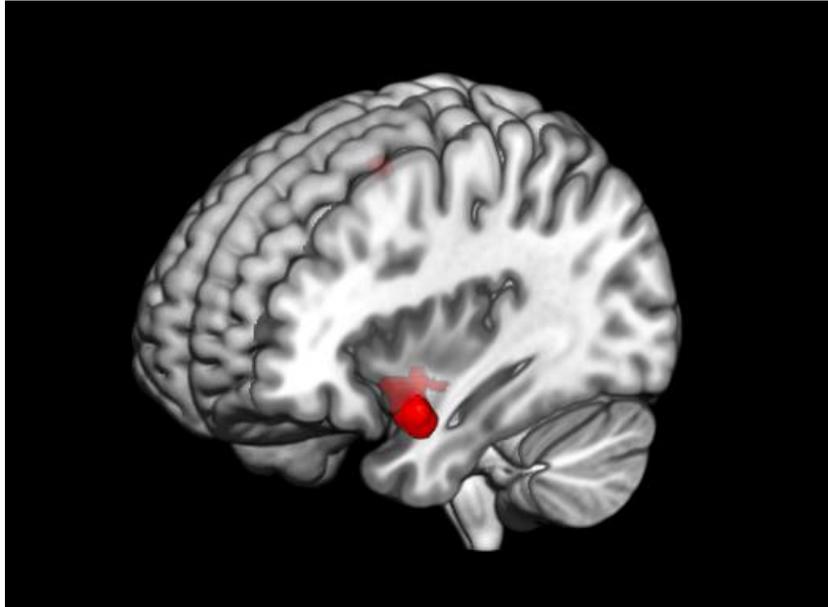


Abbildung 5: VBM-Analyse, Gender-Interaktion (Einfluss von Urbanitätsscore auf regionale Volumina der grauen Substanz bei Männern > Frauen) unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert

Tabelle 3: Anatomische Zuordnung des Clusters der VBM-Analyse mittels Neuromorphometrics-Atlas (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA), Gender-Interaktion (Einfluss von Urbanitätsscore auf regionale Volumina der grauen Substanz bei Männern > Frauen) unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert

<i>Größe (Voxel)</i>	<i>Lokalisation (x/y/z)</i>	<i>anatomische Zuordnung</i>	<i>p (FWE-korr., cluster-level)</i>
595	-33/4/-20	24% left entorhinal area 18% left temporal pole 14% left cerebral white matter 12% left basal cerebrum and forebrain brain 12% left planum polare 12% left anterior insula 5% left posterior insula 1% left putamen 1% left posterior orbital gyrus	0,095

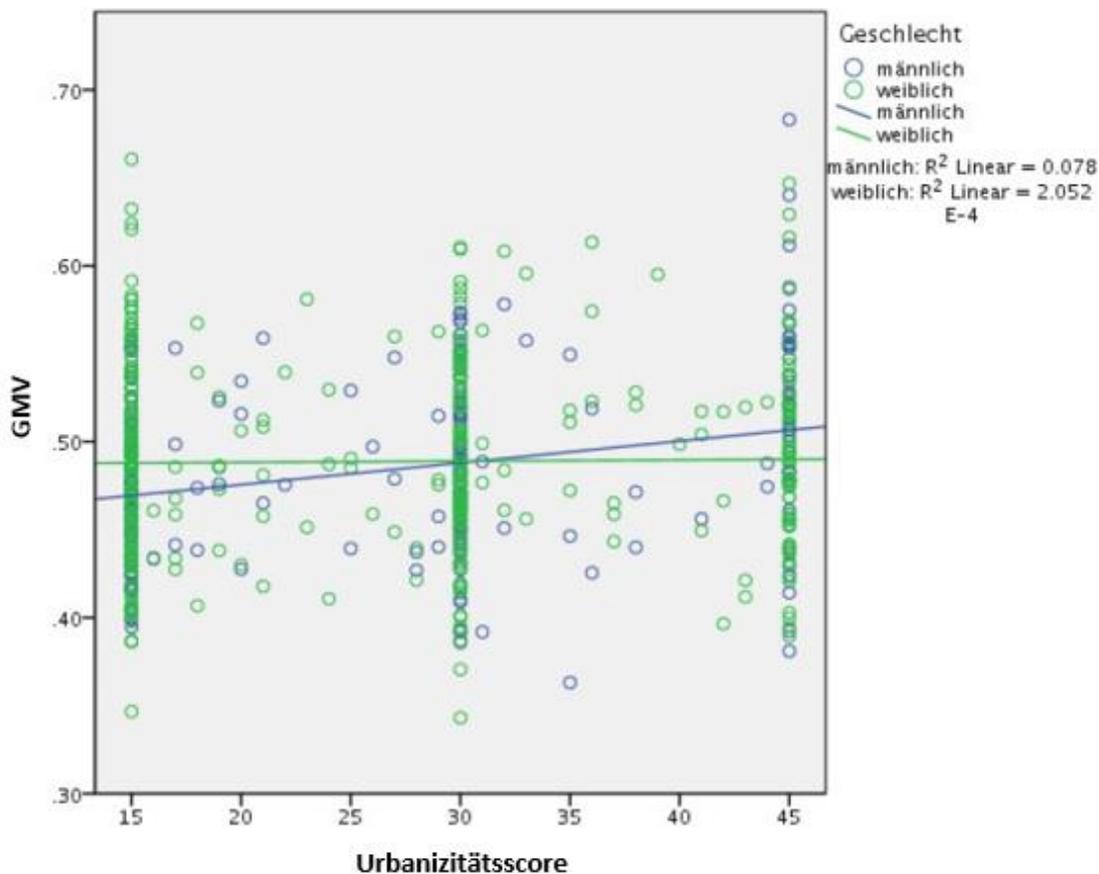


Abbildung 6: Plot für das Cluster der VBM-Analyse, Gender-Interaktion (Einfluss von Urbanitätsscore auf regionale Volumina der grauen Substanz bei Männern > Frauen) unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,001$ unkorrigiert

3.2 Assoziation von urbanem Aufwachsen und Parametern der Hirnrinde

3.2.1 Resultate zur corticalen Dicke

Bei der SBM-Analyse zur corticalen Dicke konnten beim festgelegten Signifikanzlevel von $p < 0,05$ FWE-korrigiert auf Cluster-Level keine signifikanten Resultate festgestellt werden. Jedoch fanden sich drei Trends bei der negativen Korrelation mit dem Urbanitätsscore (Abbildung 7, Tabelle 4). Dabei handelte es sich in der rechten Hemisphäre um ein lateral occipital gelegenes Cluster ($p = 0,061$, FWE-korr., Cluster-Level, 591 Voxel) und ein Cluster im Bereich des Precuneus und angrenzenden Cingulums ($p = 0,078$, FWE-korr., Cluster-Level, 523 Voxel). In der linken Hemisphäre fand sich ein Cluster, das größtenteils im posteriorcingulären und zu kleineren Teilen im superiorfrontalen Bereich lag ($p = 0,083$, FWE-korr., Cluster-Level, 501 Voxel). Abbildung

7 stellt zusätzlich Cluster mit dem Signifikanzlevel $p < 0,001$ unkorrigiert und einer Clusterschwelle $k=50$ Voxel für beide Hemisphären dar. Tabelle 4 enthält die anatomische Zuordnung der Cluster mittels Desikan-Killiany-Atlas (Desikan et al., 2006). Bei der positiven Korrelation verblieben unter Anwendung dieses Schwellenwertes keine Cluster.

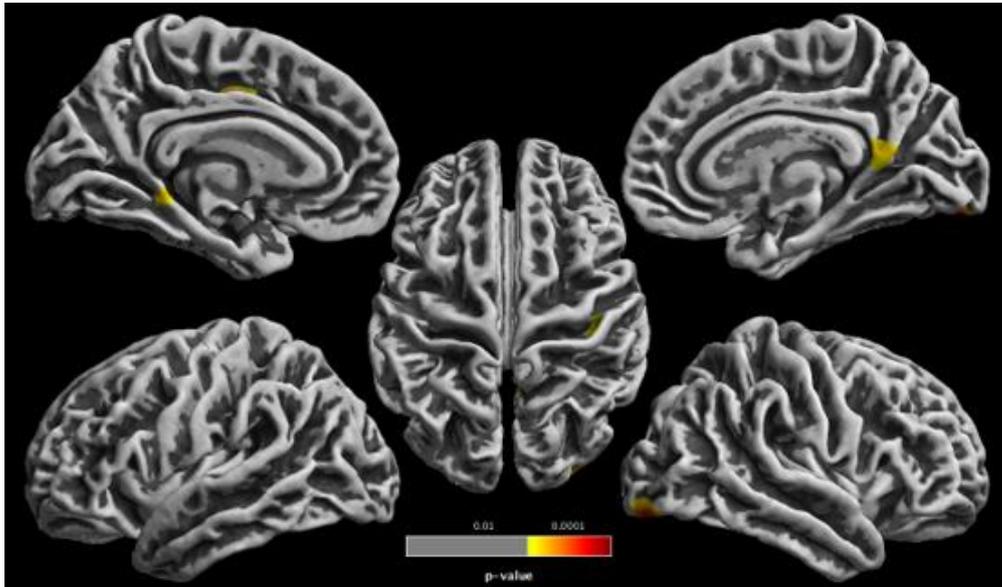


Abbildung 7: SBM-Analyse, negative Korrelation von Urbanitätsscore und corticaler Dicke unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

Tabelle 4: Anatomische Zuordnung der Cluster der SBM-Analyse mittels Desikan-Killiany-Atlas (Desikan et al., 2006), negative Korrelation von Urbanitätsscore und corticaler Dicke unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

<i>Hemisphäre</i>	<i>Größe (Voxel)</i>	<i>Lokalisation (x/y/z)</i>	<i>anatomische Zuordnung</i>	<i>p (FWE-corr., cluster-level)</i>
Rechts	591	33/-89/-15	100% lateraloccipital	0,061
	523	4/-54/15	59% isthmuscingulate 41% precuneus	0,078
	256	42/-24/55	100% postcentral	0,198
Links	501	-10/-12/41	72% posteriorcingulate 28% superiorfrontal	0,083
	204	-15/-39/-5	75% parahippocampal 13% isthmuscingulate 12% lingual	0,237

Eine Gender-Interaktion zeigte in Hinblick auf die corticale Dicke keine signifikanten Unterschiede des Einflusses von Urbanem Aufwachsen bei Männern und Frauen.

3.2.2 Resultate zur Gyrifizierung

Bei dem festgelegten Signifikanzlevel $p < 0,05$ FWE-korrigiert wurden keine signifikanten Cluster gefunden. Nachfolgend (Abbildung 8, Tabelle 5) werden Cluster der negativen Korrelation mit einer Größe über 50 Voxel beim Signifikanzlevel $p < 0,001$ ohne Korrektur für das multiple Testen dargestellt. Bei der positiven Korrelation verblieben unter Anwendung dieses Schwellenwertes keine Cluster.

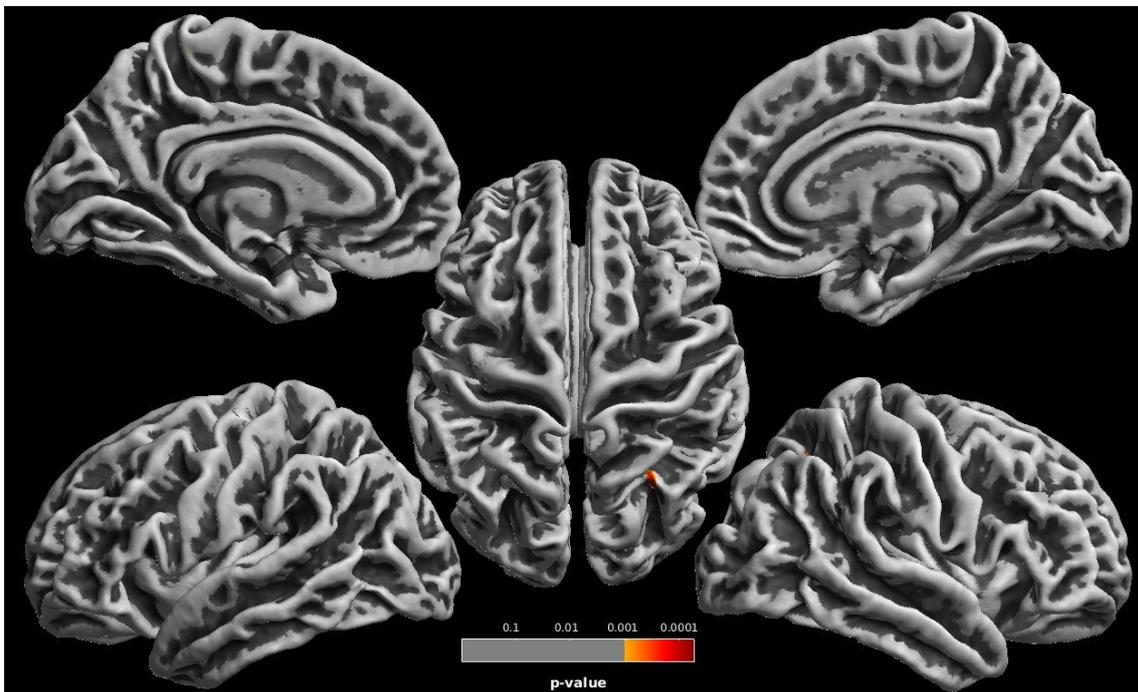


Abbildung 8: SBM-Analyse, negative Korrelation von Urbanitätsscore und Gyrifizierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

Tabelle 5: Anatomische Zuordnung der Cluster der SBM-Analyse mittels Desikan-Killiany-Atlas (Desikan et al., 2006), negative Korrelation von Urbanitätsscore und Gyrifizierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

Hemisphäre	Größe (Voxel)	Lokalisation (x/y/z)	anatomische Zuordnung	p (FWE-korr., cluster-level)
rechts	253	30/-60/47	86% superiorparietal 14% inferiorparietal	0,163

3.3 Assoziation von urbanem Aufwachsen und Konnektivität von Hirnregionen

Die Ganzhirnanalyse bei der DTI zeigte weder eine signifikante negative Korrelation mit dem Urbanitätsscore ($p > 0,15$ FWE-korr.) noch eine positive Korrelation ($p > 0,8$ FWE-korr.). Bei der traktbasierten DTI-Analyse konnten signifikante Cluster im rechten Fasciculus uncinatus und im rechten Fasciculus fronto-occipitalis inferior gefunden werden. Diese zeigten eine negative Korrelation mit dem Urbanitätsscore.

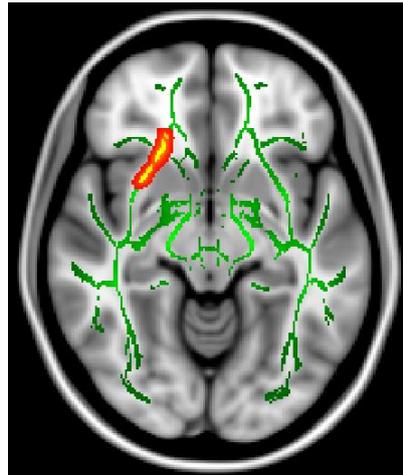


Abbildung 9: Traktbasierte DTI-Analyse, Fasciculus uncinatus, negative Korrelation von Urbanitätsscore und FA unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,05$ FWE-korrigiert

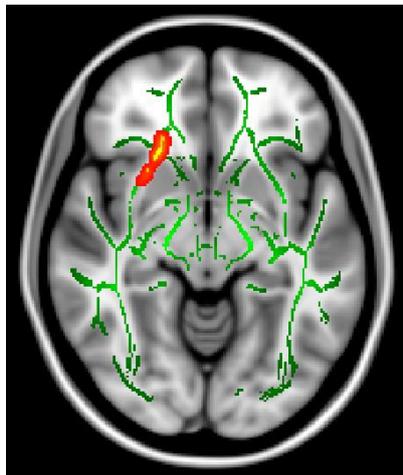


Abbildung 10: Traktbasierte DTI-Analyse, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, negative Korrelation von Urbanitätsscore und FA unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil, TIV), $p < 0,05$ FWE-korrigiert

3.4 Assoziation von urbanem Aufwachsen und Aktivierung der Amygdala sowie des ACC

Die Ganzhirnanalyse bei der fMRI ergab keine positive oder negative Korrelation mit dem Urbanitätsscore bei $p < 0,05$, FWE-korrigiert. Nachfolgend (Abbildung 11, Tabelle 6) werden Cluster mit einer Größe > 50 Voxel beim Signifikanzlevel $p < 0,001$ ohne Korrektur für das multiple Testen dargestellt.

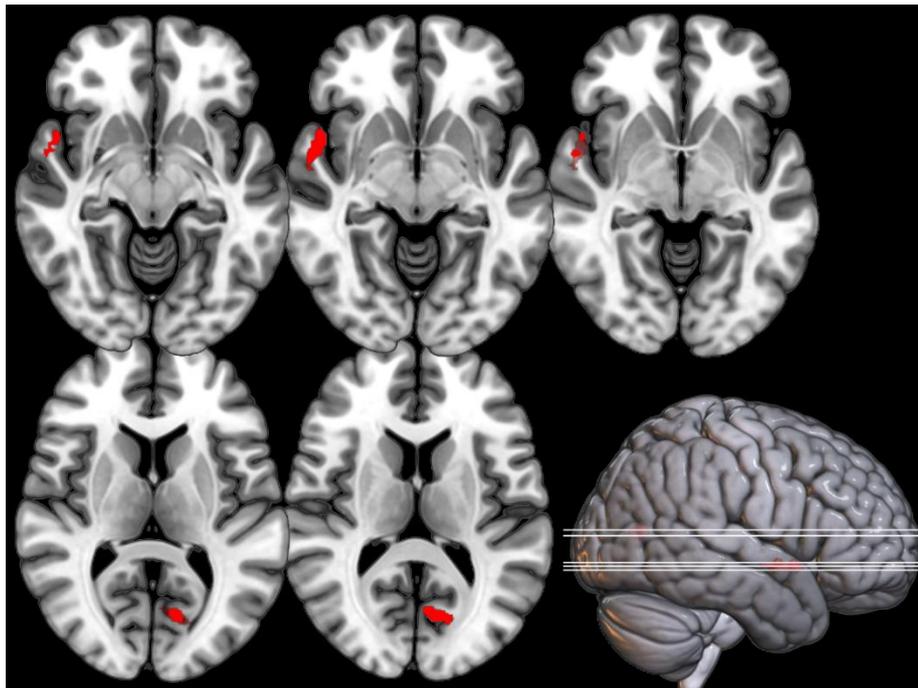


Abbildung 11: fMRI-Analyse, positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

Tabelle 6: Anatomische Zuordnung der Cluster der fMRI-Analyse mittels Neuromorphometrics-Atlas (Neuromorphometrics Inc., Sommerville USA), positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), $p < 0,001$ unkorrigiert, Clusterschwelle $k=50$ Voxel

<i>Größe (Voxel)</i>	<i>Lokalisation (x/y/z)</i>	<i>anatomische Zuordnung</i>	<i>p (FWE-korr., cluster-level)</i>
65	52/10/-6	51% right planum polare 28% right temporal pole 22% right superior temporal gyrus	0,461
63	-8/-70/12	100% left calcarine and cerebrum	0,480

Bei der ROI-Analyse des ACC und der Amygdala zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der Aktivierung der linken Amygdala mit dem Urbanitätsscore (Tabelle 7).

Tabelle 7: fMRI, ROI-Analyse mittels MarsBaR-Toolbox (Brett et al., 2002) und AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil), unkorrigiert und mit Bonferroni-Korrektur

ROI	T-Wert	p (unkorrigiert)	p (korrigiert)
rechte Amygdala	1,63	0,052	0,194
linke Amygdala	2,70	0,004	0,015
rechter ACC	0,91	0,183	0,554
linker ACC	1,20	0,116	0,390

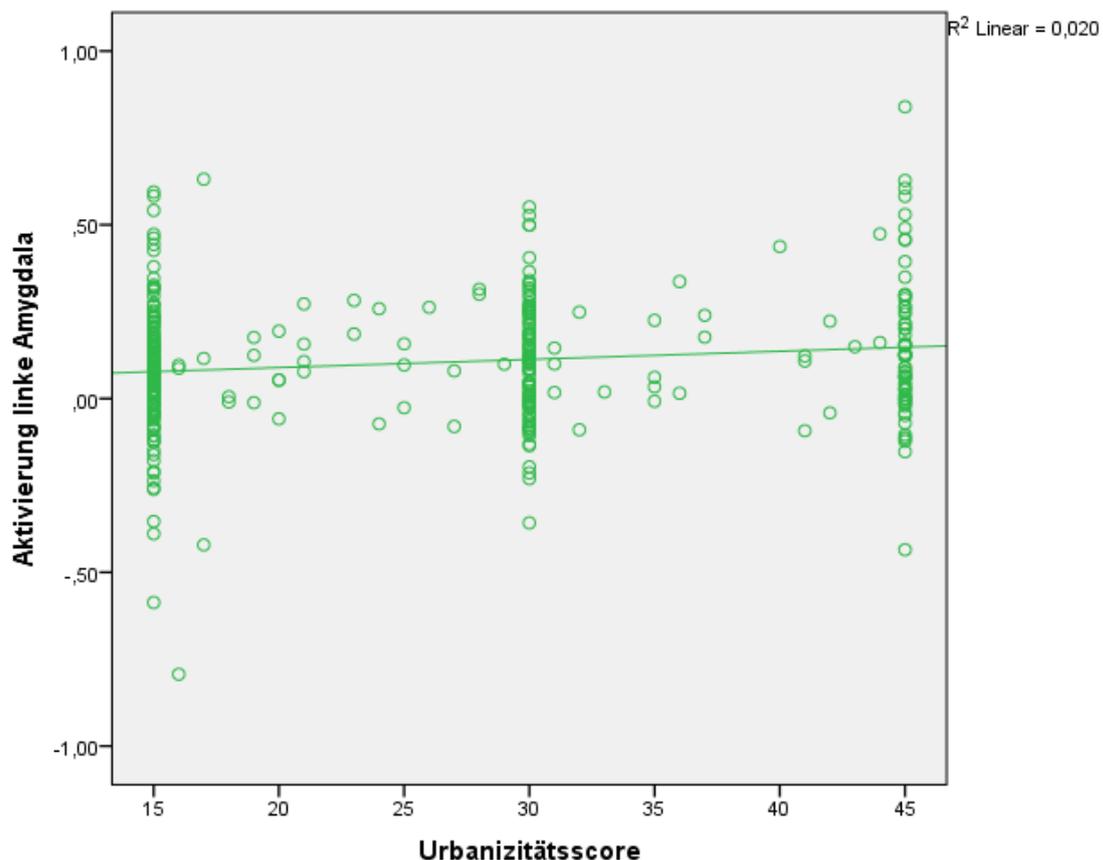


Abbildung 12: Plot zur fMRI ROI-Analyse der linken Amygdala mittels MarsBaR-Toolbox (Brett et al., 2002) und AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), positive Korrelation von Urbanitätsscore und Aktivierung unter Einbeziehung von Covariaten (Alter, Geschlecht, Standort, Austausch Body Coil)

Interkorrelation der Befunde

Die Ergebnisse der Interkorrelation werden in Tabelle 8 dargestellt. Die Befunde korrelieren demzufolge innerhalb der Modalitäten, aber nicht modalitätsübergreifend.

Tabelle 8: Interkorrelation der Befunde

	<i>CT; k=523 (isthmus- cingulate, precuneus)</i>	<i>CT; k=501 (posterior- cingulate)</i>	<i>DTI (UF)</i>	<i>DTI (IFOF)</i>	<i>fMRI (Amygdala)</i>
<i>CT; k=591 (lateral- occipital)</i>	0,234**	0,229**	-0,042	-0,058	0,076
<i>CT; k=523 (isthmus- cingulate, precuneus)</i>	-	0,275**	0,063	0,089	0,065
<i>CT; k=501 (posterior- cingulate)</i>	-	-	-0,003	0,028	0,019
<i>DTI (UF)</i>	-	-	-	0,949**	-0,102
<i>DTI (IFOF)</i>	-	-	-	-	-0,096

**p<0,01

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bezogen auf die Hypothesen ergeben sich folgende Resultate:

1. Es gibt im untersuchten Studienkollektiv Hinweise auf einen Effekt von urbanem Aufwachsen auf den Parameter Corticale Dicke.

Bei den Ganzhirnanalysen ergaben sich unter Anwendung des Signifikanzlevels $p < 0,05$ FWE-korrigiert über alle getesteten MR-Modalitäten hinweg keine Ergebnisse. Allerdings wurden einige Trends bei der corticalen Dicke gefunden. Hierbei handelte sich um negative Korrelationen mit dem Urbanizitätsscore. Das größte Cluster war dabei lateral occipital in der rechten Hemisphäre gelegen. Ebenfalls in dieser Hemisphäre fand sich ein Cluster im Bereich des Cingulums mit angrenzendem Precuneus, während in der linken Hemisphäre ein Cluster in einem posterioren cingulären Areal festgestellt wurde.

Zum Vergleich mit der Studie von Haddad et al. (2015) wurden noch Gender-Interaktionen bei der VBM durchgeführt. Hier zeigte sich bei der VBM ein Trend im Bereich des entorhinalen Cortex (ERC). Der nachfolgend durchgeführte Plot zeigte bei männlichen Probanden eine positive Korrelation mit dem Urbanizitätsscore, welche bei Frauen ausblieb. Die durchgeführten ROI-Analysen des Hippocampus und des pACC ergaben keine signifikanten Resultate.

2. Es gibt im untersuchten Studienkollektiv Hinweise auf einen Effekt von urbanem Aufwachsen auf Netzwerke mit Verbindung zum Frontallappen.

Die Ganzhirnanalyse bei DTI ergab keine signifikanten Ergebnisse. Jedoch zeigte sich bei der traktbasierten Analyse eine negative Korrelation von Urbanizitätsscore und fraktionaler Anisotropie im Fasciculus uncinatus und im Fasciculus fronto-occipitalis inferior.

3. Es gibt im untersuchten Studienkollektiv Hinweise auf einen Effekt von urbanem Aufwachsen auf die Aktivierung der Amygdala durch emotionale Gesichterverarbeitung.

Die Ganzhirnanalyse bei fMRI ergab keine signifikanten Resultate. Die ROI-Analyse konnte eine signifikante positive Korrelation mit urbanem Aufwachsen in der linken

Amygdala zeigen, während die Resultate in der rechten Amygdala und im ACC beidseits nicht signifikant waren.

4.2 Neuronale Korrelate des urbanen Aufwachsens

4.2.1 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

Zunächst sollen die strukturellen Modalitäten der Bildgebung verglichen werden. Bei der VBM zeigt sich eine deutliche Heterogenität der Ergebnisse der Vergleichsstudien und unserer Studie. Es wurde mehrfach der DLPFC als involvierte Struktur in Zusammenhang mit urbanem Aufwachsen beschrieben (Haddad et al., 2015; Lammeyer et al., 2019). Diese Befunde konnten in unserer Studie nicht repliziert werden. Damit sind die Ergebnisse wiederum konsistent mit der Studie von Besteher et al. (2017), die keine signifikanten Cluster bei der VBM finden konnten. Stattdessen fanden sich bei Besteher und Kolleg:innen (2017) weit über beide Hemisphären verteilte Cluster bei der corticalen Dicke, wiederum auch im Bereich des DLPFC. In unserer Studie wurden dagegen nur einige Trends gefunden. Diese stimmen teilweise mit den dort gefundenen Lokalisationen überein, liegen allerdings nicht im Bereich des DLPFC. Die nicht signifikanten Ergebnisse der Gyrfizierung sind jedoch wieder übereinstimmend mit denen von Besteher und Kolleg:innen (2017). Methodisch sind alle Studien sehr gut vergleichbar. Es wurde ebenfalls der Lederbogenscore zur Messung von urbanem Aufwachsen verwendet. Außerdem wurden entweder SPM12 oder die Vorgängerversion SPM8 genutzt. Trotzdem unterscheiden sich die Resultate deutlich.

Um die Befunde zum DLPFC zu interpretieren, sollte zunächst festgestellt werden, dass dieser keine anatomische Struktur, sondern ein funktionelles Areal darstellt. Er ist Teil des präfrontalen Cortexes (PFC), welcher an vielen höheren sozialen, psychischen und geistigen Leistungen des Menschen beteiligt ist. Der präfrontale Cortex empfängt Afferenzen von nahezu allen Großhirnrindenarealen (Trepel, 2004). Die Annahme, dass der PFC von Urbanizität affektiert wird, erscheint auch deshalb plausibel, weil der PFC Input von allen sensorischen Modalitäten bekommt und mit internen Informationen verknüpft (Gazzaniga und Reuter-Lorenz, 2010). Der DLPFC wurde zudem als hochsensibel für psychosoziale Stresserlebnisse beschrieben (Qin et al., 2009). Die Einflüsse auf den DLPFC sind also vielfältig, wobei urbanes Aufwachsen nur einen möglichen relevanten Aspekt darstellt.

Die Analyse zur corticalen Dicke von Besteher et al. (2017), die in weit verteilten Arealen signifikante Cluster nachweisen konnte, spricht für einen globalen Effekt von urbanem Aufwachsen. Frissen und Kolleg:innen (2017) hatten hingegen keinen Haupteffekt von urbanem Aufwachsen auf die corticale Dicke gefunden. Unsere Ergebnisse zur corticalen Dicke sprechen ebenfalls eher gegen einen solchen globalen Effekt. Frissen und Kolleg:innen (2017) nennen als wichtigsten Grund, dass urbanes Aufwachsen gemessen an populationsbasierten Werten als Variable zu ungenau ist, um deutliche Effekte auf Hirnstrukturen zu zeigen. Auf diese Annahme wird in Unterpunkt 4.2.5 noch genauer eingegangen. Dies passt zu den wenig signifikanten Resultaten unserer Studie. Am ehesten gibt es durch gefundene Trends Hinweise auf räumlich begrenzte Effekte. Hier ist vor allem das Cluster im okzipitalen Cortex auffällig. Dabei ist die Funktion des Okzipitallappens deutlich klarer als beispielsweise die des PFCs, nämlich die Verarbeitung von visuellen Informationen.

Bei der Untersuchung von Geschlechterunterschieden gibt es sowohl Gemeinsamkeiten als auch Differenzen. So konnten Haddad und Kolleg:innen (2015) sowie Frissen und Kolleg:innen (2018) bei männlichen Probanden signifikante Ergebnisse in der VBM finden, die bei weiblichen Testpersonen nicht vorhanden waren. Der direkte Vergleich fällt allerdings zur Studie von Frissen et al. (2018) schwerer, da dort eine Kohorte mit psychotisch erkrankten Proband:innen und das gesamte GMV untersucht wurden. Haddad und Kolleg:innen (2015) nutzten hingegen wie bereits oben beschrieben ähnliche Methoden. Allerdings unterscheiden sich die gefundenen Lokalisationen. In der Ganzhirnanalyse konnten Haddad und Kolleg:innen keine signifikanten Cluster finden, während in unserer Studie ein Trend im Bereich des entorhinalen Cortexes gefunden wurde. Trotz dieser Differenzen scheint urbanes Aufwachsen bei Männern und Frauen unterschiedliche Effekte auf neuronale Strukturen zu haben. Gemeinsam ist den Studien, dass es keinen signifikanten Effekt auf den Hippocampus gibt. Haddad und Kolleg:innen (2015) vermuteten hier, dass der Hippocampus zu einer bestimmten zeitlichen Entwicklung des Nervensystems eine erhöhte Sensitivität für Umweltstressfaktoren aufweist, die durch urbanes Aufwachsen als Variable nicht ausreichend erfasst wird.

Urbanes Aufwachsen scheint in Zusammenschau mit den Befunden von Besteher und Kolleg:innen (2017) keinen signifikanten Effekt auf die Gyrfizierung zu haben. Auch hier ist möglicherweise die zeitliche Entwicklung des Nervensystems als Erklärung zu suchen. Die Gyrfizierung repräsentiert einen Indikator für prä- und perinatale sowie frühkindliche Beeinträchtigungen (Zilles et al., 2013; Nenadic et al., 2015). Urbanes Aufwachsen bezieht sich jedoch auf einen deutlich längeren Zeitraum. Der Einfluss von urbanem Aufwachsen wird möglicherweise weniger in der frühen, sondern eher in der späteren Kindheit relevant.

Als Vergleich bei der DTI dient die Studie von Lammeyer und Kolleg:innen (2019). Auf Ebene der Ganzhirnanalyse konnte eine negative Korrelation des urbanen Aufwachsens mit fraktionaler Anisotropie (FA) im Bereich des Fasciculus longitudinalis superior (SLF) gefunden werden. Im Vergleich dazu waren in unserer Analyse keine signifikanten Cluster zu finden. Auch bei der ROI-Analyse zeigte sich keine signifikante Korrelation. Dagegen zeigte sich in der ROI-Analyse des Fasciculus uncinatus und des Fasciculus fronto-occipitalis inferior eine reduzierte FA. In diesem Fall sind die Studien aufgrund der identischen Methodik ebenfalls sehr gut vergleichbar. Die Studienergebnisse sind hier also eher inkonsistent.

Bei Lammeyer und Kolleg:innen (2019) wurde ein fronto-parietales Netzwerk als neuronales Korrelat des urbanen Aufwachsens beschrieben. Hierfür konnte in unserer Studie keine Evidenz gefunden werden. Im Gegensatz dazu finden sich eher ein frontolimbisches und ein frontooccipitales Netzwerk als affektierte Systeme. Gemeinsam ist den beiden betroffenen Trakten die verlängerte Entwicklungszeit im Laufe des Lebens (Lebel et al., 2012). Dies passt gut zu der Annahme, dass solche Trakte während der Zeitspanne des urbanen Aufwachsens besonders sensibel sind. Lammeyer und Kolleg:innen (2019) konnten Veränderungen auf Ganzhirn-Niveau nachweisen, während der Effekt in unserer Studie die Korrektur für multiples Testen auf diesem Niveau nicht überstand. Die Effekte sind in unserer Studie also deutlich schwächer einzuschätzen. Dies ist generell konsistent mit den Befunden zu anderen Modalitäten in unserer Studie. Die Vermutung, dass urbanes Aufwachsen als Variable zu ungenau ist, findet auch hier Bestätigung.

Bei fMRI konnten einige Studien eine veränderte Aktivierung der Amygdala im Zusammenhang mit Urbanizität oder urbanem Aufwachsen feststellen (Lederbogen et al., 2011; Streit et al., 2014; Lemmers-Jansen et al., 2019). In unserer Studie zeigte sich ebenfalls eine durch urbanes Aufwachsen modulierte Aktivierung der Amygdala. Die Vergleichbarkeit der Studien ist allerdings aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Paradigmen eingeschränkt. In unserer Studie wurde ein Paradigma zur emotionalen Gesichtsverarbeitung genutzt. Ein solches Paradigma wurde nur bei Lederbogen et al. (2011) verwendet, wobei es keine signifikanten Resultate gab. Es wurde daher angenommen, dass die Modulation der Amygdala-Aktivierung durch urbanes Aufwachsen spezifisch für sozialen Stress ist. In unserer Studie wurde jedoch auch ein Effekt durch emotionale Stimuli gefunden. Dies ist also ein eher inkonsistentes Studienergebnis. Dennoch mehren sich die Hinweise, dass Modulation der Amygdala-Aktivierung eine Rolle als neuronales Korrelat des urbanen Aufwachsens spielt.

4.2.2 Befunde im Kontext neuronaler Netzwerke

Bei den Analysen zur corticalen Dicke wurden mehrere Trends gefunden. Das größte Cluster befand sich im lateralen occipitalen Cortex (LOC) der rechten Hemisphäre. Hier wurde eine negative Korrelation von urbanem Aufwachsen und corticaler Dicke festgestellt.

Diese Region ist nach den Vorüberlegungen in der Einleitung keine, die primär im Zusammenhang von Urbanizität und dem Risiko für psychische Erkrankungen erwartet wurde. Die Funktion des Okzipitallappens ist im Vergleich zu vielen anderen Hirnregionen relativ eindeutig; er ist für die Verarbeitung visueller Informationen zuständig. Der LOC wurde im Speziellen mit der Erkennung von Formen in Verbindung gebracht (Emberson et al., 2017).

Klar ist, dass Urbanizität als Umweltfaktor Einfluss auf sensorische Erlebnisse hat. Die Umgebung in der Stadt im Vergleich zum Land unterscheidet sich deutlich. Überspitzt ausgedrückt gibt es in der Stadt viel Straßenverkehr, dichte Bebauung, viele Menschen und eine starke Geräuschkulisse, während auf dem Land Felder, Wiesen, Wälder und deutlich weniger Menschen die Umgebung bestimmen. Dass diese Unterschiede auch Einfluss auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von Informationen haben, die ein Mensch aus seiner Umwelt erhält, ist naheliegend. In elektrophysiologischen Studien

konnte dieser Unterschied bereits objektiviert werden (Aspinall et al., 2015; Mahamane et al., 2020). Leider gibt es kaum Studien, die einen Einfluss der Umwelt durch bildgebende Verfahren untersuchen. Die vorhandenen Studien sind hypothetisch eher auf präfrontale Regionen und die Amygdala ausgerichtet (Kühn et al., 2017). Eine veränderte Aktivierung im Bereich des rechten Okzipitallappens in Zusammenhang mit Naturerlebnissen konnte jedoch tatsächlich bei einer fMRI-Studie festgestellt werden (Bratman et al., 2015). Auch wenn die Evidenz hier sehr gering ist, kann darüber spekuliert werden, ob die Minderung der corticalen Dicke in diesem Areal Korrelat des Einflusses der Umwelt ist. Dieser Ansatz ist jedoch eher neurowissenschaftlich und trifft nicht direkt das Thema dieser Arbeit. Die Frage ist, ob dennoch eine Brücke zu psychischen Erkrankungen geschlagen werden kann.

Störungen der Emotionsverarbeitung sind ein häufiges Merkmal in der Psychopathologie, insbesondere bei affektiven Störungen wie der Depression. Eine Metaanalyse von bildgebenden Verfahren zum Thema Emotionsverarbeitung konnte sechs funktionelle Gruppen von Hirnregionen feststellen, die daran entscheidend beteiligt sind. Eine dieser Gruppen ist im visuellen Cortex gelegen und wird von den Autor:innen als lateralokzipitale/visuelle Assoziationsgruppe beschrieben (Kober et al., 2008). Die grundlegende Hypothese, warum der visuelle Cortex und auch andere sensorische Areale an der Emotionsverarbeitung beteiligt sind, ist folgende: Emotion ist der Ausdruck einer Konzeptualisierung von internaler Wahrnehmung des Körpers und externaler Wahrnehmung der Welt, um eine bewusste Erfahrung seiner Selbst im Kontext zu schaffen (Lindquist et al., 2012). Urbanes Aufwachsen beeinflusst die externe Wahrnehmung der Welt und passt daher gut in dieses Konzept. Dementsprechend könnte man das Cluster im LOC durchaus als neuronales Korrelat des urbanen Aufwachsens deuten, das direkt mit psychischen Erkrankungen in Verbindung steht.

Es ist weiterhin möglich, dass die gezeigte Veränderung im okzipitalen Cortex auch indirekt in Verbindung mit dem Risiko für psychische Störungen steht. Charakteristika der städtischen Umgebung, die im Zusammenhang mit diesen Erlebnissen stehen, sind möglicherweise am Risiko für psychische Störungen maßgeblich beteiligt. Ein wichtiger Begriff, der auf diese Thematik Bezug nimmt, findet sich in der englischsprachigen

Literatur unter dem Namen „built environment“. Im Deutschen kann dieser Begriff am ehesten mit dem Wort „Baukultur“ übersetzt werden. Baukultur bezieht sich auf die Art und Weise, wie die „gebaute Umwelt“ gestaltet wird. Dabei geht es nicht nur um die Ästhetik, Funktionalität und räumliche Qualität von urbanen Strukturen, sondern auch um ökologische, ökonomische und soziale Aspekte und deren Nachhaltigkeit (Dienst, 2006). Das Thema Baukultur schließt also neben der architektonischen Gestaltung von Bauwerken auch die Schaffung von Umgebungen ein, die die Lebensqualität in der Stadt fördern. Dazu zählen beispielsweise Parks und Grünanlagen. Während grüne Umgebungen auf dem Land naturgemäß nicht weit entfernt sind, gibt es in der Stadt häufig keine direkte und schnelle Erreichbarkeit von grünen und ruhigen Gebieten. Zugang zu natürlichen Umgebungen hat jedoch nachgewiesenermaßen einen positiven Einfluss auf mentale Gesundheit (Maas et al., 2006; Nilsson et al., 2011). Natürliche Areale innerhalb einer städtischen Umgebung konnten sogar direkt mit mentaler Gesundheit in Verbindung gebracht werden (Bakolis et al., 2018; Tao et al., 2019). Grüne Umgebungen scheinen zusätzlich einen positiven Einfluss auf die physische Aktivität zu haben (James et al., 2015). Neben dem Effekt von grünen Umgebungen wird die physische Aktivität auch entscheidend von der Baukultur beeinflusst (Saelens und Handy, 2008; Barnett et al., 2017). Physische Aktivität ist wiederum ein wichtiger Faktor zur Prävention von psychischen Erkrankungen (Cook und Ekkekakis, 2013; Bernard et al., 2018). Eine weitere in diesem Zusammenhang relevante Beobachtung ist eine positive Korrelation von sozialem Zusammenhalt und natürlichen Umgebungen (Hartig et al., 2014). Hier findet sich eine Verbindung von zwei Faktoren, die als wichtige Erklärungsansätze des Risikos für psychische Störungen in urbanen Umgebungen gelten. Über die verschiedenen genannten Mechanismen könnte also ein Teil dieses Risikos erklärt werden.

Abschließend gibt es Evidenz dafür, dass strukturelle Veränderungen des Okzipitallappens bei Patient:innen mit Schizophrenie auftreten (Tohid et al., 2015). Über eine Erklärung hierfür kann nur spekuliert werden. Die Informationen, die wir über sensorische Systeme bekommen, sind essenziell, damit wir uns in unserer Umgebung zurechtfinden. Bei schizophrenen und psychotischen Störungen kann diese adäquate Kommunikation mit der Umwelt gestört sein. Dies äußert sich psychopathologisch in einer veränderten Wahrnehmung der Umgebung, die bis zu Halluzinationen gehen kann

(Javitt und Freedman, 2015). Möglicherweise sind Veränderungen in Hirnregionen, die dem visuellen sensorischen System zugeordnet werden können, Korrelate solcher Störungen. Bei Patient:innen mit Schizophrenie wurde bereits in mehreren Studien der LOC als Region mit veränderter Aktivierung durch visuelle Aufgaben identifiziert (Green et al., 2009; Harvey et al., 2011; Silverstein et al., 2015). Es konnte sogar eine Reduktion der corticalen Dicke im LOC bei an Schizophrenie und Bipolarer Störung erkrankten Patient:innen im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden (Sprooten et al., 2013; Reavis et al., 2017). Ebenso konnte der Hochrisikostatus für Schizophrenie mit einer erniedrigten corticalen Dicke im LOC in Verbindung gebracht werden (Li et al., 2016). Auch wenn der LOC nicht zu den klassischen betroffenen Hirnregionen bei psychischen Erkrankungen zählt, gibt es also dennoch Evidenz für eine Beteiligung an der Psychopathologie dieser Störungen.

Des Weiteren wurden bei der corticalen Dicke zwei Trends gefunden, die im Bereich des Precuneus und des posteriorcingulären Cortexes liegen. Die hier gefundenen Cluster lassen sich mit einem bekannten Netzwerk verbinden: dem sogenannten Default Mode Network (DMN). Es besteht aus Anteilen des medialen präfrontalen Cortexes, posterioren Cingulums, Precuneus, lateralen parietalen Cortexes und der hippocampalen Formation (Buckner et al., 2008). Im Deutschen auch Ruhezustandsnetzwerk genannt, leitet sich aus diesem Namen auch seine Funktion ab; das DMN ist aktiv, während sich das Gehirn nicht mit zielführenden Aufgaben beschäftigt und in Ruhe befindet. Es ist somit verantwortlich für introspektive Denkvorgänge wie beispielsweise das Tagträumen und Erstellen von Zukunftsplänen (Mak et al., 2017). Störungen des DMN wurden bei unterschiedlichen psychischen Erkrankungen gefunden, beispielsweise der Schizophrenie (Hu et al., 2017) und der Depression (Tadayonnejad und Ajilore, 2014). Außerdem wurde diagnoseübergreifend eine fehlende Down-Regulation des DMN als Stressantwort gefunden (van Oort et al., 2020). Ein Zusammenhang von Stresserlebnissen mit urbanem Aufwachsen ist plausibel. So konnte schon in der Pionierstudie zum urbanen Aufwachsen und neuronalen Korrelaten von Lederbogen et al. (2011) eine gestörte Verarbeitung von Stress festgestellt werden. Mittlerweile ist die stressauslösende Wirkung der Stadt gut durch Studien belegbar (Pykett et al., 2020). Es konnten verschiedene Stressoren der urbanen Umgebung festgestellt werden. Dazu zählen die Qualität des Wohnraums, der

Nachbarschaft und der Luft, die Lautstärke und die geringe Tageslichtexposition (Evans, 2003).

Bei DTI zeigte sich eine negative Korrelation von urbanem Aufwachsen und fraktionaler Anisotropie im Fasciculus uncinatus (UF). Der UF verbindet den orbitofrontalen Cortex mit dem anterioren Temporallappen (Heide et al., 2013). Somit ist er eine entscheidende Struktur des frontolimbischen Netzwerks. Wesentliche Aufgaben dieses Netzwerks sind die Emotionsverarbeitung und die Vermittlung von motiviertem Verhalten (Tadayonnejad und Ajilore, 2014).

Der UF zählt zu den Fasertrakten des Gehirns, die sich über einen längeren Zeitraum entwickeln (Lebel et al., 2012). Es konnte gezeigt werden, dass Stressexposition während der Adoleszenz eine gestörte Konnektivität des UF zur Folge hat (Ho et al., 2017). Die verzögerte Entwicklung scheint ein Grund dafür zu sein, dass dieser Fasertrakt besonders anfällig für Einflüsse während der Adoleszenz ist. Die Adoleszenz wiederum ist eine vulnerable Phase für die Entstehung psychischer Störungen (Paus et al., 2008). Die in dieser Studie gefundene reduzierte FA im UF als Korrelat des urbanen Aufwachsens passt hier also gut ins Bild.

Bei verschiedenen psychischen Störungen konnten Veränderungen im frontolimbischen System festgestellt werden. Eine gestörte Emotionsregulation wird als psychopathologischer Mechanismus angenommen, weshalb Erkrankungen mit affektiver Komponente wie Depression oder Angststörungen mit Disruptionen in diesem System assoziiert sind (Young et al., 2019). Es ergeben sich daraus aber auch Implikationen für alle großen psychiatrischen Diagnosen (Phillips et al., 2003; Price und Drevets, 2012; Tromp et al., 2012). Gestörte Konnektivität und abnormale Aktivität im frontolimbischen System scheinen generell mit depressiven Symptomen korreliert zu sein (Tucker et al., 2003; Kemmotsu et al., 2014; LeWinn et al., 2014). Interessanterweise gibt es Evidenz für frontolimbische Dysfunktion bei der sogenannten Late-Life Depression (LLD), der in späteren Abschnitten des Lebens auftretenden Depression (Sheline et al., 2008; Steffens et al., 2011; Charlton et al., 2014; Tadayonnejad und Ajilore, 2014). Möglicherweise haben Veränderungen, die sich während der Adoleszenz im UF manifestieren, weit über die Phase der Adoleszenz hinaus Folgen für die psychische Gesundheit. Die gefundene reduzierte FA im UF könnte dementsprechend

ein Korrelat des Langzeitzusammenhangs von urbanem Aufwachsen und Depression sein (Howdon et al., 2019).

Eine interessante Hypothese im Zusammenhang mit dem frontolimbischen System ist, dass Störungen innerhalb dieses Systems zu verschiedenen Merkmalen von psychotischen Störungen führen können. Die Begründung dieser Hypothese ergibt sich aus einer fehlerhaften Integration von Emotionen und Erlebnissen. Hieraus können beispielsweise wahnhaftige Symptome, Konfabulationen, magisches und fantasierendes Denken entstehen (Mendez, 2019). Die Bedeutung von Emotionen geht also über den Affekt hinaus. Veränderungen im UF in Verbindung mit urbanem Aufwachsen könnten demnach auch Korrelat des gesteigerten Psychoserisikos sein.

Schließlich konnte eine reduzierte FA im Fasciculus fronto-occipitalis inferior (IFOF) gefunden werden. Der IFOF ist die längste Assoziationsbahn im menschlichen Gehirn und durch eine komplexe Anatomie gekennzeichnet. Er verbindet weite Teile des präfrontalen Cortexes mit parietalen und occipitalen Arealen. Es ist daher schwierig, eine klare Funktion des IFOF abzuleiten. (Caverzasi et al., 2014)

Bei an Schizophrenie erkrankten Patient:innen konnten Veränderungen im IFOF nachgewiesen werden (Epstein et al., 2014). Reduzierte FA in diesem Fasertrakt wurde zusätzlich sowohl bei affektiven als auch psychotischen Störungen gefunden. Dabei war das Ausmaß abhängig vom Krankheitsstadium (Lagopoulos et al., 2013). Es wird ein Beitrag zur Psychopathologie im Hinblick auf neurokognitive Defizite gesehen (Epstein et al., 2014). So wurde reduzierte FA im IFOF in Verbindung mit Problemen bei der exekutiven Kontrolle von Aufmerksamkeit festgestellt (Leng et al., 2016). Dies könnte ein Korrelat der Defizite in dieser Funktion bei der schizophrenen Erkrankung sein (Breton et al., 2011).

Bei fMRI zeigte sich eine positive Korrelation von Amygdala-Aktivierung und Urbanitätsscore. Es zeigt sich also eine Hyperaktivierung durch emotionale Gesichter. Der Amygdala werden viele Funktionen zugeschrieben. Sie hat einen modulierenden Einfluss auf vegetative Zentren, vermittelt Verhaltensweisen wie Flucht- und Angstreaktionen und andere emotional ausgelöste motorische Reaktionen wie Lachen oder Weinen. Zudem spielt sie eine wichtige Rolle bei der Speicherung emotional betonter Gedächtnisinhalte. (Trepel, 2004)

Hyperaktivierung der Amygdala durch emotionale Stimuli spielt bei verschiedenen psychischen Störungen eine Rolle. So konnte diese bei an Schizophrenie erkrankten Patient:innen gezeigt werden (Kosaka et al., 2002). Auch im Zusammenhang mit psychopathologischen Merkmalen der Depression konnte eine vermehrte Aktivierung der Amygdala gefunden werden (Dannlowski et al., 2007). Eine durch urbanes Aufwachsen modulierte Amygdala-Aktivierung könnte Korrelat einer beeinträchtigten Emotionsverarbeitung sein. Der mögliche Zusammenhang von urbanem Aufwachsen und Emotionsverarbeitung wurde bereits an mehreren Stellen diskutiert und wird durch diesen Befund unterstützt.

4.2.3 Struktur- Funktionskorrelationen der Befunde

Um beurteilen zu können, ob die gefundenen Korrelate des urbanen Aufwachsens zusammenhängen, wurde eine Interkorrelation der Befunde durchgeführt. Zusammengefasst gibt es die folgenden verschiedenen Bereiche, die als neuronale Korrelate des urbanen Aufwachsens gefunden wurden: den visuellen Cortex, das Ruhezustandsnetzwerk, das frontolimbische und frontooccipitale Netzwerk und die Amygdala. Hier zeigte sich, dass die gefundenen Trends bei der corticalen Dicke jeweils untereinander, aber nicht mit den Befunden der DTI- und fMRI-Analyse korreliert waren. Die Veränderungen der DTI-Analyse waren ebenfalls untereinander, aber nicht mit den anderen Modalitäten korreliert. Dementsprechend scheinen die Veränderungen der grauen Substanz im Bereich des visuellen Systems und des Ruhezustandsnetzwerkes in irgendeiner Form zusammenzuhängen. Währenddessen stehen die Veränderungen der weißen Substanz und die Hyperaktivierung der Amygdala hiermit nicht in Verbindung. Es lässt sich demzufolge kein gemeinsames Konstrukt erstellen, das die Effekte von urbanem Aufwachsen beschreibt.

Die Interkorrelation zwischen den Clustern im visuellen Cortex und denen in Arealen des DMN eröffnet die Möglichkeit, über eine gemeinschaftliche Rolle dieser beiden funktionellen Einheiten zu diskutieren. Eine funktionelle Verbindung zwischen visuellem Cortex und DMN konnte bereits festgestellt werden (Villena-Gonzalez et al., 2018; Zhang et al., 2018). Eine Erklärung könnte sein, dass die Aktivität des DMN stark von der Wahrnehmung der externen Umgebung abhängt. Der visuelle Cortex hat als zentrales Areal zur Verarbeitung sensorischer Informationen einen großen Anteil an der

Wahrnehmung der externen Umgebung. Zudem ist der visuelle Cortex auch während der Imagination aktiv, was zu Funktionen des DMN wie Tagträumen und Zukunftsplänen passt (Pearson, 2019). Es wäre also denkbar, dass urbanes Aufwachsen dieses eher auf Ruhe und Entspannung basierende System beeinträchtigt.

Die gefundene Interkorrelation stellt zudem eine Verbindung zwischen sensorischen Erlebnissen und Stress her. Es konnte gezeigt werden, dass die visuelle Wahrnehmung von urbanen Szenen das Wohlbefinden reduziert (Corcoran et al., 2017; Le et al., 2017). Passend dazu konnten diverse Studien ein erniedrigtes Stresslevel in natürlichen Umgebungen feststellen (Ward Thompson et al., 2012; Roe et al., 2013; Ward Thompson et al., 2016; Mennis et al., 2018). Viele Menschen nutzen grüne Umgebungen wie Parks oder Naherholungsgebiete zur Regeneration vom täglichen Stress (Maas et al., 2006).

Die beschriebenen Stresserlebnisse scheinen aber nicht mit den Veränderungen im UF in Verbindung zu stehen. Die reduzierte FA ist also möglicherweise die Folge anderer Stresserlebnisse. Denkbar wären im Zusammenhang mit urbanem Aufwachsen beispielsweise sozialer Stress oder traumatische Kindheitserlebnisse (Fett et al., 2019). Die Herstellung einer Kausalität ist jedoch nicht möglich.

Dagegen sind die Veränderungen, die in den DTI-Analysen gefunden wurden, stark miteinander korreliert. Die Lokalisation der Cluster ist sehr nah beieinander, wie die Abbildungen 9 und 10 zeigen. Ein Grund dafür könnte die Ungenauigkeit der verwendeten Masken sein, die eine Überlappung zur Folge hat. Dennoch stimmen die Werte der Cluster nicht vollständig überein. Außerdem verbinden sowohl der UF als auch der IFOF den präfrontalen Cortex mit anderen Hirnregionen, sodass eine gemeinsame Rolle im Zusammenhang mit urbanem Aufwachsen durchaus denkbar ist. Das betroffene Netzwerk könnte also nicht nur ein frontolimbisches und frontooccipitales, sondern ein deutlich weitreichenderes sein, welches den präfrontalen Cortex mit vielen corticalen Arealen verbindet.

Plausibel gewesen wäre eine Interkorrelation zwischen den Befunden zu UF und Amygdala aufgrund der gemeinsamen Beteiligung am frontolimbischen Netzwerk und der Emotionsverarbeitung. Eine solche Interkorrelation konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Über Gründe dafür muss an dieser Stelle diskutiert werden. Zum einen konnte die Interkorrelation nicht am gleichen Kollektiv durchgeführt werden, da

bei der fMRI nur Daten von deutlich weniger Proband:innen vorhanden waren. Es ist nicht auszuschließen, dass es trotzdem eine Interkorrelation gibt, die allerdings durch die Reduktion der Proband:innen nicht als signifikant erschien. Zum anderen wird bei DTI die Funktion der weißen Substanz und bei fMRI die der Amygdala untersucht, welche aus grauer Substanz besteht. Die Beziehung zwischen Veränderungen der weißen Substanz, die durch DTI detektiert werden und funktionellen Resonanzen bei fMRI ist zurzeit noch nicht komplett verstanden (Zhu et al., 2014). Eine fehlende Interkorrelation schließt also nicht aus, dass sich die beiden Strukturen über unterschiedliche Mechanismen an Dysfunktionen des frontolimbischen Systems beteiligen.

4.2.4 Aspekte der Geschlechtsinteraktionen

In früheren Studien zu neuronalen Korrelaten des urbanen Aufwachsens gab es mehrfach Befunde, die nur bei männlichen Probanden auftraten (Haddad et al., 2015; Frissen et al., 2018). Deshalb wurde auch hier bei allen strukturellen Modalitäten eine Gender-Interaktion durchgeführt. Es zeigte sich ausschließlich in der VBM-Analyse ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Proband:innen. Das urbane Aufwachsen war mit einer positiven Korrelation des GMV bei Männern im Bereich des Entorhinalen Cortex (EC) verbunden, während diese bei Frauen nicht gezeigt werden konnte.

Der EC steht in enger funktioneller Verbindung zum Hippocampus. Zu diesem bestehen starke reziproke Verbindungen. Er stellt die zentrale Vernetzung zwischen der hippocampalen Formation und dem Neocortex dar. Damit nimmt er eine wichtige Rolle bei Lernvorgängen und der Gedächtnisbildung ein. Alterationen in diesem Gebiet sind mit verschiedenen Störungen assoziiert, in erster Linie mit dem Morbus Alzheimer und der Epilepsie. Allerdings wurden auch bei Schizophrenien Veränderungen im EC nachgewiesen (Witter, 2011).

Möglicherweise sind neuronale Strukturen bei männlichen Individuen sensibler für den Risikofaktor Urbanizität. Männliches Geschlecht ist per se ein Risikofaktor für Schizophrenie (Aleman et al., 2003). Zudem präsentiert sich die Erkrankung bei Männern früher und mit schlechterer Prognose (Angermeyer et al., 1990; Usall et al., 2000; Eranti et al., 2013). Die hier gefundenen Ergebnisse sprechen in Zusammenschau mit früheren Befunden für eine Interaktion zwischen urbanem Aufwachsen und männlichem

Geschlecht, welche sich auf Hirnstrukturen auswirkt. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass bei Schizophrenie eher Volumenreduktionen im EC gefunden wurden. Das vorliegende Ergebnis war jedoch eine positive Korrelation. Allerdings sagt das reine Volumen nichts über die genaue Struktur der grauen Substanz aus, sodass eine genaue Interpretation der positiven Korrelation schwierig ist (Mechelli et al., 2005).

Auffällig ist jedoch, dass der EC bislang hauptsächlich mit kognitiven Störungen wie der Alzheimer-Erkrankung in Verbindung gebracht wurde. Hier konnten funktionelle Einschränkungen bereits in frühen Stadien des Morbus Alzheimer gezeigt werden (Moreno et al., 2007; Khan et al., 2014). Zudem wurden Minderungen des GMV festgestellt (Whitwell et al., 2007). In dieser Studie fand sich hingegen eine positive Korrelation zwischen GMV und urbanem Aufwachsen bei männlichen Probanden. Während es bei affektiven und psychotischen Störungen eine gute Datenlage dazu gibt, dass Urbanizität einen Risikofaktor darstellt, ist dies bei kognitiven Störungen deutlich weniger erforscht. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass das Risiko sich hier umgekehrt verhält. Auf dem Land lebende Menschen sind stärker gefährdet, an einer kognitiven Störung zu erkranken (Robbins et al., 2019). Die Gründe hierfür sind bisher weitgehend unklar. Vor allem eine schlechtere Qualität der frühen Bildung findet sich häufig als Erklärungsansatz (Hendrie et al., 2018; Saenz et al., 2018; Robbins et al., 2019). Eine Studie zum urbanen Aufwachsen konnte jedoch auch unabhängig von der Bildungsqualität ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen feststellen (Zhang et al., 2008). Hier wird hingegen ein generell höherer Standard in städtischen Gebieten, insbesondere im Bereich der Ressourcen des Gesundheitssystems und besserem Zugang zu Informationen diskutiert (Zhang et al., 2008). Möglicherweise findet sich in dieser Studie ein neuronales Korrelat des urbanen Aufwachsens, das im Zusammenhang mit dem Risiko für kognitive Störungen steht. Dies ist eine neue Betrachtung in Bezug auf Urbanizität und neuronale Korrelate, die allerdings durch die Beschreibung als Trend relativiert werden muss. Dennoch lohnt sich in Zukunft sicherlich ein Blick auf den Zusammenhang mit diesen Erkrankungen.

4.2.5 Variabilität von Urbanizität und transdiagnostische Aspekte

Es stellt sich die Frage, warum die Resultate in vielen Bereichen so verschieden sind. Der folgende Absatz zur Transdiagnostik soll dieser Thematik näher auf den Grund gehen

und mit transdiagnostischen Überlegungen eine mögliche Erklärung für die Variabilität der Resultate liefern.

Bei der Zusammenschau der Befunde dieser und anderer Studien fällt auf, dass es vielfältige neuronale Korrelate des Risikofaktors Urbanizität gibt. Diese Ergebnisse auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, fällt jedoch schwer. Genauso variabel sind die neuronalen Korrelate psychischer Erkrankungen. Auch wenn es mittlerweile bei allen Erkrankungen Metaanalysen zu neuronalen Korrelaten gibt, die auf sehr spezielle Regionen des Gehirns hindeuten, finden sich bei genauer Literaturrecherche beispielsweise bei der Schizophrenie Veränderungen in nahezu allen Hirnregionen. Diese Veränderungen sind oftmals auch sehr plausibel mit psychopathologischen Merkmalen der Krankheiten in Verbindung zu bringen. Hier kommt wieder der transdiagnostische Ansatz ins Spiel. Möglicherweise sind psychopathologische Befunde entscheidender als die für Studien hauptsächlich genutzten ICD- oder DSM-Klassifikationen. Psychische Erkrankungen sind schließlich auch innerhalb der Diagnosen sehr variabel. So gibt es beispielsweise bei der Schizophrenie nach ICD-10-Kriterien neun verschiedene Unterdiagnosen (WHO, 2019). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass die Studienergebnisse zu neuronalen Korrelaten psychischer Erkrankungen sehr inkonsistent sind.

Urbanizität ist ebenfalls sehr variabel und durch viele lokale Unterschiede geprägt. So gibt es schon innerhalb von Europa ein Nord-Süd-Gefälle des Einflusses von Urbanizität auf das Psychoserisiko (Fett et al., 2019). In Entwicklungsländern wirkt Urbanizität nicht als Risikofaktor oder sogar protektiv (DeVylder et al., 2018). In Bezug auf kognitive Störungen scheint Urbanizität ebenfalls positiv zu wirken (Robbins et al., 2019). Diese Heterogenität spiegelt sich möglicherweise auch in den neuronalen Korrelaten von Urbanizität wider. So wie Urbanizität das Risiko für verschiedene psychische Störungen moduliert, finden sich auch Korrelate dafür in unterschiedlichen Hirnregionen. Viele Studien zeigen Einflüsse von Urbanizität auf neuronale Strukturen. Es ist daher anzunehmen, dass es auch Effekte gibt. Dabei ergeben sich je nach Ort der Studie und Zusammensetzung der Studienkollektive große Unterschiede des Risikofaktors Urbanizität.

Ein Beispiel für die Bedeutung der Zusammensetzung der Studienkollektive findet sich in unserer Studie. Es konnte gezeigt werden, dass der sozioökonomische Status einen relevanten Einfluss auf die Qualität der Umwelt hat (Braubach und Savelsberg, 2009; Padilla et al., 2014). Sozioökonomisch benachteiligte Menschen leben oft in Stadtgebieten mit höherer Bevölkerungsdichte, wenig grüner Umgebung und mehr Luftverschmutzung. In unserer Studie machten Student:innen einen Großteil der Proband:innen aus. Im Durchschnitt kommen Student:innen jedoch eher aus mittelständigen oder gehobenen sozioökonomischen Verhältnissen. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass viele negative Aspekte der Urbanizität in unserer Studie nur wenig abgebildet wurden und deshalb nur Trends gefunden werden konnten.

Die Charakteristika der Umgebung, die bereits in der Einleitung beschrieben wurden, bestimmen wahrscheinlich zu einem relevanten Anteil die Wirkung des Risikofaktors. Dies schlägt sich sowohl im Einfluss auf die Psychopathologie der verschiedenen Störungen als auch in den Resultaten der Bildgebung nieder. Problematisch ist im Hinblick auf diese Annahme die Messung von Urbanizität. In der Regel werden hierfür populationsbasierte Werte herangezogen, also beispielsweise die Einwohnerzahl. Auch der in dieser Studie verwendete Lederbogenscore basiert auf der Einwohnerzahl. Dieser Score ermöglicht zwar eine methodische Vergleichbarkeit der Studien, berücksichtigt aber in keiner Weise die variablen Charakteristika der Umgebung, in der die Proband:innen aufgewachsen sind. Die Entwicklung eines Urbanizitätsscores, der die verschiedenen Dimensionen der Unterschiede zwischen Stadt und Land erfasst, ist sicherlich komplex. Dennoch gibt es bereits in diese Richtung gehende Bemühungen (Jones-Smith und Popkin, 2010; Novak et al., 2012).

Genauer ausgeführt werden sollte an dieser Stelle ein Score, der für mehrere Entwicklungsländer validiert wurde. Dieser kann nicht ohne weiteres auf Industrieländer übertragen werden, dennoch sind die verschiedenen Subskalen dieses Scores interessant. Diese beziehen sich auf die folgenden Dimensionen: Einwohnerzahl (*population size*), ökonomische Aktivität (*economic activity*), Baukultur (*built environment*), Kommunikation (*communication*), Bildung (*education*), Diversität (*diversity*) und Gesundheit (*health*). Zwar ist die Erhebung dieses Scores mit einem

erheblichen Aufwand verbunden, dennoch würden die Unterschiede der Lebensumgebung viel besser abgebildet werden. (Novak et al., 2012)

Trotz der Variabilität der Resultate wird ein Mechanismus durch die bisherige Forschung zu neuronalen Korrelaten von Urbanizität besonders hervorgehoben. Dieser betrifft die Verarbeitung von Stress und ist auch aus transdiagnostischer Sicht von besonderem Interesse. Urbanizität kann einen Einfluss auf die Verarbeitung von Stress haben. So wurden in mehreren Studien Effekte auf die Amygdala und den pACC gefunden (Lederbogen et al., 2011; Haddad et al., 2015). Auch der DLPFC war in einigen Studien betroffen, welcher neben vielen weiteren Funktionen in einen Zusammenhang mit Stressverarbeitung gebracht werden kann (Haddad et al., 2015; Besteher et al., 2017; Lammeyer et al., 2019). In unserer Studie findet sich ein möglicher Effekt in Bereichen des DMN. Zudem wurde eine gestörte Konnektivität im UF festgestellt, welcher durch frühe Stressexposition in seiner Funktion beeinträchtigt werden kann (Ho et al., 2017). In Zusammenschau mit den anderen Studien unterstützen diese neuronalen Korrelate die Hypothese, dass neuronale Strukturen, die an der Verarbeitung von Stress beteiligt sind, durch Urbanizität oder urbanes Aufwachsen affektiert werden können.

Stress ist ein dehnbarer Begriff. Es handelt sich dabei um eine unspezifische Reaktion des Körpers. Diese kann durch unterschiedliche Situationen hervorgerufen werden, beispielsweise durch Krankheit, Belastung im Beruf, durch existenzielle Bedrohung und vieles mehr. Gewissermaßen der Begründer der wissenschaftlichen Stress-Forschung war Hans Selye. Das Resümee seines Buches über Stress beinhaltet die Aussage, dass Stress nicht notwendigerweise zu verhindern ist, sondern lebensnotwendig sein kann. Entscheidend ist, dass ein Mensch adäquat mit Stress umgehen kann (Selye, 1976). Schwierigkeiten bei der Stressverarbeitung bestehen bei diversen psychiatrischen Diagnosen (Goh und Agius, 2010). Hier findet sich also ein Prozess, der bei verschiedenen psychischen Störungen einen Anteil an der Psychopathologie hat.

Ein wichtiger Aspekt des Stresses in Zusammenhang mit Urbanizität ist die soziale Komponente. Sozialer Stress kann ebenfalls durch eine Vielzahl von Situationen entstehen. So können beispielsweise konfliktbehaftete Beziehungen innerhalb einer Familie, Vernachlässigung und das Gefühl, abgelehnt zu werden, oder Isolation innerhalb einer Gesellschaft diese Art von Stress auslösen (Juth und Dickerson, 2013).

Das soziale Umfeld in großen Städten unterscheidet sich sehr von dem auf dem Land. Innerhalb einer Stadt gibt es große Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen, sowohl aus sozioökonomischer als auch aus ethnischer Sicht (Vlahov und Galea, 2002). Die Stadt bietet aufgrund ihrer Anziehungskraft durch Arbeitsplätze und Wohnraum einer größeren gesellschaftlichen Breite ein Zuhause. Dadurch entstehen jedoch auch Situationen, durch die sozialer Stress ausgelöst wird. In der Einleitung wurde beispielsweise schon das Thema der sozialen Isolation von Minderheiten und sozioökonomisch benachteiligten Individuen angesprochen. Dies ist ein viel diskutierter Grund für den Zusammenhang von Urbanizität und Psychoserisiko.

Die Ergebnisse der Studien zu neuronalen Korrelaten der Urbanizität können hier natürlich keinen kausalen Zusammenhang herstellen. Dennoch scheinen Stresserlebnisse und deren Verarbeitung eine bedeutende Rolle zu spielen. Inwiefern diese Stresserlebnisse mit sozialen oder anderen, bisher nicht bekannten Aspekten, in Verbindung stehen, bleibt letztendlich offen. Ein möglicher Aspekt wurde in dieser Studie gefunden: die sensorische Wahrnehmung der Umwelt beziehungsweise die stressreduzierende Wirkung von natürlichen Umgebungen. Es wurde eine negative Korrelation von corticaler Dicke und urbanem Aufwachsen in einem visuellen Areal ermittelt. Passend dazu wurden Trends gefunden, die das DMN betreffen. Diese waren mit dem visuellen Areal korreliert und stellen somit die Verbindung zum Thema Stress her. Urbanizität könnte also einen Einfluss auf sensorische Erlebnisse und daraus entstehende Stressreaktionen haben.

Zusammengefasst ist Stress und dessen Verarbeitung letztendlich ein gemeinsamer Nenner der Studien zu neuronalen Korrelaten der Urbanizität. So vielseitig wie die neuronalen Strukturen sind, die mit der Stressverarbeitung in Zusammenhang stehen, sind es auch die Ergebnisse der Studien. Urbanes Aufwachsen und Leben prädisponiert für unterschiedliche Formen von Stress und hat damit einen bedeutenden Einfluss auf die mentale Gesundheit. Dadurch wird das Risiko für psychische Störungen generell und nicht nur im Hinblick auf eine Diagnose erhöht. Die Ergebnisse zu neuronalen Korrelaten der Urbanizität sollten also nicht nur in Bezug auf beispielsweise Schizophrenie, sondern immer auch aus transdiagnostischer Sicht beurteilt werden.

4.3 Limitationen

Die Studie hat einige wichtige Limitationen, die an dieser Stelle erwähnt werden müssen. Diese sind zum einen auf die Methodik der Messung von Urbanizität und zum anderen auf die methodischen Einschränkungen der verschiedenen MR-Bildgebungsverfahren zurückzuführen.

Die Methodik der Erfassung des Urbanizitätsscores nach Lederbogen ist mit einigen Problemen behaftet. Einen relevanten Aspekt kann der Lederbogenscore nicht berücksichtigen: die individuelle Struktur der Umgebung, in der die Proband:innen aufgewachsen sind. Es wird hier nur die Einwohnerzahl der jeweiligen Stadt betrachtet. Dabei bestehen große Unterschiede je nach Aufwachsen mitten in der Innenstadt oder am Stadtrand in direkter Nähe zur Natur. Dieser Unterschied wird durch den Lederbogenscore nicht adäquat abgebildet. Zudem zählt der Lederbogenscore alle Städte über 100.000 Einwohner:innen zu der höchsten Kategorie. Es ist möglich, dass der Effekt von Urbanizität allerdings über dieser Einwohnerzahl immer noch deutlich ansteigt (Mortensen et al., 1999). Ein weiteres Problem ist die Verteilung des Lederbogenscores im Studienkollektiv. Der Anteil an auf dem Land lebenden Proband:innen ist hier sehr hoch, während nur wenige aus Großstädten stammen. Diese Verteilung entspricht nicht den tatsächlichen Verhältnissen und resultiert in einer reduzierten Aussagekraft.

Die MR-Bildgebung weist ebenfalls einige Limitationen auf. Speziell für diese Studie ist zunächst die Problematik anzumerken, dass die MRT-Aufnahmen an zwei Standorten und somit an verschiedenen Geräten erfolgten. Für diesen Faktor wurden die Ergebnisse zwar korrigiert, dennoch kann ein Effekt nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Mechelli et al., 2005).

Die Methodik der Vorverarbeitung der MR-Scans kann weiterhin zu einigen Fehlern führen. Alle Analysen, bei denen eine Normalisierung durchgeführt wird, sind sensitiv für Formunterschiede des Gehirns. Die Normalisierung und die anschließende Registrierung der Bilder werden entscheidend von der Anatomie beeinflusst. So können beispielsweise subcorticale Läsionen oder eine unterschiedliche Größe der Ventrikel Effekte bei der Analyse auslösen. Diese sind jedoch nicht auf die untersuchte graue

Substanz zurückzuführen. Daraus kann eine falsche Interpretation der Ergebnisse resultieren. (Mechelli et al., 2005; Ashburner und Friston, 2009)

Auch die Segmentierung ist anfällig für Fehler. In erster Linie sind hier Bewegungsartefakte zu nennen, die die genaue Klassifikation der unterschiedlichen Gewebetypen beeinträchtigen. Außerdem können individuelle Unterschiede in der Dichte der Gewebetypen die Segmentierung beeinflussen. (Ashburner und Friston, 2004)

Eine weitere wichtige Problematik, die bereits in der Diskussion angeklungen ist, stellt die Interpretation von strukturellen Veränderungen dar, die durch die MR-Bildgebung festgestellt werden. So ist stets unklar, wie ein verändertes Volumen oder eine veränderte corticale Dicke entstehen. Es gibt diverse Möglichkeiten, beispielsweise eine reduzierte Masse an Neuronen, eine unterschiedliche Dichte oder eine vermehrte Wassereinlagerung. Resultate der strukturellen Analysen können als Anhaltspunkte für veränderte Hirnregionen gewertet werden, geben aber keine Informationen über deren Zytoarchitektur. Deshalb kann ein reduziertes oder erhöhtes Volumen auch nicht definitiv als positiv oder negativ in Bezug auf Hirnfunktionen gewertet werden. (Mechelli et al., 2005)

Bei der DTI-Analyse treten weitere Limitationen auf. Die Aufnahme von diffusionsgewichteten MRT-Bildern ist sehr anfällig für Bewegungen der Proband:innen im Scanner. Die Bewegung (Diffusion) von Wassermolekülen wird durch jede Bewegung der Proband:innen beeinflusst. Die Proband:innen werden zwar aufgefordert, ruhig im Scanner zu liegen, dennoch ist eine Unterdrückung der physiologischen Bewegung nicht immer möglich. Erschwert wird dies zusätzlich durch die relativ lange Akquisitionszeit. (Mori und Zhang, 2006)

Die fraktionale Anisotropie (FA) beschreibt die Gerichtetheit der Diffusion von Wassermolekülen. Diese wird einerseits durch mikroskopische Eigenschaften der Neurone bestimmt, beispielweise durch Strukturen wie Proteinfilamente, Zellmembranen und das Myelin. Andererseits enthält die FA auch Informationen über makroskopische Eigenschaften der Nervenbündel, nämlich deren räumliche Ausrichtung. Nur bei einer Homogenität der Nervenbündel innerhalb eines Voxels kann die FA die realen Verhältnisse widerspiegeln. Effekte werden letztendlich nur gefunden,

wenn das Zusammenspiel der genannten mikroskopischen und makroskopischen Eigenschaften es zulässt. Daraus folgend werden möglicherweise relevante Veränderungen auf mikroskopischer oder makroskopischer Ebene der weißen Substanz nicht detektiert. (Mori und Zhang, 2006)

Eine spezifische Limitation der funktionellen MR-Bildgebung ergibt sich aus der Methodik der Messung von Aktivierung. Der BOLD-Kontrast zeigt nur indirekt die Aktivierung an, indem er die Steigerung des Metabolismus darstellt. Diese Steigerung ist allerdings träge und sorgt damit für eine niedrige zeitliche Auflösung der MRT-Bilder (Glover, 2011).

4.4 Ausblick

Es ist absehbar, dass in der Zukunft immer mehr Menschen in Städten leben werden. Durch das urbane Leben ergeben sich für viele Menschen große Chancen: ein breiteres Berufsangebot, mehr Ressourcen im Bereich der Bildung und Gesundheitsversorgung, besserer Zugang zu Kultur und Freizeitangeboten und vieles mehr. Dennoch haben diese und viele andere Arbeiten gezeigt, dass Urbanizität nicht nur im Bereich der psychischen Erkrankungen Risiken birgt. Natürlich ist eine Rückentwicklung weder möglich noch wünschenswert. Die Verstädterung ist Ausdruck unseres wachsenden Wohlstands. Es entstehen sogenannte Agglomerationsvorteile: Menschen sind produktiver, wenn sie in einer großen Gemeinschaft miteinander leben und arbeiten. Zudem fördert die Gemeinschaft in Städten den Austausch von Ideen und Wissen (Cheshire et al., 2014). In Entwicklungsländern mit deutlich weniger Wohlstand zeigt sich, dass ländliches Leben nicht pauschal als protektiv gegen psychische Erkrankungen gewertet werden kann. Es gilt also vielmehr, die Ursachen für den Zusammenhang von Urbanizität und dem Risiko für psychische Störungen zu erforschen und zu bekämpfen.

Ein entscheidender Faktor bei der Betrachtung des Risikos von psychischen Störungen in urbaner Umgebung sind Stresserlebnisse. Auch wenn Stress viele unterschiedliche Facetten des Lebens betreffen kann, sollte bei der Prävention psychischer Erkrankungen in einer urbanen Umgebung darauf geachtet werden, dass dieser Stress in irgendeiner Form minimiert wird. Welcher Stress in welchen Städten am bedeutendsten ist, muss individuell betrachtet und bewertet werden. Sozialer Stress ist sicherlich ein zentraler Faktor, der die mentale Gesundheit beeinträchtigen kann. So gilt beispielsweise die gesellschaftliche Ausgrenzung aus ethnischen Gründen als Risikofaktor für psychische Störungen (Kirkbride et al., 2007; Veling et al., 2008; Schofield et al., 2017). Die Bedeutung einer guten Integration wird hier deutlich. Sie ist entscheidend, um den sozialen Stress zu minimieren. Die Aktualität des Themas Migration und Integration ist in den letzten Jahren durch die Flüchtlingskrise stark gestiegen. Die Integration ist eine Aufgabe, die nicht nur politisch, sondern auch gesamtgesellschaftlich bewältigt werden muss (Böhmer et al., 2009). Aber auch jedwede andere Art von gesellschaftlicher Ausgrenzung, beispielsweise durch sozioökonomische Benachteiligung, kann zu einer Erhöhung des sozialen Stress führen. Es ist daher wichtig, solche gesellschaftlichen Probleme zu erkennen und diesen entgegenzuwirken.

Ein weiterer wichtiger zu beachtender Punkt, der auch durch diese Arbeit unterstrichen wird, ist die Baukultur in den Städten. Dazu zählt vor allem der Zugang zu grünen Umgebungen. Der positive Einfluss auf die Gesundheit der Menschen besteht dabei direkt auf mehreren Ebenen; der besseren Luftqualität, mehr physischer Aktivität, besserem sozialen Zusammenhalt und der Stressreduktion (Hartig et al., 2014). Auch in Großstädten ist es möglich, Parkanlagen zu schaffen oder die Erreichbarkeit von Naherholungsgebieten zu verbessern. Dies wird in der Städteplanung hierzulande sicherlich auch häufig berücksichtigt. Je schneller Städte wachsen und je mehr Platz für Bebauung benötigt wird, desto weniger wird aber auf diesen Aspekt Rücksicht genommen. Deshalb sollte die Wichtigkeit solcher Erholungsgebiete immer wieder betont werden.

Das Fazit dieser Arbeit ist, dass die Ursachen für Urbanizität als Risikofaktor psychischer Störungen, vielseitig sind. Urbanizität muss nicht zwingend ein Risikofaktor sein. Aktuell ist dies aber zumindest in Industrienationen der Fall. Die Gestaltung lebenswerter urbaner Lebensräume wird entscheidend sein, um die Wirkung von Urbanizität als Risikofaktor abzuschwächen. Auch wenn noch viel Forschung auf diesem Gebiet betrieben werden muss, sind schon heute viele Ansatzpunkte bekannt. Soziale Probleme in den Städten müssen gelöst und Integration als gesellschaftliche Aufgabe ernst genommen werden. Die Gründung von Baukultur-Initiativen in den vergangenen Jahren ist zudem sicherlich ein Schritt in die richtige Richtung und deren Arbeit sollte interdisziplinär vorangetrieben werden.

5 Zusammenfassung

Urbanizität ist ein etablierter Risikofaktor für psychische Erkrankungen. Dies wurde in großen Bevölkerungsstudien insbesondere für Schizophrenie, aber auch für Depressionen und weitere psychiatrische Diagnosen nachgewiesen. Auf der Suche nach einer Kausalität wurden in den letzten Jahren zunehmend bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Hier zeigten sich heterogene neuronale Korrelate des Risikofaktors. Ziel unserer Studie war es, eine multimodale Untersuchung des urbanen Aufwachsens an einer großen Kohorte (n=625) durchzuführen, um einen Vergleich mit den bisherigen Studien durchzuführen und bisherige Limitationen zu minimieren.

Bei der VBM ergaben sich als Haupteffekt keine signifikanten Resultate. In einer Gender-Interaktion konnte auf Trendlevel eine positive Korrelation von Urbanizitätsscore und Volumen der grauen Substanz im Bereich des entorhinalen Cortex bei männlichen Probanden nachgewiesen werden. Ebenfalls auf Trendlevel konnte bei der corticalen Dicke eine negative Korrelation mit dem Urbanizitätsscore im Bereich des visuellen Cortex, des Cingulums und des Precuneus gefunden werden. Die Untersuchung der Gyrifizierung brachte keine signifikanten Resultate hervor. Bei der DTI zeigte sich eine reduzierte FA in der ROI-Analyse des Fasciculus uncinatus und des Fasciculus fronto-occipitalis inferior. Die funktionelle Bildgebung (fMRI) zeigte eine positive Korrelation von urbanem Aufwachsen und der Aktivierung der linken Amygdala durch eine Aufgabe zur emotionalen Gesichterverarbeitung.

Unsere Studie reiht sich in die Heterogenität der bisherigen Studien ein. So konnten in der VBM und SBM im Bereich des bisher häufig als betroffen beschriebenen DLPFC keine signifikanten Resultate gefunden werden. Des Weiteren wurde bei der corticalen Dicke kein globaler Einfluss von urbanem Aufwachsen gezeigt, sondern eher lokal begrenzte Effekte. Auch die DTI-Analyse brachte andere Lokalisationen als die Vergleichsstudie hervor. Bei fMRI konnte wie in anderen Studien eine veränderte Aktivierung der Amygdala nachgewiesen werden.

Bei der corticalen Dicke wurden zwei betroffene Systeme diskutiert. Zum einen fand sich ein Trend im visuellen Cortex. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die sensorische Wahrnehmung der Umwelt, die sich in der Stadt und auf dem Land unterscheidet. Charakteristika der Umwelt, wie grüne Umgebung oder Lärmbelastung, könnten zum

Risiko für psychische Erkrankungen in der Stadt beitragen. Aber auch eine Beteiligung des visuellen Systems an der Emotionsverarbeitung und damit an der Psychopathologie verschiedener Erkrankungen ist möglich. Zum anderen wurden zwei Trends gefunden, die sich mit dem Ruhezustandsnetzwerk (DMN) in Verbindung bringen lassen. Dieses ist an der Stressverarbeitung und damit ebenfalls an der Psychopathologie verschiedener Störungen beteiligt.

Bei der DTI wurden Reduktionen der FA in einem frontolimbischen und einem frontooccipitalen Netzwerk gefunden. Das frontolimbische System lässt sich mit Stressverarbeitung sowie Emotionsregulation in Verbindung bringen. Das frontooccipitale Netzwerk verbindet neben dem occipitalen Cortex auch weitere corticale Areale mit dem präfrontalen Cortex und hat vielfältige Funktionen. Sowohl für das frontolimbische als auch das frontooccipitale Netzwerk wurde eine Beteiligung an verschiedenen psychischen Störungen nachgewiesen.

Wie in einigen vorherigen Studien konnte eine veränderte Aktivierung der Amygdala im Zusammenhang mit urbanem Aufwachsen festgestellt werden. Die hier gefundene Hyperaktivierung durch emotionale Stimuli wurde im Speziellen mit Schizophrenie und Symptomen der Depression in Verbindung gebracht.

Einen Erklärungsansatz für die Heterogenität der Studienergebnisse stellt die Variabilität von Urbanizität dar. Bisherige Studien wurden mit populationsbasierten Werten durchgeführt, welche diese Variabilität nicht berücksichtigen. Es gibt vielfältige Aspekte, die für das Risiko durch Urbanizität verantwortlich sein könnten. Dazu zählen soziale und sozioökonomische Probleme, Umweltqualität, medizinische Versorgung und vieles mehr. Urbanes Aufwachsen als populationsbasierte Variable ist letztendlich zu ungenau, um all diese Aspekte einzubeziehen.

Stresserlebnisse und deren Verarbeitung könnten eine wichtige Rolle bei der Wirkung von Urbanizität als Risikofaktor spielen. Um die Wirkung als Risikofaktor abzuschwächen, muss das Ziel die Vermeidung von schädlichen Stresserlebnissen sein. Neben sozialem Stress wurden auch Stresserlebnisse durch mangelnde Umweltqualität beschrieben. Die politischen und gesellschaftlichen Aufgaben, die sich hieraus ergeben, sind groß. Dennoch ist deren Bewältigung in Hinblick auf die zunehmende Urbanisierung und die gesellschaftliche Bedeutung psychischer Störungen von großer Relevanz.

Summary

Urbanicity is an established risk factor for mental illness. This has been proven in large population studies especially for schizophrenia, but also for depression and other psychiatric diagnoses. In the search for causality, imaging studies have increasingly been carried out in the last years. Heterogeneous neuronal correlates of the risk factor were shown. The aim of our study was to carry out a multimodal investigation of growing up in an urban environment on a large cohort (n=625) to make a comparison with previous studies and to minimize previous limitations.

The VBM analysis did not show significant results as main effect. In a gender interaction, a positive correlation of urbanicity score and grey matter volume in the area of the entorhinal cortex could be demonstrated in male subjects at trend level. Also at trend level, a negative correlation with the urbanicity score in the area of the visual cortex, the cingulum and the precuneus could be found for the cortical thickness. Examination of gyrification did not yield any significant results. DTI showed a reduced FA in the ROI analysis of the uncinate fasciculus and the inferior frontooccipital fasciculus. Functional imaging (fMRI) showed a positive correlation between growing up in an urban environment and activation of the left amygdala by an emotional face processing task.

Our study fits into the heterogeneity of previous studies. No significant results could be found in the VBM and SBM in the area of the DLPFC, which has often been described as affected. Furthermore, no global influence of growing up in an urban environment was shown for cortical thickness, but rather localized effects. The DTI analysis also produced different localizations than the comparison study. As in other studies, an altered activation of the amygdala could be demonstrated in fMRI.

Related to cortical thickness, two affected systems have been discussed. First, a trend was found in the visual cortex. A possible explanation for this is the sensory perception of the environment, which differs between city and countryside. Environmental characteristics, such as green surroundings or noise pollution, could contribute to the risk of mental illness in the city. But it is also possible that the visual system is involved in processing emotions and thus in the psychopathology of various diseases. Second, two

trends were found that can be associated with the default mode network (DMN). This is involved in coping with stress and thus also in the psychopathology of various disorders.

In DTI, reductions in FA were found in a frontolimbic and a frontooccipital network. The frontolimbic system can be associated with stress processing and emotion regulation. In addition to the occipital cortex, the frontooccipital network also connects other cortical areas with the prefrontal cortex and has a wide range of functions. Both the frontolimbic and frontooccipital networks have been shown to be involved in various mental disorders.

As in some previous studies, altered activation of the amygdala was found in connection with growing up in an urban environment. The hyperactivation by emotional stimuli found here has been specifically associated with schizophrenia and symptoms of depression.

The variability of urbanicity represents an explanation for the heterogeneity of the study results. Previous studies were carried out with population-based values that did not take this variability into account. There are many aspects that could be responsible for the risk posed by urbanicity. These include social and socio-economic problems, environmental quality, medical care and much more. Ultimately, growing up in an urban area as a population-based variable is too imprecise to include all these aspects.

Stress experiences and their processing could play an important role in the effect of urbanicity as a risk factor. In order to mitigate the effect as a risk factor, the goal must be to avoid harmful stress experiences. In addition to social stress, stressful experiences due to poor environmental quality were also described. The political and social tasks that result from this are large. Nevertheless, dealing with them is of great relevance in view of increasing urbanization and the social importance of mental disorders.

6 Literaturverzeichnis

- Aleman A, Kahn RS, Selten J-P (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60 (6):565–571
- Amygdala Paradigm (2018) (Zugriff vom 31.01.2022). <https://www.haririlab.com/methods/amygdala.html>
- Angermeyer MC, Kühn L, Goldstein JM (1990) Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr Bull* 16 (2):293–307
- Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38 (1):95–113
- Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11 (6 Pt 1):805–821
- Ashburner J, Friston KJ (2004) Morphometry. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD (Hrsg) *Human brain function*. Elsevier Academic Press: Amsterdam, Boston, 707–724
- Ashburner J, Friston KJ (2009) Voxel Based Morphometry. In: Squire LR (Hrsg) *Encyclopedia of neuroscience*. Academic Elsevier: London, 471–477
- Aspinall P, Mavros P, Coyne R, Roe J (2015) The urban brain: analysing outdoor physical activity with mobile EEG. *Br J Sports Med* 49 (4):272–276
- Baker JT, Dillon DG, Patrick LM, Roffman JL, Brady RO, Pizzagalli DA, Öngür D, Holmes AJ (2019) Functional connectomics of affective and psychotic pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116 (18):9050–9059
- Bakolis I, Hammoud R, Smythe M, Gibbons J, Davidson N, Tognin S, Mechelli A (2018) Urban Mind: Using Smartphone Technologies to Investigate the Impact of Nature on Mental Well-Being in Real Time. *Bioscience* 68 (2):134–145
- Barnett DW, Barnett A, Nathan A, van Cauwenberg J, Cerin E (2017) Built environmental correlates of older adults' total physical activity and walking: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 14 (1):103
- Bernard P, Doré I, Romain A-J, Hains-Monfette G, Kingsbury C, Sabiston C (2018) Dose response association of objective physical activity with mental health in a

- representative national sample of adults: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 13(10) (10):e0204682
- Besteher B, Gaser C, Spalthoff R, Nenadić I (2017) Associations between urban upbringing and cortical thickness and gyrification. *J Psychiatr Res* 95:114–120
- Böhmer M, Laschet A, Weise F-J, Wolff K, Zimmermann KF (2009) Herausforderung Integration. Im Plenum, Konrad-Adenauer-Stiftung:7–15
- Boydell J, van Os J, McKenzie K, Allardyce J, Goel R, McCreadie RG, Murray RM (2001) Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 323 (7325):1336–1338
- Bratman GN, Hamilton JP, Hahn KS, Daily GC, Gross JJ (2015) Nature experience reduces rumination and subgenual prefrontal cortex activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112 (28):8567–8572
- Braubach M, Savelsberg J (2009) Social inequities and their influence on housing and health. A data report based on the WHO LARES database
- Breton F, Planté A, Legauffre C, Morel N, Adès J, Gorwood P, Ramoz N, Dubertret C (2011) The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia* 49 (2):203–208
- Brett M, Anton J, Valabregue R, Poline J (2002) Region of interest analysis using an SPM toolbox. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. *Neuroimage* 13 (2):210–217
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1–38
- Cantor-Graae E, Selten J-P (2005) Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 162 (1):12–24
- Cao B, Mwangi B, Passos IC, Wu M-J, Keser Z, Zunta-Soares GB, Xu D, Hasan KM, Soares JC (2017) Lifespan Gyrification Trajectories of Human Brain in Healthy Individuals and Patients with Major Psychiatric Disorders. *Sci Rep* 7 (1):511

- Caspi A, Houts RM, Belsky DW, Goldman-Mellor SJ, Harrington H, Israel S, Meier MH, Ramrakha S, Shalev I, Poulton R, Moffitt TE (2014) The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clinical Psychological Science* 2 (2):119–137
- Caverzasi E, Papinutto N, Amirbekian B, Berger MS, Henry RG (2014) Q-ball of inferior fronto-occipital fasciculus and beyond. *PLoS ONE* 9 (6):e100274
- Charlton RA, Lamar M, Zhang A, Yang S, Ajilore O, Kumar A (2014) White-matter tract integrity in late-life depression: associations with severity and cognition. *Psychol Med* 44 (7):1427–1437
- Cheshire, P. C., Overman, H. G., Nathan, M. (Hrsg) (2014) *Urban economics and urban policy. Challenging conventional policy wisdom.* Edward Elgar: Cheltenham, UK, Northampton, MA, USA
- Cook DB, Ekkekakis P (2013) *Routledge handbook of physical activity and mental health.* Routledge: London, New York
- Corcoran R, Mansfield R, Giokas T, Hawkins A, Bamford L, Marshall G (2017) Places Change Minds: Exploring the Psychology of Urbanicity Using a Brief Contemplation Method. *SAGE Open* 7 (2):215824401770700
- Dahnke R, Yotter RA, Gaser C (2013) Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage* 65:336–348
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2007) Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 32 (6):423–429
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ (2006) An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31 (3):968–980
- DeVylder JE, Kelleher I, Lalane M, Oh H, Link BG, Koyanagi A (2018) Association of Urbanicity With Psychosis in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Psychiatry* 75 (7):678–686

- DFG-Forschergruppe 2107 (2019) (Zugriff vom 31.01.2022). <https://for2107.de/>
- Dienst V (2006) Österreichischer Baukulturreport 2006. Zum Thema: Baukultur und Architekturpolitik
- Ellison-Wright I, Bullmore E (2009) Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 108 (1-3):3–10
- Emberson LL, Crosswhite SL, Richards JE, Aslin RN (2017) The Lateral Occipital Cortex Is Selective for Object Shape, Not Texture/Color, at Six Months. *J Neurosci* 37 (13):3698–3703
- Engemann K, Pedersen CB, Arge L, Tsirogiannis C, Mortensen PB, Svenning J-C (2018) Childhood exposure to green space - A novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia? *Schizophr Res* 199:142–148
- Epstein KA, Cullen KR, Mueller BA, Robinson P, Lee S, Kumra S (2014) White matter abnormalities and cognitive impairment in early-onset schizophrenia-spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53 (3):362-372.e2
- Eranti SV, MacCabe JH, Bundy H, Murray RM (2013) Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 43 (1):155–167
- Evans GW (2003) The built environment and mental health. *J Urban Health* 80 (4):536–555
- Faris REL, Dunham HW (1939) *Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychoses*. Univ. Chicago Press
- Fearon P, Kirkbride JB, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Lloyd T, Hutchinson G, Tarrant J, Fung WLA, Holloway J, Mallett R, Harrison G et al (2006) Incidence of schizophrenia and other psychoses in ethnic minority groups: results from the MRC AESOP Study. *Psychol Med* 36 (11):1541–1550
- Fett A-KJ, Lemmers-Jansen ILJ, Krabbendam L (2019) Psychosis and urbanicity: a review of the recent literature from epidemiology to neurourbanism. *Curr Opin Psychiatry* 32 (3):232–241
- Flandin G, Friston K (2008) Statistical parametric mapping (SPM). *Scholarpedia* 3 (4):6232

- Frissen A, Lieveise R, Drukker M, van Winkel R, Delespaul P (2015) Childhood trauma and childhood urbanicity in relation to psychotic disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 50 (10):1481–1488
- Frissen A, van Os J, Habets P, Gronenschild E, Marcelis M (2017) No Evidence of Association between Childhood Urban Environment and Cortical Thinning in Psychotic Disorder. *PLoS ONE* 12 (1):e0166651
- Frissen A, van Os J, Peeters S, Gronenschild E, Marcelis M (2018) Evidence that reduced gray matter volume in psychotic disorder is associated with exposure to environmental risk factors. *Psychiatry Res Neuroimaging* 271:100–110
- Friston KJ (1998) The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30 (2):115–125
- Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RS, Mazziotta JC, Evans AC (1994) Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1 (3):210–220
- Gaser-Morphometrie (2020) (Zugriff vom 31.01.2022). <http://dbm.neuro.uni-jena.de/pdf-files/Gaser-Morphometrie.pdf>
- Gazzaniga MS, Reuter-Lorenz PA (2010) *The cognitive neuroscience of mind. A tribute to Michael S. Gazzaniga*. MIT Press: Cambridge, Mass
- Glover GH (2011) Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am* 22 (2):133-139
- Goh C, Agius M (2010) The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? *Psychiatr Danub* 22 (2):198–202
- Green MF, Lee J, Cohen MS, Engel SA, Korb AS, Nuechterlein KH, Wynn JK, Glahn DC (2009) Functional neuroanatomy of visual masking deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66 (12):1295–1303
- Haddad L, Schäfer A, Streit F, Lederbogen F, Grimm O, Wüst S, Deuschle M, Kirsch P, Tost H, Meyer-Lindenberg A (2015) Brain structure correlates of urban upbringing, an environmental risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 41 (1):115–122

- Hare EH (1956a) Family setting and the urban distribution of schizophrenia. *J Ment Sci* 102 (429):753–760
- Hare EH (1956b) Mental illness and social conditions in Bristol. *J Ment Sci* 102 (427):349–357
- Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR (2002) The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 17 (1):317–323
- Harrison G, Fouskakis D, Rasmussen F, Tynelius P, Sipos A, Gunnell D (2003) Association between psychotic disorder and urban place of birth is not mediated by obstetric complications or childhood socio-economic position: a cohort study. *Psychol Med* 33 (4):723–731
- Hartig T, Mitchell R, Vries S de, Frumkin H (2014) Nature and health. *Annu Rev Public Health* 35:207–228
- Harvey P-O, Lee J, Cohen MS, Engel SA, Glahn DC, Nuechterlein KH, Wynn JK, Green MF (2011) Altered dynamic coupling of lateral occipital complex during visual perception in schizophrenia. *Neuroimage* 55 (3):1219–1226
- He P, Chen G, Guo C, Wen X, Song X, Zheng X (2018) Long-term effect of prenatal exposure to malnutrition on risk of schizophrenia in adulthood: Evidence from the Chinese famine of 1959-1961. *Eur Psychiatry* 51:42–47
- Heide RJ von der, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR (2013) Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 136 (Pt 6):1692–1707
- Hendrie HC, Smith-Gamble V, Lane KA, Purnell C, Clark DO, Gao S (2018) The Association of Early Life Factors and Declining Incidence Rates of Dementia in an Elderly Population of African Americans. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 73 (suppl_1):82-89
- Ho TC, King LS, Leong JK, Colich NL, Humphreys KL, Ordaz SJ, Gotlib IH (2017) Effects of sensitivity to life stress on uncinate fasciculus segments in early adolescence. *Soc Cogn Affect Neurosci* 12 (9):1460–1469

- Hou C-L, Chen M-Y, Cai M-Y, Chen Z-L, Cai S-B, Xiao Y-N, Jia F-J (2018) Antipsychotic-Free Status in Community-Dwelling Patients With Schizophrenia in China: Comparisons Within and Between Rural and Urban Areas. *J Clin Psychiatry* 79 (3):17m11599
- Howdon D, Mierau J, Liew S (2019) The relationship between early life urbanicity and depression in late adulthood: evidence from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *BMJ Open* 9 (9):e028090
- Hu M-L, Zong X-F, Mann JJ, Zheng J-J, Liao Y-H, Li Z-C, He Y, Chen X-G, Tang J-S (2017) A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neurosci Bull* 33 (1):73–84
- ICD-10 online versions (2019) (Zugriff vom 31.01.2022). <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>
- Introduction to FMRI — Nuffield Department of Clinical Neurosciences (2020) (Zugriff vom 31.01.2022). <https://www.ndcn.ox.ac.uk/divisions/fmrib/what-is-fmri/introduction-to-fmri>
- Jacobi F, Höfler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W et al (2014) Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 23 (3):304–319
- James P, Banay RF, Hart JE, Laden F (2015) A Review of the Health Benefits of Greenness. *Curr Epidemiol Rep* 2 (2):131–142
- Javitt DC, Freedman R (2015) Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 172 (1):17–31
- Jones-Smith JC, Popkin BM (2010) Understanding community context and adult health changes in China: development of an urbanicity scale. *Soc Sci Med* 71 (8):1436–1446
- Juth V, Dickerson S (2013) Social Stress. In: Gellman MD, Turner JR (Hrsg) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer: New York, NY, 1842–1843

- Kemmotsu N, Kucukboyaci NE, Leyden KM, Cheng CE, Girard HM, Iragui VJ, Tecoma ES, McDonald CR (2014) Frontolimbic brain networks predict depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 108 (9):1554–1563
- Khan UA, Liu L, Provenzano FA, Berman DE, Profaci CP, Sloan R, Mayeux R, Duff KE, Small SA (2014) Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 17 (2):304–311
- Kirkbride JB, Morgan C, Fearon P, Dazzan P, Murray RM, Jones PB (2007) Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychol Med* 37 (10):1413–1425
- Kober H, Barrett LF, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K, Wager TD (2008) Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 42 (2):998–1031
- Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 30 (11):3719–3735
- Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, Takahashi T, Sadato N, Itoh H, Yonekura Y, Wada Y (2002) Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res* 57 (1):87–95
- Krämer B, Diekhof EK, Gruber O (2017) Effects of city living on the mesolimbic reward system—An fmri study. *Hum Brain Mapp* 38 (7):3444–3453
- Kühn S, Düzel S, Eibich P, Krekel C, Wüstemann H, Kolbe J, Martensson J, Goebel J, Gallinat J, Wagner GG, Lindenberger U (2017) In search of features that constitute an "enriched environment" in humans: Associations between geographical properties and brain structure. *Sci Rep* 7 (1):11920
- Kurth F, Luders E, Gaser C (2015) Voxel-Based Morphometry. In: Toga AW (Hrsg) *Brain mapping. An encyclopedic reference*. Academic Press: London, UK, 345–349
- Lagopoulos J, Hermens DF, Hatton SN, Battisti RA, Tobias-Webb J, White D, Naismith SL, Scott EM, Ryder WJ, Bennett MR, Hickie IB (2013) Microstructural white matter

- changes are correlated with the stage of psychiatric illness. *Transl Psychiatry* 3 (4):e248
- Lammeyer S, Dietsche B, Dannlowski U, Kircher T, Krug A (2019) Evidence of brain network aberration in healthy subjects with urban upbringing - A multimodal DTI and VBM study. *Schizophr Res* 208:133–137
- Le ATD, Payne J, Clarke C, Kelly MA, Prudenziati F, Armsby E, Penacchio O, Wilkins AJ (2017) Discomfort from urban scenes: Metabolic consequences. *Landsc Urban Plan* 160:61–68
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13 (4):534–546
- Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C (2012) Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage* 60 (1):340–352
- Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, Wüst S, Pruessner JC, Rietschel M, Deuschle M, Meyer-Lindenberg A (2011) City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 474 (7352):498–501
- Lemmers-Jansen IL, Fett A-KJ, van Os J, Veltman DJ, Krabbendam L (2019) Trust and the city: Linking urban upbringing to neural mechanisms of trust in psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*:4867419865939
- Leng Y, Shi Y, Yu Q, van Horn JD, Tang H, Li J, Xu W, Ge X, Tang Y, Han Y, Zhang D, Xiao M et al (2016) Phenotypic and Genetic Correlations Between the Lobar Segments of the Inferior Fronto-occipital Fasciculus and Attention. *Sci Rep* 6:33015
- LeWinn KZ, Connolly CG, Wu J, Drahos M, Hoeft F, Ho TC, Simmons AN, Yang TT (2014) White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53 (8):899-909, 909.e1-7
- Lewis G, David A, Andréasson S, Allebeck P (1992) Schizophrenia and city life. *The Lancet* 340 (8812):137–140

- Li G, Wang L, Shi F, Lyall AE, Ahn M, Peng Z, Zhu H, Lin W, Gilmore JH, Shen D (2016) Cortical thickness and surface area in neonates at high risk for schizophrenia. *Brain Struct Funct* 221 (1):447–461
- Li H, Chan RCK, McAlonan GM, Gong Q-y (2010) Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 36 (5):1029–1039
- Liao Y, Huang X, Wu Q, Yang C, Kuang W, Du M, Lui S, Yue Q, Chan RCK, Kemp GJ, Gong Q (2013) Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci* 38 (1):49–56
- Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF (2012) The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci* 35 (3):121–143
- Luders E, Thompson PM, Narr KL, Toga AW, Jancke L, Gaser C (2006) A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *Neuroimage* 29 (4):1224–1230
- Ma J, Li C, Kwan M-P, Chai Y (2018) A Multilevel Analysis of Perceived Noise Pollution, Geographic Contexts and Mental Health in Beijing. *Int J Environ Res Public Health* 15 (7)
- Maas J, Verheij RA, Groenewegen PP, Vries S de, Spreeuwenberg P (2006) Green space, urbanity, and health: how strong is the relation? *J Epidemiol Community Health* 60 (7):587–592
- Mahamane S, Wan N, Porter A, Hancock AS, Campbell J, Lyon TE, Jordan KE (2020) Natural Categorization: Electrophysiological Responses to Viewing Natural Versus Built Environments. *Front Psychol* 11:990
- Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, Hall G, Kennedy SH, Milev R (2017) The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect* 7 (1):25–33
- Mansell W (2019) Transdiagnostic psychiatry goes above and beyond classification. *World Psychiatry* 18 (3):360–361

- McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C (2015) Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci* 18 (10):1353–1363
- Mechelli A, Price C, Friston K, Ashburner J (2005) Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *CMIR* 1 (2):105–113
- Mendez MF (2019) Frontolimbic affective bias and false narratives from brain disease. *Med Hypotheses* 128:13–16
- Mennis J, Mason M, Ambrus A (2018) Urban Greenspace is Associated with Reduced Psychological Stress among Adolescents: A Geographic Ecological Momentary Assessment (GEMA) Analysis of Activity Space. *Landsc Urban Plan* 174:1–9
- Moreno H, Wu WE, Lee T, Brickman A, Mayeux R, Brown TR, Small SA (2007) Imaging the Abeta-related neurotoxicity of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 64 (10):1467–1477
- Mori S, Zhang J (2006) Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51 (5):527–539
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M (1999) Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 340 (8):603–608
- Nauman E, VanLandingham M, Anglewicz P (2016) Migration, Urbanization and Health. In: White MJ (Hrsg) *International handbook of migration and population distribution*. Springer: Dordrecht, Heidelberg, New York, London, 451–463
- Nenadic I, Maitra R, Dietzek M, Langbein K, Smesny S, Sauer H, Gaser C (2015) Prefrontal gyrification in psychotic bipolar I disorder vs. schizophrenia. *J Affect Disord* 185:104–107
- Newbury J, Arseneault L, Caspi A, Moffitt TE, Odgers CL, Fisher HL (2016) Why Are Children in Urban Neighborhoods at Increased Risk for Psychotic Symptoms? Findings From a UK Longitudinal Cohort Study. *Schizophr Bull* 42 (6):1372–1383
- Newbury JB, Arseneault L, Beevers S, Kitwiroon N, Roberts S, Pariante CM, Kelly FJ, Fisher HL (2019) Association of Air Pollution Exposure With Psychotic Experiences During Adolescence. *JAMA Psychiatry* 76 (6):614–623

- Nilsson K, Sangster M, Konijnendijk CC (2011) Forests, Trees and Human Health and Well-being: Introduction. In: Nilsson K, Sangster M, Gallis C, Hartig T, Vries S de, Seeland K, Schipperijn J (Hrsg) Forests, Trees and Human Health. Springer Science+Business Media B.V: Dordrecht, 1–19
- Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1 (2007a) (Zugriff vom 31.01.2022). www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Non-linear registration, aka Spatial normalisation FMRIB technical report TR07JA2 (2007b) (Zugriff vom 31.01.2022). www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Novak NL, Allender S, Scarborough P, West D (2012) The development and validation of an urbanicity scale in a multi-country study. *BMC Public Health* 12:530
- O'Donnell LJ, Westin C-F (2011) An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am* 22 (2):185-196
- Padilla CM, Kihal-Talantikite W, Vieira VM, Rossello P, Le Nir G, Zmirou-Navier D, Deguen S (2014) Air quality and social deprivation in four French metropolitan areas--a localized spatio-temporal environmental inequality analysis. *Environ Res* 134:315–324
- Paksarian D, Trabjerg BB, Merikangas KR, Mors O, Børghlum AD, Hougaard DM, McGrath JJ, Pedersen CB, Mortensen PB, Agerbo E (2018) The role of genetic liability in the association of urbanicity at birth and during upbringing with schizophrenia in Denmark. *Psychol Med* 48 (2):305–314
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN (2008) Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 9 (12):947–957
- Pearson J (2019) The human imagination: the cognitive neuroscience of visual mental imagery. *Nat Rev Neurosci* 20 (10):624–634
- Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J (2010) The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 121 (2):84–93
- Penny WD, Friston KJ, Ashburner JT (2006) Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images. Elsevier professional

- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 54 (5):515–528
- Piccirillo ML, Levinson CA, Rodebaugh TL (2019) The effect of urbanicity on internalizing disorders. *J Clin Psychol* 75 (6):1129–1139
- Population Facts 2018/1 (2018) (Zugriff vom 31.01.2022). https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/popfacts/PopFacts_2018-1.pdf
- Price JL, Drevets WC (2012) Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 16 (1):61–71
- Pykett J, Osborne T, Resch B (2020) From Urban Stress to Neurourbanism: How Should We Research City Well-Being? *Annals of the American Association of Geographers*:1–16
- Qin S, Hermans EJ, van Marle HJF, Luo J, Fernández G (2009) Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Biological Psychiatry* 66 (1):25–32
- Radua J, Ramella - Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophatsanee N, Amir T, Yenn Thoo H, Oliver D, Davies C, Morgan C, McGuire P, Murray RM et al (2018) What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 17 (1):49–66
- Reavis EA, Lee J, Wynn JK, Engel SA, Jimenez AM, Green MF (2017) Cortical Thickness of Functionally Defined Visual Areas in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Cereb Cortex* 27 (5):2984–2993
- Reed JL, D'Ambrosio E, Marengo S, Ursini G, Zheutlin AB, Blasi G, Spencer BE, Romano R, Hochheiser J, Reifman A, Sturm J, Berman KF et al (2018) Interaction of childhood urbanicity and variation in dopamine genes alters adult prefrontal function as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI). *PLoS ONE* 13 (4):e0195189
- Richardson L, Hameed Y, Perez J, Jones PB, Kirkbride JB (2018) Association of Environment With the Risk of Developing Psychotic Disorders in Rural Populations:

- Findings from the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia Study. *JAMA Psychiatry* 75 (1):75–83
- Robbins RN, Scott T, Joska JA, Gouse H (2019) Impact of urbanization on cognitive disorders. *Curr Opin Psychiatry* 32 (3):210–217
- Roe JJ, Thompson CW, Aspinall PA, Brewer MJ, Duff EI, Miller D, Mitchell R, Clow A (2013) Green space and stress: evidence from cortisol measures in deprived urban communities. *Int J Environ Res Public Health* 10 (9):4086–4103
- Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ (1999) Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 18 (8):712–721
- Saelens BE, Handy SL (2008) Built environment correlates of walking: a review. *Med Sci Sports Exerc* 40 (7 Suppl):550-566
- Saenz JL, Downer B, Garcia MA, Wong R (2018) Cognition and Context: Rural-Urban Differences in Cognitive Aging Among Older Mexican Adults. *J Aging Health* 30 (6):965–986
- Sauder CL, Hajcak G, Angstadt M, Phan KL (2013) Test-retest reliability of amygdala response to emotional faces. *Psychophysiology* 50 (11):1147–1156
- Schneider F (2017) *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg
- Schofield P, Thygesen M, Das-Munshi J, Becares L, Cantor-Graae E, Pedersen C, Agerbo E (2017) Ethnic density, urbanicity and psychosis risk for migrant groups - A population cohort study. *Schizophr Res* 190:82–87
- Selye H (1976) Stress without Distress. In: Serban G (Hrsg) *Psychopathology of Human Adaptation*. Springer US: Boston, MA, s.l., 137–146
- Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, Mintun MA, Barch DM, Epstein AA, Wilkins CH, Snyder AZ, Couture L, Schechtman K, McKinstry RC (2008) Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry* 165 (4):524–532

- Silverstein SM, Harms MP, Carter CS, Gold JM, Keane BP, MacDonald A, Ragland JD, Barch DM (2015) Cortical contributions to impaired contour integration in schizophrenia. *Neuropsychologia* 75:469–480
- Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17 (3):143–155
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31 (4):1487–1505
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, Luca M de, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J et al (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1:208-219
- Sprooten E, Pappmeyer M, Smyth AM, Vincenz D, Honold S, Conlon GA, Moorhead TWJ, Job D, Whalley HC, Hall J, McIntosh AM, Owens DCG et al (2013) Cortical thickness in first-episode schizophrenia patients and individuals at high familial risk: a cross-sectional comparison. *Schizophr Res* 151 (1-3):259–264
- Steffens DC, Taylor WD, Denny KL, Bergman SR, Wang L (2011) Structural integrity of the uncinate fasciculus and resting state functional connectivity of the ventral prefrontal cortex in late life depression. *PLoS ONE* 6 (7):e22697
- Stein F, Lemmer G, Schmitt S, Brosch K, Meller T, Nenadic I, Dannlowski U, Krug A, Kircher T (2020) T182. DIAGNOSIS INDEPENDENT SYNDROME RELATED GRAY MATTER VOLUME CHANGES IN A LARGE TRANSDIAGNOSTIC COHORT: RESULTS FROM THE FOR2107 STUDY. *Schizophr Bull* 46 (Supplement_1):S301-S301
- Stephens A, Feldman PJ (2001) Neighborhood problems as sources of chronic stress: development of a measure of neighborhood problems, and associations with socioeconomic status and health. *Ann Behav Med* 23 (3):177–185
- Streit F, Haddad L, Paul T, Frank J, Schäfer A, Nikitopoulos J, Akdeniz C, Lederbogen F, Treutlein J, Witt S, Meyer-Lindenberg A, Rietschel M et al (2014) A functional variant

- in the neuropeptide S receptor 1 gene moderates the influence of urban upbringing on stress processing in the amygdala. *Stress* 17 (4):352–361
- Stuhrmann A, Suslow T, Dannlowski U (2011) Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biol Mood Anxiety Disord* 1 (1):10
- Tadayonnejad R, Ajilore O (2014) Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 27 (1):5–12
- Tao Y, Yang J, Chai Y (2019) The Anatomy of Health-Supportive Neighborhoods: A Multilevel Analysis of Built Environment, Perceived Disorder, Social Interaction and Mental Health in Beijing. *Int J Environ Res Public Health* 17 (1):13
- Tohid H, Faizan M, Faizan U (2015) Alterations of the occipital lobe in schizophrenia. *Neurosciences (Riyadh)* 20 (3):213–224
- Torrey EF, Bowler A (1990) Geographical distribution of insanity in America: evidence for an urban factor. *Schizophr Bull* 16 (4):591–604
- Trepel M (2004) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG: München
- Tromp DPM, Grupe DW, Oathes DJ, McFarlin DR, Hernandez PJ, Kral TRA, Lee JE, Adams M, Alexander AL, Nitschke JB (2012) Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 69 (9):925–934
- Tucker DM, Luu P, Frishkoff G, Quiring J, Poulsen C (2003) Frontolimbic response to negative feedback in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 112 (4):667–678
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15 (1):273–289
- Usall J, Busquets E, Araya S, Ochoa S, Gost A (2000) Diferencias de género en la esquizofrenia. Una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr* 28 (3):178–185

- van Oort J, Kohn N, Vrijzen JN, Collard R, Duyser FA, Brolsma SCA, Fernández G, Schene AH, Tendolkar I, van Eijndhoven PF (2020) Absence of default mode downregulation in response to a mild psychological stressor marks stress-vulnerability across diverse psychiatric disorders. *Neuroimage Clin* 25:102176
- Veling W, Selten J-P, Veen N, Laan W, Blom JD, Hoek HW (2006) Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands: a four-year first-contact study. *Schizophr Res* 86 (1-3):189–193
- Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach JP, Selten J-P, Hoek HW (2008) Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 165 (1):66–73
- Ventimiglia I, Seedat S (2019) Current evidence on urbanicity and the impact of neighbourhoods on anxiety and stress-related disorders. *Curr Opin Psychiatry* 32 (3):248–253
- Villena-Gonzalez M, Wang H-T, Sormaz M, Mollo G, Margulies DS, Jefferies EA, Smallwood J (2018) Individual variation in the propensity for prospective thought is associated with functional integration between visual and retrosplenial cortex. *Cortex* 99:224–234
- Vlahov D, Galea S (2002) Urbanization, urbanicity, and health. *J Urban Health* 79 (4 Suppl 1):1-12
- Vogelbacher C, Möbius TWD, Sommer J, Schuster V, Dannlowski U, Kircher T, Döpfle A, Jansen A, Bopp MHA (2018) The Marburg-Münster Affective Disorders Cohort Study (MACS): A quality assurance protocol for MR neuroimaging data. *Neuroimage* 172:450–460
- Wang C, Wang Q, Li X, Zhang Y, Wei W, Deng W, Guo W, He L, Tang W, Chen T, Li T (2019) Rural birth/upbringing and childhood adversities are associated with psychotic experiences in university students in China. *Schizophr Res* 209:105–112
- Ward Thompson C, Aspinall P, Roe J, Robertson L, Miller D (2016) Mitigating Stress and Supporting Health in Deprived Urban Communities: The Importance of Green Space and the Social Environment. *Int J Environ Res Public Health* 13 (4):440

- Ward Thompson C, Roe J, Aspinall P, Mitchell R, Clow A, Miller D (2012) More green space is linked to less stress in deprived communities: Evidence from salivary cortisol patterns. *Landsc Urban Plan* 105 (3):221–229
- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR (2007) 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 130 (Pt 7):1777–1786
- Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. Hogrefe: Göttingen
- Witter M (2011) Entorhinal cortex. *Scholarpedia* 6 (10):4380
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 (1):16–25
- Yotter RA, Dahnke R, Thompson PM, Gaser C (2011a) Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp* 32 (7):1109–1124
- Yotter RA, Thompson PM, Gaser C (2011b) Algorithms to improve the reparameterization of spherical mappings of brain surface meshes. *J Neuroimaging* 21 (2):e134-47
- Yotter RA, Ziegler G, Thompson PM, Gaser C (2011c) Diffeometric Anatomical Registration on the Surface
- Young KS, Sandman CF, Craske MG (2019) Positive and Negative Emotion Regulation in Adolescence: Links to Anxiety and Depression. *Brain Sci* 9 (4):76
- Zammit S, Lewis G, Rasbash J, Dalman C, Gustafsson J-E, Allebeck P (2010) Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67 (9):914–922
- Zhang Z, Gu D, Hayward MD (2008) Early life influences on cognitive impairment among oldest old Chinese. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 63 (1):25-33

- Zhang Z, Zhang D, Wang Z, Li J, Lin Y, Chang S, Huang R, Liu M (2018) Intrinsic Neural Linkage between Primary Visual Area and Default Mode Network in Human Brain: Evidence from Visual Mental Imagery. *Neuroscience* 379:13–21
- Zhu D, Zhang T, Jiang X, Hu X, Chen H, Yang N, Lv J, Han J, Guo L, Liu T (2014) Fusing DTI and fMRI data: a survey of methods and applications. *Neuroimage* 102 Pt 1:184–191
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2013) Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci* 36 (5):275–284

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Adamkiewicz	Adarkwah	Bauer
Bartsch	Baum	Becker
Becker	Becker	Best
Bonaterra	Bösner	Brehm
Cetin	Czubayko	Decher
de Cruppé	Donner-Banzhoff	Duda
Eienbröker	Eming	Del Rey
Feuser	Fritz	Fuchs-Winkelmann
Geraedts	Gress	Grote
Haas	Halaszovich	Hertl
Hildebrandt	Homberg	Jerrentrup
Josephs	Kalder	Kann
Kanngießer	Kerwat	Kill
Kinscherf	Kirschbaum	Kircher
Kluge	Knake	Koehler
König	Kruse	Lill
Lohoff	Luesebrink	Mahnken
Maier	Maisner	Meißner
Michiel-Corsten	Milani	Moll
Müller	Neubauer	Nenadić
Neumüller	Nimsky	Nockher

Oberwinkler	Oliver	Opitz
Pagenstecher	Pankuweit	Peterlein
Pfützner	Plant	Portig
Pöttgen	Preisig-Müller	Reese
Renz	Richter	Riera-Knorrenschild
Roeßler	Rost	Ruchholtz
Schieffer	Schratt	Schütz
Sekundo	Sevinc	Sommer
Stahl	Steiniger	Stibane
Stuck	Tackenberg	Timmermann
Timmesfeld	Vogelmeier	Wagner
Weihe	Westermann	Wilhelm
Wissniowski	Worzfeld	Wrocklage
Wulf	Zavorotnyy	

7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen an der Anfertigung meiner Dissertation beteiligten Personen meinen Dank aussprechen.

Zuallererst möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern bedanken. Sie haben mir während der gesamten Zeit des Arbeitsprozesses den Rücken freigehalten und mich unterstützt. Ohne die Ermutigung durch meine Eltern hätte ich diese Arbeit wahrscheinlich nie begonnen und hätte viele wertvolle Erfahrungen für mein weiteres Leben verpasst.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Igor Nenadić bin ich zu großem Dank verpflichtet. Er stand mir zu jeder Phase der Promotion in freundlichem und respektvollen Umgang mit Rat und Fachwissen zur Seite. Von der Auswahl des Themas bis zur Vorbereitung der Disputation habe ich mich stets auf die Hilfe meines Doktorvaters verlassen können.

Ich danke auch meinem Korreferenten Prof. Dr. med. Lars Timmermann für das große Interesse an der Thematik meiner Dissertation, für die konstruktive Kritik und den Beitrag am Gelingen meines Promotionsvorhabens.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern der FOR2107. Insbesondere möchte ich hier die festangestellten Doktorandinnen und Doktoranden nennen, welche wertvolle Arbeit in vielen Bereichen leisten. Sowohl bei der Einarbeitung in das Tagesgeschäft der Datenerhebung als auch bei der Auswertung der Daten stand mir stets ein kompetenter Ansprechpartner zur Seite. Auch auf privater Ebene habe ich in der Forschergruppe großartige Menschen kennengelernt. Ich werde meine Zeit in der FOR2107 immer in guter Erinnerung behalten.